

Publicado en Internet el 18 de noviembre de 2009

100 años de actualización en el diagnóstico de la tuberculosis

Ajit Lalvani[†] y Manish Pareek[‡]

[†]Unidad de Investigación sobre la Tuberculosis, Departamento de Medicina Respiratoria, Instituto del Corazón y los Pulmones, *Imperial College London*, Londres, Reino Unido y [‡]Departamento de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas, *Imperial College London*, Londres, Reino Unido.

Información general: El diagnóstico y el tratamiento de la Infección tuberculosa latente (ITL) son la base del control la tuberculosis (TB) en el mundo desarrollado. En el siglo pasado, la prueba cutánea de tuberculina (PCT) era el único método para diagnosticar la ITL. El ELISpot (enzimoinmunoanálisis de recuento de puntos) y el ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción, llamados análisis de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés), se plantean como herramientas nuevas y prometedoras.

Puntos de acuerdo: Debido a que la vacunación previa contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) no interfiere con los resultados de los IGRA, estos son más específicos que la PCT para diagnosticar la infección tuberculosa latente. Evaluar la sensibilidad del IGRA en ausencia de una prueba de valor de referencia para la ITL es todo un desafío. Diversos estudios han utilizado criterios indirectos de valoración como la TB activa y su relación con el grado de exposición a esta enfermedad en las investigaciones de contacto. En ellos se sugiere que la sensibilidad del ELISpot es mayor que la de la PCT mientras que el ELISA de sangre completo tiene una sensibilidad similar. Los estudios longitudinales recientes que demuestran la capacidad de diagnóstico de estos análisis para el desarrollo de la tuberculosis activa aporta una prueba definitiva de que los resultados positivos del análisis de liberación de interferón gamma reflejan la infección con bacilos latentes pero viables.

Puntos controvertidos: ¿El IGRA tiene una mayor capacidad de diagnóstico que la PCT? ¿Cuáles son las tasas de falso negativo en los individuos inmunodeprimidos con ITL y alto riesgo de desarrollar la tuberculosis activa?

Avances: Los análisis IGRA han sido incorporados en las guías nacionales aunque su implementación óptima en los algoritmos de diagnóstico se encuentra todavía en plena evolución. Los beneficios económicos en el ámbito de la salud de utilizar los IGRA son cada vez más reconocidos, en parte debido a que su alta especificidad evita quimioprofilaxis innecesarias en personas vacunadas con BCG con resultados falsos positivos en la prueba cutánea de tuberculina.

Áreas oportunas para el desarrollo de la investigación: Los análisis de liberación de interferón gamma actuales se están optimizando y la nueva generación de pruebas, con una mayor sensibilidad, podrían permitir la exclusión fiable de la ITL en las personas inmunodeprimidas.

Aceptado: 7 de octubre de 2009

*Enviar correspondencia a: Ajit Lalvani, Tuberculosis Research Unit, Department of Respiratory Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK. E-mail: a.lalvani@imperial.ac.uk

Introducción

A nivel mundial, la tuberculosis continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad según causas infecciosas con aproximadamente 9 millones de casos y 2 millones de muertes por año.¹ El fracaso para controlar la epidemia mundial de manera adecuada puede reflejar en parte lo lento que ha ido el proceso de desarrollo de instrumentos innovadores para el diagnóstico de la tuberculosis en el último siglo.² Sin embargo, la lucha contra la tuberculosis tiene ahora la posibilidad de avanzar de manera significativa gracias al desarrollo de nuevas modalidades de diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITL).

Epidemiología mundial de la infección tuberculosa latente

Se calcula que un tercio de la población mundial padece infección tuberculosa latente (ITL)³ y, por lo tanto, se encuentra en riesgo potencial de desarrollar la enfermedad activa en el futuro. Por tanto, crece la importancia que se le asigna a la identificación y al tratamiento eficaz de las personas con tuberculosis inactiva, en especial en los países con menor incidencia de tuberculosis latente donde los migrantes con infección latente y los contactos infectados recientemente con frotis positivo conforman la mayor parte de los casos de tuberculosis.⁴

Los datos históricos de la tuberculosis sugieren que en los primeros 2 años tras la infección inicial por el bacilo, el 5% de los individuos infectados desarrollan la enfermedad activa.⁵ Si se somete a los bacilos a un control inmunológico, estos pueden permanecer latentes durante varias décadas y sólo entre el 5 y el 10% de las personas inmunodeprimidas infectadas eventualmente desarrollará la enfermedad activa en su vida.⁵ Por ello, el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis inactiva serán más efectivos si se los dirige específicamente a aquellas personas con mayor riesgo de pasar de padecer tuberculosis inactiva a desarrollar la tuberculosis activa, inclusive a las personas infectadas recientemente y a todos aquellos con inmunodepresión subyacente.⁶

Métodos de diagnóstico de la ITL

El diagnóstico de la ITL está limitado por la baja carga bacteriana que hace imposible detectar *Mycobacterium tuberculosis* de forma directa y por la respuesta humoral débil que hace que las pruebas serológicas no sean confiables. En consecuencia, durante gran parte del siglo pasado, el diagnóstico de la tuberculosis inactiva se llevaba a cabo a través de la prueba cutánea de tuberculina (PCT) positiva en una persona sin síntomas expuesta a la tuberculosis con ninguna otra evidencia de enfermedad activa. La utilidad de la PCT es que detecta una reacción tardía de hipersensibilidad cutánea al derivado proteico purificado (DPP), una combinación de más de 200 proteínas de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, la PCT no es ni tan específica, ya que los antígenos presentes en DPP producen una reacción cruzada con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y las micobacterias ambientales, ni tan sensible, debido a la anergia en aquellos individuos con un sistema inmunológico insuficiente (como en el caso del VIH, la inmunodepresión yatrogénica y los niños).

