



NOTA TÉCNICA

Evolución del estudio de la tuberculosis mediante Quantiferon Gold



Ángel San Miguel Hernández* y Patricia de la Fuente Alonso

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Recibido el 7 de abril de 2017; aceptado el 2 de enero de 2018

Disponible en Internet el 6 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;
Quantiferon Gold;
IGRA

Resumen La tuberculosis es una infección causada por especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Representa una de las enfermedades contagiosas causantes de mayor morbimortalidad. Es de declaración obligatoria, y su vigilancia es llevada a cabo por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y por la Oficina Regional Europea de la OMS.

La técnica habitual para el diagnóstico es la prueba de la tuberculina: tras la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD) se desencadena una reacción de hipersensibilidad si el individuo ha estado en contacto con dicha sustancia previamente, pero no es capaz de discernir entre un individuo infectado y un individuo vacunado.

Con el fin de proporcionar un diagnóstico más específico y seguro se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos basados en la cuantificación in vitro de la respuesta inmune celular, conocidos genéricamente como *interferon gamma release assays* (IGRA), que detectan la liberación de interferón-gamma por las células T sensibilizadas cuando son sometidas a diferentes antígenos micobacterianos.

Actualmente los IGRA comercializados para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa son dos: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis®, QIAGEN) y T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®). Nuestro objetivo es realizar una pequeña revisión sobre el uso del método Quantiferon en el diagnóstico de infección tuberculosa.

© 2018 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tuberculosis;
Quantiferon Gold;
IGRA

Advances in the study of tuberculosis using Quantiferon Gold assay

Abstract Tuberculosis is an infection caused by species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. It is a contagious disease with a high morbidity and mortality. It is mandatory to notify it, and its monitoring is carried out by the National Network for Epidemiological Surveillance, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), and the European Regional Office of the WHO.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asanmi@saludcastillayleon.es (Á. San Miguel Hernández).

The usual technique for diagnosis is the tuberculin test. This includes the intradermal injection of a purified protein derivative (PPD), which triggers a hypersensitivity reaction if the individual has been in contact with the substance previously.

In order to provide a more specific and safe diagnosis, new diagnostic methods have been developed based on the in vitro quantification of the cellular immune response, known generically as 'interferon gamma release assays' (IGRA), which detect the release of interferon-gamma by the sensitised T cells when subjected to different mycobacterial antigens.

There are currently two IGRAs being marketed for the in vitro diagnosis of tuberculosis infection: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis®, QIAGEN) and T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®). The aim is to present a short review on the use of the QuantiFERON method in the diagnosis of tuberculosis infection.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB), infección causada por especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las enfermedades contagiosas causantes de mayor morbimortalidad a nivel mundial. Es una enfermedad de declaración obligatoria, vigilada por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el territorio español, y es coordinada a nivel europeo por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y por la Oficina Regional Europea de la OMS¹.

En España en 2014 se notificaron 5.018 casos de TB, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 10,80 casos por 100.000 habitantes. A nivel europeo, el último informe elaborado por la ECDC y la OMS, correspondiente al año 2013, informa una tasa de notificación en la UE de 12,7 casos por 100.000 habitantes, ligeramente superior a la tasa notificada por España en ese mismo año, que fue de 11,9. La ECDC considera España un país de baja incidencia, incluyendo en este grupo a aquellos países con tasas inferiores a 20 casos por 100.000 habitantes. Según la OMS, cada año se producen 1,5 millones de muertes relacionadas con la TB, por lo que esta enfermedad infecciosa es una de las más letales en todo el mundo. A la vista de estos datos está claro que es un grave problema de salud mundial cuya erradicación necesita una prevención y diagnósticos tempranos, un tratamiento efectivo y, lo que es más importante aún, apoyo institucional.

