

MESA: Avances en epidemiología, diagnóstico y tratamiento

Moderadores: Virginia Pomar. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Núria López. Hospital del Mar. Barcelona.

Actualización en diagnóstico y tratamiento de la TB

José A. Caminero

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de G.C.

Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

Correspondencia:

José A. Caminero

E-mail: jcamlun@gobiernodecanaris.org

La tuberculosis (TB) sigue siendo, ya bien entrados en el Siglo XXI, la enfermedad infecciosa humana más importante. Las pésimas cifras actuales de infectados (1.700 millones), enfermos (10 millones nuevos anuales) y fallecidos (1,5 millones anuales)¹ por esta vieja endemia obligan a una profunda reflexión de qué está fallando en el control de una enfermedad curable desde hace más de 50 años y prevenible desde hace ya varias décadas. Y es que la TB se puede diagnosticar de una manera relativamente sencilla y barata; y se puede curar en la gran mayoría de los casos con tratamientos baratos y bien tolerados. Además, se estima que de los 10 millones de enfermos que se producen anualmente, cerca de medio millón son portadores de una TB con resistencia a la rifampicina (TB-RR), o a la isoniacida y la rifampicina (TB multi-fármaco-resistente –TB-MFR-)¹, casos bastante más difíciles de curar pues son los dos fármacos más eficaces para curar la enfermedad. Es obvio se necesitan nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos si se quiere intentar controlar esta vieja epidemia, incluida la TB-MFR. Y estos recursos han aparecido en los últimos 5-10 años y se van a analizar en este artículo, donde se va a exponer la situación actual y los avances que están llegando al diagnóstico y tratamiento de la TB, así como su posible aplicabilidad general en un futuro cercano.

Diagnóstico de la tuberculosis

En la agresión que la especie humana sufre por *M. tuberculosis* se pueden dar varias situaciones, dependiendo de la virulencia del bacilo y de la respuesta de nuestro sistema inmune. Así, puede que

ni siquiera se produzca la infección (macrófagos alveolares muy efectivos), que se produzca la infección, pero no la enfermedad, o que la batalla la gane el bacilo y se acaba produciendo la TB.

Aunque la máxima prioridad debe ser diagnosticar a los enfermos afectados de TB –son los que pueden morir por la enfermedad y la pueden transmitir–, por la secuencia lógica de cómo se produce la agresión de *M. tuberculosis*, se va a empezar por el diagnóstico de la infección, para después abordar en extenso el de la enfermedad.

Diagnóstico de la infección tuberculosa

Hasta hace escasamente 10-15 años tan sólo se disponía de una herramienta para poder realizar el diagnóstico de la Infección TB, la denominada prueba de la tuberculina (PT), también llamada PPD, o Mantoux. Sin embargo, por los inconvenientes que tiene la PT y por su desabastecimiento en extensas zonas del mundo, desde hace 10-15 años se ha empezado a trabajar con otras técnicas basadas en la liberación de INF (Interferon y release assays, o IGRA, según la nomenclatura anglosajona), frente a la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*².

Como es bien sabido, el resultado de la PT debe ser expresado en milímetros de induración y un diámetro igual o superior a 5 mm debe considerarse como positivo. La PT debe limitarse a los niños e inmunodeficientes con sospecha de enfermedad TB, así como a los pacientes con inmunodepresiones importantes y a convivientes íntimos de enfermos con TB y al personal sanitario para intentar detectar a los convertidores recientes. La práctica ha-

bitual de la PT, con fines diagnósticos, en adultos que presentan síntomas respiratorios carece de fundamento.

Por su parte, las IGRAs se basan en la liberación de INF y frente a la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*. En la actualidad, la recomendada es la denominada Quantiferon TB plus que, sobre la anterior versión de Quantiferon (medía la actividad de los linfocitos T CD4) añade un tubo para medir la actividad de los linfocitos T CD8, tratando de aportar algo a la información de los posibles infectados que pueden desarrollar TB activa.

