

# Interferón- $\gamma$ release assays (IGRAs) en el diagnóstico de la infección y enfermedad tuberculosa

Sistema de detección de tecnologías nuevas y emergentes (DETECTA-T)

Interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) for diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2009 / 01-I

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Interferón- $\gamma$ release assays (IGRAs) en el diagnóstico de la infección y enfermedad tuberculosa

Sistema de detección de tecnologías nuevas y emergentes (DETECTA-T)

Interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) for diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**avalia-t Núm. 2009 / 01-I**

Interferón- $\gamma$  release assays (IGRAs) en el diagnóstico de la infección y enfermedad tuberculosa [recurso electrónico] / Jeannette Puñal Riobóo, Teresa Queiro Verdes – Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2010.

1 archivo pdf ; – (Informes, Estudios e Investigación; avalia-t Núm.: 2009/01-1)

NIPO (MSPSI): 477-11-006-5

NIPO (MICINN): 860-11-281-4

Depósito Legal: En trámite

1. Interferón gamma/uso diagnóstico 2. Tuberculosis

Dirección:

María Luisa López García

Autoría:

Jeannette Puñal Riobóo, Teresa Queiro Verdes

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Para citar este informe:

Puñal Riobóo J, Queiro Verdes T. Interferón- $\gamma$  release assays (IGRAs) en el diagnóstico de la infección y enfermedad tuberculosa. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2009. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: avalia-t Núm. 2009/01-1.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Esta ficha técnica ha sido notificada y sometida a revisión externa por Alberto Fernández Villar, jefe del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

NIPO (MSPSI): 477-11-006-5

NIPO (MICINN): 860-11-281-4

Dep. Legal: C 424-2011

Maquetación: Tórculo Artes Gráficas, S. A.

**Publicado exclusivamente en soporte electrónico**

# Interferón- $\gamma$ release assays (IGRAs) en el diagnóstico de la infección y enfermedad tuberculosa

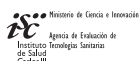
Sistema de detección de tecnologías nuevas y emergentes (DETECTA-T)

Interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) for diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2009 / 01-I

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Índice

<b>Datos generales</b> .....	<b>9</b>
Fecha de creación .....	9
Nombre de la tecnología .....	9
Descripción de la tecnología .....	9
Pacientes y condición clínica a los que se aplica la tecnología .....	11
Clasificación de la tecnología .....	11
<b>Importancia sanitaria de la condición clínica a la que se aplica la tecnología</b> .....	<b>13</b>
Incidencia .....	13
Prevalencia .....	14
Mortalidad .....	14
<b>Resultados de la aplicación de la tecnología</b> .....	<b>15</b>
Eficacia/efectividad .....	15
Seguridad .....	17
Utilidad clínica .....	17
Evaluación económica .....	18
<b>Estado de desarrollo e implementación de la tecnología</b> .....	<b>21</b>
Situación actual .....	21
Ámbito de aplicación .....	21
Relación con tecnologías previas .....	21
Tecnología previa a la que apoya o sustituye .....	21
País y/o centro donde se conozca que se utiliza la tecnología .....	22

<b>Requerimientos para usar la tecnología</b> .....	<b>23</b>
Formación .....	23
Equipamiento .....	23
Organización .....	23
Recursos humanos .....	23
<b>Proveedores</b> .....	<b>25</b>
Nombre de la empresa y denominación comercial de la tecnología. ....	25
Coste de la tecnología .....	25
<b>Difusión esperada de la tecnología</b> .....	<b>25</b>
<b>Nivel de evidencia</b> .....	<b>27</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>29</b>
<b>Anexos</b>	
Anexo 1. Resultado de estudios sobre la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la infección tuberculosa. ....	33
Anexo 2. Resultado de estudios sobre la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa .....	38
Anexo 3. Resultado de estudios sobre coste-efectividad sobre los IGRAs ...	42



# Datos generales

## Fecha de creación

Septiembre de 2010.

## Nombre de la tecnología

- Interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs).
- QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold (QFT-G).
- QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In Tube (QFT-GIT).
- T-SPOT<sup>®</sup>.TB.

## Descripción de la tecnología

La prueba de la tuberculina (PT) ha sido empleada desde hace 100 años en la práctica médica (1). El test consiste en la inoculación intradérmica de derivado proteico purificado (PPD, *purified protein derivative*), generalmente 2 UT (0,1 ml) de PPD RT-23 en la cara ventral del antebrazo; la medición de la induración se realiza a las 48-72 horas. Inicialmente se consideraba que la prueba era positiva cuando la induración  $\geq 10$  mm en sujetos no vacunados,  $\geq 15$  en sujetos vacunados y  $\geq 5$  mm en sujetos inmunocomprometidos. Recientemente estos puntos de corte han sido revisados y se considera que la prueba es positiva cuando el diámetro de la induración es  $\geq 5$  mm en personas no vacunadas. En sujetos vacunados, tanto en contactos íntimos de pacientes tuberculosos bacilíferos como en sujetos con lesiones compatibles con TB en la radiografía de tórax, con bacteriología negativa y control evolutivo que descarta la enfermedad se considera que la PT es positiva si la induración es  $\geq 5$  mm. En sujetos vacunados que no reúnan las características anteriores no está claro el punto de corte para la PT. En sujetos inmunodeprimidos (infectados por VIH, tratamientos con corticoides) se acepta como positiva cualquier induración de la PT (2).

Actualmente la PT sigue siendo la prueba de elección para el diagnóstico de la infección tuberculosa (IT), a pesar de presentar numerosas limitaciones. Puede presentar falsos resultados positivos en sujetos vacunados

con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o sensibilizados con micobacterias no tuberculosas (MNT), lo que disminuye la especificidad de la prueba, y de falsos negativos en sujetos con enfermedades graves o en inmunodeprimidos, lo que reduce la sensibilidad. Otra limitación de esta prueba es la dificultad técnica que entraña tanto la inoculación del PPD como la lectura de la prueba, lo que puede llevar a interpretaciones erróneas de los resultados. En ocasiones se recomienda la realización de un nuevo test, transcurridas de una a tres semanas desde la primera prueba, con el objetivo de disminuir el riesgo de efecto Booster (refuerzo de la respuesta inmune debilitada a la tuberculina por la primera prueba empleada).

