

# Novedades en el diagnóstico in vitro de la tuberculosis

EVA GARGALLO

Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.  
egargallo@hsjdbcn.org

Actualmente para el diagnóstico de certeza de la enfermedad tuberculosa es necesaria la obtención de un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis complex*), la demostración del bacilo de Koch en la baciloscopía o la detección de ácido desoxirri-

bonucleico (ADN) mediante técnicas de diagnóstico molecular tipo reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Dado que no existe ninguna prueba considerada de referencia para la detección de tuberculosis latente, la prueba de la tuberculina con derivado proteico purificado (PPD) ha sido la más utilizada durante más de 100 años. A pesar de su elevado número de limitaciones, (por ejemplo, en inmunodeprimidos, niños y pacientes con la vacuna de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la PT sigue siendo de elección por ser una técnica sencilla, económica, universal y de fácil acceso (tabla 1). Dadas estas limitaciones, desde finales de la década de 1990 se está investigando sobre nuevas técnicas in vitro, que por su mayor sensibilidad y especificidad, ayudan al diagnóstico tanto de la infección latente como de la enfermedad tuberculosa, y han sido aceptadas por la Food and Drug Administration (FDA) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) desde el año 2005.

## Puntos clave

- La prueba de la tuberculina (PT) sigue siendo de elección para el diagnóstico de la infección tuberculosa por ser sencilla, económica, universal y de fácil acceso.
- Las técnicas in vitro denominadas IGRA (*interferon-gamma release assays*) mejoran el diagnóstico de la infección tuberculosa dada su mayor sensibilidad y especificidad.
- Su mayor especificidad permite seleccionar a los falsos positivos de la PT, evitando tratamientos innecesarios y posibles efectos secundarios. La mayor sensibilidad permite detectar más pacientes con infección latente o enfermedad activa e iniciar tratamientos de forma precoz para evitar así la transmisión de la infección.
- Ambos IGRA (QuantiFERON®-TB Gold in tube y T-SPOT.TB®) no pueden distinguir entre infección latente y enfermedad, deben ser interpretados conjuntamente con datos epidemiológicos de riesgo, clínicos y resto de exploraciones (PT, pruebas de imagen y estudios microbiológicos).
- La mayor utilidad de los IGRA en niños se encuentra en el diagnóstico de infección en vacunados con bacilo de Calmette-Guérin, en el diagnóstico de infecciones por micobacterias no tuberculosas y en niños con inmunodeficiencia o factores de riesgo de falsos negativos de la PT (por ejemplo, neonatos, lactantes y niños pequeños, malnutridos, infecciones concomitantes, etc.).

## FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA

Una respuesta inmune celular efectiva en un paciente infectado por *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), comprende la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos para sus antígenos y la liberación de citocinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Las técnicas denominadas genéricamente en la literatura anglosajona con el acrónimo de IGRA (*interferon-gamma release assays*) se basan, al igual que la PT, en la respuesta celular de hipersensibilidad retardada del individuo frente a determinados antígenos específicos de *M. tuberculosis complex*. A diferencia de la PT, que mide la respuesta in vivo mediante la lectura de la intradermorreacción de Mantoux, los IGRA miden la respuesta mediante la cuantificación in vitro por técnica inmunológica del IFN- $\gamma$  (citocina efectora clave en el control de la infección tuberculosa), o de las células T productoras del mismo<sup>1</sup>. Los antígenos utilizados para su estímulo en sangre total

