

## Revisión

## Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa

Miguel Arias Guillén

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias-Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2010

Aceptado el 11 de junio de 2011

On-line el 7 de septiembre de 2011

## Palabras clave:

Tuberculosis

Infección tuberculosa latente (ITL)

Prueba de la tuberculina (PT)

Interferon gamma release assays (IGRA)

Quantiferon TB Gold In Tube (QIF-GIT)

T-SPOT.TB

Conversiones IGRA

Reversiones IGRA

## RESUMEN

Un tercio de la población mundial presenta actualmente infección tuberculosa latente (ITL). En España la tuberculosis se sitúa como la tercera enfermedad de declaración obligatoria. La técnica habitual para el diagnóstico de ITL es la prueba de la tuberculina (PT), aunque su mayor problema es la especificidad, dado que las proteínas que utiliza no son específicas de *Mycobacterium tuberculosis*. En los últimos años se han investigado y aprobado nuevos métodos diagnósticos basados en la cuantificación *in vitro* de la respuesta inmune celular, los llamados *interferon gamma release assays* (IGRA). La diferencia fundamental con respecto a la PT es que detectan la liberación de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos específicos. En ausencia de una auténtica prueba de referencia para el diagnóstico de la infección tuberculosa es difícil establecer la sensibilidad y la especificidad de estas nuevas técnicas diagnósticas. Los IGRA han sido empleados en la detección de ITL en sujetos con alteración del sistema inmune (VIH, EEI, IRC, enfermedades reumatológicas) con buenos resultados. También están siendo muy utilizados en el estudio de contactos. En estudios recientes en los que se realizaron controles seriados sobre dichos test se observó que presentan conversiones y reversiones que ocurren después de la exposición a *M. tuberculosis*. A día de hoy y con los conocimientos actuales, parece que los IGRA pueden complementar la PT, pero no sustituirla.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Advances in the Diagnosis of Tuberculosis Infection

## ABSTRACT

One-third of the world-wide population currently presents latent tuberculosis infection (LTI). In Spain, TB is situated as the third disease of mandatory notification. The standard technique for the diagnosis of ITL is the tuberculin test (PPD), although its most important drawback is its specificity since the proteins used are not specific for *Mycobacterium tuberculosis*. In recent years, research has been done and new diagnostic methods have been approved based on the *in vitro* quantification of the immune cell response, the so-called *interferon gamma release assays* (IGRA). Compared with PPD, the main difference is that IGRAs detect the release of interferon-gamma in response to specific tuberculous antigens. In the absence of a true reference test for the diagnosis of tuberculosis infection, it is difficult to establish the sensitivity and specificity of these new diagnostic techniques. IGRAs have been used in the detection of ITL in subjects with immune system alterations (HIV, EEI, IRC, rheumatologic diseases) with good results. They are also being extensively used in the study of contacts. In recent studies involving serial controls of said tests, they were observed to present conversions and reversiones that occur after exposure to *M. tuberculosis*. Today and with the current knowledge, it seems that IGRAs can complement PPD, but not substitute them.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Situación de la tuberculosis en el mundo

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>, un tercio de la población mundial presenta actualmente infección tuberculosa latente (ITL). En 2006 hubo en el mundo más de

9.200.000 casos nuevos de tuberculosis (TBC), con una prevalencia de más de 14 millones de personas y casi 1,7 millones de muertes, lo que supone una letalidad del 18%. La OMS considera que la tasa de incidencia mundial de TBC ha alcanzado su pico alrededor de 2002 y que luego se ha estabilizado o ha comenzado a declinar, pero este hecho se ve contrarrestado por el aumento de la población, lo que hace que el número real de nuevos casos siga aumentando. En 2005 se notificaron en la región OMS de Europa 426.717 casos de TBC,

Correo electrónico: MIGUELARIASGUILLÉN@gmail.com

con una tasa de incidencia de 48/100.000 habitantes, con una gran diferencia entre las distintas zonas del continente.

### Tuberculosis en España

Según los últimos datos publicados por la Red de Vigilancia Epidemiológica de España, a mediados de julio de 2009 ya se habían notificado 3.340 nuevos casos de TBC<sup>2</sup>.

Según datos provisionales publicados por este centro nacional, en 2009 se registraron 6.070 casos de TBC. Sin embargo, estas cifras deben considerarse con reservas, ya que a pesar de que la TBC es una enfermedad de declaración obligatoria, se estima que al menos una tercera parte de los casos no se notifican.

### Población diana

Los datos de los que disponemos sobre la historia natural de la TBC sugieren que en los primeros dos años después de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, del 5 al 10% de los individuos infectados desarrollarán enfermedad tuberculosa<sup>3</sup>. Con una respuesta inmune adecuada por parte del individuo infectado, el bacilo puede permanecer inactivo durante décadas o incluso de por vida. Como consecuencia, el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa serán más efectivos si se dirige a los individuos con mayor riesgo de progresión de infección a enfermedad tuberculosa, incluyendo individuos infectados recientemente y pacientes inmunodeprimidos<sup>4</sup>.

### Diagnóstico de la infección tuberculosa

La técnica habitual para diagnosticar la infección tuberculosa es la prueba de la tuberculina (PT), que tras la inyección de un derivado proteico purificado (PPD) pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad previo del organismo frente a dicha sustancia. La tuberculina utilizada en Europa es la PPD RT-23. En Estados Unidos existen dos preparaciones, Aplisol y Tubersol, ambas con respuesta similar a la RT-23. El principal inconveniente del PPD radica en que las proteínas utilizadas no son específicas del *M. tuberculosis*, sino que son compartidas con otras micobacterias no tuberculosas y *M. bovis*, hecho que disminuye la especificidad de dicha prueba.

### Base inmunológica

El individuo infectado por *M. tuberculosis* reacciona a la PT con una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por células (sobre todo linfocitos T), y a las 48-72 h aparece una induración en la zona de la inyección. Esta respuesta de hipersensibilidad permanece de por vida, aunque puede verse disminuida en el anciano, así como en ciertas alteraciones clínicas. El hecho de realizarse PT de repetición en un individuo no sensibilizado no desencadena por sí mismo la respuesta inmunitaria.

### Técnica empleada

La técnica de Mantoux<sup>5</sup> consiste en la inyección intradérmica con aguja del calibre 27 en la cara anterior del antebrazo de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23 (0,1 ml), en una zona donde no existan lesiones cutáneas. Para que la técnica sea correcta debe producirse una pápula de 6-10 mm de diámetro en el momento de la inyección. Es el método más habitual para realizar la PT.

### Lectura e interpretación

A las 72 h de la inyección se realiza la lectura midiendo el diámetro transversal de la induración según el eje longitudinal del antebrazo. El resultado se registra en milímetros. En el caso de

**Tabla 1**

Falsos positivos de la prueba de la tuberculina

1. Individuos vacunados con BCG
2. Infección por micobacterias ambientales oportunistas (MAO)
3. Individuos no sensibilizados a *Mycobacterium tuberculosis* que reciben transfusiones sanguíneas de personas sensibilizadas
4. Rotura de vaso o infección en la zona de inyección

no existir induración sino únicamente eritema, se interpreta como 0 mm.

