

# TUBERCULOSIS: Valores predictivos de las pruebas de liberación de interferón gamma y del test de tuberculina para la progresión de tuberculosis latente a enfermedad activa

## *Predictive value of interferon- $\gamma$ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to Disease state*

Melisa Accini, MD. <sup>(1)</sup>, Juan Carlos Rojas, MD. <sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):202-204*

### REFERENCIA

Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to Disease state. *Chest* 2012; 142 (1): 63-75.

### PREGUNTA

¿Cuál es la capacidad predictiva (positiva y negativa) de las pruebas de liberación del interferón gamma y de la prueba de tuberculina para determinar la progresión de la tuberculosis (TB) latente a activa?

### DISEÑO

Meta-análisis diseñado para investigar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de dos pruebas que determinan el progreso de tuberculosis latente a tuberculosis activa: los ensayos de liberación del interferón gamma (IGRA, del inglés *Interferon-Gamma Release Assays*) y la prueba de tuberculina. La revisión fue realizada de acuerdo con los estatutos PRISMA y la lista de chequeo QUADAS. Se identificaron artículos originales, cartas al editor y resúmenes publicados en las bases MEDLINE, EMBASE y Cochrane.

Inicialmente se identificaron 241 selecciones de las bases de datos electrónicas y fuentes comple-

mentarias, de las cuales se excluyeron editoriales y análisis económicos. Antes de un examen más minucioso se excluyeron estudios sin datos originales, reportes de casos clínicos, estudios de tratamiento y estudios de laboratorios inmunológicos.

De acuerdo con los anteriores criterios de exclusión se examinaron 48 estudios completos; de éstos, 20 no reportaron datos de progresión, y por ello se excluyeron, para un total de 28 estudios con datos sobre VPP y/o VPN en el examen cualitativo final.

Se realizaron 6 estudios en países de altos ingresos económicos, 12 en países de ingresos medios y 10 de ingresos bajos. 17 fueron elegidos para el cálculo del VPP, 7 de los cuales fueron hechos en países de baja incidencia de tuberculosis. En estos estudios la tasa de incidencia por persona y año sólo ha estado disponible en 4 de ellos para personas no tratadas.

### PACIENTES

Para calcular el VPP se incluyeron 1.225 pacientes estudiados por IGRA "in house", 5.194 por IGRA comerciales y 8.479 por tuberculina. Para calcular el VPN se incluyeron 2.009 sujetos estudiados por IGRA "in house", 12.154 por IGRA comerciales y 8.618 por tuberculina.

<sup>(1)</sup> Residente primer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Juan Carlos Rojas. Correo electrónico: jrojaspuentes@gmail.com

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla.** Valores predictivos de las pruebas.

	IGRA	TST
VPP	2,7% (2,3-3,2%)	1,5% (1,2-1,7%)
VPP población de alto riesgo	6,8% (5,6-8,3%)	2,4% (1,9-2,9%)
VPN	99,7% (99,5-99,8%)	99,4% (99,2-99,5%)

## SEGUIMIENTO

Varió de 12 a 46 meses; sin embargo, 20 estudios, de los 28 revisados, tuvieron periodos de observación de 24 meses.

## RESULTADOS

El VPP para la progresión de tuberculosis latente a activa, en todos los estudios que utilizaron IGRA comerciales, fue de 2,7% (IC95% 2,3-3,2%) en comparación con 1,5% (IC95% 1,2-1,7%) para tuberculina ( $p < 0,0001$ ).

El VPP aumentó hasta 6,8% (IC95% 5,6-8,3%) y 2,4% (IC95% 1,9-2,9%) para los IGRA y la tuberculina, respectivamente, sólo cuando se consideraron grupos de alto riesgo ( $p < 0,0001$ ).

El VPN para la progresión a tuberculosis activa de ambas pruebas fue alto: 99,7% (IC95% 99,5-99,8%) para IGRA y 99,4% (IC95% 99,2-99,5%) para tuberculina, aunque fue significativamente mayor para los primeros ( $p < 0,01$ ).

## CONCLUSIÓN

Las pruebas de liberación de interferón gamma comerciales tienen un mayor VPP para determinar la progresión de tuberculosis latente a tuberculosis activa en comparación con la tuberculina, especialmente cuando se realiza en personas de alto riesgo.

De igual forma, para excluir a quienes no tienen tuberculosis latente, las pruebas de liberación de interferón gamma tienen un alto VPN, el cual es ligeramente superior que la tuberculina pero estadísticamente significativo (tabla).

## COMENTARIO

Una tercera parte de la población mundial está infectada con tuberculosis, lo cual provee un gran reservorio para futuros casos de tuberculosis activa (1, 2). De ahí se desprende el gran interés que ha surgido en los últimos años por encontrar una prueba mejor que la tuberculina, para tratar de identificar los individuos

infectados con tuberculosis en riesgo de desarrollar la enfermedad, y de esta manera administrarles tratamiento preventivo con los diferentes esquemas ya aprobados para tal fin (isoniazida: nueve meses o rifampicina: cuatro meses).