Recientemente han aparecido dos nuevos test conocidos de forma genérica como Interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs). En principio estos test superarían las limitaciones de la PT ya que emplean otros antígenos y la interpretación de los resultados es más objetiva ya que son test *in vitro* en los que se realizan determinaciones cuantitativas. Sin embargo, algunos autores han indicado que los IGRAs pueden presentar resultados falsos positivos en sujetos expuestos a MNT y resultados falsos negativos en sujetos inmunodeprimidos, aunque es menos frecuente que con la PT (3).

El primer test *in vitro* fue el QuantiFERON-TB (QFT), un test ELISA que emplea muestras de sangre total que mide la producción de interferón gamma (INF- $\gamma$ ) en respuesta a PPD. El QFT ha sido reemplazado por una segunda y tercera generación: QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) y QuantiFERON-G In Tube (QTF-GIT). El QFT-G emplea antígenos específicos de la *M. tuberculosis*, la proteína CFP-10 (*culture filtrate protein 10*) y la ESAT-6 (early secretory antigenic target). El QTF-GIT consiste en una serie de tubos pretratados con antígenos de TB y control (mitógeno) que minimizan el fallo en el tratamiento de las muestras y que contienen el antígeno TB7.7 (Rv2654), que no está presente en la cepa de la vacuna BCG ni en la mayoría de las cepas de MNT. Tras 16-24 horas de incubación de las células T con los antígenos a 37 °C se mide la producción de INF- $\gamma$ . El test es positivo cuando la concentración de INF- $\gamma$  en la muestra (incubada con antígenos TB) menos la concentración de INF- $\gamma$  en el control negativo (valor nulo) es  $\geq 0,35$  UI/ml y  $\geq 25\%$  del control negativo y el control negativo  $\leq 8,0$  UI/ml. El test resulta negativo si la concentración de INF- $\gamma$  en la muestra es  $< 0,35$  UI/ml o si es  $\geq 0,35$  UI/ml y  $< 25\%$  del control negativo. Cuando el control negativo es superior a 8,0 UI/ml o el control positivo es  $< 0,5$  UI/ml, el resultado se considera indeterminado. Estos pueden deberse a un recuento reducido de linfocitos en sangre o a una actividad reducida de linfocitos debido a una enfermedad subyacente (infección por VIH, cáncer o disfunción renal). También puede deberse a un incorrecto procesamiento de la muestra.

Posteriormente apareció el T-SPOT.TB, un test ELISPOT que emplea células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cell*). Estas son sensibilizadas con los antígenos ESAT-6 y CFP-10 y consiste en detectar el número de células productoras de INF- $\gamma$ . Las PBMC se aíslan mediante centrifugación y se incuban durante 16-20 horas a 37 °C en placas de 96 pocillos, precargadas con anticuerpos monoclonales anti-INF- $\gamma$ , junto con el control y el antígeno. Se considera que el test es positivo cuando contiene al menos 5 células formadoras de colonias más que el control y el doble que el control negativo.

El QFT fue autorizado en noviembre de 2001 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la detección de la IT. En el 2004, la FDA aprobó el QFT-G para la IT y, en el 2005, amplió las indicaciones para la TB activa. En el 2007 se autorizó la comercialización del QFT-GIT para el diagnóstico de la IT. Este test recibió el marcado CE en el 2006 y también se encuentra comercializado en Canadá, Asia y Australia. La comercialización del T-SPOT.TB fue autorizada para IT en la UE en el 2004 y por la FDA en el 2008.

## Pacientes y condición clínica a los que se aplica la tecnología

- Pacientes con sospecha de infección tuberculosa (IT).
- Cribado de la IT en poblaciones de riesgo como personal sanitario, militares, trabajadores de instituciones mentales, penitenciarias, etc.
- Estudio de contactos de casos de tuberculosis activa (TB).

## Clasificación de la tecnología

Diagnóstica.



# Importancia sanitaria de la condición clínica a la que se aplica la tecnología

La tuberculosis (TB) es una causa importante de enfermedad y muerte en el mundo, especialmente en Asia y África.

## Incidencia

En el 2007 se registró una tasa de TB de 139 casos/100 000 habitantes, de los cuales el 41% son bacilíferos. El 55% de los casos se declararon en el continente africano (363 casos/100 000 habitantes) y el 31% en Asia (sudeste asiático y Pacífico occidental, con 181 casos/100 000 habitantes). El 14,8% de los casos se produjeron en sujetos VIH positivo. La mayor parte de los casos de TB asociada a VIH positivo se observó en África (4-6).

En Europa, durante el año 2006, los países con mayor incidencia de TB fueron los del Este (110/100 000 habitantes), seguidos de los países balcánicos (28/100 000), mientras que la incidencia más baja se produjo en los países de Europa Occidental (17/100 000) (7).

En España, en el año 2007, se observó una tasa de 14,42 casos/100 000 habitantes. En el 2008 se produjo un ligero aumento del número de casos (tasa de 14,54 casos/100 000 habitantes). La TB afecta fundamentalmente a hombres (65%) y a personas adultas jóvenes (25-44 años) con el 43% de los casos (8-10).

En Galicia la evolución de los casos de TB, pulmonares y extrapulmonares, presenta una tendencia descendente, que ha pasado de 72,3 casos/100 000 habitantes en 1996 a 32,58 casos/100 000 habitantes en el 2008. Esto representa un descenso anual del 6,5%, ligeramente superior a la media de otras comunidades como Navarra (2,3%) o Valencia (5,0%) y la europea (4,7%). El 61,4% de los casos se produjo en hombres. La TB fue de localización pulmonar y de localización extrapulmonar en el 61% y en el 32% de los casos, respectivamente (coexistieron localización pulmonar y extrapulmonar en el 6,8% restante). La mitad de los casos (49%) se produjo en el grupo de edad de 15-44 años. El porcentaje de enfermos de TB infectados por VIH fue del 5% (de los cuales, el 84,8% eran hombres), cifra superior a

la media de los países de Europa Occidental (3%), de los Balcanes (0,2%) y de Europa del Este (1,1%) (11, 12).

## Prevalencia

En el año 2007 se registraron 13,7 millones de casos prevalentes de TB en el mundo, lo que supone una tasa de 206 casos por 100 000 habitantes. El 5% de los casos se produjo en sujetos VIH positivo. El 88% del total de los casos se localizaron en regiones del Pacífico occidental, África y sudeste asiático (4-6).