**Tabla 1.** Limitaciones de la prueba de la tuberculina (falsos positivos y falsos negativos)

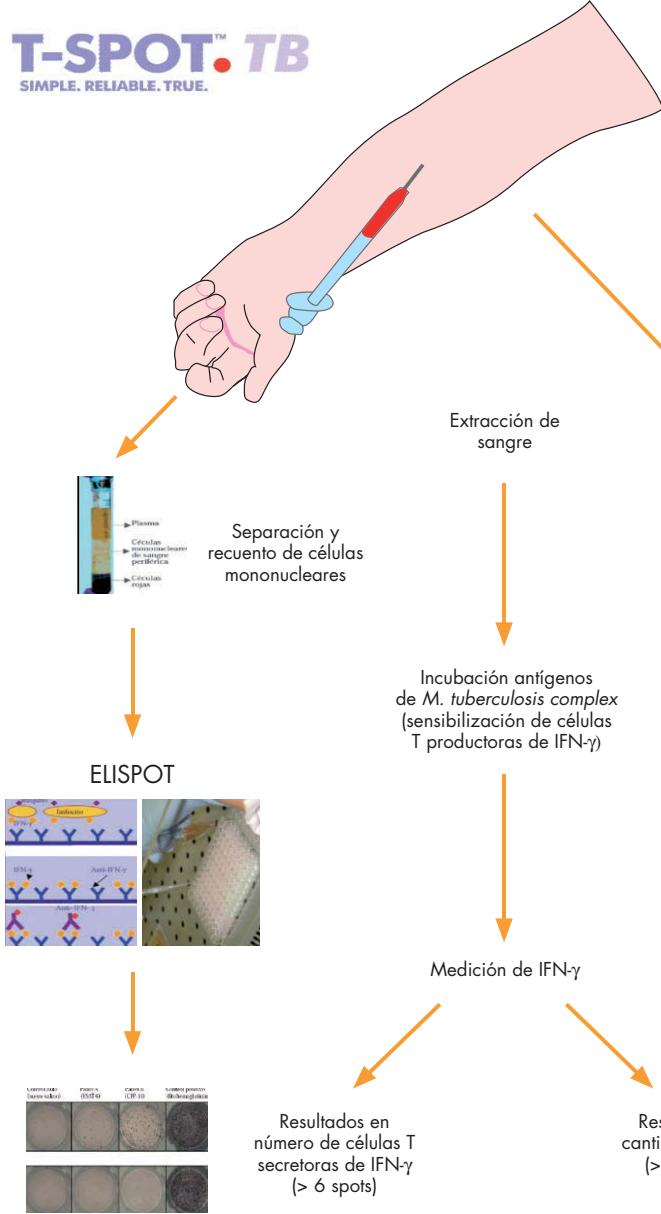
<b>Falsos positivos</b>	
Individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	
Infección por otras micobacterias no tuberculosas o atípicas	
Rotura de vaso o infección en la zona de inyección	
Error en la lectura	
<b>Falsos negativos</b>	
<b>Factores en relación a la persona</b>	
Período ventana (entre exposición y positivización: 4-12 semanas)	
Efecto booster	
Tuberculosis diseminadas o con afectación de las serosas (miliar, meningitis, pleural, etc.)	
Coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
Infecciones virales: sarampión, parotiditis, varicela y gripe	
Infecciones bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tifus, lepra, tos ferina	
Infecciones parasitarias intestinales en los 2 meses previos	
Vacunas virus vivos atenuados los 2 meses previos: sarampión, rubéola, parotiditis, polio oral, varicela y fiebre amarilla. Vacuna tifoidea oral	
Inmunodeficiencias congénitas	
Terapia inmunosupresora: corticoides, terapias biológicas, quimioterapia, etc.	
Enfermedades neoplásicas de órganos linfoides	
Insuficiencia renal crónica	
Sarcoidosis	
Malnutrición, depleción proteica grave	
Edad: neonatos, ancianos	
<b>Factores en relación con la técnica</b>	
Inyección demasiado profunda	
Inyección cantidad insuficiente	
Almacenamiento y conservación inadecuada	
Exposición a la luz y al calor	
Antígeno caducado o contaminación	
Diluciones incorrectas	
Lectura errónea (subjetiva)	
Permanencia > 30 min en la jeringa	

son la proteína secretada de 6 kD (ESAT6), la proteína presente en los filtrados de cultivo (CFP10) y la proteína TB7.7(p4). Dichos antígenos se encuentran codificados en la región RD-1 del gen cromosómico de *M. tuberculosis complex* y están ausentes en todas las variedades de la vacuna BCG y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas ambientales (MNT), excepto en *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. flavescentes*<sup>2</sup>, por lo que personas sanas o vacunadas no deberían responder. En el mercado actualmente existen dos técnicas IGRA, el Kit QuantiFERON®-TB-GOLD in tube (Cellestis Limited, Australia; QFT) basado en la técnica de ELISA (técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas) y el T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Reino Unido; ELISPOT) basado en la técnica de inmunospot (ensayo de inmunospot ligado a enzimas), con detección de la cantidad de IFN-γ o el número de células T productoras de IFN-γ respectivamente (fig. 1). Ambas técnicas utilizan un control negativo que analiza la cantidad total de IFN-γ del paciente a pesar de no exponerse a estos antígenos, descartando otras causas o enfermedades, evitando falsos positivos y asegurando una correcta realización del test; y un control positivo (mitógeno fitohemaglutinina) que evalúa la viabilidad y capacidad de linfoproliferación de los linfocitos, que pone de manifiesto el estado inmunológico del paciente y evita así los falsos negativos. En la tabla 2 se

muestran las principales diferencias entre la PT, el QFT y el ELISPOT y en la tabla 3 las principales ventajas y limitaciones de los IGRA en comparación con la PT.