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se considera positiva una induración<sup>6</sup>

- En personas no vacunadas  $\geq 5$  mm.
- En personas vacunadas con BCG se plantea el problema de discernir ante una induración tuberculínica si se debe a una infección tuberculosa, o bien a una respuesta a antígenos compartidos con la vacuna BCG (*M. bovis* BCG). En esta situación se tienen en cuenta determinadas condiciones clínicas, considerando PT positiva con diámetro  $\geq 5$  mm si además de vacunados son convivientes o mantienen contactos frecuentes con pacientes bacilíferos, si presentan radiografía de tórax con lesiones sugestivas de TBC antiguas y que nunca hubieran sido tratados, si están infectados por VIH o si son enfermos de neumoconiosis.
- En el resto de vacunados con BCG, se considera infección y no reacción secundaria a la vacuna si el tamaño de la induración es  $> 15$  mm. En general, la reacción vacunal no suele producir induraciones de más de 14 mm, y se considera que cuanto mayor sea el tamaño y más tiempo haya pasado desde la vacunación, más probable será que se deba a una infección tuberculosa y no a una reacción vacunal (los estudios en este sentido indican que la interferencia de la BCG sobre la reacción tuberculínica puede ser escasa pasados 10-15 años desde la vacunación)<sup>4</sup>.

Cuanto mayor sea la probabilidad de estar infectado o de desarrollar la enfermedad —por ejemplo en los casos de contactos recientes o de infectados por el VIH—, menos debe influir el antecedente de la vacunación en la interpretación de la prueba. En pacientes infectados por el VIH, una PT  $< 5$  mm no excluye el diagnóstico de infección, ya que puede deberse a la situación de anergia por el compromiso inmunitario.

Las reacciones tuberculínicas con vesículas o necrosis en la zona de inoculación también se consideran indicativas de infección tuberculosa, independientemente del tamaño de la induración o del antecedente vacunal.

Cuando se trata de un estudio de contactos la interpretación se simplifica bastante, ya que no se debe tener en cuenta el antecedente vacunal y habrá que considerar una induración  $\geq 5$  mm como indicativa de infección tuberculosa.

En la **tabla 1** se resumen las situaciones que pueden provocar falsos positivos de la prueba.

Existen determinadas circunstancias dependientes del individuo que pueden desencadenar falsos negativos de la PT, tales como una infección viral concurrente, vacunaciones con virus vivos, situaciones de inmunosupresión o tratamiento con fármacos que disminuyan la respuesta inmunitaria.

En la **tabla 2** se resumen las situaciones que podrían conllevar falsos negativos de la prueba.

En algunos individuos, fundamentalmente en personas mayores infectadas años antes o en personas vacunadas en la infancia, una primera PT puede ser negativa y al repetirla 7-10 días después hacerse positiva. Este fenómeno (*booster* o de empuje) consiste en que la primera PT puede tener un efecto recuerdo en el sistema inmunitario, y que tras una segunda prueba se produzca la respuesta inmunitaria. Se considera que el resultado definitivo de la prueba es el de la segunda lectura.

**Tabla 2**  
Falsos negativos de la prueba de la tuberculina

<p><i>Relacionado con el individuo al que se le realiza la PT</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones víricas: VIH, varicela, sarampión, parotiditis</li> <li>2. Infecciones bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, lepra, tos ferina, tuberculosis pleural y diseminada</li> <li>3. Infecciones fúngicas: blastomicosis</li> <li>4. Vacunaciones con virus vivos: sarampión, parotiditis, varicela</li> <li>5. Alteraciones metabólicas: insuficiencia renal crónica</li> <li>6. Alteraciones del estado proteico: depleción proteica severa, afibrinogenemia</li> <li>7. Enfermedades de los órganos linfoides: linfomas, leucemia linfocítica crónica, sarcoidosis</li> <li>8. Fármacos: corticoides y otros inmunosupresores</li> <li>9. Edad: recién nacidos y ancianos</li> <li>10. Situaciones de estrés: cirugía, quemados, enfermedad mental, reacción injerto contra huésped</li> </ol> <p><i>Relacionado con la tuberculina utilizada</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Almacenamiento inadecuado (exposición a la luz y al calor)</li> <li>2. Diluciones inapropiadas</li> <li>3. Desnaturalizaciones químicas</li> <li>4. Contaminación</li> <li>5. Adsorción (parcial control con Tween 80)</li> </ol> <p><i>Relacionado con el método de administración</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inyección de cantidad insuficiente</li> <li>2. Inyección subcutánea</li> <li>3. Administración tardía una vez extraída del vial</li> <li>4. Inyección muy superficial con rotura de la vesícula formada y pérdida del líquido</li> <li>5. Inyección en una zona inflamada y vascularizada difundiendo el líquido</li> </ol> <p><i>Relacionado con la lectura</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inexperiencia del lector</li> <li>2. Lectura inadecuada</li> </ol>
---

Se denomina *conversión tuberculínica* a la situación en la que un individuo con PT conocida como negativa pasa a ser positiva. Representa la adquisición de una infección tuberculosa reciente y se define como «convertor». De forma operativa se lo define como el individuo que pasa de tener una tuberculina <5 mm a  $\geq$  5 mm, con una diferencia de al menos 5 mm en menos de 2 años.

La PT, como toda prueba diagnóstica, tan solo debería ser usada en personas en las que de su resultado pueda derivarse una intervención terapéutica<sup>3</sup>. En la TBC solo existen dos posibilidades de intervención terapéutica: tratamiento de los enfermos, y quimioprofilaxis o tratamiento preventivo de los infectados con alto riesgo de desarrollar TBC.

En la *tabla 3* se exponen las indicaciones de la PT según la SEPAR<sup>6</sup>.

**Tabla 3**  
Indicaciones de la prueba de tuberculina

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Individuos con sospecha clínica de enfermedad tuberculosa</li> <li>2. Individuos con alto riesgo de progresión de infección a enfermedad tuberculosa debido a sus condiciones médicas: VIH, ADVP, tratamiento inmunodepresor, silicosis, diabetes mellitus, enfermedades malignas hematológicas, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, desnutrición, gastrectomía, receptor de órgano sólido</li> <li>3. Individuos con riesgo social si desarrollan tuberculosis: personal sanitario, trabajadores de prisiones, educadores, personal de laboratorio, inmigrantes procedentes de países con altas tasas de infección</li> <li>4. Individuos con lesiones no evolutivas en radiología de tórax sugestivas de tuberculosis</li> <li>5. Estudios epidemiológicos</li> <li>6. Individuos en riesgo de infección reciente. Contacto de TBC</li> </ol>
---

En la población general no sintomática no está aconsejada su utilización como método de cribado.

## Nuevas técnicas de diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa

En los últimos años se han investigado y aprobado nuevos métodos diagnósticos basados en la cuantificación *in vitro* de la respuesta inmune celular. Estos métodos, denominados genéricamente en la literatura anglosajona con el acrónimo de IGRA (*interferon gamma release assays*), detectan la liberación de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos específicos<sup>7</sup>.

### Respuesta inmune frente a la infección tuberculosa

El interferón gamma es una molécula importante para el control de la infección tuberculosa, y su participación es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a dicho microorganismo. Esta citoquina, producida por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, activa los macrófagos infectados, con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- $\alpha$ , que limitan el crecimiento y la multiplicación de las micobacterias. Los individuos con deficiencias en los receptores o en los genes que codifican la síntesis de esta molécula son más susceptibles de padecer infecciones micobacterianas con mayor frecuencia y de mayor gravedad.