## Mortalidad

En el 2007 se registró una tasa de mortalidad mundial de 20 casos/100 000 habitantes en sujetos VIH negativo y de 6,8 casos/100 000 en sujetos VIH positivo. Las regiones con la mayor tasa de afectados fueron el sudeste asiático (28/100 000 en VIH negativo y 2,3/100 000 en VIH positivo) y África (45/100 000 en VIH negativo y 48/100 000 en VIH positivo) (4-6).

La tasa de mortalidad difiere entre las distintas regiones europeas. Es más elevada en los países del Este, con una tasa estimada para el 2006 de 22 casos/100 000 habitantes, y mucho más baja en los países de los Balcanes (3,3/ 100 000) y en Europa occidental (0,7/100 000)(7). En España la tasa de mortalidad en el 2007 fue de 3 casos/100 000 habitantes (5).

La mediana de la tasa de mortalidad en la comunidad gallega durante el período 2001-2004 fue de 3,2 casos/100 000 habitantes, superior a la encontrada en países de la UE (0,7 casos/100 000 habitantes) en el mismo período. Durante el 2007 se registraron en Galicia 0,2 muertes/100 000 habitantes (11, 12).

# Resultados de la aplicación de la tecnología

## Eficacia/efectividad

### Diagnóstico de la infección tuberculosa (IT)

En una búsqueda previa fueron localizados dos metaanálisis (13, 14) a partir de los cuales se realizó una actualización bibliográfica, en la que se recuperaron nueve estudios primarios que evaluaban la efectividad del QFT-G, QFT-GIT y T-SPOT.TB en el diagnóstico de la IT en distintas poblaciones como personal sanitario, inmigrantes, militares, pacientes VIH positivo, pacientes con artritis reumatoide, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y contactos/convivientes con enfermos de TB activa (15-20) (anexo 1 y 2). En los estudios en los que no determinaron la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de los IGRA, se calcularon a partir de los datos mostrados en los mismos (15-19).

Los metaanálisis recuperados revelaron una S de los IGRA (76% para el QFT y 90% para el T-SPOT) similar a la PT (77%). El QuantiFERON (QFT-G y QFT-GIT) presentó la misma E en sujetos vacunados (96%) y no vacunados (99%). El T-SPOT presentó una E menor al QFT (92%, mayoría de sujetos vacunados). Con respecto a los test in vitro, la E de la PT fue menor en sujetos vacunados (56%) y se mantuvo en sujetos no vacunados (98%) (13, 14).

El QFT-GIT presentó una menor S en contactos vacunados (10,6%) (15) que en contactos no vacunados (23,8%-42,2%, en función del diámetro de induración de la PT empleado) (21). Además, a la vista de los resultados obtenidos en los contactos anteriores, el QFT-GIT parece ser más sensible en poblaciones con un riesgo mayor de TB, como inmigrantes (procedentes de zonas de alta incidencia de TB): 68% (17); personal sanitario: 50% (16); y drogodependientes (7% de los cuales son VIH positivo): 71% (22). Se observaron valores muy dispares en sujetos VIH positivo (59-91%) (23-25).

La sensibilidad del T-SPOT fue  $\leq 50\%$  en contactos vacunados (37-51%) (21), en contactos vacunados/no vacunados (de los cuales, el 52% era VIH positivo) fue del 44% (26), en sujetos VIH positivo fue del 33% (19) y drogodependientes se situó en el 50% (22). En estudios en poblaciones for-

madras por personal militar y sujetos con artritis reumatoide (de los cuales, el 81,3% son mujeres) se encontraron valores significativamente superiores (100%) (18, 20).

El QFT-GIT fue menos específico en un estudio en inmigrantes (90%) (17), en comparación con contactos, tanto vacunados (94%) (15) como no vacunados (98%) (21), sujetos VIH positivo (97,4%) (19) y personal sanitario (100%) (16). La E en sujetos drogodependientes (7% de los cuales eran VIH positivo) fue menor que en los anteriores grupos (67%) (22).

La E para el T-SPOT fue superior al 80% en la mayoría de los grupos evaluados: contactos no vacunados (90-95%) (21, 26), militares (90%) (18), UDVP (79%) (22), sujetos VIH positivo (96%) (19) y sujetos con artritis reumatoide (87%) (20), excepto en sujetos vacunados (70%) (26).

El QFT-GIT presentó un valor predictivo positivo (VPP) superior al 60% en contactos (64%) (15) y trabajadores sanitarios (100%) (16), mientras que se encontraron valores inferiores en sujetos VIH positivo (22%) (19) e inmigrantes (46%) (17). En el estudio de contactos, al estratificar por riesgo de TB, observaron un VPP inferior en el grupo con bajo riesgo (54%) respecto al grupo de alto riesgo (100%) (15). El valor predictivo negativo (VPN) se situó en torno al 55% en contactos (15), y fue superior en inmigrantes (87%) (17), personal sanitario (67%) (16) y sujetos VIH positivo (98%) (19).

El VPP del T-SPOT fue superior en contactos (65% en vacunados y 89% en no vacunados) (26) con respecto a otros grupos de población como sujetos VIH positivo (17%) (19), militares (40%) (18) y sujetos con artritis reumatoide (58%) (20). En contraposición, el VPN fue inferior en contactos (48%) (26) con respecto a sujetos con artritis reumatoide (100%) (20).

### Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa (TB)

En el 2009, Diel y cols (27) publicaron un metaanálisis cuyo objetivo era determinar la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la TB. Los estudios incluyeron sujetos con TB confirmada mediante, PCR, cultivo microbiológico y examen histológico. Encontraron que la S para el diagnóstico de la TB del QFT-GIT (81%) y del T-SPOT (87,5%) fue superior a la PT (69,9%). El QFT-GIT fue más específico (99,2%) que el T-SPOT (86,3%).

Los estudios primarios recuperados evaluaron la efectividad en el diagnóstico de la TB en sujetos con sospecha clínica y/o radiológica. En algunos



de ellos estudiaron poblaciones con características especiales, como niños (28) y sujetos VIH positivo (23-25, 29).