Es por esta razón que aun cuando las pruebas de liberación de interferón gamma, están disponibles en los países desarrollados desde hace una década, su verdadero papel en el momento de tomar la decisión de tratar la tuberculosis latente en escenarios de alta prevalencia de la enfermedad, aún está por definirse (3, 4).

La Organización Mundial de la Salud, en su último informe, reportó para Colombia una prevalencia de tuberculosis de 43 casos por 100.000 habitantes, y un número total de nuevos casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de 11.142 (5), considerándose un país de alta prevalencia para esta entidad, sin desconocer que estas cifras pueden ser subestimadas, reflejo de baja cobertura, detección y notificación de casos.

Los factores de riesgo para desarrollar la infección difieren de aquellos para desarrollar la enfermedad. Un alto riesgo anual de infección tuberculosa en una población, podría producir una probabilidad insignificante de que progrese a enfermedad y al contrario, podría suceder que a partir de un bajo riesgo anual de infección tuberculosa, la mayoría de personas infectadas desarrollaran la enfermedad (6).

En Colombia es difícil medir el riesgo de infección, entre otros factores por la amplia cobertura de vacunación con BCG (5). Sin embargo, es bien conocido que los principales condicionantes del desarrollo de la infección son factores extrínsecos al hospedero, incluyendo la probabilidad de entrar en contacto con un caso de tuberculosis, la duración y estrechez del contacto, el grado de contagio y el ambiente compartido con el caso índice. Por otra parte, el riesgo de enfermar se encuentra asociado con factores intrínsecos al hospedero como la predisposición natural a la enfermedad y la competencia del sistema inmune.

Considerando la importante incidencia de tuberculosis activa en los países en vía de desarrollo, en

Colombia los esfuerzos están dirigidos a la detección, el tratamiento y la vigilancia del cumplimiento del tratamiento. De otro lado, debe ser claro que el tratamiento de la infección tuberculosa no se debe hacer de forma indiscriminada, y que su indicación debe ser evaluada cuidadosamente de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenece el paciente, la eficacia de la medida, el riesgo de toxicidad y la relación costo/beneficio (5).

Con el objetivo de evitar tratamientos innecesarios, la decisión dependerá de la disponibilidad y el uso adecuado de pruebas de tamizaje que predigan con mayor precisión la progresión de infección a tuberculosis activa, destacándose el papel de las pruebas de liberación de interferón gamma en relación con la tuberculina.

En este estudio los IGRA mostraron un VPP significativamente mayor que con tuberculina, especialmente cuando se utilizaron IGRA disponibles en el mercado. El VPP para la progresión depende en gran medida de la especificidad, es decir que las personas detectadas como infectadas son realmente las que pueden progresar a tuberculosis.

Por lo tanto, no es de extrañar, dada la mayor especificidad de los IGRA en comparación con la tuberculina, que éstos tengan un VPP significativamente mayor. Se estableció una comparación, en todos los estudios de prueba, entre IGRA comerciales y tuberculina, confirmándose el VPP estadísticamente más alto de los primeros.

Vale la pena destacar que la tasa de progresión para los IGRA positivos en pacientes de alto riesgo casi se triplicó de 2,7% a 6,8%.

El VPN para la progresión de los IGRA comerciales fue muy alto, de 99,7%, lo que sugiere que sólo muy

pocos infectados pasan inadvertidos por la prueba, incluso en personas inmunocomprometidas. El VPN para la progresión a tuberculosis activa de la tuberculina también fue muy alto, de 99,4%, aunque este fue significativamente menor que el de los IGRA comerciales.

Por eso se hace necesario pensar si en Colombia, teniendo alta incidencia de tuberculosis y gran cantidad de vacunados con BCG, es una medida costo/efectiva y de impacto tener disponibles IGRA, para el grupo de pacientes que están infectados por tuberculosis y tienen riesgo de enfermar, más aún cuando se sabe que las técnicas de IGRA son más cómodas, reproducibles y no requieren interpretación adicional de acuerdo con puntos de corte. En este momento sus grandes limitaciones están dadas por el alto costo, y porque, al igual que la prueba de tuberculina, no permiten realizar una discriminación entre infección y enfermedad (7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perfil de tuberculosis 2011. Disponible: [www.who.int/countries/col/es/](http://www.who.int/countries/col/es/). Último acceso: enero 20 de 2013.
2. Global Tuberculosis Control: WHO report 2012.
3. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 806-14.
4. Rangaka M, Wilkitson K, Glynn J. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 45-55.
5. Ministerio de la Protección Social. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar; 2006.
6. American Thoracic Society. Center Disease Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: (Suppl.): S221-S243.
7. Lavalni A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21 century. New tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898-906.