

Estudio comparativo de la reacción de Mantoux con la determinación del Interferon Gamma en pacientes VIH-SIDA para el diagnóstico de la Tuberculosis latente (TBL)

Comparative study of the Mantoux reaction with the determination of Interferon Gamma in HIV-AIDS patients for the diagnosis of latent tuberculosis (TBL)

Antonio Arbo¹⁻² 

Celia Martinez de Cuellar² 

Sarita Aguirre³

Tania Samudio³ 

Juan Figueredo⁴ 

Gabriela Sanabria-Báez⁵ 

1. Instituto de Medicina Tropical, Dirección de Docencia e Investigación. Asunción - Paraguay

2. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción – Paraguay

3. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Programa Nacional de Lucha contra el SIDA. Asunción – Paraguay

4. Instituto de Medicina Tropical, Laboratorio Clínico. Asunción-Paraguay

5. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Santa Rosa del Aguaray, Paraguay

Resumen

La OMS estima que un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, permaneciendo la mayoría de los casos en forma de TB latente (TBL). No existe un estándar de oro para el diagnóstico de la TBL, por lo cual la carga global de la misma.

Objetivo: Comparar la efectividad en pacientes con VIH/SIDA de dos pruebas diagnósticas de TB latente (TBL): la Prueba de Mantoux y la determinación de Interferón Gamma en sangre periférica.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo con componente analítico, en el que se incluyeron consecutivamente por muestreo no probabilístico los pacientes de 18 meses a 60 años pacientes de ambos sexos, que acuden al consultorio del Programa Nacional de Control del VIH/sida con diagnóstico reciente de VIH/sida y en quienes se descartó TB activa. En todos los pacientes incluidos se realizó al mismo tiempo determinación del PPD (por inyección de tuberculina I de 2UI de potencia por inyección intradérmica en antebrazo izquierdo) y se tomó sangre periférica para determinación por el método de ELISA de la producción por los mononucleares de interferón gama en respuesta a antígeno de MTB (ELISA- QIAGEN - Germany).

Resultados: Desde octubre 2017 a octubre de 2019, se identificaron 659 pacientes VIH que reunían los criterios de inclusión, de los cuales se incluyeron el 99,9% (599 pacientes), quienes acudieron a la lectura de la prueba de la PPD. La edad media de los pacientes es de 34,1 años (DE 13,1 años), 415 (69%) son del sexo masculino. El 67,9% (407/599) procede del Dpto. Central y Asunción. A todos los pacientes incluidos se les realizó la PPD y el test IGRA. La TBL se detectó en el 7,6% (46/599) pacientes, de los cuales, en 8,7% (52/599) el Gama Interferon fue positivo (IGRA) y en 3,8% (23/599) la PPD fue ≥ 5 (positivo). El 2% (12/599) pacientes fueron positivos para ambas pruebas. Al comparar los datos mencionados podemos observar que el IGRA resultó ser el método más efectivo para detectar la TBL, ya que con el mismo se identificó a 8,7% de los casos a diferencia de la PPD que solo permitió identificar el 2% de los mismos. El 100% (46/46) de los pacientes con diagnóstico con TBL recibieron quimioprofilaxis con Isoniacida.

Conclusión: El presente estudio pretende definir el rendimiento de una nueva metodología para la detección de TB latente en una población de alto riesgo de coinfección como son los infectados con VIH.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, epidemiología, pediatría

Abstract

The WHO estimates that one third of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*, with the majority of cases remaining in the form of latent TB (TBL). There is no gold standard for the diagnosis of TBL, hence the global burden of it.

Objective: To compare the effectiveness in patients with HIV / AIDS of two diagnostic tests for latent TB (TBL): the Mantoux Test and the determination of Interferon Gamma in peripheral blood.

Materials and methods: An observational, descriptive and prospective study with an analytical component, in which patients between 18 months and 60 years of age, patients of both sexes, were consecutively included by non-probabilistic sampling, who attended the office of the National HIV / AIDS Control Program with a recent diagnosis of HIV / AIDS and in whom active TB was ruled out. In all the patients included, PPD was determined at the same time (by injection of tuberculin I of 2IU of potency by intradermal injection in the left forearm) and peripheral blood was taken for determination by the ELISA method of the production of interferon mononuclear cells. gamma in response to MTB antigen (ELISA-QIAGEN - Germany).