La S del QFT-GIT osciló del 63% al 84% (30, 31). Los resultados fueron dispares en sujetos VIH positivo (59-91%) (23-25); en niños, la S alcanzó el 80% (28). Al contrario que para el QFT-GIT, el T-SPOT fue más sensible en sujetos VIH positivo pero menos en niños (28, 29). La PT presentó una S en el diagnóstico de la TB entre 74-91% (30, 31). En niños, la S de la PT osciló entre 83-87% en función del diámetro de induración empleado (28).

El QFT-GIT presentó una E del 52 al 76% (30, 31). Esta se redujo hasta el 60% en sujetos VIH positivo (25). El T-SPOT parece ser más específico en este grupo de población (100%) (29). La PT presentó una E en el diagnóstico de la TB del 54% (30, 31).

El VPP del QFT-GIT osciló entre 60-72%, superior al de la PT (44%) (30, 31), aunque no rebasó el valor encontrado para el T-SPOT en sujetos VIH (98%) (29). La PT (70-94%) presentó un mayor VPN que el QFT-GIT (68-79%) (30, 31).

## Seguridad

No se encontraron estudios que evalúen la seguridad de los IGRAs. Sin embargo, al tratarse de un test in vitro cabe esperar que sea una técnica segura, aunque debido a la extracción de sangre existe cierto riesgo de hematoma, infección en el punto de la extracción, etc. Deben tenerse en cuenta los efectos adversos que podrían ocasionar un resultado falso negativo (retraso en el tratamiento farmacológico) o un falso positivo (inicio del tratamiento farmacológico y/o realización de pruebas complementarias innecesarias).

## Utilidad clínica

Para el diagnóstico de la IT, los estudios de contactos observaron una S reducida para los IGRA, que se situó en torno al 50% para el T-SPOT y fue inferior para el QFT-GIT (11-42%). En sujetos VIH positivo y drogodependientes el QFT-GIT (60-90%) parece ser más sensible que el T-SPOT (33-50%). Se observó una S mayor para el T-SPOT en poblaciones más expuestas a TB como militares y sujetos inmunocomprometidos (artritis reumatoide) (100%).

Independientemente del grupo de población evaluado, los IGRAs presentaron una E en el diagnóstico de la IT superior al 70%, excepto en UDVP en los que el QFT-GIT alcanzó una E del 67%.

En el diagnóstico de la TB, tanto el T-SPOT como el QFT-GIT presentaron una S similar a la PT, mientras que los IGRAs parecen ser más específicos que la PT.

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en la bibliografía revisada, los IGRAs son pruebas útiles para descartar la IT, ya que presenta una mayor E respecto a la PT. Sin embargo, un resultado positivo en estos test, es decir, la sospecha de IT, debería ser confirmado con pruebas de imagen (radiografía de tórax, tomografía computerizada) y/o microbiológicas (cultivo de esputo).

La SEPAR, en sus recomendaciones para el 2010, propuso que las técnicas *in vitro* del interferón- $\gamma$  podrían emplearse para confirmar un resultado negativo para la PT en inmunodeprimidos, y un resultado positivo en sujetos vacunados con BCG. Si el test es negativo, se descarta la IT; y, si es positivo, se confirma la infección (2).

A pesar de esto debe tenerse en cuenta que la validez de los IGRAs en el diagnóstico de la IT puede verse afectada por la probabilidad preprueba, la prevalencia de infección en la población objeto de estudio, etc. También debe tenerse en cuenta que los estudios recuperados evalúan distintas poblaciones, se emplean como prueba de comparación la PT que no es un verdadero gold standard y se emplean puntos corte distintos en los diferentes grupos y distintos a los recomendados recientemente por la SEPAR. Por lo que los resultados mostrados en la bibliografía revisada no pueden extrapolarse a otros escenarios como la comunidad gallega, con características epidemiológicas diferentes. En este caso sería, por tanto, necesario la realización de un estudio de coste-efectividad de los IGRAs en los distintos grupos de población (vacunados, contactos, inmunocomprometidos, niños, etc.) con el objetivo de determinar el coste-efectividad en cada uno de ellos.

## Evaluación económica

Todos los estudios sobre coste-efectividad incluidos en la revisión han mostrado que los IGRAs parecen ser técnicas más coste-efectivas que la PT en el diagnóstico de la IT (anexo 3).

Un trabajo realizado por Diel y cols (32) en la que evaluaron 5 estrategias, reveló que la estrategia más coste-efectiva fue el T-SPOT.TB. Se observó que la combinación de T-SPOT. TB y PT solo reduce de un 4,4-5% el coste que supone el T-SPOT.TB. En otro estudio observaron que un programa de cribado de IT en contactos en el cual se emplee el T-SPOT.TB presenta menores costes y es más efectivo en lo que se refiere a mejorar la salud y el bienestar de los pacientes con TB en comparación con la PT (33).

Diel y cols (34) realizaron otro estudio en el que evaluaron el coste-efectividad del QFT-G. Observaron que el empleo del QFT-G y, en especial, de la PT  $\geq 5$ mm positivo junto con el test IGRA fueron las estrategias más coste-efectivas.

El coste del QFT-TB para la determinación de la ITL fue calculado en un área sanitaria de EUA. El coste del test por persona fue de 33,67\$, del cual el 83% pertenece a costes de laboratorio. El 49% de los costes de laboratorio se corresponde a los kits comerciales de los test in vitro (35).

Dos estudios realizaron un análisis de coste-efectividad del QFT (QFT-G/QFT-GIT) para el cribado de la IT en personal sanitario. En vacunados, los costes asociados a QFT fueron menores que en no vacunados. En ambas cohortes, el QFT-GIT resultó el menos costoso en comparación con el PT (36). En el otro ensayo se mostró que la estrategia menos costosa fue la que empleó el criterio del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*): realizar el QFT-GIT para confirmar un resultado positivo de la PT (37).



# Estado de desarrollo e implementación de la tecnología

## Situación actual

Emergente<sup>1</sup>.

## Ámbito de aplicación

- Servicio de Neumología.
- Unidades de Tuberculosis.
- Servicio de Medicina Interna.
- Unidades de Enfermedades Infecciosas.
- Unidades de VIH.
- Servicio de Medicina Preventiva/ Salud Laboral Hospitalaria.

## Relación con tecnologías previas

Complementa y/o sustituye.

## Tecnología previa a la que apoya o sustituye

- Prueba de la tuberculina (PT), complementa y/o sustituye.
- Técnicas de imagen (radiografía de tórax, tomografía computerizada), complementa.
- Pruebas microbiológicas, complementa.