Análisis de liberación de interferón gamma de linfocitos T

Los análisis de liberación de interferón gamma (IGRA) de linfocitos T se han desarrollado como una forma alternativa de inmunodiagnóstico a la prueba cutánea de tuberculina para detectar la infección de *M. tuberculosis*.⁷ En la actualidad, existen 2 tipos de análisis *ex vivo*: el ELISpot, que cuenta directamente el número de interferones gamma que secretan los linfocitos T y el ELISA de sangre completo que mide la concentración de secreción de interferones gamma. El nombre comercial del análisis ELISpot es T-SPOTTM.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido) y el del ELISA, QuantiFERONTM-TB Gold, en tubo (Cellestis, Carnegie, Australia). Ambos análisis incorporan dos antígenos, el antígeno ESAT-6 (del inglés *early secretory antigen target-6*) y la proteína CFP-10 (del inglés *culture filtrate protein*), que son blancos seguros de los linfocitos T de tipo 1 en la infección de *M. tuberculosis* pero, a su vez, también son eliminadas de todas las cepas de BCG y de la mayoría de las micobacterias ambientales (excepto *M. Kansasi*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* y *M. gastrii*).^{8,9} Por lo tanto, a diferencia de la PCT, la vacuna BCG que el paciente haya recibido previamente no interfiere con la reacción de los linfocitos T a estos antígenos y, por consiguiente, este examen es un indicador más específico de la infección de tuberculosis.

Eficacia de los IGRA en el diagnóstico de la ITL

Resulta difícil comparar de manera objetiva el resultado del diagnóstico de los análisis IGRA con los de la PCT debido a que la ITL carece de una prueba de

valor de referencia que permita medir sensibilidad y especificidad de forma directa. Como consecuencia, los investigadores han utilizado indicadores de variables sustitutivas de la ITL, entre ellos:¹ grados de exposición a los casos infecciosos, ² TB activa como criterio indirecto de valoración para la ITL y, para evaluar la especificidad,³ la presencia de la negatividad del IGRA en individuos sanos vacunados con BCG con un riesgo bajo de infección de TB debido a la ausencia de factores de riesgo epidemiológicos en lo relativo a la exposición a la tuberculosis.

Eficacia de los IGRA en pacientes inmunocompetentes

Correlación de la exposición a la tuberculosis y los resultados del IGRA

Una faceta importante de la transmisión de la TB es que el riesgo de contraer *M. tuberculosis* se determina en especial por la frecuencia, la duración y la proximidad del contacto con un caso original de infección.¹⁰ Por lo tanto, si una prueba nueva demuestra ser más sensible y específica que la PCT, entonces ésta deberá poseer una correlación más cercana al nivel de exposición a *M. tuberculosis* y ser independiente de la presencia de la BCG.¹¹

Las investigaciones de las epidemias y los estudios de contacto han utilizado esta teoría para comparar la pertinencia del diagnóstico de los análisis IGRA y de la PCT^{11,12} y han concluido que ambos IGRA se relacionan en igual medida que la PCT o, incluso mejor, con niveles de exposición a la tuberculosis y además son independientes de la presencia de la BCG. El ELISpot se empleó en la investigación de una epidemia de gran magnitud en una escuela que se extendió a 535 estudiantes, una de las investigaciones más tempranas y extensas de este tipo.¹² Los resultados de dicho análisis fueron independientes de la vacunación con BCG, a diferencia de los de la PCT, por lo que se demostró una mayor especificidad. En general, el ELISpot también se relaciona mejor con la exposición a la tuberculosis (basado en la proximidad y la duración de la exposición al caso inicial) que la PCT y sugiere una mayor sensibilidad diagnóstica para la ITL.¹² Otra investigación en la que se variaron los entornos con una gran incidencia de TB también confirma que el ELISpot se relaciona de manera significativa con la exposición a la TB.¹³⁻¹⁷ En un estudio reciente en niños sudafricanos, se determinó que los resultados del ELISpot y la PCT están asociados de manera notable al grado de exposición de los casos iniciales con frotis positivo.¹⁷

Los estudios también han confirmado que el ELISA se relaciona de manera notable con la exposición a la tuberculosis.¹⁸⁻²¹ En un estudio de casos y testigos en Nigeria, se halló una relación de dosis y efecto entre la carga de bacilo en la cantidad de bacilos en el esputo de los casos iniciales y los resultados positivos

del ELISA en los estudios de contacto en niños.²⁰ Los niños que habían estado en contacto con los casos iniciales con el nivel de frotis positivo más alto, en lugar de adultos con frotis negativo, eran más propensos a obtener un resultado positivo en la PCT y el ELISA.²⁰ Sin embargo, en contraste, en un estudio realizado en un pueblo de Sudáfrica en el que participaron niños con gran riesgo de contraer ITL no se encontró una relación significativa entre los resultados positivos del ELISA y los niveles de exposición.²²

Uno de los resultados más importantes que surgen de estos estudios es la evaluación del nivel de observancia entre el IGRA y la PCT. En las poblaciones que han recibido la vacuna BCG, hay menos concordancia entre el IGRA y la PCT. Esto es de esperar ya que la vacunación previa con BCG interfiere con los resultados de la PCT, pero no así con los del IGRA. En general, en los estudios con ELISpot se determinaron altos niveles de concordancia con la PCT.^{12,13,15,23}

Por otro lado, la concordancia entre el ELISA y la PCT parece ser más variable: en entornos con diferentes cargas de TB se ha encontrado que sus niveles van de elevado a deficiente.^{13,18,19,21} Los estudios en niños que no han sido vacunados con BCG en Australia y España, países con una carga de TB baja, determinaron que los resultados del ELISA eran negativos en una proporción notable de niños cuyos resultados de la PCT eran positivos.^{13,21} Estos datos sugieren que el ELISA puede tener una sensibilidad menor que la PCT en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en niños.