### Técnicas de determinación de IGRA

Existen dos técnicas comercializadas para el diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa: el QuantiFERON-TB-Gold In Tube (Cellestis®, Victoria, Australia)<sup>8</sup> y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®, Oxford, Reino Unido)<sup>9</sup>. La primera generación de QuantiFERON-TB, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2001, detectaba la liberación de interferón gamma en respuesta a PPD. En el año 2004, la FDA aprobó la segunda generación de esta prueba diagnóstica, denominada QuantiFERON-TB Gold, que, a diferencia de la primera generación, no utilizaba como antígenos micobacterianos el PPD, sino péptidos sintéticos que simulan antígenos más específicos, como son el *Early Secreted Antigenic Target-6* (ESAT-6) y el *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10). Estas dos moléculas están codificadas por la región RD-1 del genoma del *M. tuberculosis* e incrementan significativamente la especificidad con respecto al PPD. Estos antígenos están ausentes en *M. bovis* BCG y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (excepto *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) (*tabla 4*).

En la actualidad ya se comercializa la tercera generación de esta prueba, denominada QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT), que incorpora un tercer antígeno micobacteriano: el TB 7.7, y tubos específicamente diseñados para esta prueba en los que debe recogerse la muestra de sangre (*tabla 5*).

### Realización e interpretación de las pruebas

1. QFT-GIT. Para realizar la prueba se emplean 3 tubos específicos que se sirven con el kit de reactivos (uno de los tubos incluye los antígenos tuberculosos específicos ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 —tubo problema—; otro contiene fitohemaglutinina —tubo control positivo—, y el tercero no contiene reactivos —tubo control negativo—). Se precisan en total 3 ml de sangre (1 ml por tubo) y la sangre es extraída directamente en los propios tubos. Posteriormente, y previa agitación de los tubos, se lleva a cabo la incubación de éstos durante 18-22 h en estufa a 37 °C, tras lo cual los tubos se centrifugan y el plasma obtenido se emplea para realizar el ensayo inmunoenzimático que permite detectar y cuantificar el interferón gamma liberado por los linfocitos del paciente. Este paso puede realizarse de manera manual o totalmente automatizado. Después de la incubación, el plasma puede almacenarse varias semanas sin que se afecten los resultados, lo que, si fuera necesario, facilitaría la organización de la carga

**Tabla 4**  
Especificidad de especie ESAT-6 y CFP-10 en las micobacterias

Mycobacterium tuberculosis complex	Antígenos		Mycobacterias ambientales	Antígenos	
	ESAT-6	CFP-10		ESAT-6	CFP-10
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	<i>M. abscessus</i>	-	-
<i>M. africanum</i>	+	+	<i>M. avium</i>	-	-
<i>M. bovis</i>	+	+	<i>M. banderi</i>	-	-
Cepas contenidas en vacuna					
Gothenburg	-	-	<i>M. chelonae</i>	-	-
Moreau	-	-	<i>M. fortuitum</i>	-	-
Tice	-	-	<i>M. gordonae</i>	-	-
Tokyo	-	-	<i>M. intracellulare</i>	-	-
Danish	-	-	<i>M. kansasii</i>	+	+
Glaxo	-	-	<i>M. malmoense</i>	-	-
Montreal	-	-	<i>M. scrofulaceum</i>	-	-
Pasteur	-	-	<i>M. smegmatis</i>	-	-
			<i>M. szulgai</i>	+	+
			<i>M. terrae</i>	-	-
			<i>M. xenopi</i>	-	-

de trabajo del laboratorio. La técnica emplea software específico para la emisión de los resultados.

2. T-SPOT.TB. Para realizar la prueba se emplean 8-10 ml de sangre heparinizada. En el laboratorio, y siguiendo las indicaciones del fabricante, debe separarse la capa mononuclear, que tras los lavados oportunos y un posterior recuento de las células presentes, permitirá ajustar el número de células a una cantidad de 250.000 células/ml. Esta cantidad será la que se utilizará como inóculo de los 4 pocillos de los que consta esta prueba (2 pocillos contendrán los antígenos ESAT-6 y CFP-10, y los otros 2 se destinarán a control positivo y negativo, respectivamente). La placa se incubará 18-22 h a 37 °C en estufa de CO<sub>2</sub>, tras lo cual se procede a realizar el *immunospot*, que permite cuantificar el número de células productoras de interferón (lo que se evidencia como número de manchas o *spots*; cada mancha representa la huella de un linfocito T individual secretor de interferón). Un algoritmo de interpretación facilitado por el fabricante posibilita la emisión de los resultados. Técnicamente, T-SPOT.TB, requiere más sangre, mayor tiempo de preparación y es más laborioso de realizar que QFT-GIT, y además no permite trabajar con las muestras de manera diferida. Las guías recomendadas por los fabricantes de estas pruebas para su interpretación se muestran en las [tablas 5 y 6](#)<sup>8,9</sup>.

**Tabla 5**  
Criterios de interpretación para el T-SPOT.TB (T-Spot)

	Control nulo <sup>a</sup>	Respuesta a TB <sup>b</sup>	Respuesta a mitógeno <sup>c</sup>
Positivo <sup>d</sup>	≤ 10 manchas	≥ 8 manchas	Cualquiera
Borderline <sup>e</sup>	≤ 10 manchas	5, 6, o 7 manchas	Cualquiera
Negativo <sup>f</sup>	≤ 10 manchas	Cualquiera	≤ 4 manchas
Indeterminado <sup>e</sup>	>10 manchas ≤ 10 manchas	<5 manchas	Cualquiera <20 manchas

Basado en Oxford Immunotec Limited<sup>®</sup>.

<sup>a</sup> El número de manchas resultantes de la incubación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en medio de cultivo sin antígenos.

<sup>b</sup> Número de manchas que resulta de la estimulación de PBMC con dos grupos por separado de los péptidos ESAT-6 y CFP-10 menos el control nulo.

<sup>c</sup> El número de manchas que resultan de la estimulación de PBMC con mitógeno sin ajustar por el número de manchas resultantes de la incubación de PBMC sin antígenos.

<sup>d</sup> La interpretación indica que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es probable.

<sup>e</sup> La interpretación indica una probabilidad incierta de la infección por *M. tuberculosis*.

<sup>f</sup> La interpretación indica que la infección por *M. tuberculosis* no es probable.

#### Ventaja de las técnicas de determinación de IGRA sobre la prueba de la tuberculina

Las nuevas técnicas de diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa ofrecen importantes ventajas sobre la PT: no presentan interferencias con la vacuna BCG, se evita la subjetividad de la interpretación, evitan la visita de lectura, e incorporan un control positivo que proporciona valiosa información a la hora de interpretar una prueba, aparentemente negativa, como verdadera negativa o indeterminada como resultado de errores técnicos o por la inmunosupresión.

#### Sensibilidad y especificidad

En ausencia de una auténtica prueba de referencia para el diagnóstico de la infección tuberculosa, es difícil establecer la sensibilidad y la especificidad de estas nuevas técnicas diagnósticas.

Para solventar el problema de la sensibilidad se han utilizado tres estrategias: 1) Evaluar a los pacientes que tienen una TBC activa y por lo tanto deben estar infectados. 2) Evaluar a los individuos que han estado en contacto con pacientes tuberculosos y estratificarles en función del grado de exposición. 3) Analizar la concordancia entre las pruebas de determinación de IGRA y la PT<sup>10,11</sup>.