---

<sup>1</sup> Se define como aquella tecnología que todavía no ha sido adoptada por el sistema sanitario. En el caso de dispositivos médicos sería antes de su comercialización, en los 6 meses siguientes a su comercialización o cuando está comercializada pero con una difusión inferior al 10% o es empleada en un reducido número de centros sanitarios (tomada de la página web de EUROS-CAN; <http://www.euroscan.bham.ac.uk/terminology.htm>).

## País y/o centro donde se conozca que se utiliza la tecnología

En Galicia, los interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) están siendo empleados en el Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo y el Complejo Hospitalario de Pontevedra.

# Requerimientos para usar la tecnología

## Formación

Entrenamiento básico en la utilización de material y dispositivos empleados habitualmente en laboratorios de microbiología.

## Equipamiento

El kit comercial del QFT-GIT incluye los tubos con antígenos y controles, tiras microplaca, interferón- $\gamma$  humano estándar, solución enzimática de sustrato y de parada, tampón de lavado, diluyente y concentrado conjugado. Además, sería necesario diverso material no incluido en el kit: incubadora de 37 °C, pipetas, agitador, lavador y lector de microplacas.

En el caso del T-SPOT, el kit comercial consiste en una placa de microtitulación, antígenos, control positivo, anticuerpo monoclonal y solución BCIP/NBT<sup>plus</sup>. Otro material necesario no suministrado en los kits es el siguiente: bastidor para placas de tiras de ocho pocillos, cabina microbiológica de clase II, material de separación Ficoll, etc.

## Organización

La utilización de los IGRAs en el diagnóstico de la IT y la TB no requiere el incremento de personal de laboratorio. Tan solo en el caso de cribados de grandes poblaciones o colectivos implicaría una organización más compleja.

## Recursos humanos

Serían necesarios personal de enfermería para extracciones, técnicos de laboratorio para realización y lectura de estos test. La interpretación de los resultados, para la posterior realización de pruebas complementarias y/o instauración de tratamiento farmacológico, debería ser realizada por un facultativo.





# Proveedores

## Nombre de la empresa y denominación comercial de la tecnología

- QFT-G o QuantiFERON Gold (Cellestis Limited, Australia).
- QFT-GIT o QuantiFERON Gold In Tube (Cellestis Limited, Australia).
- T-SPOT.TB (Oxford Inmunotec Limited, Reino Unido).

## Coste de la tecnología

Según los datos facilitados por las casas comerciales el coste por determinación del QFT-GIT (Cellestis Limited, Australia) es de 16,91 euros, mientras que el coste por determinación si se emplea el T-SPOT.TB (Oxford Inmunotec Limited, Reino Unido) oscila entre los 38 y los 45 euros. Ambos precios son por paciente.

El coste aproximado del kit de la PT (UCB Pharma, S. A.) es aproximadamente de 13 euros/vial (cada vial contiene 10 dosis), según la orden SCO/3803/2008 que actualiza la orden SCO 3997/2007 que regula los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia.

## Difusión esperada de la tecnología

Elevada.



# Nivel de evidencia

Para evaluar el grado de evidencia se utilizó la clasificación elaborada por el *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (tabla 1). Según esta escala el nivel de evidencia es 3.

<b>Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia elaborada por el Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (38)</b>		
<b>Nivel de evidencia</b>		<b>Naturaleza de la evidencia presentada</b>
1	Buena documentación científica.	Existen publicados al menos dos estudios independientes de alta calidad.*
2	Moderada documentación científica.	Un estudio de alta calidad o al menos dos estudios de calidad media con resultados consistentes publicados.
3	Pobre documentación científica.	Al menos dos estudios de calidad media publicados.
4	Ninguna documentación científica.	Estudios de baja calidad.

\* La calidad depende del tipo de estudio, del tamaño de la muestra y de la realización de un análisis. Algunos ejemplos son ensayos aleatorios controlados con resultados consistentes o revisiones sistemáticas de alta calidad.



# Bibliografía

- (1) Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(3):365-70.
- (2) González- Martín J, García-García JM, Anibarro J, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(5):255-74.
- (3) Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med*. 2007; 20(6):540-7.
- (4) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization. 2008; Informe No.: WHO/HTM/TB/2008.313.
- (5) Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva: World Health Organization; 2009. Informe No.: WHO/HTM/TB2009.411.
- (6) Global tuberculosis control: A short update to the 2009 report. Geneva: World Health Organization; 2009. Informe No.: WHO/HTM/TB/2009.426.
- (7) EuroTB and the national coordinations for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report in tuberculosis cases notified in 2006. Saint- Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008.
- (8) Rodríguez E, Díaz O, Hernández M, Hernández G, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2005-2006. *Bol Epidemiol Sem*. 2007; 15:205-16.
- (9) Rodríguez E, Hernández G, Díaz O, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2007. *Bol Epidemiol Sem*. 2008; 16:229-40.
- (10) Rodríguez E, Hernández G, Villarrubia S, Díaz O, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2008. *Bol Epidemiol Sem*. 2009; 17:121-32.

- (11) Características dos casos de tuberculose de Galicia dos anos 2005 e 2006 e evolución no período 1996-2006. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. [citado may 2008]. Disponible en: [http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N3\\_T01.aspx?IdPaxina=50148](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=50148)
- (12) Informe de tuberculose en Galicia: Características dos casos de tuberculose de Galicia dos anos 2007 e 2008. Evolución no período 1996-2008. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. [citado may 2010]. Disponible en: [http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/Tuberculose/informe\\_TUBERCULOSIS\\_galego\\_WEB.pdf](http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/Tuberculose/informe_TUBERCULOSIS_galego_WEB.pdf)
- (13) 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(5):340-54.
- (14) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnostic of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med.* 2008; 149:177-84.
- (15) Kariminia A, Sharifnia Z, Aghakhani A, Banifazl M, Eslamifar A, Hazrati M, et al. Comparison of QuantiFERON TB-G-test to TST for detecting latent tuberculosis infection in a high-incidence area containing BCG-vaccinated population. *J Eval Clin Pract.* 2009; 15(1):148-51.
- (16) Zhao X, Mazlagic D, Flynn EA, Hernandez H, Abbott CL. Is the QuantiFERON-TB blood assay a good replacement for the tuberculin skin test in tuberculosis screening? A pilot study at Berkshire Medical Center. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132(5):678-86.
- (17) Saracino A, Scotto G, Fornabaio C, Martinelli D, Faleo G, Cibelli D, et al. QuantiFERON (R)-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) for the screening of latent tuberculosis in recent immigrants to Italy. *New Microbiol.* 2009; 32(4):369-76.
- (18) Bienek DR, Chang CK. Evaluation of an interferon-gamma release assay, T-SPOT.TB, in a population with a low prevalence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(11):1416-21.
- (19) Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, Aina A, Tapia J, Weinfurter P, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:15.