Sin embargo, la importancia de los resultados discordantes de la PCT y los IGRA no se puede aseverar mediante los estudios transversales y requieren datos de estudios longitudinales.

TB activa como marcador sustituto de la ITL

Debido a que para contraer la tuberculosis activa es requisito estar infectado con *M. tuberculosis*, varios estudios que evalúan la sensibilidad de diagnóstico de los IGRA han utilizado este principio como criterio indirecto de valoración de la infección de TB. Pai *et al.*²⁴ han examinado sistemáticamente estos estudios y llegado a la conclusión de que el ELISpot tiene una sensibilidad combinada del 90% (amplitud de 83 a 100 %), superior a la sensibilidad combinada del ELISA de segunda generación (78 %, amplitud de 55 a 88%) y del ELISA de última generación (QuantiFERON-Gold, en tubo, combinadas 70 %, amplitud de 64 a 93%).

Eficacia de los IGRA en pacientes inmunodeprimidos

La estrategia para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente se basa en las pruebas de tuberculina dirigida a quienes padecen ITL y que tienen un mayor riesgo de desarrollar la tuberculosis activa. Este grupo incluye, en particular, a las personas VIH positivas y aquellas con enfermedades inflamatorias inmunitarias, (IMID, por sus siglas en inglés), como la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis, quienes están inmunodeprimidas yatrogénicamente o reciben tratamiento con el inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés).²⁵ En estos grupos cuya inmunidad celular está alterada, existe la necesidad de evaluar la capacidad diagnóstica de los IGRA como alternativa a la PCT ya que, como se sabe, ésta tiene una sensibilidad escasa.

Personas seropositivas al VIH

Tras los primeros informes sobre la capacidad de diagnóstico de los IGRA en personas VIH-positivas ^{26,27}, se han incorporado una serie de estudios a la base de datos para demostrar que el ELISpot tiene una sensibilidad mayor que la PCT.²⁶⁻³⁰ Un estudio alemán reciente en personas VIH-positivas concluyó que el ELISpot era más sensible que la PCT y que se relacionó de igual modo con la tuberculosis activa preexistente, a diferencia de lo que ocurre con el ELISA o la PCT.³⁰ En África, otros estudios realizados en entornos con una carga elevada de la enfermedad también demostraron que el ELISpot tiene una sensibilidad alta en niños y adultos de igual modo. Liebeschuetz *et al.* ²⁷ realizaron un estudio prospectivo en niños sudafricanos con predominio de coinfección por VIH, lo que demostró que la sensibilidad del ELISpot es mayor que la de la PCT y que no se ve afectada por la infección por VIH, la malnutrición ni por la variable de que se trate de niños menores de 3 años. La sensibilidad general del ELISpot en niños con infección confirmada mediante cultivo o con altas probabilidades de contraerla, fue del 83% y en combinación con la PCT, llegó a un 91%.²⁷ En cambio, en los casos en que se utilizó solo la PCT, la sensibilidad alcanzó apenas un 36% en aquellos individuos con VIH. En un estudio realizado en Zambia en adultos VIH-positivos coinfectados con tuberculosis con frotis de esputo positivo, la sensibilidad del ELISpot se mantuvo en un 92%.²⁶ Estudios posteriores con el ELISpot han demostrado que los resultados siguen siendo contundentes en casos de infección por VIH e independientes del recuento de células CD4.^{27, 29-31} Estudios separados a cargo de Clark *et al.*³² y Dheda *et al.*³¹ concluyeron que el recuento de células CD4 no afecta el resultado del ELISpot en individuos VIH-positivos, ni en términos de positividad ni de frecuencia de resultados indeterminados.

No obstante, las experiencias que se recogen a partir de la utilización del ELISA en personas VIH-positivas parecen ser más contradictorias. Raby *et al.*³³ recientemente han evaluado el ELISA mediante un estudio transversal en Zambia en pacientes con tuberculosis con frotis positivo y concluyeron que la sensibilidad del ELISA en las personas VIH-positivas fue del 63%, lo que es significativamente inferior al 84% de sensibilidad en los individuos VIH-negativos. En un estudio realizado en Sudáfrica en personas VIH-positivas, en el que se comparó la capacidad de los IGRA y de la PCT para diagnosticar la infección de la tuberculosis, la sensibilidad del ELISA (28%) fue inferior a la del ELISPOT (61%) y la de la PCT (41%).²⁸ Por otro lado, Balcells *et al.*³⁴ concluyeron que, en adultos con VIH positivo, el ELISA tuvo un índice de resultados positivos mayor al de la PCT y que se estableció una relación con la exposición a la tuberculosis, a diferencia de lo que sucedió con la PCT. Asimismo, los recuentos de células CD4 no tuvieron un efecto adverso sobre los resultados del ELISA. Sin embargo, otros autores han descubierto que en personas con VIH avanzado y por lo tanto, con un recuento bajo de células CD4, la eficacia de la prueba del ELISA se ve comprometida. Brock *et al.*³⁵ realizaron un gran estudio transversal en Dinamarca en personas VIH-positivas y concluyeron que existe una correlación notable entre el nivel bajo de células CD4 y los resultados indeterminados del ELISA. En estudios posteriores se ha confirmado también que cuanto menor es la cifra de células CD4 es más frecuente obtener resultados falsos negativos o indeterminados, lo cual puede afectar la utilidad diagnóstica del ELISA en personas infectadas por el VIH.^{28,33,35,36}

