

Ver comentario editorial en página 137

## DetECCIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN PACIENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL: NUEVOS MÉTODOS

R. Palomar<sup>1</sup>, M. Arias Guillén<sup>2</sup>, C. Robledo<sup>1</sup>, R. Agüero<sup>3</sup>, J. Agüero<sup>4</sup>, C. Rodríguez<sup>5</sup>, L. Molinos<sup>2</sup>, E. Rodrigo<sup>1</sup>, F. Ortega<sup>5</sup>, M. Arias<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. ISCIII (REDINREN 06/16). Fundación Marqués de Valdecilla-IFIMAV. Santander

<sup>2</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario Central de Asturias-INS. Oviedo

<sup>3</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>4</sup> Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Nefrología 2011;31(2):169-73

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10765

### RESUMEN

**Introducción:** El riesgo de tuberculosis (TB) está aumentado en pacientes con insuficiencia renal crónica y en diálisis. La prueba de la tuberculina (PT) es el test de cribado clásico en estos pacientes, a pesar de su baja sensibilidad. En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos que se basan en la producción de interferón gamma tras la estimulación con antígenos de *M. tuberculosis*. El objetivo de este estudio fue evaluar si el Quantiferon® TB-gold In Tube (QFT-GIT) puede contribuir en el diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes en diálisis peritoneal (DP). **Pacientes y métodos:** Se incluyeron 54 pacientes en DP. Se valoró la posibilidad de infección tuberculosa latente mediante el QFT-GIT, la PT y la valoración clinicoradiológica por parte de un neumólogo experto. Se estudiaron las concordancias entre los tests. **Resultados:** La prevalencia de un resultado positivo para el test de la tuberculina fue del 29,6% para el primer test y del 31,5% para el segundo (valorando el efecto booster). Una radiografía de tórax positiva aumentaba la detección de infección tuberculosa latente hasta un 42,6% y la del neumólogo hasta un 44,4%. El nivel de correlación entre el QFT-GIT y la PT fue moderado ( $\kappa = 0,36$ ;  $p = 0,006$ ), al igual que entre la PT y la valoración del neumólogo ( $\kappa = 0,257$ ,  $p = 0,06$ ). **Conclusiones:** El QFT-GIT aporta algunas ventajas en el diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes con insuficiencia renal crónica en DP, y puede complementar a la prueba de la tuberculina.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal crónica. Diálisis peritoneal. QuantiferonTB-gold In Tube. Prueba de la Tuberculina. Tuberculosis.

**Correspondencia:** Rosa Palomar Fontanet

Servicio de Nefrología. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. ISCIII (REDINREN 06/16). Fundación Marqués de Valdecilla-IFIMAV. Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. nefpfm@humv.es

### Detection of latent tuberculosis infection in peritoneal dialysis patients: new methods

#### ABSTRACT

**Objective:** The risk for tuberculosis (TB) is increased in patients with chronic renal failure and dialysis. Tuberculin skin test (TST) is the classical diagnostic method for screening despite its low sensitivity. New methods based on interferon-gamma have been developed. The aim of this study was to evaluate if Quantiferon® TB-gold In Tube (QFT-GIT) could be useful in the diagnosis of TB infection in patients on peritoneal dialysis (PD). **Patients and methods:** Fifty-four patients on PD were included in the study. They were evaluated for latent tuberculosis with QFT-GIT, TST and an assessment by an expert pulmonologist using patient's medical history and x-rays. Agreement between test results was determined. **Results:** The prevalence of a positive TST was 29.6% for the first test and 31.5% for the second (booster effect). A positive chest x-ray increased the rate of detection of patients with latent TB infection up to 42.6% and the expert physician's evaluation to 44.4%. The correlation between QFT-GIT and TST was fair ( $\kappa = 0.36$ ;  $P = 0.006$ ), as it was between TST and expert physician's evaluation ( $\kappa = 0.257$ ;  $P = 0.06$ ). **Conclusions:** According to our experience QFT-GIT represents an important advantage in the diagnosis of latent TB infection in chronic renal failure patients on PD. It may complement but not replace TST.

**Keywords:** Chronic renal failure. Peritoneal dialysis. QuantiferonTB-gold In Tube. Tuberculin Skin Test. Tuberculosis.

#### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de tuberculosis (TB) en España varía dependiendo de las regiones. Durante la última década la incidencia de enfermedad tuberculosa ha descendido en

nuestro país; sin embargo, es importante saber que, incluso en áreas con baja prevalencia, la incidencia de TB en pacientes inmunocomprometidos es una causa importante de morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>.