Results: From October 2017 to October 2019, 659 HIV patients meeting the inclusion criteria were identified, of which 99.9% (599 patients) were included, who attended the reading of the PPD test. The mean age of the patients is 34.1 years (SD 13.1 years), 415 (69%) are male. 67.9% (407/599) came from the Central and Asunción Departments. All patients included underwent the PPD and the IGRA test. TBL was detected in 7.6% (46/599) patients, of which, in 8.7% (52/599) the Interferon range was positive (IGRA) and in 3.8% (23/599) PPD was ≥ 5 (positive). 2% (12/599) patients were positive for both tests. When comparing the aforementioned data, we can see that the IGRA turned out to be the most effective method for detecting TBL, since with it 8.7% of the cases were identified, as opposed to the PPD, which only allowed the identification of 2% of the cases. themselves. 100% (46/46) of the patients diagnosed with TBL received chemoprophylaxis with Isoniazid.

Conclusion: The present study aims to define the performance of a new methodology for the detection of latent TB in a population at high risk of coinfection such as those infected with HIV.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, epidemiology, pediatrics

Fecha de recepción: 06-03-2021
Fecha de aceptación: 30-09-2021

Correspondencia:

Prof. Dra. Celia Martínez de Cuellar
Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción
San Lorenzo - Paraguay
zhelia.martinez@yahoo.com

Introducción

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa crónica, causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis constituyó una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo en 2018. Es también la principal causa de muerte en personas con VIH y una causa importante de muertes relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos (1,2). La OMS estima que un tercio de la población mundial está infectada con TB latente (TBL) y que anualmente se reportan 10 millones casos nuevos de TB activa. En 2018, se estimaba que había 10 (9.0-11.1) millones nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo, de los cuales 5,7 millones eran hombres, 3,2 millones eran mujeres y 1,1 millones eran niños. Las personas que viven con el VIH representaron el 9% del total de casos de TB (1).

En 2018, 1,5 (1,4-1,6) millones de personas murieron de tuberculosis, incluidas 251 000 (223 000—281 000) personas con VIH. A nivel mundial, la tasa de mortalidad por TB cayó un 42% entre 2000 y 2018 (1).

La gravedad de las epidemias nacionales varía ampliamente entre los países. En 2018 hubo menos de 10 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en la mayoría de los países de altos ingresos, 150 - 400 en la mayoría de los 30 países con alta carga de TB y más de 500 en algunos países, incluido Mozambique, Filipinas y Sudáfrica (1).

En el año 2018, Paraguay notificó 2.579 casos nuevos y recaídas (incidencia de 36,5 casos/100 mil habitantes) representando, el 85,9% de lo estimado por la OMS (3000 casos y una incidencia de 42 casos/100 mil hab.), 165 fallecidos por la enfermedad incluyendo los casos de co-infección TB-VIH (tasa de 2,3 por 100 mil habitantes), siendo que la mortalidad notificada correspondió al 61,1% de la estimada por la OMS (270 fallecidos - tasa de 3,9/100 mil hab.) (1).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad de tuberculosis (TB) en aquellos individuos con infección latente o nueva por *Mycobacterium tuberculosis* (1,2,3,4). En Paraguay, la epidemia VIH/sida es concentrada, con una prevalencia estimada en población general de 0,4% y > 5% en poblaciones de riesgo (1). Desde el inicio de la epidemia a diciembre de 2017, se han registrado 18647 personas con el diagnóstico de VIH, de entre quienes 5.586 se encontraban en el estadio SIDA (5).

La prevalencia de la co-infección TB/VIH es desconocida. En Paraguay (2017), el 85% (2192/2579) de los pacientes con TB, conocían su estado serológico para el VIH, de los cuales 185 pacientes (7,1%) presentaron co-infección TB-VIH. El 87,6% (162/185) de los pacientes con co-infección TB/VIH recibieron terapia Anti-retroviral (ARV) (1).

La infección tuberculosa latente (ITBL) se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa. Actualmente no existe un instrumento que permita detectar directamente la infección humana por M. tuberculosis. La gran mayoría de las personas infectadas no presentan signos ni síntomas

de TB, pero tienen riesgo de contraer TB activa, lo cual se puede evitar mediante el tratamiento preventivo (3, 4, 5, 6).

El screening de la TBL está recomendado en todo individuo con la infección por el VIH, de manera a realizar el diagnóstico precoz; el inicio oportuno de la terapia ARV y la terapia preventiva con Isoniacida (TPI), para reducir la morbi-mortalidad por TB en las personas con VIH (3).