Las grandes ventajas de estos IGRAs van ligadas a su mejor reproductibilidad y fácil interpretación, así como que no tiene interferencia con la vacuna BCG. Sin embargo, no está claro que superen en sus resultados a la PT. Incluso hay un 10-20% de discrepancia entre los resultados de estos IGRAs y la prueba de la tuberculina. Por lo tanto, en pacientes en los que interese mucho descartar la infección tuberculosa, se debe realizar primero uno de ellos y si este da negativo recurrir al segundo. Cualquiera de estas dos pruebas que de positiva nos debe llevar a aceptar el diagnóstico de infección tuberculosa.

Diagnóstico de la enfermedad TB

La base del diagnóstico de la TB sigue aún recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas, aunque dentro de estas últimas ha habido grandes novedades descritas en los últimos años, sobre todo con la aparición de técnicas moleculares rápidas³.

Manifestaciones clínicas³

Uno de los principales problemas de la TB es la poca especificidad de sus síntomas y signos, similares a los de muchas enfermedades del aparato respiratorio, incluso a los de algunas enfermedades banales. El comienzo es insidioso en la mayoría de los casos. Los síntomas pueden ser locales o generales (febrícula, sudoración nocturna, disnea, cansancio fácil, pérdida de apetito y peso). Los síntomas locales van a depender del órgano afectado. De todas las localizaciones, la más frecuente (80% en inmuno-competentes) es la TB pulmonar, y los síntomas más frecuentes que esta afectación presenta son la tos y/o la expectoración prolongada, aunque también la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden acompañar el cuadro.

En cualquier caso, al menos en todas aquellas personas que refieran tos y/o expectoración de más de 10-15 días de duración se debería descartar TB pulmonar mediante realización de radiografía de tórax y pruebas microbiológicas.

Radiografía de tórax³

Todo enfermo que, sin una causa evidente, presente tos y/o expectoración durante más de 7-10 días debe hacerse una radiografía de tórax. Esto es un axioma, independientemente de que exista o no la sospecha de TB. En la TB pulmonar la principal sospecha diagnóstica es una radiología sugestiva mostrando infiltrados y/o cavitaciones de predominio en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores. Sin embargo, cualquier lóbulo o segmento pulmonar puede estar afecto. Tan solo en algunas formas de TB primaria y, frecuentemente en infectados por el VIH con inmunodepresión grave, se pueden encontrar radiografías normales.

Sin embargo, a pesar de ser una técnica muy sensible, no es tan específica y no hay ningún signo radiológico patognomónico de TB. Así que, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB y se acompañen de una situación clínica y epidemiológica favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de esta enfermedad sólo por el hallazgo radiológico, aunque este puede ayudar mucho.

Por lo tanto, por su elevada sensibilidad, la radiología de tórax sigue siendo una técnica muy buena para descartar TB, de tal manera que si un paciente inmuno-competente tiene una radiografía de tórax normal, es prácticamente seguro que no va a tener TB pulmonar.

Diagnóstico microbiológico

El único diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra clínica del enfermo, bien por cultivo o por una técnica molecular. Por ello, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para poder obtener muestras válidas que sean analizadas para técnicas moleculares, baciloscopia y cultivo y técnicas moleculares.

De esta forma, a todo paciente con sospecha de TB se le debe procesar, al menos una muestra, para GeneXpert⁴ o cualquier otra prueba molecular que utilice una PCR en tiempo real. Estas pruebas deben realizarse de manera prioritaria con respecto a la baciloscopia por marcada mayor sensibilidad para detectar TB. Y, a ser posible, que la prueba de GeneXpert se realice con los recientemente comercializados cartuchos Ultra. Se ha estimado que para que una baciloscopia sea positiva se necesitan alrededor de 10.000 bacilos/ml de muestra, mientras que para que el Genexpert con cartuchos convencionales sea positivo sólo se necesitan alrededor de 130 bacilos/ml, cifra que puede bajar a 16 si se utilizan los cartuchos Ultra⁵. Por lo tanto, este GeneXpert va a aportar una mayor sensibilidad y, sobre todo, menor retraso en el diagnóstico de la TB. Además de que confirma el diagnóstico de TB (utiliza sondas específicas de *M. tuberculosis*) y aporta una información muy válida para la detección de posible resistencia a la rifampicina, el fármaco fundamental en el tratamiento de la TB.

