

ALTERNATIVAS A LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

¿ES YA EL MOMENTO DE INTRODUCIR LAS NUEVAS PRUEBAS EN GALICIA?

Rafael Vázquez Gallardo

Unidad de Tuberculosis. Servicio de Neumología. CHUVI

Introducción

Hoy en día el test de la tuberculina (tuberculin skin test o TST) se realiza con preparaciones estándar de derivado proteico purificado (PPD) con una mezcla de antígenos que inducen una reacción de hipersensibilidad retardada y reflejan una inmunidad mediada por células contra *Mycobacterium tuberculosis*.

El origen de la prueba se remonta a 1907 cuando Pirquet presenta la prueba de la tuberculina por escarificación. Al año siguiente Charles Mantoux introduce la prueba intradérmica, método utilizado aún en la actualidad en nuestro medio. Desde los años 30 del siglo pasado se usa de manera generalizada para determinar infección tuberculosa. Estamos, por tanto, ante una de las pruebas diagnósticas más antiguas utilizadas hoy en día.

El uso clínico del TST está bien establecido porque un test positivo predice desarrollo de tuberculosis y los individuos reactivos, cuando se tratan, reducen su riesgo de enfermar.

Problemas del TST

1. El inconveniente principal de esta prueba es el tipo de antígenos utilizados. El PPD contiene una serie de proteínas que no son específicas de *Mycobacterium tuberculosis* sino que se comparten con otras especies. Esto hace que el test sea poco específico por las reacciones cruzadas en individuos previamente expuestos a otras micobacterias, en especial ambientales y *M. bovis*. También responderán al test las personas vacunadas con BCG (fabricada con cepas atenuadas de *M. bovis*).

Correspondencia:

Rafael Vázquez Gallardo

Tel.: 650 356 111

E-mail: Rafael.Vazquez.Gallardo@sergas.es

Pneuma 2007; 9: 38 - 40

La prevalencia de estas micobacterias y la cobertura vacunal con BCG varía enormemente de unas regiones a otras y por tanto la especificidad del TST también será variable y en muchos casos desconocida.

2. El test pierde sensibilidad en inmunocomprometidos con alteraciones de la inmunidad celular (de especial trascendencia en pacientes VIH positivo), lactantes y personas recientemente infectadas. En todos estos casos podemos obtener resultados falsamente negativos.
3. El TST no es estable en el tiempo. Puede aumentar la reacción en sucesivos test en individuos previamente sensibilizados y con el tiempo puede negativizarse.
4. Los valores de corte establecidos según la medida de la induración producida en la piel pueden clasificar mal a los individuos de acuerdo con infección o no. Por otra parte estos valores varían en las diferentes normativas internacionales e inducen a confusión.
5. El valor predictivo positivo del TST para infección está directamente influenciado por la prevalencia de enfermedad en la población. En países con tasas bajas de infección, muchos positivos son falsos. Por eso la utilización del TST como método de *screening* sólo se recomienda en poblaciones donde el riesgo de transmisión de infección por *M tuberculosis* es alto.
6. El test no discrimina al 90 % de personas infectadas que no desarrollarán enfermedad tuberculosa activa, del 10 % que sí lo hará.
7. En la realización del TST se producen numerosos problemas técnicos y logísticos. Se pueden producir fácilmente errores en la administración de la tuberculina y debido al método de lectura hay una gran subjetividad en la medida del resultado.

La lectura se debe realizar a las 48 ó 72 horas después de la administración del PPD, por lo que es necesario que el paciente acuda de nuevo. Además de la pérdida de tiempo, supone que si el paciente no acude a la lectura no tendremos ningún resultado y en el caso de pruebas positivas genera ansiedad.

Se pierde la privacidad, ya que cualquier persona puede ver la reacción.

Nuevas pruebas

Son métodos de cuantificación de la respuesta inmunitaria celular utilizando diferentes antígenos micobacterianos para la estimulación de las células T sensibilizadas. Miden *in vitro* la liberación de IFN- γ , por lo que se denominan genéricamente IGRAs (IFN- γ release assays).

En la actualidad se comercializan tres IGRAs:

- QuantiFERON-TB Gold (QFT-G; Cellestis, Carnegie, Australia). Aprobado por la FDA (2005 y en Europa). Utiliza dos antígenos específicos. Precisa sangre total y utiliza ELISA para la detección de IFN- γ .
- Nueva versión del anterior con un tercer antígeno específico (TB 7.7): QFT-GIT. Está aprobado su uso en Europa.
- T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, UK). Requiere separación previa de células mononucleares para su estimulación y usa ELISPOT para determinar IFN- γ . Aprobado en Europa.

