

IGRAs: diagnóstico *in vitro* de la tuberculosis

IGRA: *tuberkulosiaren in vitro diagnostikoa*

M.N. Altet Gómez

Unitat de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona. Institut Català de la Salut.

Detectar a los infectados por *M. tuberculosis*, es una estrategia para la eliminación de la tuberculosis (TB), puesto que los que tienen la infección TB son los reservorios de *M. tuberculosis*: su tratamiento evitará la aparición de nuevos casos en el futuro⁽¹⁾.

Hasta hace pocos años el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITBL) se ha basado únicamente en la utilización del test cutáneo con tuberculina o prueba de tuberculina (PT). Sin embargo, la PT tiene una baja sensibilidad (especialmente cuando existe inmunodepresión) y una baja especificidad debido a que la respuesta de hipersensibilidad celular retardada que induce no es específica de la infección TB a causa de que *M. tuberculosis* comparte antígenos con *M. bovis* BCG y con el resto de los miembros de la familia de micobacterias.

En los últimos años y en especial tras la secuenciación del genoma de MTB, se han aislado antígenos que se expresan de forma específica por el MTB complex: los principales son la proteína secretada de 6kD (ESAT6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos, CFP10, y el TB7.7 ambos son antígenos secretados por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Ambos antígenos están codificados por una región genómica, la RD1 que está ausente en el *M. bovis* BCG y en la mayoría de especies micobacteriana y que además de MTB se halla en el *M. kansasii*, *M. leprae*, *M. marinum*, *M. schulzgaei*. Actualmente existen en el mercado los preparados para medir la cantidad de IFN- γ : QuantiFERON®-Gold-In tube (Cellestis, victoria, Australia) o el número de células que lo producen (ELISPOT) tras estimulación con ESAT-6, PPD o un cóctel de antígenos (ESAT6+CFP10) con el T-SPOT-TB® (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom). Ambas técnicas se conocen con el nombre de IGRAs: Interferon-Gamma Release Assays. IGRAs se basan en el principio de que las células T de los individuos sensibilizados a

MTB producen IFN- γ en respuesta a los antígenos micobacterianos, por lo que ésta respuesta de producción de IFN- γ reactiva a la estimulación con antígenos específicos de MTB es indicativa de ITB⁽²⁻⁴⁾.

¿QUÉ SABEMOS DE IGRAs?

1. Considerando la TB activa como indicativo de infección TB, un metanálisis ha demostrado que ELISPOT tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 92%; la sensibilidad de QuantiFERON fue del 76% y la especificidad del 97%⁽³⁾. Comparados con la PT: si se considera el dintel de positividad de 15mm, la sensibilidad es del 70% y con dintel ≥ 5 mm, la sensibilidad es del 80%; la especificidad fue del 56% en los vacunados con BCG y del 90% en los enfermos no vacunados con BCG. En los individuos coinfectados con el VIH, la sensibilidad de IGRAs es superior a la de la PT, pero está relacionada con el grado de inmunosupresión y con el factor causal de ésta.
2. Se ha demostrado que IGRAs son muy útiles para el diagnóstico de la TB, fundamentalmente en serosas, ya que se detectan células productoras de IFN- γ frente a antígenos de MTB en líquido pleural, líquido cefalorraquídeo y lavado broncoalveolar^(5,6).
3. La sensibilidad y especificidad de la prueba de tuberculina depende del dintel de positividad que se utilice y éste se establece según distintos factores, como son: el número de vacunados con BCG que hay en la población, la prevalencia de casos de TB, la prevalencia de infección por MNT, el grupo al que pertenece el individuo (contactos de alto riesgo, cribados). Esto no ocurre con los IGRAs, ya que su dintel de positividad viene establecido por la misma

- técnica determinado por los fabricantes. Otra ventaja importantísima de IGRAs es que no provocan efecto de suma- ción o booster⁽²⁻⁴⁾.
4. IGRAs han demostrado que existe una relación estadísticamente significativa de la tasa de infección en los contactos con una serie de factores, como son: la infectividad del caso índice, la duración e intensidad del contacto, sin estar in- fluidos por el estado de vacunación con BCG o no del contacto⁽⁷⁻¹⁰⁾.
 5. El valor predictivo positivo de IGRAs para el desarrollo de TB activa en los contactos de casos de TB bacilífera es igual e incluso superior, según los es- tudios al que tiene la P:T en los indivi- duos inmunocompetentes. El valor pre- dictivo negativo es muy alto si se com- binan PT e IGRAs⁽¹¹⁻¹³⁾.
 6. La correlación de la PT con IGRAs es muy baja en los vacunados con BCG (κ : 0,087-0,095) y mayor en los no vacunados (κ : 0,84-0,88). La con- cordancia de ambas IGRAs es alta: κ de 0,84; se ha observado que cuando no concuerdan puede existir un cierto grado de inmunodepresión, es- pecialmente en niños y enfermos^(11,14).
 7. IGRAs se han mostrado útiles para el diagnóstico de infección por MNT, si se utilizan antígenos de éstas cuando se ha comprobado la negatividad de las pruebas en individuos con PT positiva y IGRAs negativos al utilizar ESAT.6 y CFP10^(15,16).
 8. IGRAs realizados con ESAT6, CFP10 y TB7.7 detectan infección reciente por MTB. Tras el descubrimiento del ge- noma de MTB se han aislado nuevos antígenos que expresa el bacilo cuando pasa a un estado de latencia, por lo que su utilización permitirá conocer aque- llos individuos en los que la infección está activa y pueden estar en riesgo de desarrollar la enfermedad^(17,18).