Personas con enfermedades inflamatorias inmunitarias

Las experiencias publicadas sobre la actuación de los IGRA en el diagnóstico de la tuberculosis latente en personas con enfermedades inflamatorias inmunitarias (IMID) es todavía bastante limitada y proviene principalmente de estudios transversales a pequeña escala que se han concentrado en la evaluación de la concordancia entre la PCT y los IGRA en lugar de enfocarse en la relación entre los resultados del IGRA y los factores de riesgo de desarrollar la infección tuberculosa. En general, estos estudios han determinado que, en el mejor de los casos, existe una concordancia razonable entre la PCT y los IGRA en individuos con IMID y

que la discordancia entre los resultados positivos de la PCT y los resultados negativos del IGRA se asocia a la vacunación previa con BCG.³⁷⁻³⁹ Por otro lado, los trabajos recientes de Bartalesi *et al.*⁴⁰ en Italia, donde se seleccionaron personas con IMID para detectar la tuberculosis latente mediante el ELISA y la PCT, determinaron una concordancia relativamente mayor ($K = 0,55$) y una discordancia menor entre los resultados positivos de la PCT y los negativos del IGRA, lo que posiblemente refleja la baja proporción de personas vacunadas con BCG de esta población.

Un número menor de estudios han determinado una relación entre los resultados del IGRA y la PCT en individuos con IMID con riesgo de contraer la infección de tuberculosis latente. En un estudio de 142 pacientes con IMID, se pudo asociar el ELISA a la presencia de factores de riesgo para desarrollar la tuberculosis latente de una manera más significativa que en el caso de la PCT. Además, el resultado positivo de la PCT, no así del IGRA, se asoció de manera notable a la vacunación previa con BCG.³⁷ Martin *et al.*⁴¹ evaluaron ambos IGRA en personas con artritis y determinaron que tanto el ELISpot y el ELISA se relacionan con los factores de riesgo de contraer la tuberculosis latente. Los datos de un estudio italiano de gran dimensión revelaron que las personas que han estado en contacto con pacientes tuberculosos con frotis positiva eran más propensos a tener un resultado positivo en el ELISA y en la PCT.⁴⁰

Sobre la base de los datos actuales, se puede concluir que aunque los IGRA puedan dar resultados falsos negativos, la sensibilidad de diagnóstico de estos es más sólida que la de la PCT en individuos con IMID tratados con inmunodepresores.

Especificidad de los IGRA

Para calcular la especificidad diagnóstica de forma cuantitativa se ha llevado a cabo un estudio con personas vacunadas con BCG y con un riesgo muy bajo de contraer la infección tuberculosa latente debido a la ausencia de factores de riesgo epidemiológicos en lo relativo a la exposición a la tuberculosis. En dichos estudios, el ELISA se ha evaluado en un mayor número de individuos que el ELISpot. En una revisión sistemática reciente, la especificidad del ELISA osciló entre un 89 a un 100% con una especificidad combinada del 99% para el ELISA de segunda generación y el 96% para la generación más reciente: el ELISA en tubo.²⁴ La especificidad del ELISpot también fue

elevada: 93% (amplitud de 85 a 100%).²⁴ En conjunto, ambos IGRA han demostrado tener mayor especificidad que la PCT en particular en aquellas poblaciones que han sido vacunadas con BCG.

Fiabilidad de los IGRA en la práctica clínica de rutina: resultados indeterminados

En los últimos años, los IGRA se han incorporado con más frecuencia en la práctica clínica de rutina por lo que resulta imprescindible evaluar su fiabilidad. Se dan resultados indeterminados en ambos IGRA² por diversas razones, pero la causa más importante es una falla en el control positivo que generalmente refleja una inmunodepresión celular subyacente. Los estudios sugieren que los resultados indeterminados son relativamente comunes: en el ELISA representan del 5 al 40% de los casos cuando se usa el ELISA de segunda generación, pero son menos frecuentes con su avance más reciente, el ELISA en tubo.⁴²⁻⁴⁴ Los resultados indeterminados del ELISA parecen estar asociados con los extremos etarios (menores de 5 años y mayores de 80) y la inmunodepresión, sobre todo con la infección del VIH.³⁵ Por el contrario, los resultados indeterminados son menos frecuentes con el ELISpot en el que representan entre el 0 y el 5,4% de las pruebas realizadas.⁴⁵

Datos longitudinales para cuantificar el valor diagnóstico de los IGRA en el desarrollo de la TB activa

