

# Diagnóstico y tratamiento de tuberculosis latente en pacientes que van a iniciar terapia biológica

JOVANI V<sup>1</sup>, BARRENENGOA J<sup>2</sup>, GARCÍA-RODENAS M<sup>3</sup>, GARCÍA-SEVILA R<sup>3</sup>, GONZÁLEZ-MARCADO D<sup>3</sup>, MARCO FM<sup>4</sup>, REUS S<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante

<sup>3</sup>Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante

<sup>4</sup>Sección de Inmunología. Hospital General Universitario de Alicante

<sup>5</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante

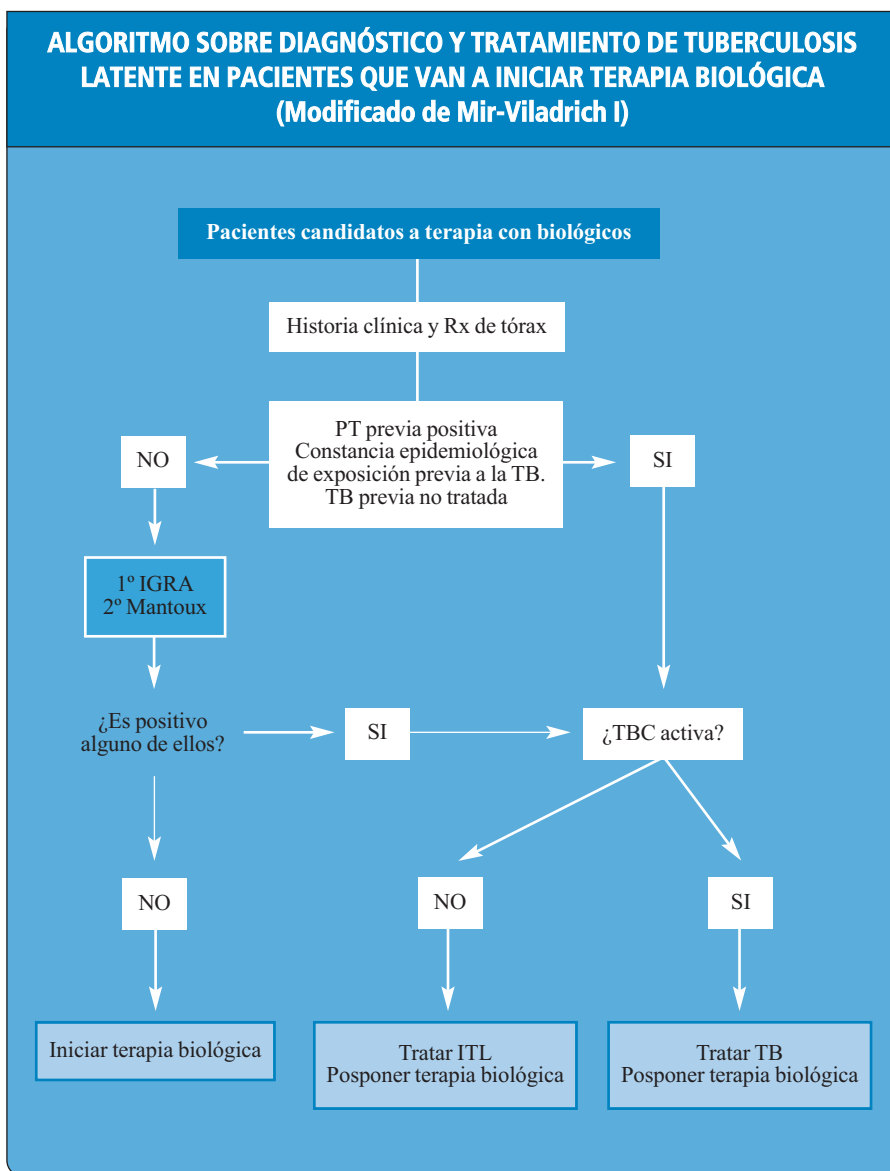
Correspondencia: Dra. Vega Jovani Casano - Servicio de Reumatología - Hospital General Universitario de Alicante - C/Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

**El contenido de este algoritmo no supone un posicionamiento oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología, sino la opinión particular de los autores.**

Los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  se aprobaron para su utilización en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn en el año 1988. Posteriormente se aumentó el número de indicaciones para diversas enfermedades y estos fármacos han demostrado ampliamente su eficacia. Desde el inicio de esta terapia se detectó un aumento de la incidencia de tuberculosis en estos pacientes, especialmente en los tratados con los anticuerpos monoclonales. Por este motivo se introdujo el despistaje de tuberculosis latente y esto redujo el riesgo de reactivación. El despistaje se ha ido realizando desde entonces para los diversos fármacos biológicos que han seguido comercializándose.

El ser humano sirve como reservorio para el *Mycobacterium tuberculosis*. En la mayoría de personas la infección es controlada por las defensas del huésped y la infección permanece en estado latente aunque puede convertirse en activa.

Entre los grupos de pacientes con mayor riesgo de reactivación de tuberculosis latente a tuberculosis activa están los pacientes tratados con terapia biológica para diversas enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente. La Tabla 1 muestra las enfermedades susceptibles de recibir terapia biológica y la Tabla 2 los fármacos biológicos utilizados para dichas enfermedades en la fecha actual.



El diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente es fundamental para evitar el desarrollo de tuberculosis en estos pacientes y para evitar un problema de salud pública.

