

Diagnóstico de infección tuberculosa latente: comparación de la prueba de tuberculina y el quantiferon-tb gold plus en contactos domiciliarios de la Ciudad de Buenos Aires

Autores: Gallego Claudio¹, Amiano Nicolás², Armitano Rita¹, Joza Karla¹, Tateosian Nancy², Muñoz Luis¹, Poropat Alejandra¹, Stupka Juan¹, Salomone César¹, García Verónica²

¹Hospital General de Agudos Parmenio P. Piñero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

²Facultad de Cs. Exactas y Naturales UBA-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La estrategia de control epidemiológico de la tuberculosis (TB) incluye tanto el diagnóstico y tratamiento precoz de los pacientes bacilíferos, como la identificación de aquellos con infección tuberculosa latente (ITBL) quienes representan el reservorio patógeno en la población.

Objetivo: Comparar los resultados obtenidos utilizando la prueba de tuberculina (PPD) y el QuantiFERON-TB Gold Plus (QTF) en un grupo de contactos domiciliarios de pacientes con TB pulmonar bacilífera, de la Ciudad de Buenos Aires. Se utilizaron dos puntos de corte para considerar la PPD positiva: ≥ 5 mm (PPD-5) y ≥ 10 mm (PPD-10).

Materiales y métodos: Se extrajeron muestras de sangre para QTF en contactos domiciliarios de pacientes con TB bacilífera, seguido inmediatamente de la aplicación de PPD. Se consideró al QTF como la prueba de referencia a partir de la cual comparar la PPD calculando la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y coeficiente de correlación Kappa.

Resultados: Se incluyeron 48 contactos (33 mujeres, 69%), edad 38.8 ± 19 años, 27 (56%) argentinos, 18 (38%) bolivianos y 3(6%) peruanos, correspondientes a 37 casos de TB. Un solo contacto refirió no haberse aplicado la BCG, en 44 se objetivó la cicatriz. El QTF resultó positivo en 23 (47.9%) e indeterminado en 2 casos (4.2%). Excluyendo del análisis a los indeterminados, no hubo diferencias significativas entre contactos con QTF positivo y negativo al considerar la edad (33.8 ± 16 vs 42.1 ± 20 años), nacionalidad: argentinos (12 de 26, 46%) vs extranjeros (11 de 20, 55%) y sexo: mujeres (18 de 32, 56%) vs hombres (5 de 14, 36%).

Utilizando PPD-5 hubo 28 (60.9%) positivos y 13 (28.3%) con PPD-10. Comparando PPD-5 vs PPD-10: S = 73.9 vs 34.8%, E = 52.2 vs 78.3%, VPP = 60.1 vs 61.5% y VPN = 66.7 vs 54.5%. Los resultados coincidentes (positivos y negativos) entre QTF y PPD fueron 29 (63%) para PPD-5 y 26 (56.5%) con PPD-10. Expresados con el coeficiente Kappa muestran concordancia débil (0.261) e insignificante (0.130), respectivamente.

Conclusiones: considerando al QTF como el método de referencia por su mayor especificidad, la PPD-5, aunque menos específica, resultó más sensible que la PPD-10 para diagnosticar infección tuberculosa latente en el grupo de contactos domiciliarios estudiados.

Palabras clave: Tuberculosis, Tuberculosis latente, Prueba de tuberculina, Prueba de interferón- γ , Quantiferón

Introducción

La estrategia de control epidemiológico de la tuberculosis (TB) incluye tanto el diagnóstico precoz y tratamiento de los pacientes bacilíferos, como también la identificación de aquellos individuos con infección tuberculosa latente (ITBL). Estos últimos representan el reservorio bacilar en la población,

y si bien la mayoría permanecerán asintomáticos, se estima que un 10% desarrollarán la enfermedad: generalmente en los dos años siguientes al contagio, perpetuando el ciclo infeccioso¹.

No existe una prueba que diagnostique con certeza la presencia de ITBL, tampoco que discrimine quienes, una vez infectados, desarrollarán la enfermedad.

Históricamente se utiliza la prueba de tuberculina (PT) basada en la detección de la respuesta inmune de sensibilidad tardía a antígenos de micobacterias tuberculosas a partir de un preparado proteico purificado (PPD). Ésta tiene la limitación de presentar reacciones cruzadas con micobacterias no tuberculosas y con la vacuna BCG (en Argentina se aplica a los recién nacidos).

En los últimos años se comenzó a utilizar una prueba alternativa: la medición de interferón- γ liberado por linfocitos sensibilizados (IGRA) que son expuestos a antígenos de TB. Dentro de estas pruebas, el QuantiFERON-TB Gold Plus (QTF) expone a los linfocitos a los antígenos ESAT-6 y CFP-10, los cuales son específicos de *Mycobacterium tuberculosis* y los resultados no están influenciados por la BCG ni dan reacciones cruzadas con la mayoría de las micobacterias atípicas (con excepción de *Mycobacterium kansasii*, *szulgai* y *microti*)².