La TB se transmite habitualmente por vía aérea a través de pacientes con formas pulmonares bacilíferas, pero aunque la localización pulmonar es la más habitual, la enfermedad puede afectar a cualquier órgano. La frecuencia de las formas extrapulmonares oscila entre un 15 y un 30%¹. La TB extrapulmonar en general no es transmisible, con excepción de la TB laríngea, aunque en situaciones esporádicas puede presentar fístulas con secreción. La transmisión por vía aérea hace difícil su prevención, sobre todo en países subdesarrollados, favoreciendo un aumento del número de casos infectados en estos países, aspecto que contrasta con la disminución progresiva en el mundo desarrollado.

Sobre la historia natural de la TB, sugieren que en los primeros dos años después de la infección por *M. tuberculosis*, de un 5 a un 10% de los infectados desarrollarán enfermedad tuberculosa. Si el individuo afectado es capaz de

responder inmunológicamente y de forma correcta, el bacilo puede permanecer inactivo provocando TB latente. Como consecuencia, el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa serán más efectivos si se dirige a los individuos con mayor riesgo de progresión de infección a enfermedad tuberculosa, como son individuos infectados recientemente y pacientes inmunodeprimidos.

Diagnóstico de la tuberculosis

La técnica habitual para el diagnóstico es la prueba de la tuberculina (PT): tras la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD) se desencadena una reacción de hipersensibilidad si el individuo ha estado en contacto con dicha sustancia previamente. La tuberculina utilizada en Europa es la PPD RT-23. El principal inconveniente del PPD radica en que contiene proteínas que son comunes a *M. tuberculosis*, al bacilo de la vacuna BCG y a algunas micobacterias ambientales, lo que resta especificidad a la técnica. Existen otros inconvenientes, como el hecho de que en personas inmunodeprimidas puede provocar resultados falsos negativos, en personas vacunadas falsos positivos, la subjetividad en su interpretación y la necesidad de una segunda visita para la lectura de la prueba, entre otros.

Con el fin de proporcionar un diagnóstico más específico y seguro, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos basados en la cuantificación in vitro de la respuesta inmune celular, conocidos genéricamente como *interferon gamma release assays* (IGRA). Concretamente detectan la liberación de interferón-gamma por las células T sensibilizadas cuando son sometidas a diferentes antígenos micobacterianos. En la respuesta normal inmune frente a la infección tuberculosa, el interferón-gamma es liberado por linfocitos T (CD4+ y CD8+) y células NK para activar macrófagos infectados; estos liberan IL-1 y TNF- α , que limitan el crecimiento y la multiplicación de las micobacterias. Los individuos que presenten algún tipo de deficiencia, ya sea en la propia molécula o en su receptor, son más susceptibles de padecer infecciones micobacterianas, siendo estas también más graves².

Actualmente los IGRA comercializados para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa son dos: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis®, QIAGEN) y

T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®). Técnicamente, este último requiere más sangre, mayor tiempo de preparación y es más laborioso de realizar que QuantiFERON-TB Gold In-Tube, por lo que nos centraremos en este.

La primera generación de QuantiFERON-TB, aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2001, presentaba PPD como antígeno para generar una respuesta y detectar la liberación de interferón gamma³. Tres años más tarde, la FDA aprobó la segunda generación de esta prueba diagnóstica: QuantiFERON-TB Gold; a diferencia de la primera generación, no utilizaba como antígenos micobacterianos el PPD, sino péptidos diseñados artificialmente con idéntica estructura a antígenos más específicos, como *Early Secreted Antigenic Target-6* (ESAT-6) y *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10). Ambas proteínas están codificadas por la región RD-1 del genoma de *M. tuberculosis* e incrementan significativamente la especificidad con respecto al PPD. Estos antígenos no están presentes en *M. bovis* BCG, ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (excepto *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*). En la actualidad ya se comercializa la tercera generación de esta prueba, denominada QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), que incorpora un tercer antígeno micobacteriano: el TB 7.7, y tubos específicamente diseñados para esta prueba en los que debe recogerse la muestra de sangre. Las técnicas IGRA han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la infección latente tuberculosa en pacientes inmunocompetentes, donde mejoran la sensibilidad y la especificidad de la PT.