Durante más de un siglo, la prueba cutánea de tuberculina ha sido la prueba inmunológica más ampliamente utilizada para detectar la TBL (5). Más recientemente, se han desarrollado ensayos de liberación de interferón- γ (IFN- γ) basados en células T de laboratorio (IGRA) como un enfoque inmunodiagnóstico in vitro alternativo a la PPD, que posee comodidades logísticas (6). A pesar de que su rendimiento depende del recuento real de células T CD4 +, se ha demostrado que estas pruebas detectan la TBL con mayor confiabilidad que la TST en individuos infectados con VIH (7).

En Paraguay, no se realiza de rutina el diagnóstico de la TBL, debido a la a la falta de medios de diagnósticos.

Este trabajo tiene como objetivo principal, comparar la efectividad de dos pruebas diagnósticas de TB latente (TBL), Prueba de Mantoux y la determinación de Interferón Gamma en pacientes con VIH/SIDA.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo con componente analítico, en el que se incluyeron consecutivamente por muestreo no probabilístico los pacientes de 18 meses a 60 años pacientes de ambos sexos, que acuden al consultorio del Programa Nacional de Control del VIH/sida con diagnóstico reciente de VIH/sida.

Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico previo de TB activa, que se encuentren o no en tratamiento, aquellos con diagnóstico de TBL que recibieron tratamiento con Isoniacida en el transcurso del año anterior y aquellos que no accedieron participar del estudio.

A todo paciente con diagnóstico confirmado el diagnóstico de VIH, se ofrece el diagnóstico de TB latente por dos métodos IGRA y PPD. Luego del consentimiento informado, se completó el instrumento de recolección de información (Formulario 1 del PNCT, que contiene, datos demográficos, epidemiológicos y clínicos) y se tomó una muestra de 10 ml de sangre venosa, que se colocó en un tubo de ensayo seco para la detección de gama Interferón por el método de ELISA adquiridos comercialmente. El valor de corte para la respuesta de IFN- γ es 0.35 UI / ml. Simultáneamente, se aplicó 0,2 ml de derivado proteico purificado (PPD) ttuberculina RT 23, Statens Serum Institute de Copenhague, Dinamarca). por vía intradérmica, La misma se inyecta en el antebrazo y la induración transversal se mide a las 72 hs. Se considera positivo un valor ≥ 5 mm. Aquellos pacientes con diagnóstico de TBL iniciarán TPI.

A aquellos pacientes con síntomas respiratorios (SR), tos sin importar el tiempo de evolución y las características de la misma, se le realiza radiografía de tórax y se toman tres muestras de esputo para baciloscopía y cultivo para M. tuberculosis.

Los niveles de citocinas IFN- γ y valores de PPD fueron comparados utilizando la Prueba de correlación de Pearson, niveles de P de $<0,05$ fueron considerados significativo. El estudio fue aprobado por el comité de investigación de la institución quien liberó el consentimiento informado.

Resultados

Desde octubre de 2017 a mayo de 2018 se identificaron 659 pacientes con VIH que reunían los criterios de inclusión, de los cuales incluyeron 599 pacientes que acudieron a la lectura de la PPD a las 72 hs. En los pacientes incluidos se descartó Tuberculosis activa luego de la evaluación clínica (ausencia de tos, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) y radiológica. Aquellos pacientes en quienes se descartó la TB activa, se les realizó la PPD y el test IGRA.

La edad media de los pacientes es de 34,1 años (DE 13,1 años), 415 (69%) son del sexo masculino. El 67,9% (407/599) procede del Dpto. Central y Asunción (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas de pacientes VIH positivo.

Variables	N=599	%
Edad (media en años)	34,1 ± 13,1	--
Sexo		
Masculino	407	67,9
Femenino	192	32,1
Procedencia		
Asunción y Dpto. Central	407	67,9
Otros departamentos	192	32,1
Población indígena	7	1,2

La TBL se detectó en el 7,6% (46/599) pacientes, de los cuales, en 8,7% (52/599) el Gama Interferon fue positivo (IGRA) y en 3,8% (23/599) la PPD fue ≥5 (positivo).

El 2% (12/599) pacientes fueron positivos para ambas pruebas. Al comparar los datos mencionados podemos observar que el IGRA resultó ser el método más efectivo para detectar la TBL, ya que con el mismo se identificó a 8,7% de los casos a diferencia de la PPD que solo permitió identificar el 2% de los mismos (Tabla 2). El 100% (46/46) de los pacientes con diagnóstico con TBL recibieron quimioprofilaxis con Isoniacida.

