

¿Reinfección o reactivación en la tuberculosis pulmonar? Un reto diagnóstico

Reinfection or reactivation of pulmonary tuberculosis (PT)? A diagnostic challenge

Reinfecção ou reativação na tuberculose pulmonar? Um desafio diagnóstico

Mateo Zuluaga G¹

¹ Estudiante internado Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Correo electrónico: mateo.zuluagago@upb.edu.co

Recibido: 14 de enero de 2015. Aprobado: 10 de julio de 2015. Publicado: 30 de septiembre de 2015.

Zuluaga M. ¿Reinfección o reactivación en la tuberculosis pulmonar? Un reto diagnóstico. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 33(3): 425-428. DOI: 10.17533/udea.rfnsp.v33n3a12

Resumen

La recurrencia de la tuberculosis (TB) se convierte en un reto diagnóstico debido a que en muchos casos el sistema inmune puede estar alterado como es el caso de las inmunodeficiencias. Existe otro escenario en el cual una cepa distinta de la *Mycobacterium tuberculosis* puede llegar del exterior y causar nuevamente la enfermedad en el paciente, independiente de su estado inmune, siendo el caso más frecuente en pacientes inmunocompetentes. La relación de reinfección con el estado inmunosupresor del paciente tiene en cuenta el comportamiento de prevalencia e incidencia de

la enfermedad; en el caso del VIH a mayor prevalencia mayor es la incidencia de la tuberculosis, por lo cual se habla de coexistencia de la infección. El reto actual alerta a tener una mayor sospecha frente a ciertos casos que merezcan estudiarse de manera profunda a través de otras técnicas, buscando si se trata de una reactivación o de una reinfección, teniendo en cuenta el impacto clínico, social y económico que esto genera. ----- *Palabras clave:* tuberculosis, biología molecular, multidrogoresistencia

Abstract

The recurrence of tuberculosis (TB) has become a diagnostic challenge because, in many instances, the immune system may be altered. Such is the case of immunodeficiencies. There is another scenario in which a different strain of *Mycobacterium tuberculosis* may come from the outside and cause the disease again in the patient, regardless of their immune status. This happens most frequently to immunocompetent patients. The ratio of reinfection with the immunosuppressive condition of the patient takes into account the prevalence and incidence behavior of the disease. In the case of HIV, the higher the

prevalence, the higher the incidence of tuberculosis, which means there is infection coexistence. The current challenge indicates that there must be greater suspicion in certain cases deserving further study through additional techniques. Additionally, studies should search for reactivation or reinfection and take into account the clinical, social and economic impact that this generates.

----- *Keywords:* tuberculosis, molecular biology, multi-drug resistance

Resumo

A recorrência da tuberculose (TB) torna-se um desafio diagnóstico, pois em muitos casos o sistema imune pode estar alterado como no caso das imunodeficiências. Existe outro cenário no qual uma cepa diferente da *Mycobacterium tuberculosis* pode chegar do exterior e causar novamente a doença no paciente, independente do seu estado imune, sendo o caso mais frequente em pacientes imunocompetentes. A relação de reinfeção com o estado imunossupressor do paciente leva em consideração o comportamento de prevalência e incidência da doença; no caso do HIV quanto

maior for prevalência maior será a incidência da tuberculose, por isto fala-se de coexistência da infecção. O desafio atual alerta a se ter uma maior suspeita diante de certos casos que mereçam ser estudados de maneira profunda através de outras técnicas, procurando encontrar se se trata de uma reativação ou de uma reinfeção, considerando o impacto clínico, social e econômico gerado.