## NORMATIVAS ACTUALES SOBRE LOS IGRA

En los últimos años, con el aumento creciente de publicaciones, se ha ido demostrando la utilidad de los IGRA en distintas situaciones y poblaciones (por ejemplo, diagnóstico de infección latente o enfermedad activa en autóctonos, inmigrantes o adoptados, en cribado de pacientes con factores de riesgo o estudios de contactos), tanto en adultos como niños ya sean sanos o inmunodeprimidos<sup>8-10</sup>. Existen normativas sobre su uso en aproximadamente unos 16 países desarrollados, no todas ellas oficiales ni incluyendo niños. La mayoría se basan en la literatura y la opinión de expertos, con escasas revisiones sistemáticas y metaanálisis y sin basarse en grados de evidencia científica. Existen 3 tipos de estrategias para su utilización: reemplazar la PT por los IGRA, utilizar IGRA o PT indistintamente o utilizar la PT y seguidamente un IGRA en 2 pasos escalonados (*two-step*). El *two-step* parece ser la estrategia más utilizada en España, sobre todo en el estudio de contactos y en vacunados con BCG. Las



**Figura 1.** Descripción de las técnicas: QuantiFERON-TB-Gold in tube y T-SPOT.TB®.

**T-SPOT.TB**: 1) Extracción entre 2-8 ml de sangre total (tubo citrato sódico). 2) Separación manual o automática de un número determinado de células mononucleares. 3) Incubación directamente en placas o pocillos con antígenos específicos, control positivo y negativo. 4) Realización de la técnica ELISPOT. 5) Recuento manual o lector automatizado de manchas (spot forming cells = un linfocito T sensibilizado productor de IFN- $\gamma$ ).

**QuantiFERON®-TB-Gold in tube**: 1) Extracción 3 ml de sangre total. 2) Incubación con los antígenos, control positivo y negativo, antes de 16 h, a 37 °C y durante 16-24 h.

3) Centrifugación, obtención sobrenadante (material estable 8 semanas en nevera y meses si congelación). 4) Técnica ELISA, mediante un material estandarizado de forma manual o automatizada. 5) Análisis de resultados por lector automatizado y un software específico.

**ELISA**: técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas; **ELISPOT**: ensayo de inmunospot ligado a enzimas; **IFN- $\gamma$** : interferón gamma.

principales guías en el momento actual son: *Guía CDC* de EE.UU<sup>11</sup>, publicada en el 2005, que recomienda el uso de los IGRA tanto en infección latente como en la enfermedad activa, incluso como sustituto de la PT en algunos tipos de poblaciones (exceptuando niños y inmunodeprimidos), y la *Guía NICE*<sup>12</sup> de Reino Unido en 2008 (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), que realizan una estrategia diferente siendo más restrictivos y basándose en la prevalencia: primero la PT, si es positivo o los resultados no son muy fiables, se realizará el IGRA. En el año 2007 se aprobó el uso del QuantiFERON-TB-Gold in tube, una versión del anterior que simplifica el procesamiento de las muestras e incluye el antígeno TB7.7. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en 2008 y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica junto a la Sociedad Española de Neumología Pediátrica en 2010 han publicado la actualización de la normativa y un consenso, respectivamente, sobre el diagnóstico de la tuberculosis en edad pediátrica, incluyendo ambas la utilización de los IGRA (fig. 2).<sup>13,14</sup>

## INDICACIONES ACTUALES DE LOS IGRA

Las recomendaciones actuales indican la realización de los IGRA dentro del estudio de contactos siguiendo la estrategia en 2 pasos o escalonada (*two step*) y en función del riesgo de infección y/o inmunosupresión (fig. 2). En algunas poblaciones o situaciones clínicas se puede realizar el IGRA de forma paralela y complementaria a la PT. Algunas de ellas son:

- Diagnóstico de casos difíciles con sospecha de enfermedad activa, teniendo en cuenta las dificultades diagnósticas en niños por clínica inespecífica, ausencia de pacientes bacilíferos y dificultades en la toma de muestras para realización de cultivos.
- Estudio de infección latente/enfermedad activa en niños vacunados con BCG si la PT ha sido positiva, identificando posibles reacciones vacunales<sup>15</sup>.