- (20) Marques CDL, Duarte ALBP, De Lorena VMB, Souza JR, Souza WV, De Miranda Gomes Y, et al. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009; 30(1):57-62.
- (21) Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(6):618-27.
- (22) Grimes CZ, Hwang LY, Williams ML, Austin CM, Graviss EA. Tuberculosis infection in drug users: interferon-gamma release assay performance. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(11):1183-9.
- (23) Aabye MG, Ravn P, PrayGod G, Jeremiah K, Mugomela A, Jepsen M, et al. The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* 2009; 4(1):e4220.
- (24) Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(7):954-62.
- (25) Veldsman C, Kock MM, Rossouw T, Nieuwoudt M, Maeurer M, Hoosen AA, et al. QuantiFERON-TB GOLD ELISA assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in blood specimens of HIV-positive patients in a high-burden country. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 57(3):269-73.
- (26) Brodie D, Lederer DJ, Gallardo JS, Trivedi S, Burzynski JN, Schluger NW. Use of an Interferon-gamma Release Assay To Diagnose Latent Tuberculosis Infection in Foreign- Born Patients. *Chest.* 2008; 133(4):869-74.
- (27) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis-a meta-analysis. *Chest.* 2010; 137(4): 952-68.
- (28) Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martínez-Alier N, et al. Interferon- gamma release assays do not identify more children with active TB than TST. *Eur Respir J.* 2009; 33(6):1374-82.
- (29) Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using

enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol.* 2007; 150(2):238-44.

- (30) Park SY, Jeon K, Um SW, Kwon OJ, Kang ES, Koh WJ. Clinical utility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41(11-12):818-22.
- (31) Winqvist N, Bjorkman P, Noren A, Miorner H. Use of a T cell interferon gamma release assay in the investigation for suspected active tuberculosis in a low prevalence area. *BMC Infect Dis.* 2009;9:105.
- (32) Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2007; 30(2):321-32.
- (33) Redmond S, Taylor M, West P. Cost-effectiveness of TB Testing. York: York Health Economics Consortium. The University of York; 2005.
- (34) Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest.* 2007; 131(5):1424-34.
- (35) Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, Wong E, Fallstad R, Kawamura LM. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis.* 2006; 6:47.
- (36) de Perio MA, Tsevat J, Roselle GA, Kralovic SM, Eckman MH. Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. *Arch Intern Med.* 2009; 169(2):179-87.
- (37) Fox BD, Kramer MR, Mor Z, Preiss R, Rusanov V, Fuks L, et al. The QuantiFERON-TB-GOLD assay for tuberculosis screening in health-care workers: A cost-comparison analysis. *Lung.* 2009; 187(6):413-9.
- (38) Sbu Alert-Early Assessment of new Health Technologies. Therapeutic Hypothermia after Resuscitation from Cardiac Arrest. 2008 [citado 1 sep 2009]. Disponible en: [http://www.sbu.es.se/upload/Publikationer/Content0/3/Therapeutic\\_Hypothermia\\_Resuscitation\\_Cardiac\\_Arrest\\_200602.pdf](http://www.sbu.es.se/upload/Publikationer/Content0/3/Therapeutic_Hypothermia_Resuscitation_Cardiac_Arrest_200602.pdf)



# Anexo 1. Resultados de estudios sobre la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la infección tuberculosa

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Kariminia y cols. (2009) (15) Irán	Estudio transversal. 186 sujetos (156 sujetos de bajo riesgo de TB y 20 sujetos de alto riesgo de TB).	Edad (media): 27,6±8,6 años en el grupo de bajo riesgo y 35,1±10,4 en el de alto riesgo. El 83,9% fueron hombres. Todos los sujetos vacunados a su nacimiento. Grupo de alto riesgo de TB: contacto con casos de TB ni episodios previos de TB. Grupo de alto riesgo: contacto con casos de TB o episodios previos de TB.	QFT-GIT/prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	La PT fue medida a las 72 horas. Se consideró positivo si la induración era $\geq 10$ mm. El QFT-GIT fue positivo si el nivel de INF- $\gamma$ en la muestra – el del control negativo es $\geq 0,35$ U/ml. Los resultados para ambos test están disponibles para 176 sujetos (156 de bajo riesgo y 20 de alto riesgo).	En 86 sujetos ambos test fueron -. En 5 sujetos el QFT-GIT fue + y la PT -. En 76 sujetos se observó PT+ y QFT-GIT-. *S: 10,6%, E: 94%, VPP: 64% y VPN: 53%. Grupo de bajo riesgo: 48,7% (76/156) presentaron un resultado - en ambos test y + en el 3,8% (6/156). Encontraron PT+ y QFT-GIT- en 69 sujetos y PT- y QFT-GIT+ en 5. *S: 8%, E: 94%, VPP: 54% y VPN: 52%. Grupo de alto riesgo: 15% (3/20) mostró resultado + en ambos test y el 50% (10/20) mostró - en ambos. En 7 sujetos se observó PT+ y QFT-GIT-. *S: 30%, E: 100%, VPP: 100% y VPN: 59%.
Zhao y cols. (2009) (16) EUA	Estudio transversal 40 sanitarios (personal de laboratorio, enfermeras y médicos).	No se mostró tabla descriptiva de la población objeto de estudio. Criterios de exclusión: <18 años, reciente exposición a M. tuberculosis e inmunocomprometidos.	QFT-GIT/prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	Los resultados de la PT se obtuvieron de la historia clínica (20 sujetos con PT positivo y 20 sujetos con PT negativo). El QFT-GIT se consideró positivo cuando el nivel de INF- $\gamma$ en la muestra-control negativo es $\geq 0,35$ U/ml y >25% del nivel del control negativo. El personal que realiza el QFT-GIT es ciego para el resultado de la PT.	En 10 sujetos se observó un resultado positivo para ambos test, mientras que en 20 sujetos fueron ambos negativos. Se encontró una PT positiva y QFT-GIT negativo en 10 sujetos. No se encontró ningún caso con PT negativa y QFT-GIT positivo. *S: 50%, E: 100%, VPP: 100% y VPN: 67%.