Ya en 2003 se publicó en *Lancet* uno de los mayores estudios comparativos, en el que se incluyeron 535 sujetos⁴, donde los resultados de QuantiFERON (QF) y T-SPOT.TB no se vieron interferidos por la vacunación previa con BCG, algo que sí ocurría con la tuberculina, poniendo en evidencia una mayor especificidad de los IGRA. En un estudio publicado en 2010 se midió la concordancia y la utilidad de los IGRA comercializados en el diagnóstico de la TB latente, comparando los resultados con la prueba de tuberculina en pacientes inmunodeprimidos a causa de infección por VIH. Tanto el QF como el T-SPOT.TB demostraron su utilidad en el diagnóstico de la TB con una buena concordancia con la tuberculina, mejorando la sensibilidad y la especificidad respecto a la misma cuando se utilizan ambas. Los IGRA fueron muy útiles para discriminar los falsos positivos de la vacuna con BCG, existiendo muy buena concordancia entre el QF y el T-SPOT.TB. Por el contrario, las tres técnicas pueden resultar afectadas por la inmunodepresión severa⁵. En cuanto al rendimiento diagnóstico de los IGRA respecto a la PT, destacan su alta sensibilidad y especificidad; para el diagnóstico de infección latente tuberculosa presentan una especificidad mayor al 95% y una sensibilidad mayor al 80%⁶, y para el diagnóstico de TB, su valor predictivo negativo supera el 98%⁷.

Son varios los estudios publicados sobre personal sanitario, puesto que presentan riesgo de exposición a la infección por *M. tuberculosis*, con el consecuente riesgo de transmisión, aunque su consideración es de grupo de baja incidencia. En 2016 se ha publicado un estudio en el que utilizan el modelo de Markov para realizar una simulación de una población de personal sanitario sobre la que se efectúan test seriados para diagnosticar TB latente. La técnica utilizada es QuantiFERON-TB Gold In-Tube sobre 10.000 hipotéticos trabajadores sanitarios, efectuando el test una vez

al año durante 10 años. Como conclusiones, indican que el modelo de Markov pone de manifiesto que el estudio anual resulta en un sobrediagnóstico, con el consecuente sobretatamiento de falsos positivos. Los autores proponen subir el *cut-off* indicado por el fabricante para considerar la conversión positiva, aunque ello conlleva diagnosticar menos verdaderos positivos⁸. Por el contrario, en 2015 Kowada y su grupo recomiendan el uso de QuantiFERON-TB Gold In-Tube como prueba de cribado de TB en personal sanitario, pues es una prueba coste-efectiva, en países con baja incidencia⁹.

La terapia biológica se puede asociar con un aumento del riesgo de reactivación de TB latente, por lo que es importante evaluar a cada paciente antes del inicio del tratamiento, ya sea con prueba cutánea de tuberculina, QF o ambas. También en 2016 se ha publicado un estudio¹⁰ cuyo objetivo era comparar el resultado de QuantiFERON-TB Gold y la prueba de tuberculina en pacientes susceptibles de recibir terapia biológica, estableciendo así la correlación entre los resultados de ambas pruebas. La tuberculina mostro una sensibilidad del 69%, frente al 42% del QuantiFERON-TB Gold, contrastando con la mayor especificidad de este último, que fue del 76%, frente al 49% de la tuberculina, sugiriendo así la necesidad de una prueba confirmatoria para la tuberculina. El QuantiFERON-TB Gold In-Tube demostró mayor especificidad con valores predictivos positivos altos, lo que podría validar su uso en la confirmación de las pruebas de tuberculina positivas. Los autores concluyen que la implementación de esta prueba podría disminuir las tasas de resistencia a los medicamentos antituberculosos y la toxicidad farmacológica por administración innecesaria de profilaxis.