En este nuevo escenario, la baciloscopia sólo jugaría un papel importante en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de los pacientes. Y el cultivo, por su excdesiva demora, sólo aportaría información válida y necesaria en casos complicados de posibles resistencias a otros muchos más fármacos y otras posibles micobacteriosis, demás de que aporta algo más de sensibilidad, pues es capaz de ser positivo sólo con 10 bacilos/ml de muestra. Pero su excesiva lentitud hace que esta prueba aporte bastante poco en lo que se considera como la decisión de tratar a los enfermos.

Por último, a todo caso diagnosticado de TB se le debe realizar una prueba molecular rápida que informe de la posible resistencia/sensibilidad a rifampicina (GeneXpert, GenoType, BD Max, etc). Y, en el caso de que haya TB-RR, se debe realizar también una prueba molecular que informe de la posible sensibilidad/resistencia a las fluoroquinolonas y los aminoglicósidos (GenoType). En este caso, los antibiogramas convencionales sólo se deberían realizar para casos complicados, o para testar otros fármacos aún no incluidos en los métodos moleculares y que se conozco que su resultado puede ser creíble clínicamente.

Tratamiento de la tuberculosis

Tratamiento de la tuberculosis inicial. Posibilidades futuras

Todo tratamiento de la TB debe cumplir dos bases bacteriológicas: asociar fármacos para evitar la selección de resistencias, y dar tratamientos prolongados que no solo aseguren la curación, sino que, además, evite las posibles recaídas de la enfermedad.

De esta forma, para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas de una TB, todo tratamiento debería asociar al menos 4 fármacos no utilizados previamente. Al menos 1-2 de ellos deberían tener buena capacidad bactericida, para mejorar rápidamente al paciente, para evitar que muera y para curarlo. Y, también, al menos otros 1-2 fármacos deberían tener buena capacidad esterilizante, para asegurar que el enfermo no sólo se cura, sino que tiene un riesgo mínimo de recaer. Y es muy importante destacar que, si un fármaco bactericida o esterilizante no se puede usar por resistencia o toxicidad, este medicamento debe ser re-emplazado por otro con una acción similar (bactericida o esterilizante). En la Figura 1 se puede apreciar la capacidad bactericida y esterilizante de los diferentes fármacos, así como su capacidad de prevenir la selección de resistencias y su toxicidad⁵.

Así, una TB inicial en que se sabe que no tiene resistencia a R (o se le presume) debería recibir un esquema con isoniazida (H) + rifampicina (R) + pirazinamida (Z) + etambutol (E) durante los dos primeros meses, y luego H+R otros 4 meses más⁵.

Y, para ayudar en la selección de los 4 fármacos en el caso de que haya una TB-RR, se ha aceptado clasificarlos en tres grupos diferentes (Figura 2)⁶⁻⁸, empezando por el Grupo A, que serían los que tienen la mayor actividad, después de R y H; y siguiendo bajando en los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia.

Tratamiento de la infección tuberculosa (quimioprofilaxis)

En las personas infectadas por *M. tuberculosis* en las que se considere necesario recomendar un tratamiento preventivo para evitar que se produzca la enfermedad, se debe dar prioridad

Figura 1. Actividad y Toxicidad de los Fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis* (adaptada de⁶).

Actividad	Prevención de resistencias	Actividad bactericida	Actividad esterilizante	Toxicidad
Alta	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Mfx / Lfx*	Rifampicina Pirazinamida Mfx / Lfx*	Etambutol Rifampicina Isoniazida Mfx / Lfx*
Moderada	Inyectables Mfx/Lfx* Etionamida Cicloserina PAS* Linezolid?	Inyectables Linezolid Bedaquilina? Delamanid?	Linezolid Clofazimida Befaquilina? Delamanid?	Inyectables Pirazinamida
Baja	Pirazinamida	Etionamida Pirazinamida		Resto

*Mfx / Lfx: Moxifloxacina o levofloxacina. *PAS: Ácido para-amino-salicílico.

* En esta figura se puede apreciar como los diferentes fármacos han sido clasificados en base a su mayor o menor actividad, salvo la toxicidad que se ha clasificado al revés, o sea, poniendo arriba los que menos reacciones adversas pueden generar, y debajo los que más. De esta forma, el las celdas de arriba se pueden ver mejor los mejores fármacos anti-TB disponibles.