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Saracino y cols. (2009) Italia (17)	Estudio transversal. 279 inmigrantes recientes (<2 meses).	Edad: 27,1 ±6,2 años. 96% hombres. El 70,4% procede de regiones con prevalencia de 201-300 casos/100 000. El 19,4% procede de regiones con prevalencia >301 casos/100 000. Ningún sujeto presentó TB previas, contacto reciente con casos con TB o PT+ previa.	QFT-GIT/prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	La lectura de PT se realizó a las 72 horas y se consideró positivo cuando la induración es $\geq 10$ mm. El QFT-GIT se consideró positivo cuando el nivel de INF- $\gamma$ en la muestra-control negativo es $\geq 0,35$ UI/ml. Los sujetos con alguno o ambos test positivos fueron seleccionados para realizar radiografía de tórax y cultivo de esputo.	La PT fue positiva para 72 sujetos. 19 sujetos presentaron una induración >15 mm. En 60 sujetos la induración: 5-10 mm. El QFT-GIT fue positivo en 107 muestras. En 49 sujetos ambos test fueron positivos y en 149 ambos negativos. El QFT-GIT fue + y la PT- en 58 muestras; el QFT-GIT fue negativo y la PT + en 23 muestras. *S: 68%, E: 72%, VPP: 46% y VPN: 87%.
Blenek y cols. (2009) EUA (18)	Estudio transversal. 414 sujetos (personal militar). De los 414 sujetos, 354 fueron de bajo riesgo de ITL.	Edad: 18-41 años. 83% de hombres. 88,7% de EEUU y el 96,7% no vacunados con BCG. Se excluyeron: contacto con caso de TB activa, estancias >3 meses en regiones con tasas de TB > 50 casos/100.000 habitantes, trabajo en medios con alto riesgo de TB, PT+.	T-SPOT/prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	La lectura de la PT se realizó a las 48-72 h. Se consideró positivo cuando la induración fue $\geq 10$ mm. El tiempo transcurrido desde la realización de la PT y la extracción de sangre para el T-SPOT fue de 7 ±6,4 meses. T-SPOT: $\geq 8$ células formadoras de colonias (CFC) más que el control negativo. T-SPOT: $\leq 4$ células más que el control. T-SPOT indeterminado: 5-7 células más que el control.	Sólo se obtuvieron resultados para la PT y el T-SPOT en 278 muestras. De estas, 275 mostraron un resultado - para PT y T-SPOT. No se encontraron resultados + para ambos test. De los 414 sujetos incluidos, 60 fueron de riesgo intermedio de ITL, pero sólo se obtuvieron resultados para ambos test en 48 muestras. En este grupo 2 sujetos mostraron un resultado + en ambos test, 43 ambos - y 3 presentaron un T-SPOT + y PT -. *Alto riesgo: S: no hay datos, E: 99%, VPP: no hay datos y VPN: 100%. *Riesgo intermedio: S: 100%, E: 93%, VPP: 40% y VPN: 100%.

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Talati y cols. (2009) EUA (19)	Estudio transversal. 336 sujetos VIH positivo.	Edad media: 42 años (22-79 años). 65% hombres. Recuento medio de células OD4: 334 células/ $\mu$ l (0-1.380 células/ $\mu$ l). Carga viral media: 400 copias/ml (<50->750.000 copias/ml). Duración media de infección VIH: 8 años (0-26 años). 69% tratados con antirretrovirales durante el estudio.	T-SPOT y QFT-GIT/ prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	T-SPOT+: recuento - control negativo $\geq 6$ CFC, recuento $>2 \times$ control negativo. QFT-GIT+: niveles de INF- $\gamma$ de la muestra menos los del control negativo fueron $\geq 0,35$ U/ml y $>25\%$ del nivel INF- $\gamma$ del control negativo. QFT-GIT-: no se cumple el criterio anterior. La lectura de la PT fue realizada a las 48-72 h. por un lector entrenado. PT +: induración $>5$ mm.	Se obtuvieron resultados de la PT en 278 sujetos. El 2,5% de estos (7 sujetos) presentaron un resultado + (58 muestras no fueron leídas). El 2,7% (9 de 336 sujetos) presentaron un QFT-GIT+, 321 fueron - y 6 mostraron un resultado indeterminado. Para el T-SPOT se observaron 14 resultados +, 275 - y 47 indeterminados. No se encontraron diferencias significativas en el recuento de células OD4 en sujetos con resultado +/- para el PT e IGRAs. *QFT-GIT: S: 29%, E: 97%, VPP: 22% y VPNI: 98%. *T-SPOT: S: 33%, E: 95%, VPP: 17% y VPNI: 98%.
Marques y cols. (2009) Brasil (20)	Estudio transversal. 96 sujetos (48 sujetos diagnosticados con artritis reumatoide y 48 sin artritis reumatoide atendidos en unidades de reumatología).	Edad: 49,71 años en el grupo con artritis reumatoide y 46,29 años en el grupo de comparación. La mayoría de los sujetos a estudio son mujeres (89,6 % en grupo artritis reumatoide y 72,9 % en grupo de comparación). En más del 90% de los sujetos estudiados no existen episodios previos de TB ni contacto con sujetos con TB. Todos los sujetos estudiados recibieron la vacuna de BCG (confirmado por la presencia de cicatriz).	T-SPOT:TB /prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	Las muestras de sangre para el IGRA fueron tomadas antes de la PT. La lectura de PT se realizó a las 72 horas por un solo observador. En pacientes con artritis reumatoide la induración $\geq 5$ mm se considera PT+. En los controles, la induración será $\geq 10$ mm. El T-SPOT +: control negativo: 0-5 células formadoras colonias; panel A o B- control negativo $\geq 6$ , control negativo $>5$ células; panel A o B $\geq 2 \times$ control negativo. Se realizó radiografía de tórax en ambos grupos.	Se determinó la eficacia del T-SPOT en 4 grupos: -Sujetos con resultados PT: S: 100%, E: 87%, VPP: 58 % y VPNI: 100% en artritis reumatoide; 23%, 83%, 44% y 65% en el grupo control. -Sujetos con PT+ y con hallazgos en la radiografía: 77,8%, 87,2%, 58,3% y 94,4% en el grupo con artritis reumatoide; 26%, 86%, 55% y 64% en el grupo control. -Sujetos con PT+ y con contacto domiciliario con TB: 100%, 90%, 66% y 100% en el grupo con artritis reumatoide; 22%, 83,3%, 44,4% y 64% en el grupo control. -Sujetos con PT+, con hallazgos en la radiografía y contacto domiciliario con TB: 80%, 89,5%, 66,7% y 94,4% en el grupo con artritis reumatoide; 25%, 85%, 55% y 61% en el grupo control.