Su utilización en la práctica clínica está todavía en fases iniciales. Sin embargo, algunas sociedades científicas de neumología, como la española, la británica y la italiana, entre otras, ya las han introducido en sus guías. Las sociedades españolas de Microbiología Clínica (SEIMC) y de Neumología y Cirugía Cardíaca (SEPAR) publicaron en 2010 un documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la TB; la recomendación se basa en el empleo de la PT como técnica de primera elección. Si esta resulta positiva y el individuo está vacunado con BCG, se emplearía la técnica de detección de interferón gamma para descartar el efecto vacuna. Si la PT resulta negativa pero el individuo está inmunodeprimido, se debería llevar a cabo la determinación mediante IGRA, para excluir un falso negativo dada su mayor sensibilidad respecto a la tuberculina¹¹. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomiendan el uso indistinto de la tuberculina o de QuantiFERON-TB Gold para el diagnóstico de la infección tuberculosa, mientras que las demás sociedades aconsejan el empleo de la nueva tecnología en combinación con la tuberculina¹¹. Concretamente, los CDC recomiendan los IGRA como método de elección, además de en la población general, en casos concretos:

- Colectivos difíciles de seguir que podrían no presentarse en la segunda visita al centro médico para la lectura de la prueba de la tuberculina.
- Personas vacunadas con BCG.

En niños menores de 5 años, por el contrario, recomiendan la prueba de la tuberculina, y en individuos con

sospecha de TB latente pueden utilizarse indistintamente la PT o los IGRA¹². Según el *Canada Communicable Disease Report* (CCDR) los IGRA presentan una elevada especificidad en vacunados (93-99%). En TB activa la sensibilidad de los IGRA es del 75-90%¹³.

En un estudio español publicado este mismo año por Bellido-Blasco y su grupo se presentan los resultados del diagnóstico de infección latente tuberculosa obtenidos con ambas pruebas, tuberculina y QF, en una unidad de epidemiología local para analizar su concordancia, su correlación cuantitativa y su asociación con el nivel de exposición de los contactos. El índice kappa estuvo entre 0,29 en contactos vacunados con BCG mayores de 35 años y 0,68 en jóvenes no vacunados, aunque el uso de distintos puntos de corte de la PT influye en este índice¹⁴. El índice kappa estandarizado PABAK mostró mayor diferencia entre los índices (0,23 y 0,83, respectivamente). Mediante el coeficiente de Spearman, que fue de 0,61, se observó correlación entre los valores de la PT en milímetros y los niveles de interferón del QF, apoyando una interpretación cuantitativa del QF, semejante a la PT¹⁵. El estudio demuestra que la mayor utilidad del uso de IGRA fue en personas vacunadas mayores de 35 años, pero en jóvenes no vacunados la concordancia es muy fuerte, por lo que sería indistinto el uso de tuberculina o IGRA.

Según la Guía de Práctica Clínica del Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la SEIMC y la SEPAR, sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico de infección tuberculosa, no existen evidencias fuertes y de buena calidad para la utilización de una u otra prueba; en el caso de trabajadores sanitarios, la calidad de la recomendación de utilización de IGRA es moderada, consistiendo esta en realizar un primer cribado con PT y confirmar con IGRA, realizando un seguimiento periódico con IGRA únicamente. En TB activa se recomienda no utilizar los IGRA ni la PT como prueba única. Si existe una sospecha fundada de enfermedad tuberculosa, con el objetivo de confirmar la existencia de infección tuberculosa se sugiere realizar un IGRA como dato de apoyo al diagnóstico de TB activa. En individuos con infección por VIH se sugiere realizar la PT y un IGRA para el cribado de infección tuberculosa. Pero en personas con un nivel de CD4 menor de 200/ml se sugiere realizar solo un IGRA¹⁶.