Se sabe que la uremia se asocia con numerosas alteraciones del sistema inmune, la mayoría relacionadas con la alteración de la inmunidad celular<sup>2</sup>. La infección tuberculosa latente se caracteriza por una fuerte respuesta inmune de tipo celular en ausencia de micobacterias detectables. Ya que esta infección está controlada por la respuesta inmune celular, una alteración de la misma puede llevar a la reactivación de la infección tuberculosa latente<sup>1</sup>. En la actualidad la sensibilidad cutánea al antígeno de la tuberculina (PT) es el método utilizado para detectar infección tuberculosa latente. La respuesta a este antígeno depende de la carga de infección y el estado de inmunidad celular individual, tiene baja sensibilidad y especificidad. Además, en los pacientes urémicos hay una disminución de la respuesta inmune retardada a los tests cutáneos<sup>3</sup> y del funcionamiento de los macrófagos<sup>2</sup>, que pueden provocar anergia cutánea y alterar la respuesta al test de la tuberculina. Por esta razón, la PT no se realiza de forma rutinaria en los pacientes en diálisis.

Al no existir una prueba *gold standard* para el diagnóstico de la TB, algunos grupos han estudiado los tests que utilizan los Interferon Gamma Release Assays (IGRA) comparándolos con la PT, para clarificar su sensibilidad y especificidad en diferentes subconjuntos de población<sup>1,4,6</sup>. Las diferentes normativas en lo que se refiere al uso de los IGRA dependen de cada país; así, por ejemplo, el CDC (Center for Diseases Control) en EE.UU. recomienda sustituir la PT por los IGRA en todos los casos; por el contrario, en el Reino Unido, el National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) recomienda el uso de los IGRA en combinación con la PT sólo en aquellos casos en los que la tuberculina haya sido positiva. Otros países como Francia o Canadá han adoptado dichas recomendaciones. Sin embargo, están basadas en estudios de coste-efectividad, comparando PT con uno de los IGRA (QFT-GIT o T-SPOT.TB) disponibles en el mercado. En un estudio publicado recientemente, Pooran, et al.<sup>7</sup> comparan los dos tipos de IGRA, llegando a la conclusión de que usar la estrategia PT/IGRA de forma conjunta es más económico que emplear T-SPOT.TB o QFT-GIT o PT de forma aislada para el estudio de contactos, mientras que T-SPOT.TB y QFT-GIT aisladamente previenen más casos de TB activa, pero no superan al menor coste de la utilización conjunta PT/IGRA. Sin embargo, estas conclusiones dependen en gran medida de la población estudiada.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar el QFT-GIT con el test de la tuberculina como método de cribado para la detección de infección tuberculosa latente en pacientes en DP.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyeron en el estudio los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de DP de los Hospitales Marqués de Valdecilla en Santander y Central de Asturias, en Oviedo, que no presentaran signos ni síntomas de enfermedad tuberculosa activa o extrapulmonar (entre diciembre de 2007 y julio de 2008) y que aceptaron participar en el estudio.

Se realizaron la prueba de la tuberculina y el test de QFT-GIT a todos los pacientes incluidos. Se consideraron como pacientes de alto riesgo para la infección tuberculosa latente aquellos que vivían en áreas endémicas para TB, que refirieron haber estado en contacto con afectados de TB o con antecedentes de enfermedad tuberculosa y aquellos que tenían una radiografía de tórax compatible con una TB previa.

### Test de la tuberculina

El test de la tuberculina fue realizado por personal de enfermería especializado en TB. A todos los pacientes se les administró 2UI PPD Rt-23, en la región volar del antebrazo. Los resultados fueron evaluados 72 horas después de acuerdo con las normas establecidas. El test se consideró positivo con una induración  $\geq 5$  mm. Para los pacientes que se habían vacunado previamente con BCG, la prueba de la tuberculina se consideró positiva con induración  $\geq 10$  mm (excepto en aquellos casos con contacto previo con infección tuberculosa, radiografía de tórax sugestiva, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o silicosis reconocida). A los pacientes que no presentaron induración en el primer test se les repitió el test a los 10 días para descartar un posible efecto *booster*.

