

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Test de liberación de Interferón Gamma para el diagnóstico de tuberculosis

**Interferon-gamma release assay for the
diagnosis of tuberculosis**

Informe de Respuesta Rápida N°372

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Septiembre de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Martín Oubiña

Dr. Ariel Bardach

Dr. Andrés Pichón-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Demián Glujovsky

Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 372

Test de liberación de Interferón Gamma para el diagnóstico de tuberculosis

Fecha de realización: Septiembre de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Oubiña M, Bardach A, Pichón-Riviere A, García Martí S, Augustovski F, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. *Test De Liberación De Interferón Gamma Para El Diagnóstico De Tuberculosis*. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 372, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

TEST DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

1. CONTEXTO CLÍNICO

La tuberculosis (TBC) constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Un tercio de la población mundial se encuentra infectada con *Mycobacterium tuberculosis* pero no padece la enfermedad, es decir, son casos de tuberculosis latente (TBCL). Los futuros casos de tuberculosis activa (TBCA) se desarrollarán mayormente a partir de los individuos con TBCL. En la Argentina, la incidencia de TBCL es 27 casos cada 100.000 habitantes por año mientras que la de la TBCA es 11.000 casos nuevos por año, la cual aumentó en los últimos decenios con la epidemia de HIV-SIDA. La TBC es la co-infección más común y la principal causa de muerte en individuos con HIV-SIDA.^{1,2} La detección de los casos de TBCL es una estrategia importante para reducir la incidencia de TBCA.

La prueba de tuberculina (o reacción de Mantoux) es un método diagnóstico de TBC, que consiste en la inoculación intradérmica de un derivado proteínico purificado (PPD). Presenta resultados falsos negativos en pacientes desnutridos, con TBC severa, e inmunodeficiencias como en la enfermedad por HIV. A su vez, puede presentar resultados falsos positivos en ámbitos en los cuales exista una alta prevalencia de micobacterias no tuberculosas y en poblaciones que han recibido la vacuna BCG en los últimos diez años. Otra desventaja es la variabilidad de la medición de la reacción inter-observador. También puede producirse un fenómeno conocido como efecto *booster* mediante el cual la reacción es más intensa en el caso de que el individuo esté infectado y la inoculación de la tuberculina se repita en varias ocasiones.^{1,2}

En 2001 se desarrollaron los test de liberación de IFN- γ (IGRA, del inglés *interferon gamma release assay*) que son un conjunto de técnicas que se realizan in vitro, para evidenciar la respuesta inmune contra ciertos antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* (ausentes en la vacuna BCG). Por lo tanto pueden resultar más específicas que la prueba de tuberculina.¹

Se postula el uso del IGRA como una alternativa diagnóstica en TBCL y TBCA ya que podría superar algunas limitaciones de la reacción de tuberculina.

2. TECNOLOGÍA

Los IGRA se basan en el principio por el cual los linfocitos T de un individuo que ha adquirido la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, responderá mediante la secreción de interferón gamma ante el estímulo de los antígenos específicos in-vitro.¹ Como ventajas se pueden destacar la ausencia del efecto *booster*³, la posibilidad de contar con el resultado en 24 horas sin la necesidad de una segunda visita y el hecho de no estar sujeto a errores de interpretación. Sin embargo, una desventaja es que la muestra debe procesarse en un lapso menor a ocho horas.

Los IGRA incluyen en la actualidad tres técnicas diferentes. Dos basadas en la técnica ELISA, el QuantiFERON-TB Gold® (QFT-G) y el QuantiFERON-G-in-Tube® (QFT-G-IT), que miden la concentración de interferón gamma liberado al plasma, y una basada en la cuantificación de la células productoras de interferón gamma, el T-SPOT.TB® (T-SPOT). El procedimiento consiste en extraer una muestra de sangre o fluidos biológicos que se incubaba durante 16-24 horas.²

En 2001 la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, del inglés *Food And Drug Administration*) aprobó el uso de QFT-G y en 2008 aprobó el uso de T-SPOT. En el 2014 la ANMAT aprobó el uso de QFT-G para la detección de TBCA y TBCL.

