

## UTILIZACIÓN DE QUANTIFERON-TB GOLD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

### 1. INTRODUCCIÓN:

La reacción cutánea a la tuberculina (RT) juega un papel muy importante en el diagnóstico de tuberculosis. Se basa en la respuesta de la inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV) frente a la inoculación intradérmica de tuberculina. Se utiliza PPD RT23, un derivado proteico purificado de tuberculina. La interpretación del resultado puede ser complicada en caso de vacunación previa con BCG, infección por micobacterias atípicas o inmunosupresión.

En 2001 se desarrolló una nueva herramienta diagnóstica, Quantiferon-TB, que se basaba en la detección de interferon-gamma, citoquina secretada por los leucocitos sensibilizados cultivados en presencia de tuberculina. Al utilizar el mismo antígeno que la RT no se ganaba especificidad. En 2005, el CDC aprobó el uso de Quantiferon-TB Gold (QFT-G) como ayuda en el diagnóstico de infección tuberculosa latente y de enfermedad tuberculosa. Esta prueba detecta interferon-gamma secretado por leucocitos sensibilizados en presencia de dos proteínas, Early Secretory Antigenic Target-6 (ESAT-6) y Culture Filtrate Protein-10 (CFP-10), presentes en *M. tuberculosis*, en cepas patogénicas de *M. bovis* y en algunas micobacterias atípicas (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*), pero no en las cepas utilizadas en la vacuna BCG ni en la mayoría de micobacterias atípicas como *M. avium*, la micobacteria atípica que causa patología con más frecuencia en nuestro medio.

En pacientes vacunados con BCG con riesgo bajo de infección tuberculosa se estimó una especificidad de 98%. En esta situación, la especificidad de la RT no llega a 50%. En pacientes con tuberculosis confirmada por cultivo se calculó una sensibilidad de 89%. En pacientes con sospecha de infección latente por tuberculosis no es posible determinar si los resultados discordantes entre la RT y el QFT-G son falsos positivos de la primera o falsos negativos del segundo. En 2007, el CDC aprobó el uso de Quantiferon-TB Gold In Tube, una versión del anterior que simplifica el procesamiento de las muestras y que incluye la proteína TB7.7 como antígeno suplementario.

## **2. METODOLOGIA DE QUANTIFERON-TB GOLD:**

Se extrae una muestra de sangre total (2 ml) en un tubo heparinizado y se incuba durante 16-24 horas con los antígenos testados (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). La incubación con estos antígenos debe empezar en las primeras 12 horas tras la extracción. El kit incluye un tubo con una mezcla de los antígenos mencionados, uno con fitohemaglutinina como control positivo (mitógeno) y uno con suero salino como control negativo (Nil). Tras la incubación, se mide la concentración de IFN-gamma en cada muestra mediante ELISA y se obtiene el resultado de IFN-gamma secretado restando al valor medido en la muestra incubada en presencia de antígenos el valor medido en la muestra incubada en suero salino.

El laboratorio de referencia es, actualmente, el Balaguer Center. **Para mandar una muestra es necesario enviar con celador una petición de microbiología solicitando Quantiferon a la Dra. Martin (Micobacterias, 3ª planta de Microbiología, ext. 6920) indicando la extensión o el número de teléfono y la persona de contacto.** Ella solicitará los tubos al Balaguer Center y se pondrá en contacto con el pediatra responsable del paciente para la extracción de las muestras en las siguientes 24-48 horas. **Para cualquier aclaración se puede poner en contacto con la Dra. Martin ext. 6920.**

### **3. VENTAJAS:**

- Es posible obtener un resultado en 24 horas sin necesidad de una segunda visita.
- No está sujeto a errores de administración y lectura.
- El resultado no se modifica con la vacunación previa con BCG ni con infecciones por algunas micobacterias atípicas por lo que la especificidad es mayor que la RT.
- La realización repetida de QFT-G no altera el resultado (no efecto boosting).
- La sensibilidad en enfermedad tuberculosa es mayor que la de la RT (67% vs 33%).
- La sensibilidad de QFT-G es mayor que la de RT en pacientes inmunodeprimidos o malnutridos.
- La sensibilidad de QFT-G es mayor que la de RT en contactos recientes con paciente bacilífero.
- Existen datos que apuntan a su utilidad como monitorización de respuesta al tratamiento.

### **4. LIMITACIONES:**

- La ausencia de test confirmatorio de infección tuberculosa latente y de infección tuberculosa con cultivos negativos imposibilita calcular la sensibilidad y especificidad de los test diagnósticos en esas circunstancias.
- Existen pocos datos en población pediátrica y en población inmunodeprimida.
- Las muestras se tienen que transportar y procesar en menos de 12 horas para asegurar la viabilidad de los leucocitos.
- Podría verse afectado por la administración previa de tuberculina. Se ha visto, sin embargo, que QFT-G no se modifica en los 3-4 días tras la administración de tuberculina.
- Un resultado negativo no excluye la infección tuberculosa. En caso de contacto con personas con enfermedad tuberculosa y QFT-G inicial negativo, se recomienda repetirlo a las 8-10 semanas del contacto como la RT.

## 5. INDICACIONES:

Quantiferon-TB Gold está aprobado para las mismas indicaciones que la reacción cutánea a la tuberculina y puede usarse como alternativa a la RT según el CDC americano. Otras guías (NICE británica, GCCT alemana) proponen un uso escalonado, utilizando a QTF-G como confirmación de una RT positiva. Es de primera elección en los siguientes supuestos:

- Vacunación previa con BCG.
- Sospecha de infección por micobacteria atípica (pe. adenitis cervical).
- Situaciones de inmunosupresión, malnutrición o tratamiento con corticoides, anti-TNF- $\alpha$  o quimioterapia.

## 6. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS:

ESAT-6-nil y/o CFP-10-nil	Nil	Mitógeno-nil	QFT-G	Interpretación
$\geq 0,35$ UI/ml y $>50\%$ sobre nil	Cualquier	Cualquier	Positivo	Infección por M. Tuberculosis
$<0,35$ UI/ml	$\leq 0,7$	$\geq 0,5$	Negativo	Infección por M. Tuberculosis poco probable pero no puede excluirse
$<0,35$ UI/ml	Cualquier	$<0,5$	Indeterminado <sup>1</sup>	No se puede interpretar el resultado por respuesta baja al mitógeno. Puede darse en situaciones de inmunosupresión
$\leq 50\%$ sobre nil	$>0,7$	Cualquier	Indeterminado	No se puede interpretar el resultado por respuesta inespecífica basal elevada

1. La presencia de un control positivo es útil para interpretar los resultados indeterminados con respuesta al mitógeno reducida como posible anergia, ya que los test cutáneos con antígenos diferentes al PPD (cándida, toxoide tetámico) suelen persistir positivos en esta situación por lo que no son útiles para definir un estado de anergia.