**Tabla 6**  
Criterios de interpretación para el QuantiFERON-TB Gold In Tube Test (QFT-GIT)

Interpretación	Control nulo <sup>a</sup>	Respuesta a TB <sup>b</sup>	Mitógeno <sup>c</sup>
Positivo <sup>d</sup>	≤ 8,0	≥ 0,35 IU/ml y ≥ 25% del control nulo	Cualquiera
Negativo <sup>e</sup>	≤ 8,0	<0,35 IU/ml o <25% del control nulo	≥ 0,5
Indeterminado <sup>f</sup>	≤ 8,0 > 8,0	<0,35 IU/ml o <25% del control nulo Cualquiera	<0,5 Cualquiera

Basado en Cellestis Limited. QuantiFERON-TB Gold<sup>®</sup>.

<sup>a</sup> Concentración de interferón gamma (IFN-γ) en plasma incubado sin antígenos.

<sup>b</sup> Concentración de IFN-γ en plasma estimulado con un grupo de péptidos representados por ESAT-6, CFP-10 y TB 7,7 menos el control nulo.

<sup>c</sup> Concentración de IFN-γ en plasma de la sangre estimulado con mitógeno menos el control nulo.

<sup>d</sup> La interpretación indica que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es probable.

<sup>e</sup> La interpretación indica que la infección por *M. tuberculosis* no es probable.

<sup>f</sup> La interpretación indica una probabilidad incierta de la infección por *M. tuberculosis*.

### Rendimiento clínico de las técnicas de determinación de IGRA en pacientes inmunocompetentes

Una faceta importante de la transmisión de la TBC es que el riesgo de contagio está determinado principalmente por la frecuencia, la duración y la proximidad del contacto con la persona diagnosticada de enfermedad tuberculosa. Por lo tanto, una nueva técnica diagnóstica que sea considerada como más sensible y específica que la PT debería estar más estrechamente relacionada con el nivel de exposición y ser independiente del estado de vacunación (BCG). Esta teoría ha sido utilizada para comparar el grado de precisión de las técnicas de determinación de los IGRA respecto a la PT en los estudios de contactos<sup>11,12</sup>, concluyendo que estas nuevas técnicas se correlacionan igual o incluso mejor que la PT, siendo además independientes de la BCG.

En uno de los mayores estudios publicados hasta la fecha, en el que se incluyeron 535 sujetos<sup>12</sup>, los resultados de QTF-GIT y T-SPOT.TB no se vieron interferidos por el antecedente de la vacunación con BCG, lo que sí ocurría con la tuberculina, y esto evidencia una mayor especificidad de los mismos. Además, los IGRA también se correlacionaron mejor con la exposición a la enfermedad TBC<sup>13-18</sup>. En uno de los estudios llevado a cabo en niños expuestos<sup>18</sup> se encontró una relación dosis-respuesta entre la carga de bacilos en el esputo y la positividad de los IGRA. Los que habían estado en contacto con los pacientes con mayor carga de bacilos en esputo tuvieron con mayor frecuencia prueba de tuberculina IGRA positivos<sup>19-22</sup>.

### Rendimiento clínico de QTF-GIT y T-SPOT.TB en pacientes inmunocomprometidos

#### Tuberculosis y VIH

La TBC se ha convertido en la causa más importante de coinfección en los pacientes infectados por el VIH, situación que afecta aproximadamente a 13 millones de personas en el mundo<sup>1</sup>. En África la TBC es la principal causa de muerte en pacientes infectados por el VIH, y además es la enfermedad más frecuente en los pacientes con sida que están en tratamiento con antirretrovirales. La detección de ITL es crucial en personas infectadas por VIH porque tienen una tasa más elevada de progresión a enfermedad tuberculosa que las personas no infectadas, aunque estén en tratamiento antirretroviral.

El diagnóstico de ITL en pacientes infectados por el VIH se ha basado tradicionalmente en la PT, que, además de los inconvenientes citados anteriormente, añade en estos pacientes una importante tasa de anergia<sup>23,24</sup>.

En comparación con la PT, los datos sobre la generación actual de las técnicas de determinación de IGRA sugieren mayor especificidad<sup>25</sup>, menor número de falsos positivos debido a vacunación previa con BCG<sup>26</sup> y una mayor sensibilidad en poblaciones con baja incidencia de TBC<sup>27</sup>. Sin embargo, existen pocos datos que describan el rendimiento de los IGRA en personas infectadas por VIH, cuya alteración de la inmunidad puede afectar al rendimiento de estas pruebas, que se basan en la activación de linfocitos<sup>28</sup>.

En cuanto al rendimiento diagnóstico de IGRA en infectados por el VIH, una serie de estudios han añadido consistencia a la mayor sensibilidad de T-SPOT.TB sobre la PT. Un reciente estudio<sup>23</sup> encontró que el T-SPOT.TB era más sensible que la PT y se correlacionaba mejor con TBC activa.

En lo que se refiere a la cifra de CD4, varios autores<sup>29</sup> encontraron un número de resultados indeterminados que guardaban relación con la cifra de CD4 del paciente. Así, la tasa de resultados indeterminados en pacientes con  $CD4 \geq 100$  células/mm<sup>3</sup> fue del 3%, mientras que para los pacientes con  $CD4 < 100$  células/mm<sup>3</sup> fue del 24%. Si tenemos en cuenta la carga viral, el número de resultados indeterminados se incrementa de forma proporcional al

aumento de la misma. Así, por ejemplo, en pacientes con carga viral indetectable se obtenían un 15% de resultados indeterminados. En los pacientes considerados como categoría 2 (1log-4log RNA HIV copias/ml) se obtuvieron un 17% de resultados indeterminados; en la categoría 3 (4log-7log RNA HIV-1 copias/ml) fue del 28%<sup>30,31</sup>

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un grupo heterogéneo de trastornos que cursan con inflamación crónica de la mucosa gastrointestinal. Hasta un tercio de los pacientes con EII padecerán una forma grave de la enfermedad que precisará del uso de fármacos inmunomoduladores o de agentes biológicos para el control de la respuesta inapropiada del sistema inmune en estos pacientes. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citoquina proinflamatoria que juega un papel importante en la patogénesis de la EII. El infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une específicamente al TNF- $\alpha$ , ha demostrado ser efectivo a la hora de inducir y mantener la remisión tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa.

En 2001 la FDA informó de 70 casos de TBC de los 147.000 pacientes tratados con IFX en todo el mundo, tanto para EII como para la artritis reumatoide. Dos tercios de los casos se encontraban en Europa, y España era el país europeo con el mayor número de pacientes afectados<sup>32</sup>. La mayoría tenían una localización extrapulmonar, con enfermedad diseminada en el 24% de los casos. Este tipo de enfermedad tuberculosa se asocia con inmunodepresión, lo que sugiere que el TNF- $\alpha$  juega un importante papel en la respuesta del huésped frente a la TBC, que incluye la formación de granulomas<sup>33</sup>. Dado que la mayoría de los casos aparecieron después de empezar tratamiento con IFX, que la prevalencia de la TBC en sus países de origen era baja y que no habían estado expuestos recientemente a enfermos diagnosticados de TBC, concluyeron que la TBC se produjo por la reactivación de una ITL<sup>34</sup>. Estos hallazgos sustentan la recomendación de adoptar medidas para descartar la existencia de ITL, previamente a la instauración de tratamiento con anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ . En nuestro país el Grupo Español para la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (GETECCU) publicó sus propias recomendaciones<sup>35</sup> en 2003, que se revisaron<sup>36</sup> en 2006, según las cuales los pacientes diagnosticados de ITL deberían recibir tratamiento con isoniazida antes de iniciar tratamiento con fármacos biológicos. Los resultados obtenidos hasta el momento muestran una importante disminución de casos de TBC dentro de esta población<sup>37-39</sup>.

