

# ALTERNATIVAS A LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

Susana Casas Rodríguez<sup>a</sup>, Fernando Alcaide Fernández de Vega<sup>b</sup>, Miguel Santín Cerezales<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Tuberculosis del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL

## Introducción

A pesar de los avances conseguidos, la tuberculosis (TB) sigue siendo uno de los caballos de batalla a los que se enfrenta la humanidad.

La TB es una enfermedad con “dos cabezas”, con dos formas de presentación: la TB latente y la TB activa (o enfermedad TB). Para conseguir un buen control de la TB se requiere introducir estrategias que permitan detectar tanto los casos de TB activa como las personas con infección TB latente (“pool” a partir del cual se pueden generar nuevos casos de infección activa)<sup>1,2</sup>.

## La prueba de la tuberculina

A finales del siglo XIX, Robert Koch introdujo la prueba de la tuberculina (PT) para el diagnóstico de TB. Consistía en medir la reacción de hipersensibilidad retardada (estimulación de linfocitos T memoria que producen diferentes tipos de citocinas como  $INF\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , IL-8,...) que se producía al inyectar en la piel una solución poco purificada de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1)<sup>1,2</sup>. Posteriormente, se fue perfeccionando y purificando (introducción de la PPD, Sivert 1934) hasta que la OMS, en el año 1951, estandarizó dicha solución. Desde entonces, la PPD-RT 23 de la OMS es la forma recomendada y más empleada a nivel mundial para realizar la PT<sup>1</sup>.

Desde su aparición, la PT ha demostrado con creces su eficacia en la detección de TB<sup>2</sup>. Además, es una técnica barata y que para poder realizarse no requiere una gran infraestructura<sup>2</sup>.

### Correspondencia:

Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL  
Feixa Llarga s/n. 08907. L'Hospitalet del Llobregat,  
Barcelona, España  
Fax: 93-260.76.37  
E-mail: scasas@csub.scs.es

Pneuma 2007; 9: 34 - 37

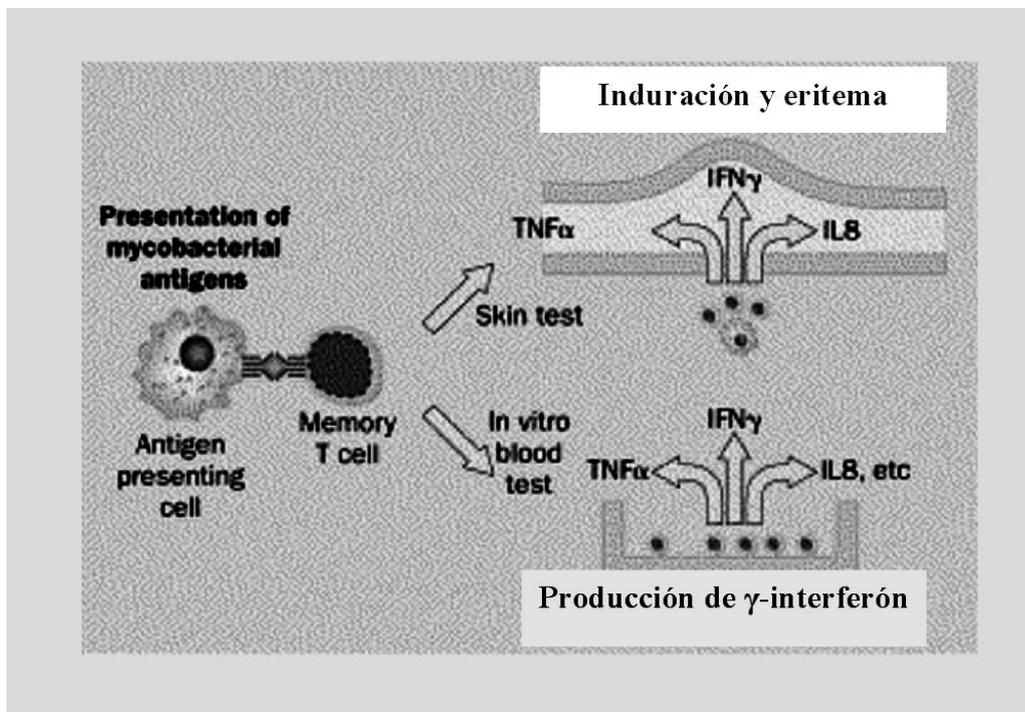
Pero también es verdad que, con el tiempo, han ido aflojando sus limitaciones. Estas limitaciones producen falsos positivos y negativos que pueden ser debidos a defectos en la realización de la técnica (ha de ser intradérmica y no subcutánea, la dificultad en la lectura de la induración, la necesidad de 2 visitas como mínimo, el efecto de refuerzo o “booster”). O a la existencia de falsos positivos por reacción cruzada con la vacuna BCG o con otras micobacterias (los antígenos de la PPD no son exclusivos de *M. tuberculosis*)<sup>3,4</sup>, o de falsos negativos en pacientes con alteración de la inmunidad celular (inmunodeprimidos, infección TB activa)<sup>4</sup>.