**Tabla 2.** Características de ambas técnicas IGRA en comparación con la prueba de la tuberculina

	PT	QFT	T-SPOT.TB
Antígenos	PPD-RT-23 (> 200 Ag)	Específicos <i>M. tuberculosis complex</i> : ESAT6, CFP10, TB7.7	Específicos <i>M. tuberculosis complex</i> : ESAT6, CFP10
Control positivo	No	Sí (optativo)	Sí
Tejido o muestra	Piel	Sangre entera	Células mononucleares: sangre, LCR, líquido pleural, líquido peritoneal
Cantidad sangre		2 ml sin control positivo 3 ml con control positivo	Con control positivo: Adultos: sano 8 ml Leucopenia 16 ml Niños: 2-9 años: 4 ml < 2 años: 2 ml
Técnica	Intradermorreacción (técnica de Sokal)	ELISA	ELISPOT
Detección	Respuesta celular retardada in vivo en mm induración	Cantidad IFN- $\gamma$ específico UI/ml (in vitro)	Células T individuales específicas productoras de IFN- $\gamma$ o spot forming cells (in vitro)
Definición de resultado positivo	5 mm o 10 mm	IFN- $\gamma$ $\geq$ 0,35 UI/ml (después de restar el control nulo)	$\geq$ 6 spot-forming cells en 250.000 células
Definición de resultado indeterminado	No aplicable	Pobre respuesta mitógeno (< 0,5 UI/ml en control positivo) o elevada respuesta en control nulo (> 0,8 UI/ml)	Pobre respuesta mitógeno (< 20 spot cells control positivo) o alta respuesta control nulo (> 10 spot cells control negativo)
Confidencialidad	No (in vivo)	Sí (in vitro)	Sí (in vitro)
Interferencia BCG	Sí	No	No
Interferencia MNT	Sí	Menor ( <i>M. szulgai</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinu</i> y <i>M. flavescentis</i> )	Menor ( <i>M. szulgai</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinu</i> y <i>M. flavescentis</i> )
Efecto booster	Sí	No	No
Visita retorno	Sí (mínimo 2 visitas)	No (mínimo 1 visita)	No (mínimo 1 visita)
Tiempo máximo para procesamiento muestras		Antes de 16 h	Antes de 8 h
Tiempo incubación	48-72 h	16-24 h	16-24 h
Tiempo hasta resultados	48-72 h	24 h	24 h
Período ventana	2-12 semanas	Menor	Menor
Lectura	Por operador	Instrumental	Instrumental o manual
Variabilidad interlectura	Sí (subjetividad)	No	Mínima si manual, no si lector automático

Ag: antígeno; BCG: vacuna de Calmette-Guérin; CFP10: proteína presente en los filtrados de cultivo; ELISA: técnica de enzimoinmunoabsorción ligada a enzimas; ELISPOT: ensayo de inmunospot ligado a enzimas; ESAT6: proteína secretada de 6kD; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IGRA: *Interferon Gamma Release Assays* (técnicas de diagnóstico in vitro); LCR: líquido cefalorraquídeo; *M. tuberculosis complex*: *Mycobacterium tuberculosis complex*; MNT: micobacterias no tuberculosas; PT: prueba de la tuberculina; QFT: Técnica QuantiFERON<sup>®</sup>-TB-Gold *in tube*; spot forming cells: células formadoras de mancha; TB7.7: proteína TB7.7(p4); T-SPOT.TB: técnica T-SPOT.TB<sup>®</sup>.