Los beneficios clínicos de la quimioprofilaxis para la tuberculosis latente solo pueden ocurrir si los contactos con IGRA positivo tienen, en efecto, un mayor riesgo de desarrollar la tuberculosis activa que los contactos con resultado negativo. Los datos longitudinales que pueden dar una respuesta a esta cuestión tan importante han comenzado a surgir a partir de varios estudios que tienen por objeto evaluar el valor diagnóstico de los IGRA (véase el cuadro 1).⁴⁶⁻⁵⁰ Aichelberg *et al.* estudiaron el valor de diagnóstico de los resultados positivos del ELISA en personas VIH-positivas no infectadas con la tuberculosis. Durante un período de seguimiento promedio de 19 meses, 3 de 37 personas con ELISA positivo en el momento basal desarrollaron eventualmente la tuberculosis activa en tanto que la proporción de personas con ELISA negativo que la desarrollaron fue de 0 de 738. Un estudio alemán de 601 contactos concluyó que una proporción notablemente mayor de familiares sin tratar con resultado positivo en el ELISA desarrollaron la enfermedad a diferencia de aquellos con resultado positivo de 5 mm en la prueba cutánea de tuberculina. Los seis casos iniciales tuvieron un resultado positivo en el ELISA durante el reclutamiento.

Bakir *et al.*⁴⁷ realizaron un estudio a gran escala en 908 niños en Turquía. Durante el período de seguimiento que duró 1 año y 4 meses, hubo 15 casos iniciales y los investigadores encontraron que los contactos con resultado positivo en el ELISpot tenían un riesgo mayor de desarrollar la tuberculosis activa en comparación con aquellos contactos con resultado negativo. En este estudio, la incidencia de la tuberculosis en los contactos con resultado positivo en el ELISpot fue similar a la de aquellos con resultado positivo en la PCT aunque el ELISpot lo predijo a partir del análisis de un número menor de contactos.⁴⁷ Sin embargo, una gran proporción de los niños recibieron quimioprofilaxis por lo que probablemente el cociente de las tasas de incidencia se haya subestimado.

Cuadro 1: Estudios publicados que han evaluado la capacidad de pronóstico de los IGRA.

	Población estudiada	País	Peíodo de seguimiento (años)	Mediante IGRA	IGRA positivo	TST + (5 mm)	TST + (10 mm)	Número de casos iniciales	Progresión a TBA de contactos con IGRA +	Progresión a TBA de contactos con TST+ (5 mm)	Progresión a TBA de contactos con TST+ (10 mm)	Diagnóstico del IGRA
<i>Aichelburg et al.</i> ⁵⁰	ultos con con HIV +	Ausria	1,6	QFT-G en tubo	44/783	31/42 (74)	No realizado	3	3/36 (8)	No nformado	No realizado	Sí
<i>Diel et al.</i> ⁴⁶	Contactos en el hogar: adultos	Alemania	2	QFT-G en tubo	66/601 (11)	243/601 (40)	110/601 (18)	5	6/41 (15)	5/219 (2)	5/90 (6)	Sí
<i>Bakir et al.</i> ⁵⁰	Contactos en el hogar: niños	Turquía	1,3	ELISpot	381/908 (42)	550/908 (61)	462/908 (51)	15	11/381 (3)	12/550 (2)	6/4 62 (1)	Sí
<i>Hill et al.</i>	Contactos en el hogar: niños y adultos	Gambia	2	ELISpot	649/1736 (37)	No realizado	843/2230 (38)	26	11/649 (1, 7%)	No realizado	14/843 (1.7)	No
<i>Doherty et al.</i> ⁵⁰	Contactos en el hogar: niños	Etiopia	2	ELISA (solo ESAT6)	9/24 (38)	No realizado	No realizado	7	6/ 9 (67)	No realizado	No realizado	Sí

Los valores entre paréntesis representan porcentajes.

Hill *et al.*⁴⁸ realizaron un estudio de contactos en el hogar en 2348 en Gambia durante 2 años. El número de personas que desarrollaron la enfermedad activa fue de 11 de 649 con resultados positivos en el ELISpot y 14 de 843 con resultados positivos en la PCT. 10 individuos de 1087 con resultado negativo en el ELISpot y 11 contactos de 1387 con resultado negativo en la PCT desarrollaron tuberculosis.⁴⁸ Los investigadores concluyeron que ni la PCT ni el ELISpot fueron capaces de diagnosticar el desarrollo eventual de la tuberculosis. No está claro el motivo de la falta de capacidad diagnóstica del ELISpot y la PCT, en el estudio africano pero es posible que esté relacionado con el entorno cuyo grado de endemidad es alto y en el que la transmisión *de novo* entre individuos que no habitan la vivienda familiar puede ser el agente responsable de la gran proporción de casos de tuberculosis.⁵¹

Los datos longitudinales y de diagnóstico que surgen a partir de estos estudios brindan indicios que sustentan el uso de los IGRA para destinar la quimioprofilaxis a aquellos contactos recientes con IGRA positivo. Esto es muy alentador ya que se podría prevenir una cantidad similar de casos a la que se logra con la PCT pero requeriría el tratamiento de un número menor de contactos.