No hay acuerdo sobre las ventajas de un IGRA sobre otro y múltiples artículos muestran resultados contradictorios. De todas maneras se puede decir que la especificidad es similar entre QFT-G y T-SPOT.TB¹ y que parece que el primero se asocia más a exposición a *M. tuberculosis* que el segundo².

¿Por qué a favor ahora y en Galicia?

1. Ventajas frente al TST ya demostradas

- Múltiples trabajos correlacionan mejor los IGRA con el grado de exposición a *M. tuberculosis* que el TST³⁻⁷.
- Evita la subjetividad en la interpretación de los resultados. El TST es de difícil interpretación por personal no entrenado, como avalan diferentes estudios.
- La determinación puede repetirse inmediatamente.
- Obtención rápida de los resultados.
- Se elimina la visita de lectura, evitando las pérdidas. No es necesario que acuda el propio paciente a conocer el resultado.

- Fácil estandarización y aplicación en el laboratorio.
- Mejora los resultados en vacunados con BCG y las reacciones cruzadas con micobacterias ambientales⁸.
- Mejora los resultados en niños pequeños y ancianos⁹.
- Mejora los resultados en inmunodeprimidos (más estudiado en VIH positivo)¹⁰.
- Mantiene la privacidad y disminuye la ansiedad y la preocupación por el resultado.
- Evita repeticiones (periodo ventana de la tuberculina, efecto booster, etc.).
- Aunque el coste bruto de la prueba es más elevado (entre 15-30 dólares en el caso de un IGRA, frente a menos de 1 del TST) esto debe ser matizado por la mejor relación coste-efectividad, disminución en el número de horas laborales perdidas por el paciente y la reducción significativa de precio que supondrá el aumento de consumo de los IGRAs¹¹.

2. Extensión de su uso clínico y apoyo de la literatura científica

- Los CDC de Atlanta recomiendan QFT_G en las mismas circunstancias que se usa el TST⁷.
- Las guías de Gran Bretaña del Instituto Nacional de Salud recomiendan TST seguido de un IGRA para confirmar los positivos (Royal Collage of Physicians, 22 de mayo de 2006).
- Múltiples artículos en los últimos años hacen referencia a los IGRA como alternativa o complemento de los TST (se puede ver un resumen de la situación actual en el reciente editorial del American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine¹²).

3. Razones de investigación

- Es necesario hacer más estudios en diferentes áreas, con diferentes condicionantes epidemiológicos de enfermedad tuberculosa, cobertura vacunal con BCG, prevalencia de micobacterias atípicas, etc. Hay pocos estudios en áreas como la nuestra (la mayoría se han realizado en zonas con muy baja prevalencia de infección tuberculosa o en áreas hiperendémicas, en especial India y Sudáfrica).
- Más estudios permitirán aclarar conceptos como: discrepancia entre los diferentes IGRAs, sensibilidad en relación al intervalo sin infección, evaluación de los diferentes niveles de *cut-off*, valor predictivo de los IGRAs en relación al desarrollo de tuberculosis activa, etc.

- Al igual que en otros países la realización de un IGRA debería poder ofertarse por el Servicio Nacional de Salud, controlado, en nuestro caso, por el *Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose*.
- Debemos ponernos al mismo nivel que otros países de nuestro nivel socio-económico en el estudio de la tuberculosis. El primer avance importante en el diagnóstico de la infección tuberculosa en cien años no puede quedar al margen de nuestra investigación.

Bibliografía

1. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-1334.
2. Arend SM, Thijsen SFT, Leyten EMS, et al. Comparison of two interferon- γ and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618-627.
3. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, 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.
4. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
5. Richeldi L. An update of the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
6. Gooding S, Chowdhury O, Hinks T, et al. Impact of a T cell-based blood test for tuberculosis infection on clinical decision-making in routine practice. *J. Infect* 2007;54:169-74.
7. Mazurek GH. *MMWR RecommRep* 2005; 54:49-58
8. Diel R, Ernst M, Döscher G, et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection with a blood test. *Eur Respir J* 2006; 28:16-23.
9. Radford AJ, Rothel JS, Sberna G. Whole blood IFN-gamma assay for detecting TB in children. *Thorax* 2006; 61:919-921.
10. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:514-20.
11. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technology Assessment* 2007; 11, nº 3 (www.hta.ac.uk)
12. Pai M, Menzies D. The New IGRA and the old TST. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:529-30.