-----Palavras-chave: tuberculose, biologia molecular, multidroga-resistência

Introducción

La recurrencia de la tuberculosis (TB) se convierte en un reto diagnóstico debido a que en muchos casos el sistema inmune puede estar alterado como es el caso de las inmunodeficiencias. Entre ellas se encuentra la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la cual genera en el hospedero un estado de inmunodepresión o inmunosupresión traducido en que el sistema inmune no es capaz de responder adecuadamente, por lo cual si hay alguna infección latente puede reactivarse [1]. Existe otro escenario en el cual una cepa distinta de la *Mycobacterium Tuberculosis* puede llegar del exterior y causar nuevamente la enfermedad en el paciente independiente de su estado inmune, siendo el caso más frecuente en pacientes inmunocompetentes. Algunas cifras indican que la tuberculosis recurre entre el 2-7% de pacientes con cepas susceptibles tratadas con la terapia DOTS (*Directly Observed Therapy: Short-course*) [2, 3]. Del total de 6,2 millones de casos de tuberculosis reportados en 2011, el 5% correspondían a recurrencias [4].

Dilema entre reinfección o reactivación

La relación de reinfección con el estado inmunosupresor del paciente tiene en cuenta el comportamiento de prevalencia e incidencia de la enfermedad, en el caso del VIH a mayor prevalencia mayor es la incidencia de la tuberculosis, por lo cual se habla de coexistencia de la infección. Un estudio realizado por la Universidad de Stellenbosch en Suráfrica, incluyó una cohorte de mineros diagnosticados con tuberculosis que presentaban cultivo de esputo negativo al final del tratamiento, ellos fueron seguidos en el tiempo para evaluar recurrencia y clasificar esta última como reinfección o reactivación a través de estudios de genotipificación (secuencia de inserción IS 6110), en la que se encontró que los empleados con diagnóstico de VIH y particularmente quienes estaban más inmunosuprimidos, tenían mayor riesgo de recurrencia

de TB [5], apoyando las hipótesis que se conocen hasta ahora. Dicha técnica de genotipificación está basada en polimorfismos de fragmentos de restricción (RFLP) generado por variaciones en el número de copias y posición cromosómica de secuencias de inserción entre los aislamientos de cepas de *M. tuberculosis*. Cuando se encuentra un grupo de personas infectadas con cepas que tienen el mismo patrón de RFLP significa que se han infectado entre ellos mismos. La diversidad del RFLP contribuye a la identificación de una reactivación endógena o una infección reciente. Dicha prueba puede ser riesgosa al momento de la interpretación debido a posibles contaminaciones cruzadas en el laboratorio o a una población incluida en estudios previos que respaldan su utilización diferente a la analizada. Por esta razón para la interpretación se debe tener en cuenta la información del paciente y los vínculos epidemiológicos posibles que tuvo con otros [6, 7].

Las hipótesis que mencionan la activación de la tuberculosis defienden que se trata de un proceso de reinfección endógena constante que permite que el bacilo persista en el hospedero por mucho tiempo. Se debe tener en cuenta nuevamente el estado de inmunidad del paciente, pues la infección se controla con alta efectividad en el 90% de los casos. Ante la presencia de cualquier pequeña cantidad de bacilo que sea identificado por el sistema inmune, se genera una respuesta inflamatoria que evita el crecimiento y diseminación de la bacteria [8].

Stead, en la década del sesenta, estudió el proceso de reactivación endógena de la tuberculosis pulmonar, a partir de tres reportes que investigó [9, 10]. El primero de ellos pertenecía a Heimbeck acerca de la incidencia de tuberculosis activa en estudiantes de enfermería (80% de tasa de conversión de tuberculina [TCT] en el primer año de exposición en el hospital) y un grupo de mujeres jóvenes de Oslo, Noruega (una TCT de 5.5%/año) [7, 11]. El segundo estudio comparaba la incidencia de estudiantes de enfermería y medicina (TCT 57%/año)

con un grupo de empleados de oficina (TCT 26%/año) [7, 12]. El tercero correspondía a Madsen y colaboradores que comparaba estudiantes masculinos de medicina (TCT 26%/año) con estudiantes de una escuela técnica en Dinamarca (TCT 10%/año) [7, 13]. Comparando los grupos de exposición con los altamente expuestos con los poco expuestos, encontró una diferencia en la tasa de incidencia de tuberculosis (7,6 por 1000 personas/año en altamente expuestos vs 4.3 por 1000 personas/año en los pocos expuestos, $p = 0,04$). Esta información fue clave para que tiempo después hablara de la patogénesis de la tuberculosis, sustentando que había un episodio inicial de infección primaria, y posteriormente quien tenía una tuberculosis activa se debía a la reactivación del bacilo que había adquirido previamente [14]. Asimismo concluyó que, a mayor exposición, el riesgo sería mayor de desarrollar la enfermedad.

