

Mesa Redonda: Actualización del abordaje de la tuberculosis en Pediatría

Nuevos tests diagnósticos en la infección tuberculosa

B. GONZÁLEZ GONZÁLEZ¹, A. FERNÁNDEZ QUIROGA¹, J.M. GARCÍA GARCÍA²

¹Atención Primaria. Grupo de Estudio de Contactos de TB de Avilés. ²Neumología. Hospital San Agustín. Avilés,

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema importante de Salud Pública a nivel mundial y una de las causas más prevalentes de enfermedad y muerte en muchos países.

Las personas infectadas son el gran reservorio de la TB y mientras estas tasas sean elevadas en una comunidad, se mantendrá la prevalencia de la misma⁽¹⁾. Es aquí donde cobra mayor importancia un diagnóstico precoz de la infección tuberculosa por dos razones:

1. Diagnosticar y tratar nuevos casos de enfermedad tuberculosa.
2. Diagnosticar y tratar infectados de TB y por lo tanto, evitar nuevos casos de enfermedad contribuyendo a romper la cadena de transmisión.

NUEVOS TEST DIAGNÓSTICOS DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

Hasta hace poco la prueba de la tuberculina (PT) era el método clásico de diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITL). La aparición de otros métodos, como son los tests basados en la cuantificación de interferón gamma (*Interferon-Gamma-Release Assays*: IGRAs) están aportando cambios a la metodología actual en el diagnóstico de la ITL

Los IGRAs detectan y cuantifican la producción *in vitro* de interferon-gamma por las células linfocitarias T (principalmente CD4+) tras la estimulación con antígenos específicos del *Mycobacterium tuberculosis*. En España actualmente están comercializados el QuantiFERON-T -GOLD In Tube y el T-SPOT.TB.

Las principales ventajas e inconvenientes de los IGRAs en relación con la PT se reflejan en la tabla I.

A falta de un consenso (nacional o internacional) sobre el uso de uno u otro medio diagnóstico, las recomendaciones generales sobre el uso de los IGRAs son las siguientes^(2,3):

Diagnóstico de enfermedad TB

1. Los IGRAs no deben reemplazar a los métodos diagnóstico estándar (clínicos, radiológicos y microbiológicos) en el diagnóstico de la enfermedad TB⁴.
2. En determinadas situaciones (TB extrapulmonar, diagnóstico de TB en niños), los IGRAs pueden aportar información complementaria a los métodos comentados en el punto anterior para el diagnóstico de TB.
3. Los IGRAs positivos no son diagnósticos de enfermedad TB.
4. Un IGRA negativo no excluye enfermedad TB.

Diagnóstico de ITL

1. Los IGRAs no diagnostican realmente infección por el *M. tuberculosis* si no la presencia de una respuesta inmune hacia una serie de antígenos del *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10), si bien en la práctica clínica se asume que un IGRA positivo es indicativo de ITL.
2. En grupos de riesgo o en situaciones especiales de inmunodepresión un IGRA negativo no descarta una ITL sino que su resultado debe valorarse en el contexto clínico adecuado.
3. Los IGRAs no distinguen entre una ITL y una TB activa.
4. En individuos sanos inmunocompetentes con un IGRA negativo es muy poco probable la progresión hacia una TB gracias al elevado valor predictivo negativo de la prueba.
5. En sujetos inmunodeprimidos está indicado el uso simultáneo de los dos tests diagnósticos (PT e IGRAs).
6. Los IGRAs son útiles en el diagnóstico de ITL de las personas con antecedentes de vacunación por BCG.

SELECCIÓN DE UN TEST DIAGNÓSTICO

Teniendo en cuenta que no existe una técnica *gold estándar* para el diagnóstico de ITL, los métodos existentes (PT e IGRAs) se pueden combinar en cualquiera de las siguientes opciones:

- 1) Uso de PT como único método diagnóstico.
- 2) Uso de IGRAs como único método diagnóstico.

TABLA I. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS IGRAS EN RELACIÓN CON LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA.

Ventajas IGRAS	Inconvenientes IGRAS
Sólo se requiere una primera visita.	Precisan de la extracción de una muestra suficiente de sangre.
Evitan la subjetividad en la interpretación de la prueba.	La muestra debe procesarse en un periodo de tiempo determinado.
No presentan interferencias con la vacuna BCG.	Para su procesamiento precisan de una mayor infraestructura.
Carecen de efecto booster.	El coste es mayor.
Incorporan un control positivo.	
El resultado es más rápido.	

3) "Two steps" (dos pasos o escalones) en el que se utilizan ambos de forma consecutiva, es decir primero PT y si hay dudas se realiza posteriormente IGRAs.