### Enfermedades reumatológicas

Los pacientes con enfermedad reumática inflamatoria crónica tienen un elevado riesgo de TBC, que se ha incrementado aún más tras la incorporación de la terapia biológica. En la mayoría de los casos la enfermedad se produce como consecuencia de la reactivación de una infección latente, de ahí que su incidencia varíe considerablemente en función de la prevalencia de infección en el área estudiada.

La práctica de cribado sistemático tanto de infección como de enfermedad tuberculosa previo al inicio de la terapia biológica ha permitido reducir la incidencia de TBC en esta población. La experiencia de la cohorte española de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER), de la Sociedad Española de Reumatología, muestra una reducción de los casos de TBC desde la implantación de las recomendaciones oficiales en 2002, respecto a la época previa (117 contra 522 casos/100.000 personas-año, respectivamente). Sin embargo, hay que reseñar un incremento importante en el uso de etanercept (proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana) durante el segundo período del estudio,

en detrimento de IFX, lo cual podría explicar parte de la reducción de la incidencia. Aun asumiendo la efectividad de esas medidas, la incidencia de TBC en ese colectivo de pacientes continúa siendo casi cinco veces superior a la de la población general española. Varias causas podrían explicar este hecho: aplicación inadecuada de los protocolos, falta de cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa, que se trate de una reinfección exógena, y las limitaciones de la PT para diagnosticar infección latente en el contexto clínico de estos pacientes.

#### *Resultados con IGRA en la enfermedad inflamatoria intestinal y en enfermedades reumatológicas*

La experiencia con IGRA en el diagnóstico de IITL en las enfermedades mediadas por mecanismo inflamatorio es todavía bastante limitada y procede de estudios a pequeña escala de tipo transversal centrados en evaluar la concordancia entre la PT y los IGRA, sin correlacionar los resultados con los factores de riesgo para la infección tuberculosa. En ellos se concluye que la concordancia entre la PT y los IGRA es baja y que los resultados discordantes PT(+), IGRA(-) tienen su origen en la vacunación previa con BCG<sup>37-41</sup>.

En lo que se refiere a la correlación entre IGRA y factores de riesgo para TBC, en un reciente estudio realizado sobre 142 pacientes con enfermedad mediada por mecanismo inflamatorio<sup>37</sup>, los IGRA estaban más estrechamente relacionados con factores de riesgo para IITL que la tuberculina. Además, la positividad de la PT se correlacionó con la vacunación previa con BCG, no así los IGRA. Martin et al.<sup>39</sup> compararon los dos test IGRA en pacientes con artritis reumatoide y observaron que tanto QFT-GIT como T-SPOT.TB se correlacionaban con factores de riesgo para TBC.

Basándose en la evidencia actual se puede concluir que, en pacientes con enfermedad inflamatoria mediada por mecanismo inmune que siguen un tratamiento inmunosupresor, la especificidad de los IGRA es mayor que la de la PT.

#### *Insuficiencia renal crónica*

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que precisan hemodiálisis o diálisis peritoneal son un ejemplo de población que manifiesta característicamente anergia cutánea a los antígenos de la PT y que tiene un alto riesgo de desarrollar TBC activa<sup>42-45</sup>, aproximadamente de 10 a 25 veces mayor para la reactivación de una IITL en comparación con la población general<sup>46-48</sup>. Por otra parte, las unidades de hemodiálisis son lugares donde la TBC podría diseminarse con mayor facilidad<sup>49</sup>.

Se sabe que la IRC se asocia con numerosas alteraciones del sistema inmune, la mayoría relacionadas con la alteración de la inmunidad celular<sup>50,51</sup>. Entre ellas se encuentra la disminución en la respuesta proliferativa de los linfocitos, la deficiencia de interleucina-2, el déficit de linfocitos B periféricos y el aumento de la apoptosis celular<sup>52-54</sup>. En un estudio reciente sobre 203 pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis<sup>55</sup> se compararon tres modalidades de diagnóstico para la infección TB (PT, T-SPOT.TB y valoración por expertos). La PT mostró una sensibilidad muy baja y solo presentó positividad en uno de cada cinco pacientes. El T-SPOT.TB fue positivo en aproximadamente tres de cada cuatro pacientes con factores de riesgo para padecer IITL. La sensibilidad, avalada por el panel de expertos que confirmaron los casos de IITL, se aproximó al 75%.

En relación con la diálisis peritoneal, en el estudio realizado por Palomar et al.<sup>56</sup> se refiere que estas nuevas técnicas miden un tipo de respuesta inmunitaria diferente a la que interviene en la respuesta de hipersensibilidad retardada a la PT, y a diferencia de lo que ocurre en el estudio de contactos, en los pacientes inmunodeprimidos es tan importante la infección tuberculosa reciente como la remota, concluyendo que los IGRA complementan la PT, ya que

la realización de ambas simultáneamente aumenta la probabilidad diagnóstica de TBC.

#### *Valor de QFT-GIT y T-SPOT.TB en la predicción del desarrollo de enfermedad tuberculosa*

Para una persona con una PT positiva, el riesgo de desarrollar TBC activa se estima del 5 al 10%<sup>57</sup>. Sin embargo, existen muy pocos estudios longitudinales que nos permitan concluir la capacidad de los IGRA para predecir el riesgo de desarrollar TBC activa.

En un estudio realizado en Alemania que contó con la participación de 601 contactos cercanos a personas con baciloscopia positiva y cultivo positivo para *M. tuberculosis*, el QFT-GIT obtuvo un mejor rendimiento en la predicción de TBC activa<sup>58</sup> que la PT, utilizando un punto de corte de 5 mm. Cinco (2,3%) de los 219 contactos con induración  $\geq 5$  mm en la PT desarrollaron TBC, mientras que seis (14,6%) de los 41 contactos con resultados positivos para QFT-GIT desarrollaron la enfermedad ( $p=0,003$ ). Sin embargo, una proporción inusualmente grande (59%) de los contactos tenían una induración (PT) que iba desde los 5 a los 9 mm. La proporción de los que se consideran positivos por PT con un corte de 10 mm que desarrollaron TBC activa (5 de los 90 [5,6%]) fue similar a la proporción positiva de QFT-GIT (6 de 41 [14,6%],  $p=0,1$ ). Además, solo dos de los 6 contactos con resultados positivos GIT-QFT que desarrollaron TBC activa tuvieron el diagnóstico confirmado mediante cultivo. En otro estudio, la sensibilidad para predecir la posterior TBC activa no fue significativamente diferente para las dos pruebas<sup>59</sup>.

Otro estudio sobre 339 inmigrantes en los Países Bajos dio como resultado que la PT y el QFT GIT tienen un valor similar en la predicción de TBC activa<sup>60</sup>. Se realizó un seguimiento durante 2 años a los contactos cuya PT fue  $\geq 5$  mm entre los 0 y 3 meses después del diagnóstico del paciente índice. Nueve (3,1%) de 288 contactos con PT  $\geq 10$  mm desarrollaron TBC activa, frente a 7 (3,8%) de 184 con PT  $\geq 15$  mm, 5 (2,8%) de 178 con un resultado positivo QFT-GIT, y 6 (3,3%) de 181 con un T-SPOT.TB positivo desarrollaron a su vez la enfermedad. La sensibilidad para la detección del desarrollo de TBC activa en el curso del período de seguimiento fue del 100% para una PT con un punto de corte de 10 mm, del 88% para una PT con un punto de corte de 15 mm, del 63% para QFT-GIT, y del 75% para T-SPOT.TB. A pesar de que la PT con un punto de corte de 10 mm identificaba el mayor número de contactos que desarrollaron TBC activa (9 de 9 [100%]), y QFT-GIT identificaba el menor número de contactos que desarrollaron TBC activa (5 de 9 [63%]), la sensibilidad de las dos pruebas no fue estadísticamente diferente ( $p=0,08$ ).