Dado que la mayoría de los estudios sobre ITBL señalan la mayor especificidad del QTF sobre la prueba de tuberculina³, en este trabajo nos propusimos evaluar la sensibilidad y especificidad de la PPD considerando al QTF como prueba de referencia, utilizando dos puntos de corte de PPD (5 y 10 mm) en un grupo de contactos domiciliarios de TB pulmonar bacilífera.

Materiales y Métodos

Se incluyeron en el estudio contactos domiciliarios (adolescentes y adultos) de pacientes con TB bacilífera atendidos en nuestro centro. Definimos contacto domiciliario al conviviente (> 6 horas/día) por al menos tres meses previos al diagnóstico de TB. Se limitó la incorporación de contactos a no más de dos por caso índice.

Se les realizó evaluación clínica, registro de aplicación (cicatriz cutánea) de vacuna BCG y radiología de tórax (RxT). Se excluyeron aquellos con serología positiva para VIH u otra causa de inmunodepresión, antecedentes de TB, hallazgo de TB en la RxT (activa o residual) o con historia de PPD positiva o aplicación en los últimos 10 años⁴.

Luego de la firma del consentimiento se les realizó la extracción sanguínea para QTF (QuantiFERON-TB Gold Plus, QUIAGEN, Alemania), hemograma y serología para VIH, seguido inmediatamente de la aplicación de PPD mediante la prueba de tuberculina. Se utilizó Tuberculina PPD LM-08 (Instituto Malbrán, Argentina), aplicada y leída por personal entrenado.

Se compararon los resultados obtenidos de sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivos y negativos (VPP, VPN) para los puntos de corte de PPD ≥ 5 mm (PPD-5) y ≥ 10 mm (PPD-10) utilizando al QTF como método de referencia y se valoró el acuerdo entre pruebas con el coeficiente kappa. Los datos se presentan como media \pm desvío estándar para variables numéricas y porcentajes para variables categóricas. Se utilizaron la prueba de χ^2 y la prueba de *t* para comparaciones entre grupos, considerándose una *p* significativa si < 0.05 .

Resultados

Se incluyeron 48 contactos (33 mujeres, 69%): edad promedio 38.8 ± 19 años, la distribución por nacionalidad fue 27 (56%) argentinos, 18 (38%) bolivianos y 3 (6%) peruanos, correspondientes a 37 casos de TB. Excepto un paciente, todos tenían el antecedente de aplicación de BCG, pero en 3 individuos no se visualizó la cicatriz. Los resultados de la comparación entre grupos con QTF positivo y negativo se muestran en la **Tabla 1**. En dos casos (4.2%) el resultado fue indeterminado y se excluyeron del análisis.

El QTF resultó positivo en 23 (47.9%), no hubo diferencias significativas entre positivos y negativos al considerar la edad (33.8 ± 16 vs 42.1 ± 20 años), nacionalidad: argentinos 12 de 26 (46%) vs extranjeros 11 de 20 (55%) y sexo: mujeres (18 de 32, 56%) vs hombres (5 de 14, 36%).

TABLA 1. Comparación entre grupos con QTF positivo y negativo

| | QTF positivo n = 23 | QTF negativo n = 23 | |
|-------------------|------------------------|------------------------|------|
| Edad (años) | 33.8 ± 16 | 42.1 ± 20 | p NS |
| Sexo | | | |
| Mujeres | 18 (56%) | 14 | p NS |
| Hombres | 5 (36%) | 9 | |
| Nacionalidad | | | |
| Argentinos | 12 (46%) | 14 | p NS |
| Extranjeros | 11 (55%) | 9 | |
| Resultados de PPD | | | |
| PPD ≥ 5 mm | 17 | 11 | |
| PPD < 5 mm | 6 | 12 | |
| PPD ≥ 10 mm | 8 | 5 | |
| PPD < 10 mm | 15 | 18 | |

Utilizando PPD-5 hubo 28 (60.9%) positivos y 13 (28.3%) con PPD-10. Comparando PPD-5 vs PPD-10 observamos: S = 73.9 vs 34.8%, E = 52.2 vs 78.3%, VPP = 60.1 vs 61.5% y VPN = 66.7 vs 54.5%, respectivamente. Los resultados coincidentes entre QTF y PPD (tanto positivos como negativos) fueron 29 (63%) para PPD-5 y 26 (56.5%) con PPD-10. Expresados con el coeficiente Kappa muestran concordancia débil (0.261) e insignificante (0.130), respectivamente.