4) Uso de ambos tests de forma simultánea.

En general, los IGRAs pueden ser utilizados "en lugar de" y no "además de" la PT, en todas las situaciones en las que se recomienda utilizar la PT como ayuda al diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis* pero con las siguientes puntualizaciones:

a) Situaciones en las cuales IGRAs es preferido aunque la PT es aceptable

- IGRAs es preferido en aquellas poblaciones con historial de dificultad para realizar la visita de lectura de la PT, por ejemplo, vagabundos y personas adictas a drogas. Su uso en estos casos va a aumentar la detección de ITL^(5,6).
- Un IGRA es preferido para estudiar personas que han recibido BCG (como vacuna o tratamiento para el cáncer). El uso de IGRAs en estas poblaciones aumenta la especificidad diagnóstica y mejora la aceptación del tratamiento para ITL^(7,8).

b) Situaciones en las que cualquiera PT o IGRAs pueden ser utilizadas sin preferencia por ninguna

- Un IGRA o PT pueden ser usadas sin preferencias para evaluar a contactos recientes de personas con TB activa o con la sospecha de tenerla.
- Un IGRA o PT pueden ser usados sin preferencias para el screening periódico de profesionales con exposición a *M. tuberculosis* (por ejemplo programas para trabajadores de la salud).

c) Situaciones en las que debe considerarse utilizar ambos (PT e IGRAs)

- Aunque el uso rutinario de ambas pruebas PT e IGRAs no está recomendado, se considerará la realización simultánea de las mismas en las siguientes situaciones:
 1. Cuando el riesgo de infección, el riesgo de progresión o el riesgo de una forma grave está incrementado (por ejemplo, personas con VIH o niños menores de 5 años que tienen riesgo incrementado de infección por *M. tuberculosis*).
 2. Cuando existe sospecha clínica elevada de infección tuberculosa.
- En estos pacientes con un test inicial negativo, tener un resultado positivo de un segundo test como evidencia de infección, incrementa la sensibilidad en la detección.
- El uso de ambos PT e IGRAs también puede ser útil cuando el test inicial es positivo en las siguientes situaciones:

1. Cuando se necesita una evidencia adicional de infección para alentar la conformidad (por ejemplo, en extranjeros o trabajadores de salud que crean que la positividad de su PT sea atribuible a la BCG). En estos casos un IGRA positivo puede incitar una mayor aceptación para un tratamiento por ITL si se compara con una PT positiva solamente.

2. En personas sanas que tengan un riesgo bajo de infección o de progresión a enfermedad. En este caso, requerir un resultado positivo del 2º test incrementa las probabilidades de que el test refleje una infección.

IGRAS EN NIÑOS

Los niños, especialmente los menores de dos años, que han estado en contacto con un caso de TB activa tiene un elevado riesgo de infección; por ello constituyen uno de los objetivos principales de todo estudio convencional de contactos con el fin de descartar ITL y de iniciar tratamiento lo más pronto posible en los infectados así como de realizar quimioprofilaxis primaria en los casos indicados. Otras consideraciones a tener en cuenta en la edad infantil son la mayor tasa de progresión de ITL a enfermedad tuberculosa y el mayor riesgo de desarrollar formas graves de enfermedad (formas severas como meningitis, enfermedad diseminada o muerte) sobre todo en los menores de 5 años.

En niños es más complejo que en adultos valorar la precisión de los IGRAs por varios motivos. El primer inconveniente es su menor participación en este tipo de estudios, el segundo es la dificultad en la extracción sanguínea; además, la confirmación microbiológica es menos frecuente y en los casos en los que se administra la BCG la administración es más reciente⁽⁹⁾. Por otro lado, la respuesta inmunitaria difiere, con menor producción de IFN *Gamma* en menores de 4 años y es más frecuente encontrar un patrón de discordancia PT+/IGRAS⁽¹⁰⁾, así como un resultado de IGRAs indeterminado⁽¹¹⁾.

En general, y a falta de más estudios sobre los IGRAs en la edad pediátrica, las principales recomendaciones sobre su uso en niños son las siguientes:

1. En el momento actual no hay evidencia que avale el uso de los IGRAs sobre la PT en el diagnóstico de ITL en niños^(12,13).
2. Un valor de IGRAs positivo tiene mayor valor predictivo de progresión a enfermedad TB que la PT⁽¹⁴⁾.
3. En niños menores de 5 años está indicada la realización conjunta de ambas técnicas (PT e IGRAs) tanto para el estudio de ITL como para el diagnóstico de enfermedad TB⁽¹⁵⁾.