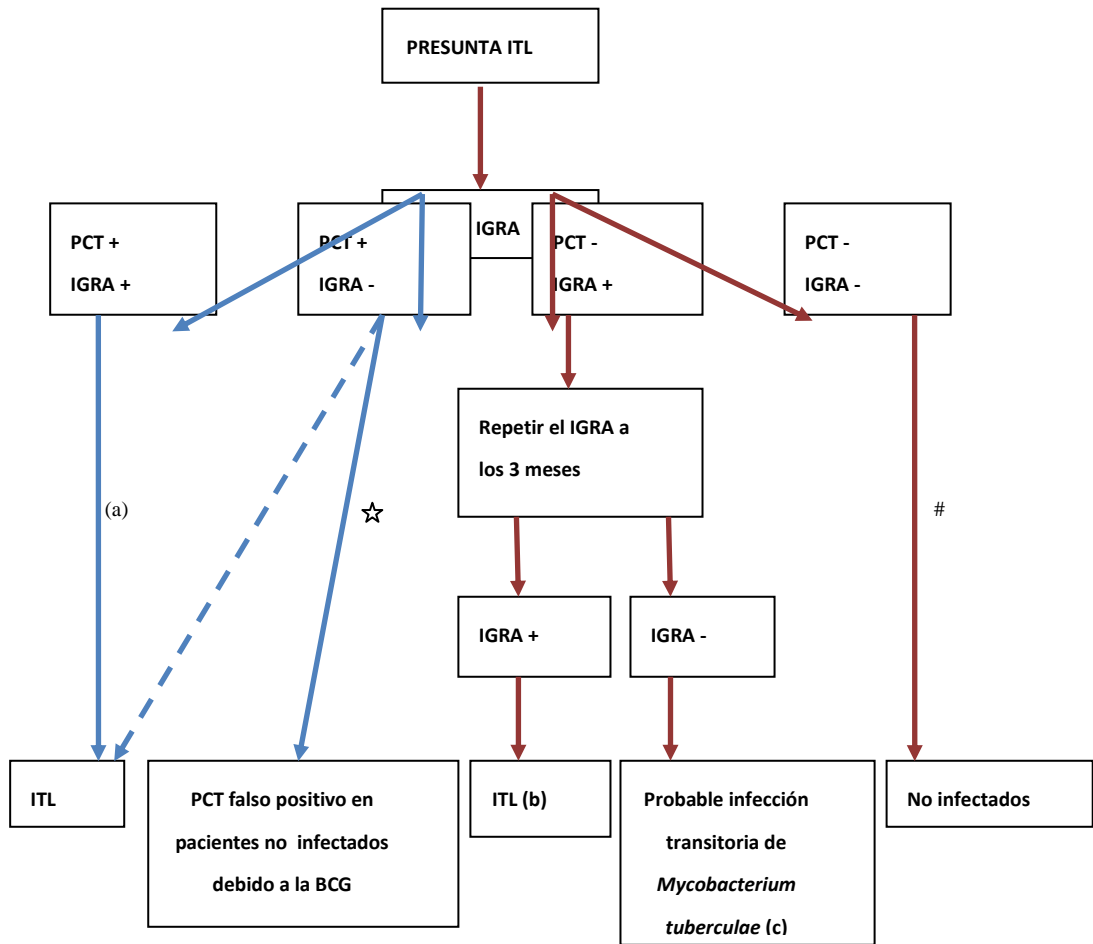
Resumen de los datos clínicos

A medida de que aumenta la evidencia del rendimiento de los IGRA, se puede concluir que estos no sufren la interferencia de la vacuna BCG y por lo tanto son más específicos que la PCT en el diagnóstico de la tuberculosis latente. En lo que respecta a ésta, ambos análisis son más sensibles que la PCT y a su vez el ELISpot tiene una mayor sensibilidad que el ELISA.²⁴ En los niños, el ELISpot parece ser superior a la PCT mientras que la sensibilidad del ELISA es aparentemente similar al de la PCT a pesar de que los datos son inconsistentes. Mientras que ambos análisis son relativamente contundentes en pacientes infectados con VIH, el ELISpot parece ser mejor que el ELISA con una mayor sensibilidad y una menor proporción de resultados indeterminados, en especial cuando el recuento de CD4 es bajo. En los individuos con IMID que reciben un tratamiento con inmunosupresores, la eficacia del ELISpot y el ELISA parece ser equivalente.

Impacto de los IGRA en las políticas de salud pública

A medida de que aumenta la experiencia en el uso de los IGRA, estos se han convertido en parte integral de las políticas nacionales que recomiendan su uso para el diagnóstico de la tuberculosis latente. Las directrices europeas aconsejan que el IGRA se debe utilizar en personas con un resultado positivo en la PCT para confirmar el diagnóstico de la tuberculosis latente y para sustituir de manera directa a la PCT en los casos en que ésta es poco fiable, por ejemplo, en aquellas personas con inmunodepresión celular (véase la Fig. 1).⁵² En EE.UU. y Japón en cambio, se recomienda que los IGRA deben reemplazar a la prueba cutánea de tuberculina por completo y convertirse en el análisis estándar para diagnosticar la tuberculosis latente en todas las personas.⁵³

La economía ha sido un factor determinante para la formulación de las recomendaciones finales en los diferentes países. Aunque los IGRA son más costosos que la PCT, los análisis económicos en el área de la salud han concluido que son eficaces en función de los costos ya que reducen el número de individuos que requiere quimioprofilaxis y control innecesarios mientras continúan con su tratamiento farmacológico.^{54,55} El análisis económico del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido concluyó que abordar el diagnóstico en dos pasos, con la PCT y la confirmación mediante el IGRA, sería lo más rentable y en este modelo se basan las recomendaciones formuladas por el Reino Unido y la mayoría de los demás países europeos.⁵²



Guía del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés)



Define los resultados que no han sido recogidos en la guía del NICE en la que se exige que se debe llevar a cabo la PCT primero, seguido del IGRA en personas con un resultado positivo en la PCT excepto en las personas inmunodeprimidas en cuyo caso se recomienda las pruebas IGRA única mente.