- Estudio de infección latente/enfermedad activa en niños con posible inmunodeficiencia (por ejemplo, neonatos<sup>16</sup> y lactantes pequeños menores de 2 años, malnutridos, inmunodeficiencias primarias o secundarias (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]<sup>17</sup>, corticoterapia, anti-TNF- $\alpha$ , quimioterapia), parasitosis, etc.)<sup>18</sup>.
- Diagnóstico diferencial de la linfadenitis u otras enfermedades por MNT<sup>19</sup>.
- Diagnóstico de enfermedad tuberculosa extrapulmonar (por ejemplo, meningitis, tuberculosis miliar, adenitis tuberculosa, tuberculosis osteoarticular, etc.).
- Diagnóstico de la tuberculosis congénita y en el seguimiento de los lactantes hijos de madre con tuberculosis.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS TÉCNICAS IGRA

Ambos métodos IGRA no pueden distinguir entre infección latente y enfermedad y todavía se desconoce si serán buenos predictores de la probabilidad de progresión de una a otra, por lo que los resultados deben de ser interpretados conjuntamente a los datos epidemiológicos de riesgo, resultado de la PT, exploraciones complementarias (principalmente radiografía de tórax), exploración física y otros resultados microbiológicos. Pueden presentar 3 tipos de resultados finales:

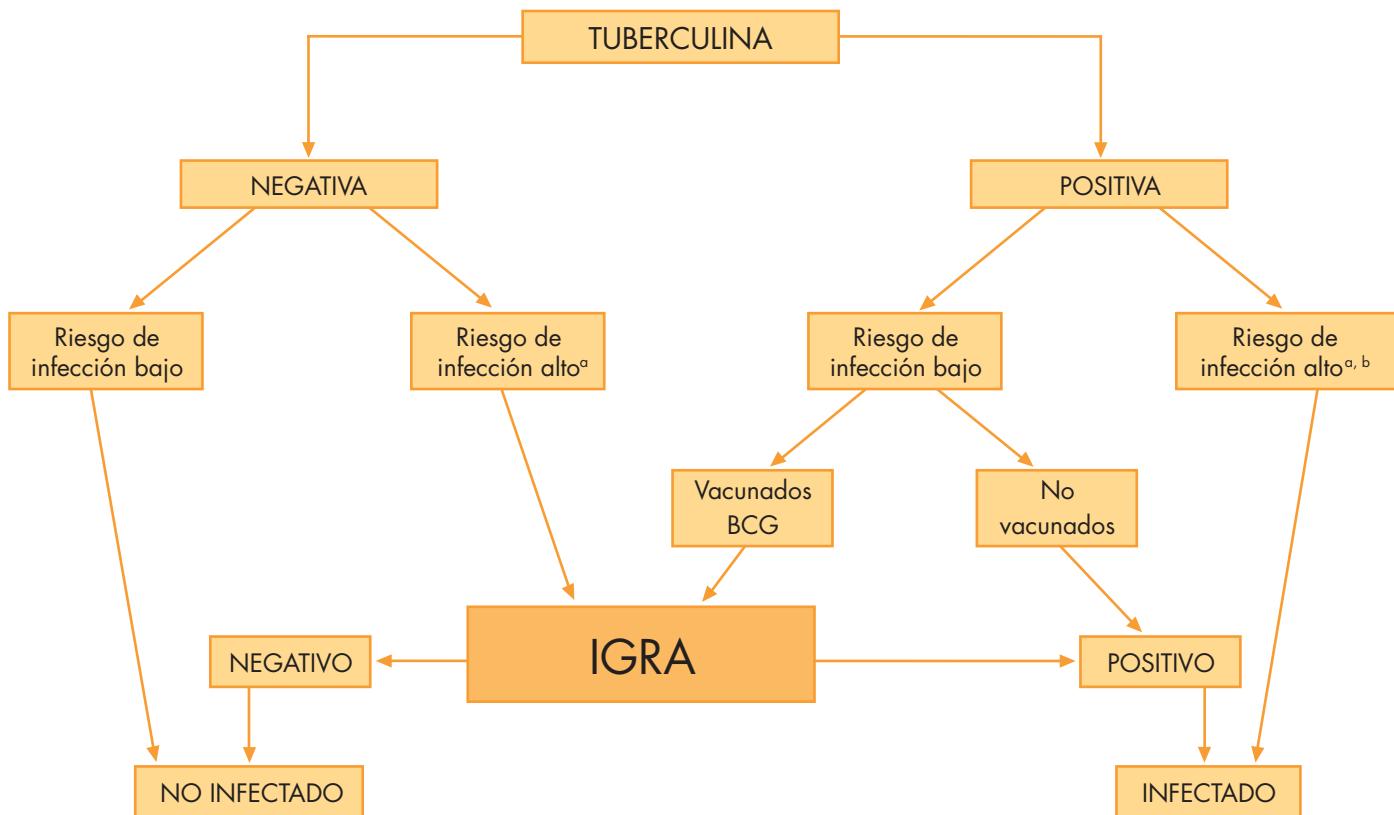


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la infección tuberculosa mediante la utilización conjunta de la PT y los IGRA.