Por otro lado, la interpretación de la PT tampoco es universal: depende del país y del riesgo de desarrollar TB activa de la población sobre la que la aplicamos. Así pues, cuando estamos ante un paciente con mayor riesgo de enfermedad TB nos interesa que la PT tenga una elevada sensibilidad (a costa de disminuir su especificidad y, por lo tanto, mayor riesgo de falsos positivos) y así consideramos positiva una induración  $\geq 5$ mm. En cambio, cuando el paciente tiene un riesgo bajo de desarrollar TB activa, nos interesa aumentar la especificidad de la prueba (a costa de disminuir su sensibilidad y, por lo tanto, mayor riesgo de falsos negativos) considerando positiva una PT  $\geq 15$ mm<sup>1</sup>.

## Nuevas técnicas diagnósticas de tuberculosis: los IGRAs

Recientemente, han aparecido en el mercado nuevas técnicas para el diagnóstico de infección TB. Estas técnicas se basan en la detección *in vitro* de los niveles de interferón gamma ( $INF-\gamma$ ) producidos por los linfocitos T ante la estimulación de antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7) (Figura 1)<sup>2-4</sup>. Se denominan IGRAs (del inglés Interferon-Gamma Release Assays) y hay 2 tipos, principalmente: el QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis) y el T SPOT-TB® (Oxford Immunotec). Ambos IGRAs requieren la obtención de una muestra de sangre pura del paciente que

Figura 1. Base inmunológica de la prueba de la tuberculina y de los IGRAS. (Extraído de Pai M et al. Lancet Infect Dis 2004)



hay que procesar (en el caso del T SPOT-TB® este proceso es más laborioso porque requiere separar los linfocitos del resto de componentes sanguíneos) para, en un segundo tiempo, medir la producción de  $\text{INF-}\gamma$ . La principal diferencia entre ambas radica en que, para ello, el QuantiFERON®-TB Gold utiliza una técnica de ELISA y el T SPOT-TB® una técnica de ELISPOT<sup>2,5</sup>.

Una aportación nueva de los IGRAs es que son capaces de dar 3 tipos de resultados diferentes: "positivo" si hay una elevada producción de  $\text{INF-}\gamma$ , "negativo" en caso contrario, e "indeterminado" en caso que la técnica demuestre que el paciente tiene un problema de respuesta inmune y que, por lo tanto, no puede determinar si la falta de producción de  $\text{INF-}\gamma$  se debe a dicha inmunosupresión o a que realmente el paciente no ha estado expuesto a la TB (Tabla 1)<sup>5,6</sup>.