Discusión

En Argentina se utiliza en la práctica médica el punto de corte de PPD ≥ 10mm para diagnosticar ITBL, aunque el consenso argentino propone “utilizar ≥ 5mm en contactos domiciliarios, para sensibilizar la prueba priorizando la detección de individuos con respuesta tuberculínica débil”⁵. En nuestro trabajo comparamos ambos puntos de corte de PPD considerando al QTF como método de referencia, y observamos que en el grupo de pacientes estudiados la PPD-5 resultó ser más sensible que la PPD-10 para diagnosticar ITBL (73.9 vs 34.8%, respectivamente) a pesar de una disminución en la especificidad.

Ante la falta de un estándar de referencia (“gold standard”) para diagnosticar ITBL, muchos trabajos utilizan los IGRAs como pruebas de referencia debido a su muy elevada especificidad. Ésta se evalúa estudiando con IGRA a pacientes con TB activa y voluntarios sanos sin exposición. Los valores de especificidad obtenidos son de 99% (CI 98-100%) para no vacunados con BCG y 96% (CI 94-98%) en vacunados⁶. Utilizando entonces al QTF como método de referencia los valores de sensibilidad que encontramos están próximos al rango expresado en trabajos similares (49 a 68% para PPD-5 y 25 a 50% para PPD-10)^{3, 7-9} y apoyan la utilización de PPD-5 como punto de corte en contactos domiciliarios para disminuir la probabilidad de dejar sin quimioprofilaxis a infectados recientes. Al respecto, en nuestro estudio, al utilizar PPD-5 los contactos identificados como positivos aumentaron de 28.3 a 60.9%.

Aunque la concordancia entre el QTF y la prueba de tuberculina fue baja, resultó mejor con PPD-5 en comparación a PPD-10. El bajo grado de correlación puede estar relacionado a que la población incluida está en su mayoría vacunada, lo cual aumenta los resultados positivos con la PPD. Si bien se describe a la BCG como causante de falsos positivos en la prueba de tuberculina, desde el punto de vista clínico su antecedente no debe ser tenido en cuenta para interpretar la PPD al realizar la evaluación

de los contactos domiciliarios. Por otra parte, está descripto que su efecto para generar PPD positiva se pierde a partir de los 10 años de aplicada⁴.

Al comparar los grupos con QTF positivo y negativo, no hallamos diferencias significativas en relación con la edad, la condición de extranjero o el sexo. El resultado del QTF fue indeterminado en dos casos (4.2%); un valor algo superior al promedio expresado globalmente (3.4%)¹¹.

Una limitación del trabajo, además de la pequeña muestra de individuos incluidos, fue la no inclusión en el diseño de una segunda PPD entre las 8-12 semanas de la primera, para identificar conversiones en aquellos contactos con PPD basal < 5mm y QTF positivo.

Un punto metodológico para destacar, respecto de la lectura de la PPD, es que fue realizada solamente por personal altamente entrenado (el área de referencia de nuestro hospital tiene una prevalencia de TB de 116/100.000 habitantes)¹⁰. Como se describe en las guías de la OMS, en aquellos países que no disponen del uso extensivo de las pruebas de IGRA como el nuestro, la utilización de la prueba de tuberculina se considera un método equivalente para el diagnóstico de ITBL¹².

En conclusión, consideramos que los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan la utilización de 5mm como punto de corte de la PPD para el estudio de los contactos domiciliarios, debido a la mayor sensibilidad de este punto de corte y a pesar de una disminución en la especificidad. Su concreta implementación permitirá una mayor identificación de contactos con ITBL de adquisición reciente, cuyo tratamiento forma parte de la prevención del desarrollo de TB y es uno de los pilares para disminuir la prevalencia de esta enfermedad.

Agradecimiento: al servicio de vacunación del Hospital Parmenio P Piñero y al personal del Laboratorio de Estudio de la Respuesta Inmune durante la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (IQUIBICEN – UBA/CONICET).

Conflictos de interés: VG y NA reciben subsidios de la Universidad de Buenos Aires (UBACyT), NA y NT de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Bibliografía

1. Lewinsohn D, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America / Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 64: 1-33.
2. Kruczak K, Mastalerz L, Śladek K. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in at-risk groups in Poland. *Int J Mycobacteriol*. 2016; 5(1): 27-33.
3. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(1): 88-95.
4. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(1): 15-21.
5. Abbate E, Ballester D, Barrera L. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Argent Med Resp*. 2009; 9: 61-99.
6. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149(3): 177-84.
7. Ferreira TF, Fonseca-Silva P, Miranda A, Mendes-Caldas A. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6): 724-730.
8. Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, et al. Evaluation of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in northeastern Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015; 33: 236-44.
9. Ballaz A, Salinas C, Aguirre U, et al. Analysis of discordance between tuberculin test and QuantiFERON-TB® Gold In-Tube in studies of contacts. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140(7): 289-95.
10. Red de Atención de la Tuberculosis año 2017. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, 25 de enero de 2018. RTB/MS/GBA 2018.
11. Cascante JA, Pascal I, Eguía VM, Hueto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *An Sist Sanit Navar*. 2007; 30(Supl.2): 49-65.
12. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.