### Quantiferon®-TB Gold In Tube

El test de QFT-GIT (Cellestis, Carnegie, Victoria, Australia) se realizó según las instrucciones del fabricante. Las muestras de sangre se obtuvieron previamente a la realización de la PT y se procesaron de 6 a 8 h después de la extracción. La sangre se introdujo en 3 tubos diferentes, uno de ellos no contenía antígeno (control), el segundo tubo contenía antígenos de TB y el tercero contenía fitohemaglutinina (mitógeno o control positivo). El tiempo de incubación fue de 18-24 h a 37 °C.

Los resultados fueron considerados positivo, negativo o indeterminado según la interpretación de los criterios que se establecen en el *software* del fabricante. La PT y el QFT-GIT se realizaron en el mismo día.

## Valoración por parte del neumólogo

Dos neumólogos expertos en TB (uno en cada hospital) evaluaron los factores de riesgo para infección tuberculosa latente, que incluyeron: antecedentes personales de TB activa o contacto con un caso activo, vacunación o haber nacido en una área endémica para TB. Los resultados de la PT y la radiografía de tórax también se valoraron. Para determinar si el paciente había sido infectado previamente con *M. tuberculosis* se valoraron todos los datos.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS (SPSS versión 12.0, Chicago, IL) y valores de p menores a 0,05 se consideraron significativos. Para calcular el grado de concordancia entre las dos pruebas (PT y QFT-GIT) se utilizó en índice de kappa de Cohen. Se usaron los siguientes criterios para la interpretación (según Landis y Koch): kappa menor de 0,00 pobre, 0,00-0,20 débil, 0,21-0,40 razonable, 0,41-0,60 moderada, 0,61-0,80 buena y 0,81-1,00 muy buena.

## RESULTADOS

### Características de la población estudiada (tabla 1)

Se incluyeron un total de 54 pacientes entre diciembre de 2007 y julio de 2008. Todos los participantes en el estudio dieron un resultado negativo para el test del VIH. Ocho de los pacientes tuvieron niveles de albúmina séricos inferiores a 3,20 mg/dl. La mayoría (31, 57,4%) no habían recibido la vacuna BCG. Diez de los pacientes tenían antecedentes personales de TB, dos de ellos se trataron de forma inadecuada y uno sufrió una recidiva de la enfermedad tuberculosa. A lo largo del seguimiento no se detectaron casos de primoinfección o de reactivación tuberculosa.

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Características	n = 54
Edad (años; media $\pm$ DE)	57,2 $\pm$ 16,1
Sexo (H/M)	34/20
Etiología de la insuficiencia renal	
- Glomerulonefritis crónica	10 (18,5%)
- Enfermedad poliquística del adulto	2 (3,7%)
- Nefritis intersticial	9 (16,7%)
- Neuropatía diabética	14 (25,9%)
- Nefropatía isquémica	7 (13%)
- Otras	2 (3,7%)
- Desconocida	10 (18,5%)
Tiempo en DP (meses)	26,4 $\pm$ 18,5
No enfermedad TB previa	9 (18%)
Inmunosupresión	7 (14,3%)

DP: diálisis peritoneal; TB: tuberculosis.

## PT, QFT-GIT y la valoración por el neumólogo

La prevalencia de positividad para la PT fue del 29,6% (16 pacientes) para el primer test y del 31,5% (17 pacientes) para el segundo. Hubo un 5,8% de falsos positivos y tres falsos negativos (8,1%) para la PT.

Una radiografía de tórax positiva aumentó la detección TB latente hasta 6 (42,6%) y la valoración por el neumólogo hasta 7 (44,4%). En 14 casos (26,5%) el neumólogo encontró evidencia de enfermedad tuberculosa previa.

En el QFT-GIT hubo 10 resultados positivos (18,5%), 34 negativos (62,96%) y 10 indeterminados. Nueve (26%) de los negativos tenían antecedentes personales de TB, radiografía de tórax o valoración por el neumólogo positiva. De los indeterminados, cinco fueron reevaluados (uno se mantuvo negativo y los otros cuatro indeterminados). De los 9 resultados indeterminados, un paciente tenía una PT positiva y los otros tenían 0 mm de induración. Tres de los pacientes presentaban un bajo riesgo para TB y seis un riesgo alto. Los factores asociados con un resultado indeterminado de QFT-GIT se exponen en la tabla 2.

### Pacientes de alto riesgo frente a pacientes de bajo riesgo

Un total de 32 pacientes (59%) tenían alto riesgo y los otros 22 (41%), bajo riesgo para infección tuberculosa latente. Ninguna de las dos pruebas (PT/QFT-GIT) fue capaz de distinguir entre pacientes de alto o bajo riesgo.