Figura 2. Clasificación racional y uso secuencial que se debería hacer de los Fármacos anti-tuberculosos en los pacientes con TB-RR/MDR (adaptada de^{7,8}).

Grupo	Fármaco	Abreviatura
Grupo A Incluir los 3 fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Levofloxacino o Moxifloxacino	Lfx Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o Terizidona	Cs Trd
Grupo C Añadir para completar los regímenes y cuando los fármacos de Grupo A o B no pueden ser utilizados WHO consolidated guidelines on DR-TB treatment. Geneva: World Health Organization;2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem /ciclastatina o Meropenem	lpm/Cln Mpn
	Amikacina o (Estreptomina)	Am (S)
	Etionamida o Protonamida	Eto Pto
	Ácido para-amino-salicílico	PAS

a los esquemas basados en la rifampicina, probablemente el mejor fármaco esterilizante que tenemos en la actualidad. Los esquemas con rifampicina son más cortos y, muy probablemente, más eficaces que los basados sólo en H. Por eso se le debe dar preferencias a los esquema de 3 meses con H+R, o a los de 4 meses sólo con R, o a los de 3 meses con H más rifapentina administrados sólo una vez por semana⁹.

Bibliografía

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization 2019. Licence: CCBY-NC-SA3. OIGO
- Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Mahmoudi S. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon-γ release assays: A systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci*. 2019 Oct 3;64(2):437-443. doi: 10.1016/j.advms.2019.09.001. [Epub ahead of print] Review.
- Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>
- Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, Schiller I, Dendukuri N, Tollefson D, Schumacher SG, Ochodo EA, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 7;6:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub4
- Global Laboratory Initiative. Planning for country transition to Xpert MTB/RIF Ultra Cartridges. Global Laboratory Initiative, 2017.
- Caminero JA, Scardigli A, van der Wert T, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. Tuberculosis [ERS monograph]. G. B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte and A. Rendon. Sheffield, European Respiratory Society. Chapter 10: 152-178.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Caminero JA, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015, 46:887-93.
- World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization Document 2018, WHO/CDS/TB/2018.4:1-64.

TB Biomarkers and a NTM-IGRA

José Domínguez, Raquel Villar-Hernández, Irene Latorre

Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.
CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia:

José A. Domínguez

E-mail: jadominguez@igtp.cat

Approaches based on the study of the host immune response have emerged as potential tools to understand tuberculosis (TB) pathology, as well as the interplay between infection and disease. In this aspect, the characterization of different cell subsets and the study of different cytokines and antigens involved in the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* have been considered as interesting tools for achieving a rapid TB diagnosis and improving its management.

Since latent TB infection (LTBI) is asymptomatic, its diagnosis is performed measuring the host immune response. The diagnostic tools available for LTBI diagnosis are the tuberculin skin test (TST) and the interferon-gamma release assays (IGRAs). Since IGRAs were introduced in clinical practice, it has been demonstrated that these assays have better specificity than TST, as they do not present cross-reaction with BCG-vaccine or non-tuberculous mycobacteria (NTM)¹⁻³. However, as TST and IGRAs detect immune sensitization to the bacilli at any time, they are not able to distinguish between disease and infection, nor identify those individuals with high risk of TB development when infected. Furthermore, number of infections caused by NTMs are increasing worldwide as a consequence of TB incidence decrease in areas with high socioeconomic standards. In this context, identifying a NTM infection when (i) TST and IGRAs are discordant for LTBI diagnosis and (ii) there is a NTM isolation of clinical relevance on chronic pulmonary diseases (CPD) patients, could be appropriate for TB and NTM infections management. Altogether, the search and identification of: (i) novel latency-related antigens and their multiplex cytokine production after cell stimulation; (ii) different cellular subsets and markers; and (iii) specific NTM antigens for handling immune diagnosis of doubtful TB cases and patients with CPDs, are required for improving TB and NTM immune diagnosis, and understanding the biological mechanism of the disease itself.