<sup>a</sup>Contactos con alta prioridad, incluyendo inmunodeprimidos, niños y contactos íntimos con enfermos bacilíferos. <sup>b</sup>Con independencia del estado de vacunación con BCG.

BCG: vacuna de bacilo de Calmette-Guérin; IGRA: técnica de diagnóstico in vitro (interferon-gamma release assays); PT: prueba de la tuberculina.

- Positivo: infección tuberculosa probable por respuesta presente tras el estímulo con antígenos.
- Negativo: improbable infección por la ausencia de respuesta tras el estímulo con los antígenos.
- Indeterminado: el diagnóstico de infección tuberculosa no se puede determinar.

Un resultado indeterminado indica que el estado de infección de un individuo por *M. tuberculosis complex* no se puede determinar, pero nos aporta una información importante sobre el estado inmunológico del paciente. Generalmente es consecuencia de un estado inmunológico defectuoso o fallo del control positivo, pero también puede significar una realización de la prueba incorrecta. Aun así, muchos individuos con inmunosupresión e infección tuberculosa pueden tener un IGRA positivo. El porcentaje de resultados indeterminados de las diferentes poblaciones estudiadas parece ser mayor con el test QFT que con el ELISPOT, generalmente asociados a inmunosupresión, edad avanzada, edad inferior a 3-5 años y PT negativa<sup>10,20</sup>.

La mayor parte de las diferencias en las series descritas en la literatura médica en cuanto al número de indeterminados se deben a la utilización de diferentes metodologías, en las que las poblaciones seleccionadas varían (grupos de riesgo, diferentes edades, con o sin inmunodeprimidos, diferentes laboratorios, rutina frente a condiciones controladas, etc.), pudiendo también utilizar diferentes definiciones de indetermi-

nado y diferentes IGRA y generaciones de las técnicas<sup>15,20,21</sup>. Tras un resultado indeterminado del QFT secundario a un fallo en el control positivo y posible inmunodepresión, algunos autores recomiendan la realización posterior del ELISPOT<sup>22</sup>.

En la tabla 2 se muestran los valores de corte utilizados para cada una de las técnicas, bien de la cantidad de IFN- $\gamma$  (QFT) o de las células T específicas productoras de IFN- $\gamma$  o *spot forming cells* (ELISPOT).

## SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS IGRA

Numerosos artículos han mostrado la utilidad de ambas técnicas en el diagnóstico de la enfermedad latente y la enfermedad tuberculosa activa dada su elevada sensibilidad y especificidad tanto en adultos como en niños<sup>3,4</sup>. El cálculo de las mismas en ocasiones es difícil dada la ausencia de una prueba de referencia confirmatoria, sobre todo en la infección latente y en la enfermedad con cultivos negativos. En los 2 metanálisis existentes, se estima que ambas técnicas IGRA tienen en comparación con la PT una mayor sensibilidad (PT 70%, QFT 76%, ELISPOT 88%) y una mayor especificidad en población sana de bajo riesgo (PT 66%, QFT