Los resultados negativos en la PCT y el IGRA indican que no hay infección.

Los resultados positivos en la PCT y el IGRA indican la existencia de ITL.

(a) Con rotundas pruebas de ITL (p. ej. PCT >25 mm, ulceración por Mantoux, lesiones calcificadas en la radiografía de tórax), se debe considerar la posibilidad de un resultado falso negativo en el IGRA.

(b) Todavía no se conoce el riesgo de desarrollar la tuberculosis activa en este grupo.

(c) Los estudios de contacto longitudinales han definido un grupo de individuos con resultados negativos en la PCT y positivos transitorios en el IGRA, de manera que se aumenta la posibilidad de que algunos contactos negativos en la PCT adquieran y eliminen la infección de *M. tuberculosis* de manera espontánea.

☆ En aquellos pacientes inmunodeprimidos, se debe evaluar con sumo cuidado un resultado positivo en la PCT o el IGRA ya que en estos casos cualquier resultado positivo es importante.

Los resultados negativos tanto en la PCT como en el IGRA por lo general indican la ausencia de tuberculosis, pero en los pacientes inmunodeprimidos deben evaluarse con sumo cuidado.

Fig. 1 Algoritmo de todos los posibles resultados derivados de los análisis paralelos con los IGRA y la PCT.

Una de las consecuencias de las recomendaciones de Europa y Canadá es que los pacientes inmunodeprimidos con resultado negativo en la PCT pero positivo en el IGRA pueden no ser identificados como portadores de la tuberculosis latente, y por consiguiente quedar sin tratamiento. Por el contrario, las normativas de Estados Unidos y Japón pueden llevar a un tratamiento excesivo de las personas con resultado positivo en el IGRA y negativo en la PCT ya que no se conoce el riesgo de desarrollar la tuberculosis activa en este grupo. Esto pone de manifiesto la importancia de los datos prospectivos que permitirán cuantificar el valor de diagnóstico de un resultado positivo en el IGRA y el diagnóstico de contactos en los que los resultados del IGRA y la PCT son discordantes.

Orientaciones futuras para las pruebas para detectar la tuberculosis basadas en la respuesta de los linfocitos T

Los IGRA han revolucionado el diagnóstico de la tuberculosis latente pero continúan siendo parte de un trabajo dinámico en curso con las ventajas y limitaciones que esto conlleva. Como herramienta de diagnóstico, los IGRA no pueden diferenciar entre la tuberculosis activa y la latente. Además, los estudios longitudinales durante el tratamiento de la tuberculosis activa y de la tuberculosis latente han demostrado que los IGRA sucesivos no se pueden utilizar para el control del tratamiento o como análisis de la respuesta al tratamiento.² Sin embargo, la medición simultánea de los IL-2 e interferones gamma segregados por los linfocitos T específicos de la *M. tuberculosis* se relaciona con la respuesta al tratamiento y puede permitir el control y el análisis de la respuesta a éste.⁵⁶

También se está examinando si la determinación de quemoquinas alternativas secretadas por los macrófagos activados por el interferón gamma, como la proteína 10 inducible (IP-10), en combinación con el interferón gamma, puede ofrecer una lectura más amplia que la medida de interferones gamma únicamente, lo que se traduciría en una mayor sensibilidad.

A pesar de que los IGRA actuales tienen una sensibilidad diagnóstica superior que la PCT, las investigaciones indican que la próxima generación tendrá una mayor sensibilidad sin comprometer la especificidad. Esto se logrará mediante la inclusión de otros antígenos novedosos como RV3879c (en ELISpot^{PLUS})⁵⁸ junto con los antígenos ESAT-6 y CFP-10.

Conclusiones

Los IGRA representan un nuevo paradigma con el potencial de reemplazar a la tradicional PCT y, en el proceso, revolucionar el diagnóstico y por ende la quimioprofilaxis dirigida de la tuberculosis latente. La base de datos que respalda su uso ha aumentado de manera espectacular en los últimos años, lo que ha dado lugar a que se conviertan en una herramienta de diagnóstico importante en entornos con baja prevalencia de la infección. Sin embargo, las normas varían entre los distintos países, lo que probablemente refleje algunas incertidumbres subyacentes acerca de la capacidad de diagnóstico de los resultados positivos de los IGRA. En consecuencia, urge la necesidad de que se multipliquen los estudios longitudinales para definir de manera explícita la capacidad de diagnóstico de los resultados positivos de los IGRA en el desarrollo de la tuberculosis activa, sobre todo en grupos de alto riesgo y subgrupos con resultados discordantes entre los IGRA y la PCT. Los datos de este tipo permitirían un curso de acción claro para sustentar las decisiones de tratamiento de la tuberculosis latente basados en los resultados de los IGRA.

Conflicto de intereses: el Profesor Lalvani es inventor de varias patentes que respaldan el diagnóstico basado en los linfocitos T. El ELISpot de Lalvani se comercializó mediante una empresa subsidiaria de la Universidad de Oxford (T-SPOT.TB®, Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, REINO UNIDO) en la que tanto la Universidad de Oxford como el profesor Lalvani tienen una participación minoritaria del capital.

Financiamiento

A.L. es Jefe de Investigación de Ciencias Clínicas de Wellcome. M.P. ha recibido una Beca para el Desarrollo de Capacidades del Consejo de Investigación Médica.