Los pacientes candidatos a tratamiento biológico deben ser estudiados para detectar una posible infección tuberculosa latente por el alto riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa.

A pesar de la prueba clásica de la tuberculina (PT) y de los nuevos test diagnósticos con técnicas IGRA (interferon-gamma release assay), no hay un “gold standard” para el diagnóstico de tuberculosis latente.

El diagnóstico de tuberculosis latente varía entre los países. En España se publicó un documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico en 2016 y actualmente se recomienda en estos pacientes realizar simultáneamente la prueba de la tuberculina y una técnica IGRA (técnica diagnóstica basada en la liberación de interferón gamma) para evitar falsos positivos de la PT en los vacunados con BCG y falsos negativos de la PT en los inmunodeprimidos. Si una de las dos pruebas es positiva estaría indicado el tratamiento de la tuberculosis latente. De esta manera se aumenta la sensibilidad diagnóstica del cribado, al menos hasta que se haya consolidado la evidencia de la utilidad de realizar únicamente las técnicas IGRA en esta población.

Actualmente, no se recomienda la repetición de la PT (efecto booster) ya que las pruebas IGRA son más específicas (Tabla 3).

Es recomendable realizar la extracción de sangre para las pruebas IGRA antes de la PT por el efecto booster detectado en estas, o bien hacerlo los primeros días tras la realización de la primera prueba (por ejemplo, en el momento de la lectura).

Si el paciente ha recibido un tratamiento adecuado de infección tuberculosa latente o activa no es necesario hacer profilaxis ni nuevo cribaje.

Por tanto, ante un paciente candidato a terapia biológica (Tabla 2) se debe descartar la tuberculosis latente. Para ello está indicado:

TABLA 1			
PATOLOGÍA SUSCEPTIBLE DE RECIBIR TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS			
Dermatología	Digestivo	Reumatología	Oftalmología
Psoriasis	Enfermedad de Crohn	Artritis reumatoide	Uveítis no infecciosas
Hidradenitis supurativa	Colitis ulcerosa	Espondiloartritis	
		Artritis idiopática juvenil	
		Artritis psoriásica	
		Lupus eritematoso sistémico	

TABLA 2	
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	
Mecanismo de acción	Principio activo
Anti-TNF	Infliximab Etanercept Adalimumab Certolizumab Golimumab
Anti-CD20	Rituximab
Anti-IL6	Tocilizumab
Anti-CTLA4	Abatacept
Anti-IL1	Anakinra
Anti-IL17A	Secukinumab
Anti-IL12/23	Ustekinumab
Anti-BAFF	Belimumab
Anti-integrina $\alpha 4 \beta 7$	Vedolizumab
Inhibidores de la JAK (quinasa janus)	Baricitinib Tofacitinib

TABLA 3			
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBA TUBERCULINA (PT) eIGRAS (QFT-GIT y T-SPOT.TB)			
	PT	QFT-GIT	T-SPOT. TB
<b>Sensibilidad</b>	80%	80%	90%
<b>Especificidad</b>	Vacunado BCG 60% No vacunado BCG 95%	>95%	>95%

- Valorar los antecedentes de tuberculosis del paciente y/o si ha tenido contacto con algún paciente con tuberculosis activa.

- Realizar radiografía o TAC de tórax para descartar lesiones tuberculosas.  
- Realizar las pruebas IGRA y la prueba de la tuberculina.

Si el paciente presenta antecedente epidemiológico de exposición previa a tuberculosis, o es positivo a la PT o a la técnica IGRA, o presenta lesión radiológica sugerente de tuberculosis habrá que descartar tuberculosis activa. Si esta se descarta, se tratará la tuberculosis latente antes del inicio de la terapia biológica.

Para el tratamiento de la tuberculosis latente hay diversas pautas que han demostrado eficacia:

- Rifampicina diaria durante 4 meses.
- Isoniacida diaria durante 9 meses.
- Rifampicina más isoniacida diaria durante tres meses.
- Isoniacida y rifapentina semanal.

El régimen elegido dependerá de la adherencia, los posibles efectos secundarios y de las preferencias del paciente, médico y los programas de salud pública.

Se recomienda retrasar el inicio de la terapia biológica hasta que el paciente complete cuatro semanas de tratamiento.

No es necesario repetir cribado de tuberculosis durante la terapia biológica

excepto si el paciente presenta datos clínicos sugerentes o exposición epidemiológica a la tuberculosis.

Si el paciente presenta tuberculosis activa, se aconseja no iniciar la terapia biológica hasta que complete el tratamiento tuberculostático. El riesgo de recaída de los pacientes que han completado de forma correcta el tratamiento de la enfermedad tuberculosa no parece ser mayor tras el inicio de la terapia biológica.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mir Viladrich I, Dauden Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Sanso D, Sánchez Martínez P, et al. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Arch Bronconeumol. 2016; 52:36-45.
- 2.- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infectious Dis. 2017,64, e1-e33.

- 3.- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Reumatol Clin. 2011;13:284-298.

- 4.- Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and serviceorganisation. Nice NG33, January 2016.

- 5.- Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2010.

- 6.- Menzies D. Diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in HIV-uninfected adults. UpToDate 2018.

- 7.- Menzies D. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection. UpToDate 2018.

- 8.- Horsburgh CR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected non-pregnant adults. UpToDate 2018.

- 9.- Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. Ann Pediatr. (Barc) 2017, S1695-4033(17)30225-4.

- 10.- Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010. MMWR June 25, 2010/Vol. 59/No. RR-5.