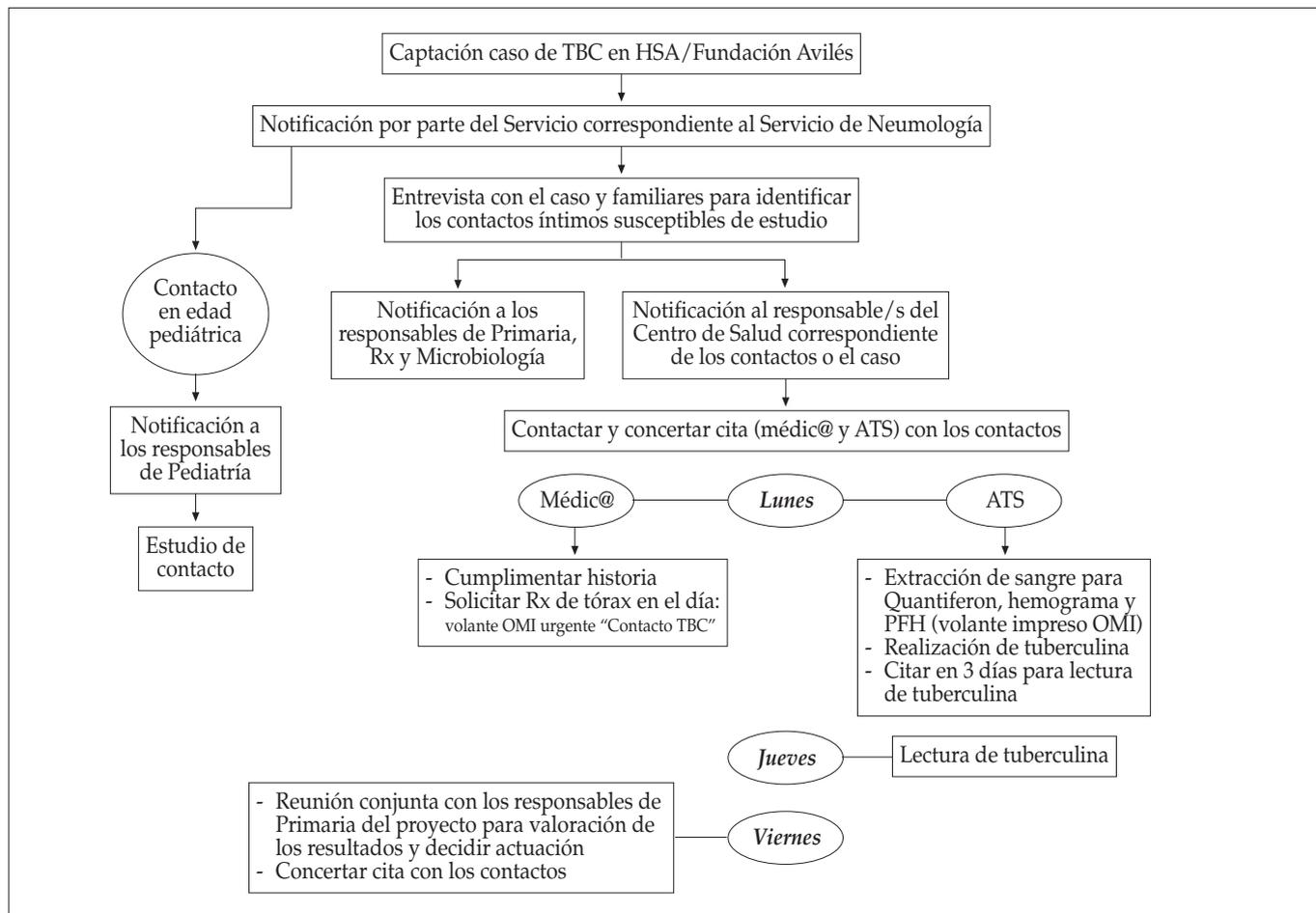


Figura 1. Protocolo de estudio de contactos de TB en el Área Sanitaria III.

4. En niños de bajo riesgo con una PT positiva, un resultado de IGRAs negativo reforzaría la decisión de no tratar, ya que el hallazgo de una PT positiva en estos grupos de población, a pesar de no estar vacunados de BCG, se puede deber a exposición a otras micobacterias no tuberculosas⁽¹⁶⁾.

ESTUDIO DE CONTACTOS DE TB EN EL ÁREA SANITARIA III-ASTURIAS

Con el fin de organizar el estudio de contactos de TB en el Área Sanitaria III del Principado de Asturias se llevó a cabo un Proyecto de Investigación financiado por el Instituto Carlos III bajo el título “Programa Piloto para el Estudio de Contactos de Pacientes con Tuberculosis mediante la coordinación de los diferentes niveles asistenciales en el Área Sanitaria III del Principado de Asturias”.