Novel latency-related antigens and multiplex cytokine production

Several mycobacterial antigens related with latency have been evaluated as potential candidates for TB immunodiagnosis or vaccines development [dormancy survival (DosR) regulon encoded antigens; resuscitation-promoting factors (Rpf) antigens; and in vivo-expressed *M. tuberculosis* (IVE-TB) antigens]. It has been observed that some of these antigens such as Rv1733, Rv2389 or Rv2435 turned out to be immunogenic in terms of IFN- γ production by T-cells, being considered as LTBI biomarkers⁴. It is also important to evaluate the immune response against *M. tuberculosis* not only detecting IFN- γ production. On this matter, combination of other cytokines with IFN- γ have been studied in order to strength immunodiagnostic potential of latency antigens. Cytokine production by these proteins have been investigated, observing that some of them are marked by multiple cytokines production; and in some situations strong cytokine responses in the absence of IFN- γ . Additionally, analyses of high dimensional flow cytometry data was performed, revealing that responses against *M. tuberculosis* were mediated by different heterogeneous cell types.

Characterization of different cellular subsets and markers

CD4⁺ T-cells with a low expression of CD27 surface expression have been described as a marker of active TB disease and lung tissue destruction. This subset phenotype (CD4⁺CD27⁻ or CD4⁺CD27^{low}) is specifically increased in whole blood and at the site of infection during active disease⁵⁻⁷. The detection of this marker within specific IFN- γ CD4⁺ T-cells was a promising tool for a rapid TB diagnosis, which enabled to discriminate between disease and infection. Other T-cell markers such as CCR4 have

been associated with the migration of CD4⁺ T-cells into the lungs for helping in the immune response against some respiratory pathogens⁸. This process is known as homing, and refers to the migration of specific cell subsets to the infected tissue. In the context of TB diseases, CCR4 overexpression is a poor disease immune marker when measured alone, however, when combined together with CD27 its discriminatory capacity increased⁹. The measurement of these markers requires to be further evaluated for optimizing its detection, and to evaluate their potential as biomarkers for monitoring anti-TB therapy efficacy. In addition, CLA has been also described as a homing marker related with the displacement of CD4⁺ T-cells into the skin¹⁰. It can be useful to know the surface expression of CLA marker on T-cells in order to unravel clinical situations, for example, when an active TB patient present negative TST and/or IGRAs.

NTM antigens for handling immune diagnosis of TB cases and patients with CPDs

NTMs can cause a wide range of infections such as lymphadenopathies in children, disseminated infections in immunosuppressed individuals and pulmonary infections. To discard a NTM cross-reaction on TST in cases in which TST and IGRAs are discordant, and to know clinical relevance (disease or colonization) of a NTM isolation on patients with a CPD, is a key factor to avoid unnecessary antibiotic therapies, resistances and ensure a correct management of the patients. In this sense, our group has developed a NTM-IGRA using specific NTM antigens, called GPLs, for diagnosing NTM infections. This NTM-IGRA is capable of distinguishing a NTM sensitization in cases where de TST is positive and the IGRA is negative. Furthermore, this assay can enlighten clinical relevance in those CPD patients, discriminating between infection and colonization. Studies based on the

characterization of the immune response of these antigens are in progress.

