



**Dr. Jorge Alberto Barrios Payán<sup>‡</sup>**

**Dra. Mayra Silva Miranda<sup>‡</sup>**

<sup>‡</sup>Laboratorio de Patología

Experimental, INCMNSZ

<sup>‡</sup>SECIHTI-INER-INCMNSZ

<sup>‡</sup>[jorge.barriosp@incmnsz.mx](mailto:jorge.barriosp@incmnsz.mx)

<sup>‡</sup>[msilvami@secithi.mx](mailto:msilvami@secithi.mx)

## Tuberculosis latente, ¿Atacarlo o vigilarlo?

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia, siendo causa de enfermedad y muerte desde el año 3500 a.C. como muestran las evidencias encontradas en momias egipcias con presencia de estas bacterias. ¿El agente causal?: *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), una micobacteria que infecta a los humanos cuando estos inhalan aerosoles provenientes de personas infectadas. De todos los individuos que entran en contacto con la micobacteria por primera vez solo el 5-10% desarrollaran la enfermedad activa, mientras que en el 90-95% de los casos restantes, la respuesta del sistema inmunológico contendrá o incluso eliminará a las bacterias. Aproximadamente en el 30% de estos sujetos se establece un estado que se identifica como infección tuberculosa latente (ITBL) y se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de Mtb adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa, es clínicamente asintomática y no transmisible, las bacterias se alojan dentro de células de diversos tejidos, no solo macrófagos, sino también en células que no son fagocitos profesionales como neumocitos tipo II, células endoteliales, fibroblastos y adipocitos, por mencionar algunos. Este tipo de células ofrecen un nicho especial para que la micobacteria se establezca y logre evadir la respuesta inmunológica, ya que no eliminan a las bacterias, no procesan ni presentan antígenos como lo hacen los macrófagos y permiten al bacilo mantener una baja o nula actividad replicativa incluso por el resto de la vida del hospedero. Se estima que en el mundo existen 2000 millones de personas que viven con esta condición, de las cuales, el 10% presentara un evento de reactivación en un tiempo estimado de 5 años posteriores al

contacto con Mtb, lo que convierte a la ITBL en el reservorio de TB más importante; el resto de esas personas mantendrá un riesgo de 5 a 10% de desarrollar TB activa a lo largo de su vida, el cual aumentará en condiciones de inmunosupresión<sup>1</sup>, como envejecimiento, presencia de enfermedades debilitantes como el cáncer, diabetes, obesidad, malnutrición, hipertensión arterial o la coinfección con VIH/SIDA, etc.

Si la población con ITBL representan un reservorio/riesgo importante, entonces, ¿cómo detectar a esa población si es clínicamente asintomática?, una estrategia de identificación masiva desafortunadamente no es posible, representa un costo, logística e infraestructura muy elevados, por lo tanto los esfuerzos/recursos para la detección deben enfocarse en grupos de riesgo (convivientes de personas con TB, diabéticos, inmunosuprimidos, etc.), si en estos grupos no se detectan síntomas de TB, se sugiere explorar más a fondo para descartarla<sup>1</sup>. La prueba más utilizada desde hace muchos años para el diagnóstico de la ITBL ha sido la prueba cutánea del derivado proteico purificado (PPD; del inglés *Purified-Protein Derivative*) o prueba de la tuberculina, en algunas partes del mundo aún es un método que se sigue utilizando para identificar la exposición a Mtb, desafortunadamente, la prueba no permite diferenciar entre infección, enfermedad, contacto con micobacterias patógenas y micobacterias no tuberculosas (MNT's)<sup>2</sup>. Gracias a la inmunología y aplicando técnicas del campo de la genómica, se ha avanzado en la inmunodetección permitiendo el diseño de sistemas diagnósticos basados en la capacidad de los linfocitos T para reconocer antígenos específicos codificados en la Región de Diferencia 1 (RD1) de Mtb y su capacidad para producir Interferón Gamma (IFN $\gamma$ ) en respuesta, se les llama ensayos de liberación de IFN $\gamma$  o IGRA's por sus siglas en inglés<sup>3</sup>. Actualmente existen dos tipos de IGRA's que utilizan linfocitos de sangre periférica: *QuantiFERON*<sup>®</sup> y *T-SPOT.TB*<sup>®</sup>. El primero estimula a los linfocitos con los antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB7.7 de Mtb<sup>2,3</sup>, y se mide la producción de IFN $\gamma$  como respuesta, el resultado se reporta en unidades de IFN $\gamma$ . El segundo es un inmunoensayo enzimático (*ELISPOT*) donde los linfocitos se estimulan con los antígenos ESAT-6 y CFP10 de manera individual en pozos separados en una placa, esto permite visualizar el número de células que reaccionan al estímulo y

forman puntos o "spots", el resultado es dado en unidades formadoras de *spots*. Tanto el *QuantiFERON*<sup>®</sup> *TB Gold Plus* como el *T-SPOT.TB*<sup>®</sup> tienen una sensibilidad estimada del 80% y el 90%, y una especificidad del 97% y el 95%, respectivamente, para el diagnóstico de ITBL<sup>1</sup>.

Una vez identificada la ITBL es necesario ponderar cuidadosamente el riesgo/beneficio de un esquema de tratamiento, implementarlo a nivel masivo no es factible, debido al riesgo de efectos secundarios así como el costo elevado, pero en el caso de personas infectadas con riesgo de progresión a enfermedad activa los beneficios superan a los efectos nocivos<sup>1</sup>, por ejemplo, un esquema profiláctico basado en isoniazida administrada por 6-12 meses reduce la tasa de reactivación y tiene un efecto bacteriostático en bacilos quiescentes, por otra parte 3-4 meses de rifampicina produce menos eventos adversos (hepatitis) que la primera manteniéndose un mayor apego al tratamiento por parte del paciente<sup>3</sup>.

Definitivamente es indudable que la prevención de la TB y la detección de ITBL son las mejores estrategias que se poseen contra esta enfermedad, por lo que dedicar recursos a estrategias preventivas y la investigación de técnicas diagnósticas, son una inversión que facilitará la lucha contra este patógeno que ha evolucionado con el ser humano.

### Referencias:

- Guidelines Review Committee, P. M. de T. (GTB). *Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente*. <http://www.who.int/about/licensing/> (2015).
- Barrios-Payán, J. A., Castañón-Arreola, M., Flores-Valdez, M. A. & Hernández-Pando, R. *Biological, clinical and epidemiological aspects of latent tuberculosis*. *Salud Pública Méx.* 52, 70–79 (2010).
- Arias-Guillén, M., Escalante, P. & Palacios Gutiérrez, J. J. *Nuevas perspectivas en infección tuberculosa latente*. *Archivos de bronconeumología* vol. 56 74–75 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.009> (2020).