### Concordancia entre PT, QFT-GIT y el neumólogo

La concordancia entre las tres modalidades diagnósticas se expone en la tabla 3. Un análisis posterior entre pruebas discordantes mostró que el QFT-GIT fue positivo en 3 pacientes que fueron negativos para tuberculina y fue negativo en 9 pacientes que fueron positivos para tuberculina. El test de la tuberculina fue positivo en 10 pacientes con valoración positiva por el neumólogo y negativo en 7 pacientes considerados positivos para TB por el neumólogo.

## DISCUSIÓN

Como no existe un *gold standard* para diagnosticar la infección tuberculosa latente, varios autores han comparado la utilidad de los IGRA con la PT en diversos grupos de pacientes (población general, niños, pacientes hospitalizados de riesgo e inmunocomprometidos)<sup>1,4-5</sup>. La PT se ha utilizado de forma rutinaria a pesar de su baja especificidad, gran número de falsos positivos (vacunación previa con BCG o infección por micobacterias no tuberculosas), y una baja sensibilidad, con

**Tabla 2.** Análisis univariante de los factores de riesgo para resultado de Quantiferon-TB gold (QTF-G) indeterminado

Variable	Indeterminado QFT-G (n = 9)	No indeterminado QFT-G (n = 45)	p
Edad (años)	50,2	58,6	0,15
Tiempo en DP (meses)	33,9	24,8	0,18
Albúmina (g/dl)	3,4	3,6	0,17
Leucocitos (células/ml)	7211	7494	0,80
Linfocitos (%)	15	21	0,04
Alto riesgo para TB (%)	6 (66,6%)	26 (57,8%)	0,62
TST negativo (%)	8 (90%)	29 (64,4%)	0,15
Vacunación BCG (%)	3 (33,3%)	20 (44,4%)	0,54

un alto número de falsos negativos (pacientes inmunocomprometidos o con anergia cutánea). En el artículo de Woeltje, et al. se estudiaron 307 pacientes en hemodiálisis, el 32% de los cuales presentaron anergia cutánea a tres tipos de alérgenos diferentes y un 9% de los pacientes sin anergia fueron positivos para la PT<sup>8</sup>. En nuestro estudio, la respuesta positiva a

la PT fue similar a la descrita para pacientes en hemodiálisis<sup>3</sup>. El hallazgo de 6 pacientes PT negativos con radiografía de tórax positiva se puede explicar por la tasa de anergia cutánea previamente descrita en pacientes en hemodiálisis. Se han descrito alteraciones de la inmunidad en relación con la uremia que condicionan una alta incidencia de infecciones y

**Tabla 3.** Concordancia entre la prueba de la tuberculina, Quantiferon-TB Gold y valoración por el neumólogo, excluyendo a los pacientes con resultado indeterminado para QFT-GIT\*

*	PT positivo	PT negativo	Total
QFT-GIT positivo	7 (13%)	3 (5,5%)	10 (18,5%)
QFT-GIT negativo	9 (16,6%)	26 (48,2%)	35 (64,8%)
Total	16 (35,5%)	29 (64,5%)	45 (100%)
Concordancia %	73,3		
Coefficiente κ	0,36		
p	0,006		

  

*	Neumólogo positivo	Neumólogo negativo	Total
QFT-GIT positivo	4 (7,4%)	6 (11,1%)	10 (18,5%)
QFT-GIT negativo	8 (14,8%)	27 (48,1%)	35 (63%)
Total	12 (26,7%)	33 (73,3%)	45 (100%)
Concordancia %	68		
Coefficiente κ	0,15		
p	0,330		

  

*	PT positivo	PT negativo	Total
Neumólogo positivo	7 (13%)	7 (13%)	14 (26%)
Neumólogo negativo	10 (16,6%)	30 (55,5%)	40 (72,2%)
Total	17 (31,5%)	37 (68,5%)	54 (100%)
Concordancia %	70		
Coefficiente κ	0,257		
p	0,060		

PT: prueba de la tuberculina; QFT-GIT: Quantiferon-TB Gold.

mortalidad<sup>9</sup>. Esta alteración de la inmunidad retardada conlleva déficit de interleucina-2, linfopenia B, incremento de la apoptosis celular, alteración en la activación de los linfocitos T y más de las células presentadoras de antígenos<sup>10-15</sup>. Todos estos cambios en las respuestas del huésped pueden justificar los resultados negativos para la PT, independientemente de la anergia cutánea.