Un aspecto importante de cualquier test diagnóstico es también el grado de coste-efectividad de la prueba. Recientemente se ha publicado un estudio sobre población japonesa en geriátricos en el que Kowada y su grupo evalúan la relación coste-efectividad de los IGRA comercializados comparados con la PT y la radiografía de tórax para el diagnóstico de TB¹⁷. La PT seguida de QF son, según este estudio, las más coste-efectivas, siendo la radiografía de tórax la menos coste-efectiva. El autor recomienda el uso de los IGRA en el cribado de TB latente no solo en geriátricos, sino en otras comunidades que residan en países con baja incidencia de infección tuberculosa.

Conclusiones

En ausencia de una auténtica prueba de referencia en el diagnóstico de la infección tuberculosa es difícil establecer

la sensibilidad y la especificidad de estas nuevas técnicas diagnósticas, haciendo difícil su estandarización. En el metaanálisis realizado, Menzies y su grupo demuestran que las pruebas de liberación de interferón gamma son altamente específicas, sobre todo en poblaciones que han sido vacunadas con BCG, pero como ninguna de ellas puede diferenciar entre TB latente y enfermedad activa, la sensibilidad de ambas pruebas (tuberculina y QF) es considerada como subóptima en este caso¹⁸. Las recomendaciones existentes presentan una fuerza débil y una baja calidad, pero tanto las sociedades científicas como los centros de control y prevención de enfermedades coinciden en la mayor sensibilidad y especificidad de los IGRA en individuos vacunados, por lo que recomiendan su uso como prueba confirmatoria en este tipo de pacientes. En otros tipos de pacientes no está tan clara la recomendación, por lo que sería oportuna la realización de ambas pruebas.

Bibliografía

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015.
2. Palacios Gutiérrez JJ. Diagnóstico de infección tuberculosa. Papel de los IGRAs. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2011;51:123-6.
3. QuantiFERON® -TB-P010033. www.fda.gov.
4. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003;361:1168-73.
5. Lacasa XM, Font R, Domínguez J, Latorre I, Jaén A, Benet S, et al. Estudio comparativo entre la prueba de la tuberculina, el QuantiFERON® -TB Gold y el T SPOT-TB® en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en pacientes infectados por el VIH. *Rev Multidiscip SIDA*. 2013;1:62-3.
6. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Bauman L, Davidson KW, Epling JW, et al., American Medical Association. Screening for latent tuberculosis infection in adults. *JAMA*. 2016;316:962.
7. Santin M, García-García JM, Domínguez J, Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:303e1-13.
8. Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, Denking CM, Banaei N, Kik SV, et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model. *Nature Publishing Group*; 2016, <http://www.nature.com/articles/srep30781>.
9. Kowada A, Takasaki J, Kobayashi N. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries. *J Hosp Infect*. 2015;89:99-108.
10. Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM. Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica. 2016;60:283-94.
11. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:255-74.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/tb/tb/diagnosis.htm>.

13. Canada Communicable Disease Report (CCDR). Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection-2010. Update. 2010.
14. Arend SM, Thijsen SFT, Leyten EMS, Bouwman JJM, Franken WPJ, Koster BFPJ, et al. Comparison of two interferon- γ assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:618–27.
15. Bellido-Blasco JB, Pardo-Serrano F, Romeu-García MA, Moreno-Muñoz MR, Meseguer-Ferrer N, Vizcaíno-Batlles A, et al. Tuberculina y QuantiFERON®-TB: concordancia, correlación cuantitativa y riesgo de exposición en estudio de contactos de tuberculosis. *Rev Enf Emerg*. 2017;16:6–17.
16. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, et al. Guía de Práctica Clínica del Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón- γ (IGRAs) para el diagnóstico de infección tuberculosa. Disponible en: www.seimc.org.
17. Kowada A. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assays for tuberculosis screening in nursing homes. *Epidemiol Infect*. 2016;14:1–11.
18. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340–54.