Como conclusión, los IGRA, en lo que se refiere a la predicción del desarrollo de enfermedad tuberculosa, no parecen aportar grandes diferencias en comparación con la PT.

#### *El uso de QFT-GIT y T-SPOT.TB en estudios de contactos*

Hasta el momento se han realizado numerosos trabajos basados en el estudio de contactos en TBC. Inicialmente se basaron en la PT, pero desde la incorporación de los IGRA, estas nuevas técnicas han sido objeto de investigación en numerosas ocasiones en relación con el estudio de contactos<sup>18,61-66</sup>. En dos de estas investigaciones<sup>18,66</sup>, la mayor exposición reciente (mayor duración de la exposición o mayor número de bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras de esputos de la fuente) estaba más asociada con resultados positivos para IGRA que con PT, lo que sugiere que los IGRA podrían ser mejores que la PT en la detección de infección reciente. En estos estudios las personas con menor exposición fueron más propensas a ser positivas a PT que a IGRA, lo que sugiere que la PT podría haber sido mejor que la detección de la infección mediante IGRA para la detección de infección antigua/remota que

se produjo antes de (y por tanto no se produjo como un resultado de) la exposición reciente<sup>63</sup>.

En otra investigación<sup>61</sup>, la proximidad de la exposición reciente (es decir, la misma habitación, otra habitación o una casa diferente) está más asociada con los resultados de PT que con los resultados QFT-GIT.

En el caso de los IGRA en relación con el estudio de contactos, podemos concluir que si bien hay sugerencias de que la positividad a los mismos podría indicar infección reciente, esto no está probado y se necesitarían más estudios para confirmarlo.

#### *Conversiones y reversiones en los IGRA*

Los estudios realizados hasta ahora sobre IGRA no realizaban controles seriados de dichos test. En el estudio de Hill et al., que se llevó a cabo mediante la realización de test IGRA de forma seriada en una serie de contactos expuestos a personas diagnosticadas de TBC en un país de alta prevalencia (Gambia), se observó que los IGRA —más concretamente ELISPOT— presentan en algunas ocasiones conversiones y reversiones que ocurren después de la exposición a *M. tuberculosis*<sup>67-71</sup>.

Para interpretar el resultado de los IGRA realizados de forma seriada, primero debemos responder a una serie de preguntas:

1. ¿Cuál es la reproducibilidad de la respuesta de las células T en un determinado espacio de tiempo? (Variaciones en la respuesta inter-individuo).
2. ¿Qué consideramos reversión y qué punto de corte debemos utilizar para definirla?
3. ¿Cuál es el significado clínico y el pronóstico de una reversión?
4. ¿Qué es una conversión y qué punto de corte se debe utilizar para definirla? ¿Cómo puede distinguirse de las variaciones no específicas de la respuesta de células T en el tiempo?
5. ¿Cuál es el pronóstico de una conversión IGRA? ¿Tienen los individuos con claras conversiones (p. ej., grandes aumentos en las respuestas de interferón gamma en el tiempo) un mayor riesgo de progresión a enfermedad activa que los individuos con conversiones más débiles o resultados negativos?

Lamentablemente, ninguno de los estudios publicados hasta el momento aporta evidencias sobre las cuestiones citadas, lo que parece demostrar que se producen conversiones y reversiones cuando se realizan test IGRA de forma seriada, al igual que ocurre cuando se realiza la PT de forma seriada<sup>68-71</sup>.

Estos estudios seriados demuestran a su vez que los IGRA son test muy dinámicos y que la respuesta de las células T, especialmente las respuestas débilmente positivas, tienden a fluctuar en el tiempo, incluso en ausencia de tratamiento específico.

Aunque los datos de que se dispone hasta el momento son limitados, sugieren que los resultados positivos varían más que los negativos. Esto es en parte esperable, porque los resultados positivos pueden variar en ambos sentidos, mientras que los negativos solo pueden variar entre 0 y el punto de corte diagnóstico. En resumen, estos nuevos métodos diagnósticos pueden ser inherentemente propensos a las conversiones y reversiones, y aún no se ha podido determinar si esta característica dinamicidad influye a la hora de valorar los resultados.

Por otro lado, muchos de estos test realizados de forma seriada se han llevado a cabo en países con alta incidencia de TBC. No está claro si se verán hallazgos similares en países donde la exposición a la TBC es menos frecuente.

#### *Reversiones IGRA y su pronóstico*

En general, las reversiones son menos frecuentes cuando la respuesta de interferón gamma es fuerte.

Por el contrario las reversiones IGRA son más frecuentes cuando ambos test son discordantes (p. ej., IGRA positivo, PT negativo). Los resultados discordantes son casi siempre resultados débilmente positivos y suelen estar justo por encima del punto de corte.

¿Por qué ocurren las reversiones IGRA? Algunas de estas pueden reflejar la curación de la infección tuberculosa (de forma espontánea o secundaria a tratamiento). Otras reversiones se producen por variaciones biológicas entre individuos positivos a IGRA, y también se pueden producir debido a la variabilidad en los procedimientos llevados a cabo en el laboratorio.

En la práctica diaria los individuos que han dado un resultado positivo a IGRA no se someterán de nuevo al test, como tampoco lo harán los individuos positivos para la PT.

En ese caso ¿tienen importancia las reversiones fuera de los trabajos de investigación? Probablemente no, hasta que conozcamos con mayor seguridad el significado y el pronóstico de dichas reversiones.

#### *Conversiones IGRA y su significado*

A pesar de que se ha documentado una alta tasa de conversiones IGRA en poblaciones de alto riesgo con alta incidencia de TBC, no hay un acuerdo en cómo definir las conversiones.

Con los datos de que disponemos no podemos responder a las siguientes cuestiones:

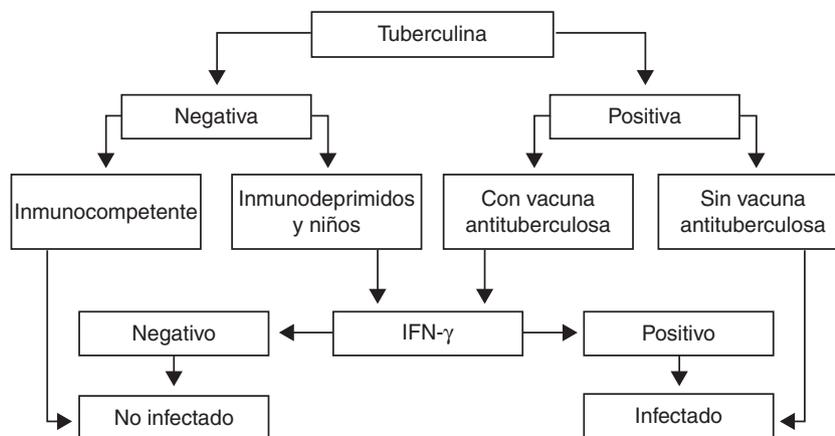
¿Qué grado de incremento de interferón gamma indica una nueva infección? ¿Cuánta de esta variación se debe a la prueba en sí misma o a la variabilidad biológica? ¿Se debe usar el mismo punto de corte para definir ITL que las conversiones? Algunos estudios muestran que si se usa un punto de corte «negativo a positivo» para definir las conversiones, estas pueden ser mayores con IGRA que con la PT, lo que puede indicar mayor sensibilidad a las conversiones (no necesariamente para el diagnóstico de ITL). Sin embargo, una parte de estas pueden deberse a variaciones no específicas alrededor del punto de corte. Ninguno de los estudios realizados toma en consideración dichas variaciones.