Tabla 2: Detección de TBL en pacientes VIH positivo utilizando dos pruebas diagnósticas

Prueba de detección de TBL	N=54	%
Quantiferón	52	8,7
PPD	23	3,8
Ambas pruebas	46	7,7

Discusión

El presente estudio pretende definir el rendimiento de una nueva metodología para la detección de TB latente en una población de alto riesgo de coinfección como son los infectados con VIH.

Las personas con infección por inmunodeficiencia humana virus tienen un mayor riesgo de infección tuberculosa latente (TBL) y posterior reactivación activa de la tuberculosis, desarrollando manifestaciones clínicas más graves de la enfermedad (8) y, por lo tanto, representan un grupo objetivo importante para las pruebas y el tratamiento de TBL.

En nuestro estudio, la concordancia en el resultado fue bajo, esto puede deberse a que la interpretación de los resultados de PPD muchas veces puede complicarse debido a las variaciones inespecíficas en los resultados de la prueba, que incluyen aumento, conversiones (prueba negativa a positiva) y reversiones (prueba positiva a negativa) en pruebas repetitivas (9). Por otro lado, la PPD puede tener varios falsos positivos como ocurre en individuos vacunados con BCG (10, 11, 12), previamente o falsos negativos, en pacientes inmunocomprometidos, con Tuberculosis activa reciente, tuberculosis diseminada, neoplasias desnutrición, enfermedades virales, entre otras (11, 13).

Botão Kussen y colaboradores demostraron que la proporción de resultados positivos para IGRA en pacientes gravemente inmunocomprometidos fue similar a la de los resultados de PPD (14).

Souza JMO y col, realizaron un estudio comparativo del uso de la PPD e IGRA y mostraron muy poca correlación entre los resultados de los dos test para la detección de la TBL (15).

Estas metodologías deberían ser utilizadas dependiendo de las características del paciente. En pacientes VIH positivos, la PPD debe realizarse solo en individuos con CD4 + T recuentos de linfocitos > 400 células / mm³, mientras que el IGRA debería ser realizado para aquellos que tienen dificultades para regresar para una segunda visita para la lectura, aquellos recientemente vacunados con Bacillus Calmette-Guérin o aquellos que se sometieron recientemente a la prueba de PPD. (16).

Conclusión

En nuestro estudio el 9,1% de los casos no acudieron a la relectura de la PPD, asimismo la determinación de la TBL con el método de IGRA fue más efectivo para diagnosticar la TBL que la PPD. En ese sentido, Wolf y col, mostraron que el IGRA podría tener mejores resultados que la PPD en la identificación de LTBI en pacientes con mayor grado de inmunosupresión (17).

Una limitación de nuestro estudio es que no se realizó la evaluación de los niveles de CD4 en los pacientes incluidos.

Referencias bibliográficas

1. Global TB report. OPS/OMS. 2019
2. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis. PNCT – MSP y BS. 2018.
3. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. OPS/OMS. 2018.
4. Aichelburg, M, Reiberger, R, Breitenecker F, Mandorfer M, Makristathis A and Rieger A. Reversion and Conversion of Interferon- γ Release Assay Results in HIV-1–Infected Individuals. Brief report, JID, pp: 1 – 5. 2013
5. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17:968–75.
6. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune based diagnosis of

- tuberculosis. *Lancet* 2000; 356:1099–104.
7. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:514–20.
 8. Kaufmann SH, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med* 2005; 11: S33–44.
 9. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:15–21.
 10. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1031–7.
 11. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340–54.
 12. García-Elorriaga G, Martínez-Velázquez M, Gaona-Flores V, del Rey-Pineda G, González-Bonilla C. Interferon in patients with HIV/AIDS and suspicion or latent tuberculosis infection. *Asian Pac J Trop Med*. 2013;6:135–8.
 13. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:462–7.
 14. Botão Kussena GM; Dalla-Costab LM; Rossoni A; Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):69–75
 15. Souza JMO, Evangelista MSN, Trajman A. Added value of QuantiFERON TB-Gold in-Tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS. *Biomed Res Int*. 2014:294963.
 16. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
 17. Wolf T, Goetsch U, Oremek G, Bickel M, Khaykin P, Haberl A, Bellinger O, Gottschalk R, Brodt HR, Stephan C. Tuberculosis skin test, but not interferon--releasing assays is affected by BCG vaccination in HIV patients. *J Infect*. 2013;66:376–80.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de ninguna entidad.

Contribución de los autores

Los autores han participado igualmente de: a- Concesión de la idea, b- Diseño del estudio, c- Obtención, análisis y/o interpretación de los datos, d- Escritura del artículo o revisión crítica del contenido intelectual importante y e- Aprobación de la versión a ser publicada.