**Tabla 3.** Ventajas y limitaciones de las técnicas IGRA en comparación con la prueba de la tuberculina

Ventajas de los IGRA
La vacuna BCG y la mayor parte de las MNT no interfieren en su resultado (evitan falsos positivos de la PT)
Mayor sensibilidad que la PT (evitan falsos negativos, pe. inmunodeprimidos, niños pequeños, infección activa)
Mayor especificidad que la PT, pudiendo reducir tratamientos innecesarios y sus efectos secundarios
Utilización de control negativo y positivo, detectando posible inmunodeficiencia o error en la realización de la prueba
Única visita para la extracción de sangre, lo cual mejora la adherencia
Resultados en 24 h y diagnóstico más precoz en casos graves
Examen in vitro, aportando confidencialidad
No presencia de efecto booster, su repetición no altera los resultados
Ausencia de errores de administración o lectura
Técnica reproducible (mínima variabilidad interlectura)
Aparente fácil realización en laboratorios entrenados
Uso en muestras diferentes a sangre (líquido cefalorraquídeo, pleural, peritoneal)
Desventajas o limitaciones de los IGRA
Ausencia de diferenciación entre infección activa y latente al igual que la PT, requiriendo la realización de otras exploraciones complementarias para excluir una enfermedad tuberculosa
Disponibilidad limitada actualmente en los diferentes centros sanitarios y países (por ejemplo, países en vías de desarrollo)
Aparente mayor coste económico (reactivos y personal).
Necesidad de procesar las muestras en un tiempo limitado (8-16 h), impidiendo la derivación de las muestras con facilidad a centros de referencia
Possible reacción cruzada con la infección de cuatro MNT ( <i>M. szulgai</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> y <i>M. flavescens</i> ).
Mayor complejidad técnica y necesidad de entrenamiento.
Requerimiento de un volumen considerable de sangre para un niño
Posibilidad de extracciones difíciles en edad pediátrica

BCG: Vacuna de Calmette-Guérin; IGRA: técnicas de diagnóstico in vitro (*interferon gamma release assays*); MNT: micobacterias no tuberculosas; PT: prueba de la tuberculina.

97% y ELISPOT 92%)<sup>5,6</sup>. Su mayor especificidad permitiría seleccionar mejor a los posibles falsos positivos de la PT, evitando tratamientos profilácticos y curativos innecesarios y posibles efectos secundarios. La mayor sensibilidad permitiría detectar un mayor número de pacientes con infección latente o casos con enfermedad activa, pudiendo iniciar tratamientos de forma precoz y evitar así la transmisión de la infección. La sensibilidad del IGRA es mayor que la PT en pacientes inmunodeprimidos, malnutridos, en contactos recientes con pacientes bacilíferos, en la enfermedad activa y en niños. El ELISPOT presenta una aparente mayor sensibilidad y especificidad que la PT y el QFT, con menor número de resultados indeterminados, pero se trata de una técnica más compleja en su realización (requiere mayor cantidad de sangre, separación de las células mononucleares y con ello un mayor tiempo de realización), con menor aceptabilidad y accesibilidad en el momento actual<sup>7</sup>.

## CONCORDANCIA ENTRE PT E IGRA

La concordancia global entre la PT y los IGRA generalmente es buena, pero a pesar de ello, en algunos trabajos se describen ciertas discordancias dada la existencia de posibles

factores de confusión. Algunos de ellos son: la vacunación con BCG, la exposición repetida a *M. tuberculosis complex* y a diferentes tipos de MNT (sobre todo países con alta prevalencia de infección), el tratarse de infecciones recientes o antiguas, el haber recibido tratamiento antituberculoso o quimioprofilaxis previas, el encontrarse en diferentes grupos de riesgo y condiciones clínicas, los posibles sesgos y limitaciones en la lectura de la PT (por ejemplo, diferentes puntos de corte)<sup>23</sup>. Las discordancias deben ser interpretadas de forma cautelosa en función del tipo de población en la que se aplique el IGRA:

### Sospecha de enfermedad activa

— PT - y IGRA +: posible falso negativo de la PT. El IGRA detecta infecciones más recientes por su mayor sensibilidad y menor período ventana, viéndose menos influenciado por la inmunosupresión intrínseca de la enfermedad activa.

— PT + e IGRA -: posible falso positivo de la PT (por ejemplo, MNT o vacunación BCG). Probablemente no se trate de un falso negativo del IGRA dado que este último es más sensible y específico.

### Cribado de infección y/o enfermedad en inmigrantes y adoptados

— PT - y IGRA +: posible falso negativo de la PT. Deben ser valorados en función del riesgo a la hora de iniciar tratamiento o

bien ser seguidos en el tiempo para ver evolución clínica (poco probable que se trate de un falso positivo del IGRA).

— PT + e IGRA -: posible falso positivo de la PT, sobre todo por posible reacción por vacuna BCG si existe vacunación previa.

### Estudio de contactos

— PT - y IGRA +: posible falso negativo de la PT. Podría ser que el IGRA detectara infecciones más recientes por su mayor sensibilidad.

— PT + y IGRA -: posible falso positivo de la PT, en caso de vacunados o infecciones por MNT. Raramente se tratará de un posible falso negativo del IGRA.