Esta tecnología no se encuentra contemplada en el PMO argentino.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de los tests IGRA para el diagnóstico de TBCL y TBCA.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: QFT-G[all] OR QuantiFERON-TB Gold [all] OR T-SPOT*[all].

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron seis RS, una evaluación de tecnología sanitaria (ETS), seis guías de práctica clínica (GPC) y dos políticas de cobertura.

Tuberculosis Latente

Se incluyeron dos RS con meta-análisis publicadas en 2007 y 2008 por Menzies³ y Pai⁴, respectivamente, que incluyeron 5.500 pacientes en total entre niños y adultos que evaluaron el rendimiento de los IGRA en comparación con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de TBCL. La sensibilidad de QFT-G y QFT-G-IT fue alrededor del 75%, mientras que la de T-SPOT fue 90% y la del test de tuberculina 70%. En cuanto a la especificidad de QFT-G y QFT-G-IT fue alrededor de 98%, la de T-SPOT fue 93% y la del test de tuberculina, 66%.

Los IGRA, especialmente QFT-G y QFT-G-IT, mostraron una muy elevada especificidad, superior a la de la prueba de tuberculina, al no ser afectados por el antecedente de vacunación con BCG. La sensibilidad de los IGRA y la prueba de tuberculina no mostraron diferencias significativas, excepto para el T-SPOT, que demostró una sensibilidad superior.^{3,4}

Tuberculosis Activa

En 2012 Rangaka⁵ y colaboradores publicaron una RS con meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la capacidad de los IGRA para predecir el desarrollo de TBCA en población de riesgo de desarrollarla y compararlo con el de la prueba de tuberculina. Incluyó 26.680 sujetos entre niños y adultos con o sin HIV. Los IGRA y la prueba de tuberculina tuvieron una capacidad para predecir el desarrollo de TBCA similar, sin embargo ninguno tuvo una precisión aceptable.

Tuberculosis en poblaciones especiales

Tuberculosis en niños

En 2014, Sollai⁶ y colaboradores publicaron una revisión sistemática con meta-análisis cuyo objetivo fue calcular la sensibilidad y especificidad de QFT-G-IT, T-SPOT y el test de tuberculina para diagnóstico de TBCL en niños. Se incluyeron 15.000 niños. La sensibilidad de los IGRA no mostró diferencias con el test de tuberculina. La especificidad fue mayor en comparación al test de la tuberculina en países de altos ingresos (97-98% vs. 92%), pero no en países de bajos ingresos (85-93% vs. 90%), probablemente en relación a los niveles de exposición a la vacunación BCG.

Tuberculosis en HIV-SIDA

En 2012 Santin⁷ y Cattamanchi⁸ publicaron revisiones sistemáticas con meta-análisis cuyo objetivo fue comparar la sensibilidad y especificidad de QFT-G-IT, T-SPOT para el diagnóstico de TBCL y TBCA en adultos con diagnóstico de HIV. Se incluyeron 12.000 sujetos entre ambas revisiones. Para el diagnóstico de TBCL la sensibilidad de QFT-G-IT fue 61%, mientras que para T-SPOT fue 65%. La especificidad de QFT-G-IT fue 72%, mientras que para T-SPOT fue 70%. Para el diagnóstico de progresión a TBCA, se comparó la incidencia acumulada de TBCA para cada población según el test realizado, no evidenciándose diferencias.

La primera RS concluye que los test mencionados tienen una precisión sub-óptima para predecir el desarrollo de TBCA en adultos infectados por HIV.

La segunda RS incluyó estudios que evaluaron la performance de la prueba de tuberculina y concluye que el rendimiento de los IGRA es similar al del test de tuberculina para identificar TBCL en individuos HIV positivos.

5.1 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

En 2011 la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnología Sanitaria⁹ (CADTH, su sigla del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó una ETS que evaluó el rol de los IGRA en comparación con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de TBC. La misma concluyó que los IGRA no parecen ofrecer beneficios en términos de detección de individuos expuestos a un contacto con TBCA en relación a la prueba de tuberculina. Pueden ofrecer beneficios clínicos en las personas que han sido vacunadas previamente con la vacuna BCG, dado que los resultados falsos positivos son menos probables. También pueden ser útiles en sujetos inmunocomprometidos, dado que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar un resultado falso negativo en una prueba de tuberculina. No recomienda su uso para identificar TBCA.