References

1. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, *et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006;367(9519):1328-34.
2. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, *et al.* Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(1):168-71.
3. Latorre I, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, Lacoma A, Prat C, Altet N, *et al.* Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J*. 2010;35(2):338-42.
4. Serra-Vidal MM, Latorre I, Franken KL, Diaz J, de Souza-Galvao ML, Casas I, *et al.* Immunogenicity of 60 novel latency-related antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2014;5:517.
5. Nikitina IY, Kondratuk NA, Kosmiadi GA, Amansahedov RB, Vasilyeva IA, Ganusov VV, *et al.* Mtb-specific CD27low CD4 T cells as markers of lung tissue destruction during pulmonary tuberculosis in humans. *PLoS One*. 2012;7(8):e43733.
6. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, Bauer A, Chachage M, Ntinginya NE, *et al.* Assessment of the novel T-cell activation marker-tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):931-8.
7. Petruccioli E, Petrone L, Vanini V, Cuzzi G, Navarra A, Gualano G, *et al.* Assessment of CD27 expression as a tool for active and latent tuberculosis diagnosis. *J Infect*. 2015;71(5):526-33.
8. Mikhak Z, Strassner JP, Luster AD. Lung dendritic cells imprint T cell lung homing and promote lung immunity through the chemokine receptor CCR4. *J Exp Med*. 2013;210(9):1855-69.
9. Latorre I, Fernandez-Sanmartin MA, Muriel-Moreno B, Villar-Hernandez R, Vila S, Souza-Galvao ML, *et al.* Study of CD27 and CCR4 Markers on Specific CD4(+) T-Cells as Immune Tools for Active and Latent Tuberculosis Management. *Front Immunol*. 2018;9:3094.
10. Magnani ZI, Confetti C, Besozzi G, Codecasa LR, Panina-Bordignon P, Lang R, *et al.* Circulating, Mycobacterium tuberculosis-specific lymphocytes from PPD skin test-negative patients with tuberculosis do not secrete interferon-gamma (IFN-gamma) and lack the cutaneous lymphocyte antigen skin-selective homing receptor. *Clin Exp Immunol*. 2000;119(1):99-106.

Experiencia con el QuantiFERON-TB Gold Plus en niños y adolescentes

Antoni Noguera

Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain.

Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, RITIP, Madrid, Spain.

Correspondencia:

Antoni Noguera

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

Según las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, un millón de niños y adolescentes (menores de 15 años) enfermaron de tuberculosis (TB) en 2017, y aproximadamente 250.000 murieron a causa de esta enfermedad. El niño con primoinfección TB tiene un mayor riesgo de evolución a enfermedad TB y de formas graves y extrapulmonares. Confirmar microbiológicamente la TB en el niño es complejo dada la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y la dificultad de obtener esputos. Así, el diagnóstico se basa a menudo en la combinación de factores de riesgo epidemiológico, hallazgos clínicos y radiológicos compatibles, y los resultados de los tests de inmunodiagnóstico: la prueba de la tuberculina (PPD) y las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA).

La sensibilidad de la PPD y los tests IGRA en el diagnóstico de la TB es menor en el niño que en el adulto. Hay dos técnicas IGRA comercializadas en el mercado: el QuantiFERON-TB Gold-in-tube (QFT-GIT; Cellestis/Qiagen, Australia) i el T-SPOT.TB (Oxford/Immuntotec, Reino Unido). En Europa, se utiliza predominantemente el QFT-GIT en la práctica clínica¹. En 2016 se retiró del mercado el QFT-GIT y se introdujo una nueva generación del test, el QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus; Cellestis/Qiagen, Australia). En relación a su predecesor, QFT-Plus muestra diversas novedades: 1. Incluye dos tubos con antígeno TB, TB1 y TB2, el segundo de los cuales estimula a la vez linfocitos T CD4 y CD8;

2. Se ha retirado el antígeno TB-7.7, y sólo mantiene ESAT-6 y CFP-10; 3. Precisa de 4 mL de sangre entera, en contraste con los 3 mL que requería QFT-GIT; y 4. Permite la extracción sanguínea directa o el trasvase intermedio a un tubo de heparina de litio.

Según la ficha técnica de QFT-Plus², al incluir el estímulo de linfocitos T CD8 en TB2, la nueva técnica debería permitir aumentar la sensibilidad diagnóstica en infección reciente, niños y pacientes inmunodeprimidos, como las personas que viven con la infección VIH. Sin embargo, en el momento del lanzamiento al mercado, no había bibliografía disponible sobre la rentabilidad diagnóstica de QFT-Plus en población pediátrica.

En la Red Nacional para el Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred), hemos recogido los resultados de QFT-Plus en 158 niños y adolescentes con TB, lo que representa la mayor cohorte reportada hasta la fecha. La sensibilidad global de QFT-Plus para el diagnóstico de la TB en nuestra cohorte fue del 82,9% (77,0-88,8). Dichos datos se resumen en la Tabla 1, junto con los reportados por los otros dos estudios publicados hasta la fecha.