Hay trabajos que muestran una posible base inmunológica de algunas de estas discordancias: la PT detecta células efectoras y de memoria (infección actual y antigua) y en cambio los IGRA sólo las efectoras (infección actual o reciente), dada su corta incubación (entre 16-24 h) y por tanto ausencia de estimulación de las células de memoria específicas<sup>24</sup>.

## FUTURO DE LOS IGRA

A pesar de la creciente bibliografía, queda pendiente de demostrar o resolver ciertas cuestiones en relación a los IGRA, con escasos trabajos hasta el momento sobre, por ejemplo, variabilidad en los resultados inter o intralaboratorio; si llegarán a permitir la diferenciación entre infección latente y activa o permitirán confirmar o excluir la enfermedad; estudios coste-efectividad y aplicabilidad en todo tipo de poblaciones con diferentes grados de endemia; si un resultado de un IGRA positivo tendrá valor pronóstico de una posible progresión a enfermedad activa; utilidad en otros tipos de muestras diferentes a sangre (líquido cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, etc.). A pesar de un mayor coste económico, existen trabajos recientes que demuestran que en términos globales de coste-efectividad su uso podría suponer un menor coste para los sistemas de salud<sup>25</sup>. Recientemente, algunos autores hablan de la utilidad de los IGRA en la monitorización del tratamiento tanto de la infección latente como activa<sup>26</sup>. Por todo ello, se requieren más estudios de seguimiento longitudinal que muestren la evolución de los pacientes con resultados discordantes, significado de la conversión de un IGRA positivo a negativo y estudios de coste-efectividad que permitan la implementación sistemática de los IGRA dentro de los protocolos diagnóstico-terapéuticos tanto en la edad adulta como pediátrica.

## COMENTARIOS FINALES

Las nuevas técnicas de diagnóstico in vitro de la tuberculosis podrían mejorar la eficiencia en el diagnóstico de pacientes con sospecha de enfermedad activa, estudio de contactos y cribado de infección latente en poblaciones de riesgo. Permiten resolver muchas de las limitaciones de la PT, siendo más sensibles y específicas y, por lo tanto, permitiendo una mejor selección de los pacientes infectados que deben recibir tratamiento. De esta forma se evitaría la diseminación de la infección, el riesgo de secuelas con elevada morbilidad y mortalidad, los tratamientos innecesarios y costosos y el aumento de los gérmenes multirresistentes.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

1. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forbbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res*. 2006;7:77.
2. Pai M, Riley L, Coldford J. Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:761-76.
3. Lalvani A. Diagnosis Tuberculosis Infection in the 21 st Century: New Tools To Tackle an Old Enemy. *Chest*. 2007;131:1898-906.
4. ● Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:941-2.
5. ●● 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.
6. ●● Pai M, Zweling 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.
7. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010;28:245-52.
8. ● Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics*. 2009;123:30-7.
9. ● Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari C, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:510-4.
10. ● Bergamini BM, Losi M, Väienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics*. 2009;123:e119-e24.
11. ●● Mazurek G, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB-Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*. 2005;54 (RR15);49-55.
12. Taylor R, Cant AJ, Clark JE. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening. *Arch Dis Child*. 2008; 93:200-3.
13. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:551-66.
14. ●● Moreno-Pérez D, Andrés A, Altet N, Baquero-Artigao F, Escrivano A, Gómez-Pastrana D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283.e1-283.e14.
15. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford JM Jr, et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect*. 2007;54:267-76.
16. Connell T, Bar-Zeev N and Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis*. 2006;42:82-5.
17. Mandalakas AM, Hesselg AC, Chegou NN, Kirchner HL, Zhu X, Marais BJ, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:417-23.
18. ● Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of Tests for Latent Tuberculosis in Different Groups of Immunocompromised Patients. *Chest* 2009;136:198-204.
19. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:322-8.
20. 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;3:2624.
21. Tsioris SJ, Austin J, Toro P, Coetze 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.
22. Haustein T, Ridout D, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:69-73.
23. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tb infection – analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE*. 2008;3:2665.
24. ● Leyten E, Arend S, Prins C, et al. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14: 880-5.
25. Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med*. 2009;103:1838-53.
26. Herrmann JL, Belloy M, Porcher R, Simonney N, Abouaam R, Lebourgeois M, et al. Temporal dynamics of interferon-gamma responses in children evaluated for tuberculosis. *PLoS One*. 2009;4:4130.