#### *Pronóstico de conversiones IGRA y uso potencial de IGRA como prueba predictiva del desarrollo de enfermedad tuberculosa*

El riesgo de desarrollo de TBC activa se ha establecido en varios estudios de cohortes tomando como prueba de referencia la PT. Asimismo, gracias a ensayos clínicos controlados, sabemos que iniciar tratamiento profiláctico en personas con PT positiva reduce el riesgo de enfermedad activa<sup>72</sup>.

Lamentablemente, no hay datos equivalentes para IGRA. Los datos de que disponemos se limitan a un pequeño estudio<sup>73</sup> que se llevó a cabo entre los contactos familiares de casos índice y obtuvo como resultado una asociación entre las personas con una fuerte respuesta de interferón gamma al estímulo con ESAT-6 y posterior progresión a TB activa. Pese a ello, el pronóstico de un resultado positivo a IGRA todavía está por determinar.

¿Cuál es el pronóstico de una conversión IGRA? La conversión implica infección reciente (incidente), y el pronóstico es diferente de aquella otra infección que ya existía con anterioridad (prevaleciente). Por otra parte, el pronóstico de una «conversión fuerte» puede ser muy diferente del de una «conversión débil». No hay datos que respondan directamente a la cuestión de pronóstico de las conversiones, pero los datos emergentes sugieren que respuestas a ambos antígenos ESAT-6 y CFP-10 se correlacionan estrechamente con la replicación *in vivo* y con la progresión de la infección a enfermedad. Recientemente, Andersen et al.<sup>74</sup> han sugerido una hipótesis por la cual valores altos y/o en aumento de los niveles de interferón gamma producidos en respuesta a ESAT-6 por las células T en personas infectadas recientemente pueden ser una señal enfermedad incipiente, y por lo tanto pueden servir como



**Figura 1.** Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de la tuberculina y las técnicas *in vitro* del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en el diagnóstico de la infección tuberculosa. Fuente: Juan Ruiz-Manzano et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008;44:551-66.

marcador pronóstico del posterior desarrollo de la enfermedad clínica manifiesta en un futuro próximo.

#### Análisis coste-efectividad

El estudio de contactos de pacientes con TBC está recomendado como un medio para detectar personas infectadas que pueden desarrollar posteriormente la enfermedad. Se ha demostrado que el tratamiento de las personas infectadas, fundamentalmente con isoniazida, disminuye el desarrollo de futuros casos de TBC<sup>75</sup>. La efectividad y el coste-efectividad de estos programas se ven muy influenciados por la precisión a la hora de identificar individuos infectados con riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa<sup>76</sup>.

Las normativas referentes al uso de IGRA dependen de cada país. Así, por ejemplo, los Centers for Diseases Control (CDC) de Estados Unidos recomiendan 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, pero solo en los casos en que la tuberculina haya sido positiva<sup>77</sup>.

Un estudio publicado recientemente<sup>78</sup> en el que se comparan las dos pruebas disponibles hasta el momento (QTF-GIT y T-SPOT.TB) concluye que, para el estudio de contactos, la estrategia PT/IGRA utilizados de forma conjunta resulta más económica que la utilización de T-SPOT.TB - QTF-GIT o PT de forma aislada.

**Tabla 7**  
Sensibilidad de los test de cribado

Sensibilidad	PT	QTF-GIT	T-SPOT.TB
N.º de estudios	> 10	19	17
N.º de pacientes	1.238	988	837
Sensibilidad	69,9% (0,67-0,72)	81% (0,78-0,83)	87,5% (0,85-0,90)
Heterogeneidad	81,3%	77,5%	75,6%
Especificidad	PT	QTF-GIT	T-SPOT.TB
N.º de estudios	6	5	3
N.º de pacientes	847 (No BCG)	513	255
Sensibilidad	97%	99,2% (IC 95%, 0,98-1,00)	86,3% (IC 95%, 0,81-0,90)
Indeterminados	QTF-GIT	T-SPOT.TB	
N.º de pacientes	21.922	12.165	
Indeterminados	2,14% (0,02-0,02) ID: 4,42%	3,80% (0,03-0,04) ID: 6,12%	

ID: inmunodeprimidos.

#### Recomendaciones (fig. 1)

La realización de las técnicas de determinación de IGRA en pacientes inmunodeprimidos y en niños debe llevarse a cabo cuando la PT sea negativa, ya que podría tratarse de un falso negativo como consecuencia de las alteraciones inmunitarias, y cuando sea positiva, en las personas que hayan sido vacunadas previamente con BCG, ya que podría estar en relación con la propia vacuna.

#### Conclusiones

Existen dos metaanálisis<sup>10,79-88</sup> que resumen los resultados que se han obtenido hasta ahora con los IGRA. Las principales conclusiones se exponen en la tabla 7.

A modo de resumen y teniendo en cuenta los conocimientos actuales, la cuestión es si los IGRA podrían sustituir a la PT para descartar infección tuberculosa en los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento con agentes que puedan afectar al funcionamiento del sistema inmune. Hoy por hoy, parece que pueden complementarla pero no sustituirla. No se dispone de datos sobre el desarrollo de TBC a largo plazo que nos permitan tomar la decisión de tratar o no amparándose exclusivamente en el resultado de los IGRA. Pero no es solo eso, pues además las bases teóricas de los IGRA indican que estas técnicas miden un tipo de respuesta inmunitaria diferente a la que se detecta en la respuesta de hipersensibilidad retardada al PPD. A diferencia de lo que ocurre en el estudio de contactos, en los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento inmunosupresor importa tanto la infección reciente como la remota. En cualquier caso, los IGRA representan un avance notable en el diagnóstico de la infección tuberculosa. El lugar que deben ocupar en el cribado de personas de riesgo —entre ellas los candidatos a tratamiento con agentes contra el factor de necrosis tumoral— está aún por definir. Para ello se precisan estudios longitudinales que proporcionen evidencia sólida sobre el valor pronóstico de los indicadores de riesgo para desarrollar TBC a largo plazo.

#### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a José María García y Juan José Palacios por toda la ayuda prestada durante la realización de este trabajo.