En cuanto a las desventajas de los IGRAs, es fácil superarlas: son técnicas más caras, que precisan de un laboratorio y de personal adiestrado en su realización y que, además, no son totalmente específicas de *M. tuberculosis* (comparten antígenos con *M. kansasii*, *M. szulgei* y *M. marinum*)<sup>4</sup>. Pero, también es verdad que ofrecen una serie de ventajas importantes: son más reproducibles, menos subjetivas a la hora de su interpretación, no presentan reacción cruzada con la BCG, requieren una única visita y no producen efecto "booster"<sup>2-4</sup>.

En cuanto a su sensibilidad y especificidad, ahora veremos qué nos puede aportar al respecto la actual literatura.

Antes de introducirnos en esta discusión, hay que puntualizar que existen importantes limitaciones a la hora de comparar los estudios publicados que dificultan, a su vez, la extracción de conclusiones. Diferentes poblaciones de estudio en países con prevalencias de infección TB diversas, diferentes criterios de positividad de la PT, diferentes situaciones clínicas (TB activa o latente), uso de diferentes IGRAs y de diferentes versiones de éstos<sup>4,7</sup>. Pero, sobre todo, la falta de existencia de una prueba *gold standard* en el diagnóstico de TB con el que comparar estas técnicas lo que imposibilita saber con certeza si el resultado de los IGRAs es o no el correcto<sup>4</sup>.

Si hablamos de especificidad el tema está bastante claro. La mayoría de estudios demuestran que los IGRAs tienen una mayor especificidad que la PT al disminuir la tasa de falsos positivos (principalmente por reacción cruzada con la BCG)<sup>2-4,7-9</sup>.

Si hablamos de sensibilidad las cosas todavía se tienen que aclarar: existen cifras de sensibilidad muy dispares, del 47 al 94%, dependiendo del estudio<sup>2,4</sup>. Lo que sí que parece es que presentan una mejor correlación con el riesgo de TB que la PT, una sensibilidad al menos simi-

Tabla 1. Interpretación de los resultados del QuantiFERON®-TB Gold Test según las concentraciones de  $\gamma$ -IFN en las muestras. (Extraído de las Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR Dec 16, 2005).

TABLE. Interpretation of QFT-G\* results, from IFN- $\gamma$ <sup>†</sup> concentrations in test samples.

ESAT-6-nil <sup>§</sup> or CFP-10-nil <sup>¶</sup> or both	Nil	Mitogen-nil <sup>**</sup>	QFT-G result	Interpretation
$\geq 0.35$ IU/mL <sup>††</sup> and $>50\%$ above nil	Any	Any	Positive	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection likely
$< 0.35$ IU/mL	$\leq 0.7$	$\geq 0.5$	Negative	<i>M. tuberculosis</i> infection unlikely but cannot be excluded, especially when illness is consistent with TB <sup>§§</sup> disease and likelihood of progression to TB disease is increased.
$< 0.35$ IU/mL	Any	$< 0.5$	Indeterminate	QFT-G results cannot be interpreted as a result of low mitogen response.
$\leq 50\%$ above nil	$> 0.7$	Any	Indeterminate	QFT-G results cannot be interpreted as a result of high background response.

\* QuantiFERON®-TB Gold Test.

<sup>†</sup> Interferon-gamma.

<sup>§</sup> The IFN- $\gamma$  concentration in blood incubated with a mixture of synthetic peptides simulating early secretory antigenic target-6 (ESAT-6) minus the IFN- $\gamma$  concentration in blood incubated with saline.

<sup>¶</sup> The IFN- $\gamma$  concentration in blood incubated with a mixture of synthetic peptides simulating culture filtrate protein - 10 (CFP-10) minus the IFN- $\gamma$  concentration in blood incubated with saline.

<sup>\*\*</sup> IFN- $\gamma$  concentration in blood incubated with mitogen minus the IFN- $\gamma$  concentration in blood incubated with saline.

<sup>††</sup> International units per mL.

<sup>§§</sup> Tuberculosis.