Estudios moleculares

A través de las técnicas moleculares, se ha podido identificar en varios estudios si la infección es endógena o exógena. Van Rie y otros, reportaron un estudio con una población de pacientes en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) a los cuales se les realizó estudios de genotipificación de cepas de *M. tuberculosis* (IS6110 por RFLP) en una región con alta incidencia de tuberculosis (225 casos/100.000 habitantes). Se encontró que el 75% de las recurrencias eran debidas a formas exógenas, debiéndose a una cepa nueva del bacilo. Esto apoya la hipótesis que defiende que la reinfección exógena es directamente proporcional a la incidencia en la región de TB [15–17].

Son muchos los beneficios que presentan las herramientas moleculares aplicadas al contexto global en el cual habitamos con la enfermedad, debido a que entre inmunocompetente e inmunocomprometidos ha permitido determinar la ocurrencia de reactivación o reinfección exógena, asimismo, es la base para futuros estudios que buscan evaluar el comportamiento de la transmisión activa en comunidades y tasas de incidencia a las cuales este fenómeno ocurre en varios episodios epidemiológicos (de acuerdo con la variabilidad y presentación de la transmisión en la región) [7, 18].

En otras condiciones de la infección pueden aparecer cepas simultáneas en un paciente infectado, apoyando la idea de la reinfección reciente o en algunos casos reactivación simultánea. Warren y colaboradores mencionan que esta situación no es un evento extraño sobre todo en áreas donde la prevalencia de tuberculosis sigue siendo alta [7, 19–22].

Una pregunta que surge al hablar de recurrencia trata de buscar explicación al porqué de quienes estuvieron previamente infectados con *M. tuberculosis* tienen

inmunidad protectora contra una reinfección exógena. En algunos de los casos la inmunidad que se genera frente a la tuberculosis es incompleta, hecho del que surgen estudios que plantean una vacuna que estimule la inmunidad de una mejor forma [23], o también buscando que la tuberculosis latente sea tratada independiente de quien se trate (representando mayores costos en los programas de inversión para el control de la enfermedad y en muchos casos cabe la duda que pasaría con el riesgo de desarrollar la enfermedad en estas personas y si el control se daría para todos), asimismo pone en tela de juicio el cumplimiento de la eficacia de los programas contra la tuberculosis, puesto que cuando hay alta tasa de fracaso en el tratamiento se debe tener en cuenta la causa, si se trata del programa o de una alta tasa de reinfección en la región [7].

Conclusiones

Aunque son muchas las hipótesis, es imprescindible investigar acerca del impacto que proporcionaría la identificación de cepas correspondientes a reinfecciones o reactivaciones, debido a que está relacionado con el tema de la farmacoresistencia en muchos casos, de tal modo que proporcione nuevas medidas de prevención y tratamiento oportuno, adecuado y dirigido frente a una cepa específica, conforme a que los planes mundiales en contra de la tuberculosis promulgan que desde los profesionales de la salud se respondan interrogantes para el beneficio de los pacientes y prevención continua de la enfermedad [24]. El impacto económico, científico y social sería muy grande al identificar las cepas dependiendo del estado inmune de la persona, teniendo en cuenta que en muchos casos por la inmunosupresión como en el VIH puede ser una coinfección y no se conoce qué tipo de bacilo se está tratando o si es una bacteria que se reactivó o una nueva reinfección. Toda esta información permitirá que en regiones donde la carga bacilífera es alta, se tengan controles por medios de laboratorio al identificar por técnicas de genotipificación y así, posteriormente, generar planes de ataque destinados a la cura del paciente [25, 26]. El reto es tener una mayor sospecha frente a ciertos casos que merezcan estudiarse de manera profunda a través de otras técnicas, buscando si se trata de una reactivación o una reinfección, sustentado en las hipótesis mencionadas y en el impacto clínico, social y económico que esto genera.