Aunque preliminares, nuestros resultados sugieren que QFT-Plus no mejora la sensibilidad diagnóstica de QFT-GIT u otras técnicas IGRA en el niño con TB³. Estos resultados coinciden con lo reportado en el paciente adulto sano, en quien la experiencia con QFT-Plus es ya más amplia⁴.

Tabla 1. Sensibilidad del QFT-Plus en el diagnóstico de la TB en el paciente pediátrico en función de la confirmación microbiológica.

	Casos confirmados, n	Sensibilidad QFT-Plus	Casos no confirmados, n	Sensibilidad QFT-Plus
Nguyen DT, <i>et al</i> ³	33	54,5%	93	19,3%
Kay AW, <i>et al</i> ⁴	5	80,0%	7	14,3%
Serie pTBred	73	78,1%	81	87,7%

Bibliografía

1. Tebruegge M, *et al.* Availability and use of molecular microbiological and immunological tests for the diagnosis of tuberculosis in Europe. *PLoS One.* 2014;9:e99129.
2. QIAGEN. QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA Package Insert Rev. 04. February 2016. Disponible en: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf.
3. Nguyen DT, *et al.* Sensitivity and characteristics associated with positive QuantiFERON-TB Gold-Plus assay in children with confirmed tuberculosis. *PLoS One.* 2019;14:e0213304.
4. Kay AW, *et al.* Evaluation of the QuantiFERON-Tuberculosis Gold Plus Assay in Children with Tuberculosis Disease or Following Household Exposure to Tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100:540-3.
5. Mandalakas AM, *et al.* Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:1018-32.
6. Pourakbari B, *et al.* Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon- γ release assays: A systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci.* 2019;64:437-43.

TB Preventive Therapy – The Long and Short of It

Richard E. Chaisson

Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health. Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health Baltimore, MD USA.

Correspondencia:

Richard E. Chaisson

E-mail: rchaiss@jhmi.edu

The efficacy of antibiotic therapy to prevent progression of TB infection to active disease was established 60+ years ago, at the dawn of the antibiotic era. Yet despite overwhelming evidence of the impact that TB preventive therapy (TPT) has on reducing disease incidence, this control strategy remains woefully underutilized. A major drawback to implementation of TPT has been poor adherence to the long courses of treatment that have been required for people who are generally asymptomatic and otherwise well. Additional concerns have been the risks of side effects and adverse events. Thus, for the past 30 years there has been considerable interest in the development of shorter and safer preventive regimens for people with TB infection at risk of progressing to active disease.

Development of novel regimens for TB prevention has relied on a mouse model initially created by Jacques Grosset and subsequently refined by Grosset and Eric Nuermberger. Regimens shown effective in this model have subsequently been tested in high-risk people, resulting in a number of new options. Short-course, rifamycin-based regimens are now available that hold the potential of transforming TB control by catalyzing more widespread uptake of TPT.

The combination of rifapentine, a potent rifamycin, and isoniazid given once weekly for 12 weeks (3HP) has been shown to be non-inferior (and almost superior) to 9 months of daily

isoniazid in high-risk individuals. While the initial clinical trials used directly observed therapy for 3HP, more recent studies have shown that self-administration can also be prescribed. An alternative to this 3-month regimen is four months of daily rifampin (4R), which is safe and non-inferior to 9 months of isoniazid. An exciting new option that has been shown to be effective in adults and adolescents with HIV infection is a 4-week course of daily rifapentine and isoniazid (1HP), which was found to be non-inferior to 9 months of isoniazid. Thus, three new regimens can now be used instead of longer courses of isoniazid. These regimens have better adherence and less toxicity than isoniazid, though hypersensitivity is a concern with 3HP.

While it is remarkable that preventive therapy can now be completed in as little as a month, the prospect of even shorter regimens is on the horizon. Oral combinations of bedaquiline and rifapentine, for example, hold the promise of being efficacious in perhaps as little as two weeks. Long-acting injectable bedaquiline shows impressive activity in the Grosset/Nuermberger mouse model, and additional studies are underway. Finally, the recent results of the Glaxo M72/ASO1E vaccine as a preventive intervention for people with TB infection raise the possibility of a post-infection vaccine as an alternative to antibiotic therapy. One-shot treatment for TB infection, a dream just a few years ago, is now a conceivable option in the near future.