5.2 Guías de práctica clínica

En 2011, el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido¹⁰ (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó una guía de práctica clínica acerca del manejo y diagnóstico de TBC. En cuanto al uso de IGRA en TBCL recomienda considerarlos en sujetos cuyas pruebas de tuberculina muestren resultados positivos (estrategia en serie) para mejorar la especificidad, o en personas para las cuales la prueba de tuberculina sea menos confiable, por ejemplo en vacunados con BCG.

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades Estadounidense¹¹ (CDC, su sigla del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) publicó una GPC en 2010. En la misma

contempla el uso de un IGRA en reemplazo de la prueba de tuberculina para el diagnóstico de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en personas pertenecientes a grupos que tienen baja adherencia a completar la lectura de la prueba de tuberculina y en personas vacunadas con BCG, de manera de incrementar la especificidad.

En 2012 el Ministerio de Salud de Perú¹² publicó una GPC sobre el manejo de TBC. Afirma que los IGRA permiten discriminar a los individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los infectados por otras micobacterias, Además incorporan controles para detectar anergia y excluir así, a los falsos negativos.

La Fundación Neumológica Colombiana¹³ publicó en 2010 una GPC sobre el manejo de pacientes con TBC. Acerca de los IGRA informa que son más sensibles y específicos que la prueba de tuberculina, no son afectadas por la vacunación BCG, y pueden ser de valor en los inmunocomprometidos para definir un tratamiento de TBCL o TBCA. Estas están indicadas en el inmunocomprometido cuya reacción de tuberculina sea negativa y en quien se quiera ratificar la ausencia de infección.

El Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹⁴ publicó en 2009 una GPC acerca del manejo de la TBC. Hace referencia a los IGRA como una nueva tecnología en etapa de evaluación para determinar su sensibilidad para detectar la infección y el costo-beneficio de su empleo. También publicó en 2013 una GPC¹⁵ acerca de las normas técnicas del diagnóstico de TBC. Se refieren a los IGRA únicamente con respecto al diagnóstico de TBCL en infectados por HIV. Afirma son de poca utilidad en pacientes con inmunodepresión.

5.3 Políticas de Cobertura

El financiador estadounidense Aetna¹⁶, basándose en las recomendaciones del CDC, considera que los IGRA pueden ser utilizados en reemplazo de la prueba de tuberculina.

El financiador de Salud del Gobierno de Nueva Gales del Sur¹⁷, Australia, (NSW, su sigla del inglés *New South Wales Government Health*) no brinda cobertura a los IGRA para el diagnóstico de TBC.

CONCLUSIONES

Abundante evidencia de alta calidad muestra que para el diagnóstico de tuberculosis (TBC) latente, los test de liberación de interferón gamma (IGRA), especialmente QuantiFERON-TB-Gold (QFT-G) y QuantiFERON-Gold-In-Tube (QFT-G-IT), tienen una muy elevada especificidad, superior a la de la prueba de tuberculina. En cuanto a la sensibilidad, QFT-G y QFT-G-IT demostraron una sensibilidad similar a la de la prueba de tuberculina. En el caso de la prueba T-SPOT ésta es mayor.

Para el diagnóstico de TBC activa, ni los IGRA ni el test de tuberculina tienen una alta precisión para la predicción del desarrollo de la misma.

Las guías de práctica clínica (GPC) y las evaluaciones de tecnología sanitaria relevadas de países desarrollados contemplan el uso de IGRA para el diagnóstico de TBC latente en reemplazo de la prueba de tuberculina, o bien luego de que ésta diera un resultado positivo de manera de confirmar la infección.

Algunas GPC de países latinoamericanos consideran que el uso de IGRA puede presentar ciertas ventajas con respecto a la prueba de tuberculina, basándose en la mayor especificidad de la prueba al no ser afectados por la vacuna BCG. Existe cierta discrepancia en cuanto al rendimiento en inmunocomprometidos.

INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

CONCLUSIONS

There is plenty high-quality evidence showing that for the diagnosis of latent tuberculosis (TBC), interferon-gamma release assays (IGRA), specially QuantiFERON-TB-Gold (QFT-G) and QuantiFERON-Gold-In-Tube (QFT-G-IT), have a very high specificity, better than that of tuberculin skin testing. Regarding sensitivity, QFT-G and QFT-G-IT showed a sensitivity similar to that of tuberculin skin testing. This being higher in the case of T-SPOT test.