9. Se estudia la utilización de IGRAs para la monitorización del tratamiento de la infección y de la enfermedad tubercu- losa. Se han comprobado reversiones y conversiones de la respuesta inmune. Aunque no se conoce actualmente de forma concisa el significado de éstos re- sultados, podría ser utilizado como bio- marcador de la efectividad de una pauta terapéutica o de nuevos fárma- cos en estudio⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

Es cierto que IGRAs aún pueden ser mejorados, ya existen nuevos antígenos, modificaciones de la técnica y nuevos co- nocimientos sobre la inmunidad adquirida frente a la infección por *M. tuberculosis*. La existencia de normativas que regulan la uti- lización de IGRAs y PT aislada o conjunta- mente ayudan en la elección de la postura correcta ante un determinado caso clínico⁽²⁰⁾. Sin embargo, las normativas deberán ser modificadas y actualizadas a medida que se comprendan los puntos que aún se des- conocen o quedan por aclarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 66-73.
2. Pai M, Riley LW, and Colford JM. Interferon- gamma assays in the immunodiagnosis of tu- berculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 761-776.
3. Menzies D, Madhucar P, Comstock G. Meta- analysis: New tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Int Med*. 2007; 146: 340-54.
4. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Eh- lers S, Goletti D et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M.*

tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009; 33: 956-973.

5. Jafari C, Thijssen S, Sotgiu G, Goletti D, Domín- guez JA, Losi M et al. Bronchoalveolar Lavage Enzyme-linked Immunospot for a Rapid Dia- gnosis of Tuberculosis. A Tuberculosis Network European Trialsgroup Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 666-73.
6. Dheda K, van Zyl-Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, Symons G et al. Utility of quanti- tative T-cell responses versus unstimulated in- terferon- γ for the diagnosis of pleural tuber- culosis. *Eur Respir J*. 2009; 34: 118-1126.
7. Domínguez J, Latorre I, Altet N, Mateo L, de Souza-Galvão M, Ruiz-Manzano J, Ausina V. Interferon-gamma release assays to diagnose tuberculosis infection in the immunocompro- mised individual. *Expert Review of Respira- tory Medicine*. 2009; 3(3): 309-27.
8. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, andersen P, Monk Ph, Lalvani A. Compari- son of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tubercu- losis* infection in a school tuberculosis outbreak. *The Lancet*. 2003; 361: 1168-73.
9. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Fielding K, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D, Lugos MD, Owiafe PK, Donkor SA, Hammond AS, Out JK, Corrah T, Adegbola RA, McAdam KPWJ. Large-Scale Evaluation of Enzyme-Linked Immunospot Assay and Skin Test for Diagnosis of *Myco- bacterium tuberculosis* Infection against a Gra- dient of Exposure in the Gambia. *CID* 2004; 38: 966-973.
10. Hesselting AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, Zhu X, Black G, Beyers N, Walzl G. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009; 64: 840-6.
11. Altet-Gómez N, de Souza Galvao ML, Latorre I, Millá C, Jiménez MA, Solsona J, Cantos A, Za- mora JJ, Ruiz-Manzano J, Ausina V, Domín- guez J. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and tuberculin skin test. *Eur Respir J*. 2010 August 20 [Epub ahead of print].
12. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efee S, Aslan Y, Dosanjh DPS, Lalvani a. Prognostic value of a T-Cell-Based Interfe- ron- γ Biomarker in children with Tubercu- losis Contact. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 777- 86.
13. Hill PhC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, Brookes RH, de Jonk BC, Lugos MD et al. Incidence of tu- berculosis and Predictive Value of ELISPOT

- and Mantoux Tests in Gambian Case Contacts. PLoS ONE. 2008; 1: e1379.
14. Dominguez J, Latorre I, Altet N, Mateo L, de Souza-Galvão M, Ruiz-Manzano J, Ausina V. Interferon-gamma release assays to diagnose tuberculosis infection in the immunocompromised individual. *Exp Rev Resp Med*. 2009; 3(3): 309-27.
 15. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon- γ 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(3): 322-8.
 16. Latorre I, De Souza-Galvão M, Ruiz-Manzano J, Lacoma A, Prat C, Altet N, Ausina V, Domínguez J. Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(2): 338-42.
 17. Goletti D, Butera O, Vanini V, Lauria FN, Lange C, Franken KLMC et al. Response to Rv2628 latency antigen associates with cures tuberculosis and remote infection. *Eur Respir J*. 2010; 36: 135-47.
 18. Ruhwald M, Petersen J, Kofoed K, Nakaoka H, Cuevas LE, Lawson L et al. Improving T-Cell Assays for the Diagnosis of Latent TB Infection: potential of a Diagnostic Test Based on IP-10. PLoS ONE. 2008; 3: e2858.
 19. Altet N, De Souza ML, Latorre I, Milá C, Jimenez MA, Solsona J et al. Tuberculosis Infection Treatment: their effect on the immune response in children. *Eur Rep J. Annual congress 2010*: E3745, 670s.
 20. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Duran D et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(3): 143.e1-143.e14.