Además de organizar el estudio de contactos de TB en el Área Sanitaria, se planteó como objetivo “comparar dos técnicas diagnósticas de infección tuberculosa (Prueba de la Tuberculina y QuantiFERON) utilizadas de forma simultánea en un estudio de contactos de pacientes con tuberculosis”, con el fin de evaluar los resultados y las posibles diferencias que aportan los dos métodos.

Para ello se realizó un estudio descriptivo prospectivo de concordancia entre PT y QTF de los contactos de todos los pacientes con TB diagnosticados en el Área Sanitaria III entre Abril del 2008 y Diciembre de 2010. La realización de ambas pruebas diagnósticas se llevó a cabo en los diferentes centros de Salud del Área III del Principado de Asturias (Fig. 1) y para la realización e interpretación del QuantiFERON, se contó con la participación en el estudio de la Unidad Regional de Micobacterias del Hospital Universitario Central de Asturias. En total se estudiaron 413 contactos y se diagnosticaron 202 ITL. Se observó concordancia entre ambos tests tanto desde el punto de vista cuantitativo (Correlación de Pearson: 0,565 $p < 0,001$) como cualitativo (concordancia de 80%).

Las conclusiones encontradas en el estudio y que entran en consonancia con lo comentado hasta ahora fueron las siguientes⁽¹⁷⁾:

1. La PT sigue mostrando utilidad a la hora de diagnosticar la ITL.
2. Existen concordancia en los resultados de PT e IGRAs si bien en un 20% los resultados son discordantes.
3. Los resultados concordantes y positivos de ambas pruebas confirman y fortalecen el diagnóstico de “Infección Tuberculosa”; de la misma manera que los resultados concordantes y negativos confirman y fortalecen el diagnóstico de “Expuesto no Infectado”.

4. Si bien los resultados discordantes son difíciles de interpretar, en el estudio de contactos de alto riesgo la consideración de cualquier resultado positivo como diagnóstico de ITL aumenta la sensibilidad del estudio.
5. Finalmente los IGRAs, al igual que la PT, deben interpretarse como el resto de pruebas diagnósticas, es decir un dato más a tener en cuenta a la hora de tomar una decisión, dentro de un contexto clínico y epidemiológico determinado.

IDEAS FINALES

1. La PT sigue mostrando utilidad a la hora de diagnosticar la ITL
2. El uso de los IGRAs es preferido en poblaciones con dificultad para realizar la visita de lectura de la PT y en personas con antecedentes de vacunación por BCG.
3. Se recomienda el uso simultáneo de la PT y los IGRAs en sujetos inmunodeprimidos y en niños menores de 5 años.
4. En caso de sospecha elevada de ITL y ante una PT negativa se recomienda la realización de IGRAs.
5. Las concordancias de ambas pruebas (PT e IGRAs) refuerzan los diagnósticos tanto de ITL (en el caso de resultados positivos) como de expuestos no infectados (en el caso de resultados negativos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *M. tuberculosis*: Update 2010. *Eur Respir J*. 2011; 37: 690-711.
2. MMWR Update Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. June 25, 2010/ vol.59/ No. RR-5.
3. CCDR. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. Update June 2010; vol. 36; ACS-5.
4. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz-Manzano J. Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 255-274.
5. Alexander TS, Miller MB, Gilligan P. Should interferon gamma release test become the standart method for screening patients for *Mycobacterium tuberculosis* infections in the United States? *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 2086-92.
6. Horsburgh CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1441-8.
7. Dheda K, Van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15: 188-200.
8. 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: 1010-1018.
9. Connell T, Tebruegge M, Ritz N. The potential danger of a solely interferon-gamma release assay-based approach to testing for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in children. *Thorax*. 2011; 66: 263-4
10. Salinas C, Ballaz A, Diez R, Iza de Pablo J, Pocheville I, Aguirre U. Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el QuantiFERON-TB gold in-tube. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 363-70
11. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artiago F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 283.e1-283e14.
12. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 694-700.
13. Hesselting AC, Mandalakas AM. Interferon-gamma release assays for childhood tuberculosis: what does the future hold? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: 1423-4.
14. Bakir M, Millington KA, Soysal A, et al. Prognostic value of a T-cell based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 777-787.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
16. Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, Flores JA, Graviss EA, Smith KC. Comparing the tuberculin skin test and T-SPOT. TB blood test in children. *Pediatrics*. 2011; 127: e31-8.
17. García-García JM, Palacios JJ, Villar H, Fernández-Verdugo A, Fernández-Quiroga A, González-González B, et al. Grupo de Estudios de contactos de tbc de Avilés. Comparison of tuberculin skin test and quantiferon-TB-Gold in tube in the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in a prospective community study of contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: A1789.