For the diagnosis of active TBC, **neither IGRA nor the tuberculin skin tests have high precision to predict its development.**

The Clinical Practice Guidelines (GPC) and the Health Technology Assessments evaluated from developed countries accept the use of IGRA to diagnose latent TBC rather than the tuberculin skin test, or else, after this test is positive to confirm infection.

Some CPGs from Latin American countries consider that the use of IGRA may have certain advantages when compared to the tuberculin skin test, based on its higher specificity, since it is not affected by the BCG vaccine. There is certain discrepancy as regards its outcome in immunocompromised patients.

TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON GAMMA PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE

CONCLUSÕES

Abundante evidência de alta qualidade mostra que para o diagnóstico de tuberculose (TBC) latente, os testes de liberação de interferon gamma (IGRA), especialmente QuantiFERON-TB-Gold (QFT-G) y QuantiFERON-Gold-In-Tube (QFT-G-IT), têm uma muito elevada especificidade, superior à da prova de tuberculina. Quanto à sensibilidade, QFT-G y QFT-G-IT demonstraram uma sensibilidade similar à da prova de tuberculina. No caso da prova T-SPOT esta é maior.

Para o diagnóstico de TBC ativa, nem os IGRA nem o teste de tuberculina têm uma alta precisão para a predição do desenvolvimento da mesma.

Os guias de prática clínica (GPC) e as avaliações de tecnologia sanitária relevadas, de países desenvolvidos contemplam o uso de IGRA para o diagnóstico de TBC latente em substituição da prova de tuberculina, ou bem logo de que esta desse um resultado positivo de maneira de confirmar a infecção.

Alguns GPC de países latino americanos consideram que o uso de IGRA pode apresentar certas vantagens em relação à prova de tuberculina, baseando-se na maior especificidade da prova ao não ser afetados pela vacina BCG. Existe certa discrepância em relação ao rendimento em personas imuno comprometidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulmonary medicine*. 2013;2013:601737.
2. Kantor I. ¿Es suficiente la prueba tuberculínica para el diagnóstico de la infección tuberculosa? Vol 69. Buenos Aires: Revista Medicina; 2009.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of internal medicine*. Mar 6 2007;146(5):340-354.
4. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Annals of internal medicine*. Aug 5 2008;149(3):177-184.
5. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. Jan 2012;12(1):45-55.
6. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC infectious diseases*. 2014;14 Suppl 1:S6.
7. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2012;7(3):e32482.
8. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. Mar 1 2011;56(3):230-238.
9. Interferon-Gamma release Assays Testing versus Tuberculosis Skin Testing for Tuberculosis. A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. sl: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011: <http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response/publication/2978>. Accessed 2011 05 24.
10. Tuberculosis. *Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG117>. Accessed 2011 03.
11. Mycobacterium tuberculosis Infection. *Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect*: Centers for Disease Control and Prevention; 2010. Accessed 2010 06 25.
12. Tuberculosis y diabetes mellitus en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de Perú; 2012: <http://www.parsalud.gob.pe/phocadownload/fondomundial/prodcutomaterialiec/PAL/GUIA%20DM-TB.version%20final.pdf>. Accessed 2012 01 31.
13. Torres C. Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Guías de práctica clínica*: Fundación Neumológica Colombiana; 2010. Accessed 2010 02.
14. Tuberculosis. *Guía Para el Equipo de Salud*: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina.; 2009: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000049cnt-01-guia_tuberculosis.pdf. Accessed 2009.
15. Zerbini E. Tuberculosis. *Normas técnicas 2013*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2013: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000278cnt-normas-tecnicas-2013-tuberculosis.pdf>.
16. Tuberculosis Testing. *Clinical Policy Bulletin*: Aetna; 2013: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0471.html. Accessed 2013 12 20.
17. Tuberculin Skin Testing. *Policy Directive*. North Sydney: New South Wales Government Health; 2009: http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2009/pdf/PD2009_005.pdf. Accessed 2009 01 30.