Referencias

- 1 World Health Organisation (2008) *Global Tuberculosis Control—Surveillance, Planning, Financing*. Geneva: WHO.
- 2 Lalvani A (2007) Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*, **131**, 1898-1906.
- 3 Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC (1999) Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, **282**, 677-686.
- 4 Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR (2008) Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*, **300**, 405-412.
- 5 Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF (1974) The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*, **99**, 131-138.
- 6 Richeldi L (2006) An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*, **174**, 736-742.
- 7 Lalvani A, Pathan AA, McShane H *et al.* (2001) Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med*, **163**, 824-828.
- 8 Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK (1996) Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol*, **178**, 1274-1282.
- 9 Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P (1996) 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*, **64**, 16-22.
- 10 Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC (1968) The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health*, **16**, 26-35.
- 11 Lalvani A, Pathan AA, Durkan H *et al.* (2001) Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*, **357**, 2017-2021.
- 12 Ewer K, Deeks J, Alvarez L *et al.* (2003) Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*, **361**, 1168-1173.
- 13 Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M *et al.* (2008) Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*, **15**, 168-171.
- 14 Soysal A, Millington KA, Bakir M *et al.* (2005) Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*, **366**, 1443-1451.
- 15 Connell TG, Ritz N, Paxton GA, BATTERY JP, Curtis N, Ranganathan SC (2008) A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE*, **3**, e2624.
- 16 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A (2009) Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*, **135**, 1010-1018.
- 17 Nicol MP, Davies M-A, Wood K *et al.* (2009) 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*, **123**, 38-43.
- 18 Chun JK, Kim CK, Kim HS *et al.* (2008) The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **62**, 389-394.
- 19 Okada K, Mao TE, Mori T *et al.* (2008) Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect*, **136**, 1179-1187.
- 20 Nakaoka H, Lawson L, Squire SB *et al.* (2006) Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis*, **12**, 1383-1388.
- 21 Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, BATTERY JP (2006) Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*, **61**, 16-20.
- 22 Tsiouris SJ, Austin J, Toro P *et al.* (2006) Results of a tuberculosis-specific IFN-gamma assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*, **10**, 939-941.
- 23 Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM *et al.* (2006) Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics*, **117**, 1542-1548.

- 24 Pai M, Zwerling A, Menzies D (2008) Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 149, 177–184.
- 25 Lalvani A (2003) Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax*, 58, 916–918.
- 26 Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA et al. (2002) Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS*, 16, 2285–2293.
- 27 Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A (2004) Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*, 364, 2196–2203.
- 28 Mandalakas AM, Hesselning AC, Chegou NN et al. (2008) High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12, 417–423.
- 29 Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R et al. (2007) Clinical, Immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *Clin Infect Dis*, 44, 1639–1646.
- 30 Stephan C, Wolf T, Goetsch U et al. (2008) Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS*, 22, 2471–2479.
- 31 Dheda K, Lalvani A, Miller RF et al. (2005) Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS*, 19, 2038–2041.
- 32 Clark SA, Martin SL, Pozniak A et al. (2007) 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*, 150, 238–244.
- 33 Raby E, Moyo M, Devendra A et al. (2008) The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN- γ release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS ONE*, 3, e2489.
- 34 Balcells ME, Perez CM, Chanqueo L et al. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int J Infect Dis*, 12, 645–652.
- 35 Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P (2006) Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res*, 7, 56.
- 36 Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL et al. (2007) Comparison of an interferon- γ ;gamma; release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 737–742.
- 37 Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD (2008) Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*, 67, 84–90.
- 38 Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Cucho M et al. (2008) 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*, 35, 776–781.
- 39 Sellam J, Hamdi H, Roy C et al. (2007) Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*, 66, 1610–1615.
- 40 Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D et al. (2009) QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J*, 33, 586–593.
- 41 Martin J, Walsh C, Gibbs A et al. (2009) Comparison of interferon- γ ;gamma; release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor- γ ;alpha; blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008.101857.
- 42 Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. (2007) Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 618–627.
- 43 Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. (2006) Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*, 367, 1328–1334.
- 44 Lee JY, Choi HJ, Park IN et al. (2006) Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J*, 28, 24–30.

- 45 Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP (2008) Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J*, **31**, 842-846.
- 46 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A (2008) 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*, **177**, 1164-1170.
- 47 Bakir M, Millington KA, Soysal A *et al.* (2008) Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*, **149**, 777-787.
- 48 Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A *et al.* (2008) Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS ONE*, **3**, e1379.
- 49 Doherty TM, Demissie A, Olobo J *et al.* (2002) Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol*, **40**, 704-706.
- 50 Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F *et al.* (2009) Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*, **48**, 954-962.
- 51 Verver S, Warren RM, Munch Z *et al.* (2004) Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*, **363**, 212-214.
- 52 National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2006) *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London: Royal College of Physicians.
- 53 Mazurek GH, Jereb J, Lobue P *et al.* (2005) Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, **54**, 49-55.
- 54 Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R (2007) Cost-effectiveness of Interferon- γ ;gammaarcub; release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*, **131**, 1424-1434.
- 55 Wrighton-Smith P, Zellweger JP (2006) Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J*, **28**, 45-50.
- 56 Lalvani A, Millington KA (2008) T cells and tuberculosis: beyond interferon-gamma. *J Infect Dis*, **197**, 941-943.
- 57 Ruhwald M, Bodmer T, Maier C *et al.* (2008) Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J*, **32**, 1607-1615.
- 58 Dosanjh DP, Hinks TS, Innes JA *et al.* (2008) Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med*, **148**, 325 -336.