Agradecimientos

Al Dr. Jaime Robledo Restrepo, jefe de la unidad de bacteriología y micobacterias de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), por su asesoría y revisión.

Referencias

- 1 Millet JP, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miró JM, Caylà JA. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS one*. 2013; 8(6): e64898.
- 2 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004; 170 (12): 1360-1366.
- 3 Dobler C, Marks G. Recurrence of tuberculosis at a Sydney chest clinic between 1994 and 2006: reactivation or reinfection? *Medical Journal of*. 2008; 188(3): 2006-2008.
- 4 Bryant JM, Harris SR, Parkhill J, Dawson R, Diacon AH, Van Helden P, et al. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. Bryant et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2013; 1 (10): 786-792.
- 5 Charalambous S, Grant AD, Moloi V, Warren R, Day JH, Van Helden P, et al. Contribution of reinfection to recurrent tuberculosis in South African gold miners. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2008; 12 (8): 942-948.
- 6 Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med*. 2001; 249: 1-26.
- 7 Chiang C-Y, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*. 2005; 5 (10): 629-636.
- 8 Cardona P-J. Revisiting the natural history of tuberculosis. The inclusion of constant reinfection, host tolerance, and damage-response frameworks leads to a better understanding of latent infection and its evolution towards active disease. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2010; 58 (1): 7-14.
- 9 Stead WW. The pathogenesis of pulmonary tuberculosis among older persons. *Am Rev Respir Dis*. 1965; 91: 811-822.
- 10 Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am Rev Respir Dis*. 1967; 95: 729-45.
- 11 Heimbeck J. Incidence of tuberculosis in young adult women with special reference to employment. *Brit J Tuberc*. 1938; (32): 154.
- 12 Daniels M, Ridehalgh F, Springet VH, Hall IM. Tuberculosis in young adults: report on the Prophit tuberculosis survey 1935,1944. London: Lewis HK. 1948.
- 13 Madsen T, Holm J, Jensen KA. Studies on the epidemiology of tuberculosis in Denmark. *Acta Tuberc Scand*. 1942.
- 14 Stead WW. Pathogenesis of the sporadic case of tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 1967; 277: 1008-1012.
- 15 Van N. Exogenous Reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *The New England journal of medicine*. 1999; 341: 1174-1179.
- 16 Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiology and infection*. 1997; 119 (2): 183-201.
- 17 Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *Clinical microbiology reviews*. 2006; 19 (4): 658-685.
- 18 Lambert M-L, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *The Lancet infectious diseases*. 2003; 3 (5): 282-287.
- 19 Warren RM, Victor TC, Streicher EM, et al. Patients with active tuberculosis often have different strain the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 610-4.
- 20 Behr MA. Tuberculosis due to multiple strains. A concern for the patient? A concern for tuberculosis control? *Clin Infect Dis*. 2001; 33: E42-E47.
- 21 Chaves F, Dronda F, Alonso-Sanz M, Noriega AR. Evidence of exogenous reinfection and mixed infection with more than one strain of *Mycobacterium tuberculosis* among Spanish HIV-infected inmates. *AIDS (London, England)*. 1999; 13: 615-20.
- 22 Richardson M, Carroll NM, Engelke E, et al. Multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains in early cultures from patients in a high-incidence community setting. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 2750-2754.
- 23 Fine PE. BCG: the challenge continues. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33: 243-245.
- 24 Small PM, Shafer RW, Hopewell PC et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *The New England journal of medicine*. 1993; 328: 1137-1144.
- 25 Barnes PF, El-Haji, Preston-Martin S et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996; 275: 305-307.
- 26 Genewein A, Telenti A, Bernasconi C, et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet*. 1993; 342: 841-844.