## Bibliografía

- World Health Organisation. WHO Report 2008. Global tuberculosis control [consultado 3 Jun 2011]. Disponible en: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf).
- Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2009. Bol Epidemiol Sem. 2010;18:213-20.
- Geiter LJ, Gordin FM, Hersfield E, Horsburgh CR, Hereb JA, Jordan TJ, et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:5221-524.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Arch Bronconeumol. 2009;45:139-44.
- Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh CR, Salfinger R, et al. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1376-95.
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010;46:255-74.
- Domínguez J, Ruiz-Manzano J. Prueba de la tuberculina: ¿es la hora del cambio? Arch Bronconeumol. 2006;42:47-8.
- Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB Gold In-Tube - P010033/S011 [consultado 16 Jun 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAA/papprovals/ucm106548.htm>.
- Oxford Immunotec Limited. T-SPOT.TB [U.K. package insert] [consultado 16 Jun 2010]. Disponible en: <http://www.oxfordimmunotec.com/96-UK>.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340-54.
- Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Lancet. 2001;357:2017-21.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet. 2003;361:1168-73.
- Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2008;15:168-71.
- Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. Lancet. 2005;366:1443-51.
- Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB in children. PLoS ONE. 2008;3:e2624.
- Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-SPOT.TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest. 2009;135:1010-8.
- Nicol MP, Davies MA, Wood K, Hatheril M, Workman L, Hawkrigde A, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. Pediatrics. 2009;123:38-43.
- Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. Emerg Infect Dis. 2006;12:1383-8.
- Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung JY, Lee TJ, Kim KH, et al. The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guérin vaccinated children. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62:389-94.
- Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Mitarai S, et al. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. Epidemiol Infect. 2008;136:1179-87.
- Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax. 2006;61:616-20.
- Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis. Pediatrics. 2006;117:1542-8.
- Stephan C, Wolf T, Goetsch U, Bellinger O, Nisius G, Oremek G, et al. Comparing QuantiFERON tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. AIDS. 2008;22:2471-9.
- Jones S, De Gijzel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV infected individuals. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:1190-5.
- Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morroni C, et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV infected Africans. Clin Infect Dis. 2007;44:1639-46.
- Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. Infect Immun. 1996;64:16-22.
- Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. Arch Environ Health. 1968;16:26-35.
- Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:824-8.
- Dhedra K, Lalvani A, Miller RF, Scott G, Booth H, Johnson MA, et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. AIDS. 2005;19:2038-41.
- Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. Clin Exp Immunol. 2007;150:238-44.
- Raby E, Moyo M, Devendra A, Banda J, De Haas P, Ayles H, et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-g release assay in Zambian adults with active tuberculosis. PLoS ONE. 2008;3:e2489.
- Zabana Y, Doménech E, San Román AL, Beltrán B, Cabriada JL, Saro C, et al. MA. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:1387-91.
- Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. Autoimmun Rev. 2008;8:147-52.
- Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during antitumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:19-30. Epub 2007 Oct 16.
- Obrador A, López San Román P, Muñoz J, Fortún J, Gassull MA, Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:29-33.
- López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA, Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Gastroenterol Hepatol. 2006;29:81-4.
- Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lemann M, Puéchal X, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. Ann Rheum Dis. 2007;66:1610-5.
- Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. Eur Respir J. 2009;33:586-93.
- Martin J, Walsh C, Gibbs A, Mc Donnell T, Fearon U, Keane J, et al. Comparison of interferon-gamma-release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor-alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;69:181-5.
- NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control Ordering information. Issue date: March 2011 [consultado 3 Jun 2011]. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/CG117](http://www.nice.org.uk/guidance/CG117).
- Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. J Rheumatol. 2008;35:776-81.
- Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, Kohli HS, Sud K, Gupta K, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: Tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:2720-4.
- Poduval RD, Hammes MD. Tuberculosis screening in dialysis patients: Is the tuberculin test effective? Clin Nephrol. 2003;59:436-40.
- Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chiou YH, Hung SY, et al. Tuberculin skin test and anergy in dialysis patients of a tuberculosis-endemic area. Nephron. 2002;91:682-7.
- Smirnoff M, Patt C, Seckler B, Adler JJ. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. Chest. 1998;113:25-7.
- Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: A population-based study. Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2:989-91.
- Chou KJ, Fang HC, Bai KJ, Hwang SJ, Yang WC, Chung HM. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. Nephron. 2001;88:138-43.
- Moore DA, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: The impact of international migration. Emerg Infect Dis. 2002;8:77-8.
- Hickstein L, McPherson C, Kwalick D, DeFriez V, Todd R, Ijaz K, et al. Tuberculosis transmission in a renal dialysis center—Nevada, 2003. Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:873-5.
- Sester U, Junker H, Hodapp T, Schütz A, Thiele B, Meyerhans A, et al. Improved efficiency in detecting cellular immunity towards M. tuberculosis in patients receiving immunosuppressive drug therapy. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3258-62.
- Wauters A, Peetermans WE, Van der Brande P, De Moor B, Evenepoel P, keuleers H, et al. The value of tuberculin skin testing in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:433-8.
- Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. Semin Nephrol. 1996;16:183-91.
- González-Gutiérrez M, De Francisco ALM, Sanz S, Ruiz JC, Prieto M, García Fuentes M, et al. Interleukin-2 deficit in hemodialysis patients. Role of prostaglandins. Renal Failure. 1992;14:563-9.

54. Fernández-Fresnedo G, Ramos MA, González-Pardo MC, De Francisco AL, Lopez-Hoyos M, Arias M, 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.
55. Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. 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. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:68-73.
56. Palomar R, Arias-Guillén M, Robledo C, Agüero J, Rodríguez C, Molinos L, et al. Detección de la infección tuberculosa latente en pacientes en diálisis peritoneal: nuevos métodos. *Nefrología*. 2011;31.
57. Vynnycky E, Fine PE. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*. 2000;152:247-63.
58. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1164-70.
59. Stout JE, Menzies D. Predicting tuberculosis: does the IGRA tell the tale? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1055-7.
60. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J*. 2010;35:1346-53.
61. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A, Jeffries D, Donkor S, Adegbola RA, et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:122.
62. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:168-71.
63. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:618-27.
64. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in Tube assay, and T-SPOT.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009;135:1010-8.
65. Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z, et al. Results of a tuberculosis-specific IFN-gamma assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:939-41.
66. Janssens J, Roux-Lombard P, Perneger T, Metzger M, Vivien R, Rochat T. Contribution of a IFN-gamma assay in contact tracing for tuberculosis in a low-incidence, high immigration area. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:585-93.
67. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med*. 2007;4:e192.
68. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:349-55.
69. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A, et al. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:831-9.
70. Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts. *PLoS ONE*. 2007;2:e183.
71. Corbett EL, Kathryn C, Millington KA, Ewer K, Cheung YY. Tuberculosis infection in African nursing students: Tuberculin skin test compared to ELISPOT conversion rates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:S231.
72. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Equale T, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis* specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol*. 2002;40:704-6.
73. Geiter LJ, Gordin FM, Hersfield E, Horsburgh CR, Hereb JA, Jordan TJ, et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-47.
74. Andersen P, Doherty TM, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: Can disease be predicted? *Trends Mol Med*. 2007;13:175-82.
75. Booth PH, Miller RF, Scott G, Badri M, Huggett JF, Rook G, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010;10:7.
76. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimization of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J*. 2006;28:35-44.
77. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct cost of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2006;28:45-50.
78. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, Wong E, Fallstad R, Kawamura LM. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infectious Diseases*. 2006;6:47.
79. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149:177-84. Epub 2008 Jun 30.
80. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:618-27.
81. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006;367:1328-34.
82. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J*. 2006;28:24-30.
83. Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J*. 2008;31:842-6.
84. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efe S, Aslan Y, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*. 2008;149:777-87.
85. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, Brookes RH, De Jong BC, Lugos MD, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS ONE*. 2008;3:e1379.
86. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Equale T, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol*. 2002;40:704-6.
87. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2009;48:954-62.
88. Verver S, Warren RM, Munch Z, Richardson M, Van Der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*. 2004;363:212-4.