

Conversión de tuberculina en pacientes reumatológicos durante terapia biológica. Infección reciente o tuberculosis latente oculta

Tuberculin skin test conversion in rheumatologic patients during biological therapy. Recent infection or occult latent tuberculosis

JAVIER IVÁN LASSO APRÁEZ, MD.

Estudios previos han demostrado que pese a una apropiada exploración inicial para infección por *Mycobacterium tuberculosis*, algunos pacientes pueden desarrollar tuberculosis activa durante el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Esto puede obedecer a nueva exposición a *Mycobacterium tuberculosis* durante la terapia o a reactivación de una infección por este microorganismo no diagnosticada por un falso negativo de la tuberculina (PPD) (1-4).

Se ha estimado que el riesgo de tuberculosis en pacientes con enfermedad reumatológica que reciben terapia biológica es de 0,2 a 4%. Seong y colaboradores, demostraron que el riesgo de tuberculosis en una cohorte de pacientes coreanos con artritis reumatoidea, es 8,9 y 30,1 veces más alto si reciben tratamiento con anti FNT- α (5-8).

Respecto al uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad reumatológica, hoy se recomienda repetir la tamización para infección por *Mycobacterium tuberculosis* con

tuberculina (PPD) o IGRA (del inglés *interferon-gamma release assay*) cuando la exploración inicial es negativa (nivel de evidencia C). El *American College of Rheumatology* recomienda repetir la tamización cada año (9, 10).

De otro lado, algunos estudios longitudinales han examinado el rendimiento de repetir la tamización en pacientes en tratamiento con anti FNT- α , y han observado que la tasa de conversión varía de 0 a 37% para PPD, de 4 a 12% para Quantiferon Gold (QFT-G), de 0 a 12% para Quantiferon-TB Gold In-Tube test (QTF-GIT) y de 0 a 10,5% para T-SPOT TB (11).

El trabajo descriptivo de Muñoz y colaboradores, publicado en este número, encontró que 23,5% (n=12) de 51 pacientes de una cohorte histórica con enfermedad reumatológica, tuvo conversión de la PPD durante la terapia biológica con anti-FNT- α . Todos los pacientes fueron investigados para tuberculosis latente, con PPD en dos pasos y para tuberculosis antes del inicio de la terapia. Los controles

Internista neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Javier Lasso, correo electrónico: lassoapraz@gmail.com
Recibido: 14/05/14. Aceptado: 10/06/14.

con PPD se hicieron al menos seis meses después del inicio del tratamiento. Los resultados de este trabajo se acercan a los publicados por otros autores como Hatzara, Park y Cagatay (11-13) quienes encontraron tasas de conversión de PPD del 32,6, 29 y 30%, respectivamente.

A pesar de su baja sensibilidad y tasa de falsos negativos reportada del 25%, la PPD continúa siendo el examen indicado para la investigación de la tuberculosis latente. Esta tasa de falsos negativos puede ser secundaria a factores relacionados con la persona, como anergia (infecciones, falla renal crónica, desnutrición, cáncer, corticoides, edad y estrés) y factores relacionados con la tuberculina, el método de administración y la interpretación (14).

El estudio de Ponce de León (15) mostró que los pacientes con artritis reumatoide tienen anergia a las pruebas de hipersensibilidad retardada (PHSR) a causa de la enfermedad activa o del tratamiento inmunosupresor. En el trabajo presentado en este número, el 82,35% (n=42) de los pacientes, tenían diagnóstico de artritis reumatoidea, lo cual plantea la probabilidad de anergia y tuberculosis latente no identificada inicialmente por la PPD.

También se ha postulado que el tratamiento biológico con anti-FNT- α puede mejorar el estado anérgico de la enfermedad inflamatoria autoinmune, suceso que explicaría la conversión de PPD durante el seguimiento, sin que pueda dejar de considerarse el hecho de una reciente infección por *Mycobacterium tuberculosis* (12).

Los resultados de este estudio hacen pensar que la PPD, como examen de tamización para tuberculosis latente, es poco seguro para excluir infección por *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes con enfermedad reumatológica que recibirán terapia biológica con anti FNT- α . Así, desde este punto de vista, considerado también por los autores del trabajo, se plantea la necesidad de reevaluar el método de tamización para tuberculosis latente.

El estudio de Hatzara (11) fue el primero en examinar la tasa de conversión con PPD y dos IGRA, demostrando que al menos uno de los exámenes

convirtió durante un año de seguimiento en terapia biológica. La conversión de PPD fue del 13%, T-SPOT.TB del 10% y QTF-GIT del 7%. La tasa de conversión puede estar alrededor del 30% si se opta por una estrategia de tamización dual (PPD e IGRA) o triple (PPD y dos IGRA).

Con base en los riesgos asociados con la falsa exclusión de tuberculosis latente en pacientes reumatológicos que recibirán anti FNT- α , la adopción de un modelo de tamización dual puede ser una propuesta a considerar. Infortunadamente, los costos de esta implementación serían una limitante en nuestro medio.

El trabajo de Muñoz y colaboradores utilizó un modelo de tamización y retamización sin IGRA, que arrojó resultados inquietantes. Su propuesta constituye un punto de partida para la elaboración de protocolos de investigación cuyos resultados podrán ayudar a considerar la recomendación del *American College of Rheumatology* acerca de un modelo dual de tamización. Les invitamos a leer este interesante trabajo.

Bibliografía

1. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med.* 2007;147:699.
2. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1075.
3. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, Beutler A, Doyle MK, Hsu B. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritis treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in Phase III clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:309.
4. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF alpha inhibitors: the utility of IFN gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:231.
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098.
6. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:683.
7. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007;34:706.

8. Gomez-ReinoJJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor Inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122.
9. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 2).
10. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625.
11. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G. Frequent conversion of tuberculosis screening test during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2014;0:1.
12. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferón release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheum*. 2009;10:1.
13. Cagatay T, Kilicaslan Z, Cagatay P, Mertsoylu M, Gulbaran Z, Yildiz R. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int*. 2011;9:147.
14. American Thoracic Society. Diagnosis Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376.
15. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1360.