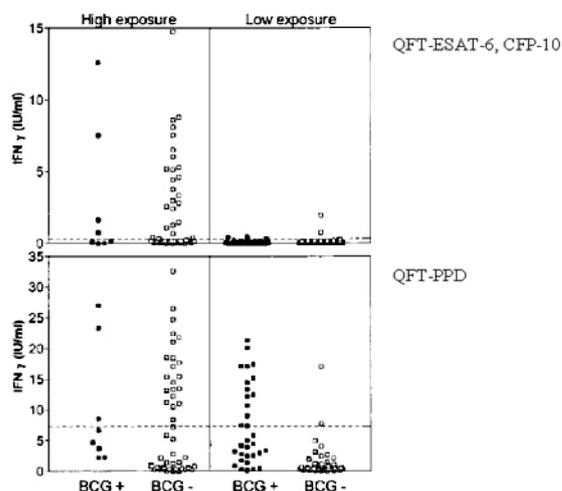
lar a la de la PT y que ésta aumenta cuando se utilizan combinaciones de antígenos específicos de *M. tuberculosis* y la técnica T SPOT-TB® (Figura 2)<sup>2-4,7-9</sup>. Se requerirán más estudios, sin embargo, para acabar de determinar la sensibilidad de estas pruebas, y para ver su papel en determinadas situaciones clínicas complejas como en TB extrapulmonar, en inmunodeprimidos o en niños<sup>2,4</sup>.

Las indicaciones actuales de las IGRAs son diferentes en cada país. En EE.UU., las últimas guías del 2005 de los CDC hablan que se pueden emplear (en este caso, el QuantiFERON-TB Gold®) en cualquier circunstancia en que estuviera indicada la PT<sup>6</sup>. Las guías inglesas (NICE), en cambio, son más restrictivas y sólo los indican en caso de PT positiva para descartar un falso positivo<sup>10</sup>. En España, en cambio, todavía no se ha publicado ningún documento oficial sobre su uso.

En el Hospital Universitario de Bellvitge, ya hace unos meses que se introdujo el QuantiFERON®-TB Gold para el estudio de contactos en pacientes con BCG dada su mayor especificidad. Además, se está llevando a cabo un estudio prospectivo de la utilidad de dicha técnica en pacientes que presentan algún tipo de inmunosupresión (farmacológica, transplantados y VIH).

En conclusión, aunque parece que han demostrado mejor especificidad y al menos igual sensibilidad que la

Figura 2. Análisis comparativo entre PPD y antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10) utilizando la técnica de QuantiFERON® en un estudio de contactos escolares. Los sujetos con y sin BCG se dividieron en grupos de alta (izquierda) y baja exposición. El QFT-ESAT-6, CFP-10 demuestra mayor correlación con el grado de exposición a TB y menor tasa de positivos en el grupo de baja exposición con BCG. (Extraído de Brock et al. Am J Respir Crit Care Med 2004)



PT, se requieren más estudios para acabar de ver el papel que juegan los IGRAs en el diagnóstico de infección TB, sobre todo en situaciones especiales como TB extrapulmonar, inmunosupresión o en niños donde su aportación podría ser fundamental.

## Bibliografía

1. Caminero JA. *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). París: UICTER; 2003.*
2. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. *Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76.*
3. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Fielding K, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D et al. *Large scale evaluation of Enzyme-linked Immunospot Assay and skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in the Gambia. Clin Infect Dis 2004;38:966-73.*
4. 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.*
5. Cellestis. *QuantiFERON®-TB Gold In-Tube: Technical Information. [http://www.cellestis.com/IRM/content/aust/qtf-products\\_tbgoldintube\\_techinfo.html](http://www.cellestis.com/IRM/content/aust/qtf-products_tbgoldintube_techinfo.html).*
6. CDC. *Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005;54 (No. RR-15):49-55.*
7. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. *Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in 2 study populations. Clin Infect Dis 2002;34:1449-56.*
8. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. *Comparison of Tuberculin Skin Test and New Specific Blood Test in Tuberculosis Contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:65-9.*
9. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Piro R, Meacci M, Meccugni B et al. *Use in routine clinical practice of two commercial blood test for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet 2006;367:1328-34.*
10. *Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), England. March 2006.*