Se ha investigado la utilidad de los IGRA en pacientes en hemodiálisis con resultados similares a los nuestros. Uno de estos estudios fue diseñado específicamente para comparar PT con QFT-GIT en 203 pacientes en hemodiálisis, encontrando una correlación razonable entre ellas, por lo que recomendaron no utilizar la PT para el cribado de TB en esta población sin la valoración de un clínico, pero sí una combinación de IGRA con la valoración del clínico<sup>16</sup>. Más recientemente, Torres, et al. demostraron un nivel de concordancia moderado entre ambas pruebas con un tamaño muestral parecido al nuestro. Este trabajo incluyó a pacientes hospitalizados con alto riesgo de sufrir TB (algunos en hemodiálisis), recomendando el uso de QFT-GIT de forma rutinaria en este tipo de pacientes, al menos en los casos en hemodiálisis, para intentar establecer cuándo tratar la tuberculosis<sup>4</sup>. En los pacientes en diálisis peritoneal, estos resultados pueden explicarse tanto por anergia cutánea como por baja producción de QFT-GIT y otras citocinas.

En este trabajo, un 16% de los pacientes fueron indeterminados para QFT-GIT. Nuestros resultados coinciden con los de Manuel, et al., aunque estos autores estudiaron a un grupo diferente de pacientes inmunocomprometidos (con enfermedad hepática crónica)<sup>5</sup>. Analizando estos datos en conjunto, podríamos asumir que los resultados indeterminados probablemente estén relacionados con el déficit inmunológico.

Este trabajo explora por primera vez la contribución del QFT-GIT a mejorar las posibilidades diagnósticas de la infección tuberculosa en pacientes en diálisis peritoneal. Su principal debilidad es el número de pacientes con prueba cutánea y/o QFT-GIT positivos. Nuestros resultados se correlacionan bien con el porcentaje de positividades observadas en las escasas publicaciones existentes y el número de pacientes estudiados es relativamente alto dada la baja incidencia y prevalencia de pacientes en DP en España<sup>17</sup>.

En conclusión, creemos que los IGRA representan un avance notable en el diagnóstico de la infección tuberculosa, que en el momento actual pueden complementar pero no sustituir a la PT. El lugar que deben ocupar en el cribado de las personas de riesgo, entre ellas los pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal, está aún por definir. Para ello se precisan estudios longitudinales que proporcionen evidencia sólida sobre su valor pronóstico sobre el desarrollo de TB a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sester U, Junker H, Hodapp T, et al. Improved efficiency in detecting cellular immunity towards M. tuberculosis in patients receiving immunosuppressive drug therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3258-62.
2. Wauters A, Peetermans WE, Van der Brande P, et al. The value of tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:433-8.
3. Sester M, Sester U, Clauer P, et al. Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1826-34.
4. Torres HE, Zapico M, Vivas S, et al. Aplicación clínica de una prueba de producción de interferón gamma para el diagnóstico de tuberculosis latente en poblaciones hospitalarias de riesgo. *Med Clin (Barc)* 2008;130(20):761-6.
5. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of Quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2797-801.
6. Winthrop KL, Daley CL. A novel assay for screening patients for latent tuberculosis infection prior to anti-THF therapy. *Nature Clin Prac* 2008;4(9):456-7.
7. Pooran A, Booth H, Miller RF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:7.
8. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S and Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 848-52.
9. U.S. Renal Data System. 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999;34:S9-S19.
10. Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1996;16:183-91.
11. González-Gutiérrez M, De Francisco ALM, Sanz S, et al. Interleukin-2 deficit in hemodialysis patients. Role of prostaglandins. *Renal Failure* 1992;14(4):563-9.
12. Fernández-Fresnedo G, Ramos MA, González-Pardo MC, et al. B lymphopenia in uraemia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:502-10.
13. Smirnov M, Patt C, Seckler B, et al. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 1998;113:25-7.
14. Grindt M, Sester U, Sester M, et al. Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2807-10.
15. Meuer SC, Hauer M, Kurz P, et al. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J Clin Invest* 1987;80:743-9.
16. Passalent L, Khan K, Richardson R, et al. Detecting latent tuberculosis infection in Hemodialysis patients: a head-to head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *J Am Soc Nephrol* 2007;2:68-73.
17. <http://www.senefro.org>