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Brodie y cols. (2008) EUA (26)	Estudio de casos y controles. 96 sujetos (56 contactos próximos y 40 no contactos).	Edad: 33±17 en contactos próximos y 34±14 en no contactos. El 68% de los contactos próximos y el 75% de los no contactos estaban vacunados con el BCG. El 52% de los contactos próximos y el 65% de los no contactos fueron VIH negativo.	T-SPOT:TB / prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	Para la lectura de la PT se empleó el criterio de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Realizada por personal entrenado. La interpretación del T-SPOT fue realizada siguiendo las instrucciones de la casa comercial. Contactos próximos: permanecen ≥8 horas/semana junto a un caso de TB.	El T-SPOT:TB es más específico que la PT (75% frente al 23%). En sujetos vacunados la PT presenta una E del 3%, y en no vacunados la E es similar en ambos test. La S de la PT fue superior al T-SPOT (62% frente a 45%). El VPN fue superior en el T-SPOT:TB en comparación con PT (49% y 30%). En sujetos vacunados el VPN del T-SPOT: TB fue muy superior a la PT (50% frente a 6%). El VPP fue superior en el T-SPOT:TB (71% en comparación con la PT (53%).
Arend cols. (2007) Holanda (21)	Estudio transversal. 785 contactos (usuarios de un supermercado con un caso de TB).	No mostraron la tabla descriptiva de población objeto de estudio. Ninguno de los sujetos incluidos estaba vacunado con el BCG. 23 sujetos tratados con fármacos inmunosupresores durante el estudio.	QFT-GIT y T-SPOT: TB / prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	La realización de la PT fue anterior a la del QFT-GIT. La lectura de la PT fue realizada por dos lectores independientes a las 72±8 horas. El resultado final fue la media de ambas medidas. Si hay discrepancias entre las medidas >2 mm, se realiza una tercera lectura, que será el resultado final. No se indica el criterio diagnóstico empleado en los test (GRAs).	Si la induración es ≥5 mm, la S: 23,8% y la E: 99,8%, para el QFT-GIT; S: 36,7% y E: 95,1% para el T-SPOT:TB. Si fue ≥10 mm, S: 28,5 % y E: 98,7% para el QFT-GIT, y S: 40,6% y E: 92,3% para el T-SPOT:TB. Si fue ≥15 mm, S: 42,2% y E: 97,9% para el QFT-GIT y S: 51,3% y E: 89,7% para el T-SPOT:TB. En sujetos tratados con inmunosupresores, el 13% (3/23) presentó una induración ≥15 mm. En este grupo el 8,7% (2/23) mostraron un QFT-GIT+ y el 26,1% (6/23) un T-SPOT:TB+.

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Grimes y cols. (2007) (22) EUA	Estudio transversal. 119 sujetos consumidores de drogas.	Edad: 44% de 40-49 años, 31% de 50-59 años y 25% de 18-39 años. Sexo: 76% hombres. El 74% son afroamericanos. Ninguno de los sujetos fue vacunado con el BCG. El 7% de los sujetos incluidos fueron VIH+.	QFT-G y T-SPOT. TB /prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	La extracción de sangre para los IGRA y la PT fue realizada en el mismo momento. La lectura de la PT fue realizada a las 48-72 h por personal entrenado. La PT fue + si el diámetro de induración fue ≥6 mm en pacientes VIH+ y ≥10 mm en VIH-. El QFT-G fue + cuando INF-γ muestra-control negativo ≥0.35 UI/ml y ≥25% INF-γ control negativo. El T-SPOT fue + cuando el recuento de células formadoras de colonias fue ≥6.	Se obtuvieron resultados para la PT en 99 sujetos y en 119 para el QFT-G/T-SPOT. Los 3 resultados indeterminados para QFT-G se agruparon con los resultados negativos. El 33% (33/99) de los sujetos presentaron un resultado positivo para QFT-G, el 29% (29/99) para el T-SPOT y el 28% (28/99) para la PT. La S frente a la PT fue del 71% para el QFT- GIT y del 50% para el T-SPOT. La E fue similar para el QFT-GIT (67%) y el T-SPOT (79%).

\*La S, E, VPP y VPN fueron calculados a partir de los datos de los estudios

## Anexo 2. Resultados de estudios sobre la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Kampmann y cols. (2009) (28) Reino Unido	Estudio transversal. 209 niños: 91 con TB confirmada (definitiva/probable/posible) y 118 con sospecha de infección tuberculosa latente (vacunados/no vacunados).	Edad: 9,2 años (6-15 años). La media de edad fue menor en sujetos con IT (6,9 años [3 meses-16 años]). El 62% de los niños proceden de países africanos y asiáticos. El 56,4% de sujetos con sospecha de IT y el 43,5% de TB activa presentaron un contacto domiciliario con casos de TB. La mayoría de los niños estaban vacunados (68%).	QFT-GIT y T-SPOT/BAAR o baciloscopia, cultivo de esputo en el diagnóstico de enfermedad tuberculosa.	Realización e interpretación del T-SPOT según las indicaciones de la casa comercial. QFT-GIT+: INF- $\gamma$ muestra >0,35 UI/ml. Indeterminado: INF- $\gamma$ del control negativo >8 UI/ml o el INF- $\gamma$ del control positivo <0,5 UI/ml. La lectura de la PT se realizó a las 48-72 h. PT+: induración $\geq$ 6 mm en no vacunados y $\geq$ 15 mm en vacunados. TB activa definitiva: TB confirmada con cultivo, probable: síntomas/signos de TB activa, radiografía de tórax anormal, etc.; posible: síntomas/signos de TB activa, factores de riesgo para TB, etc.	Sujetos con TB confirmada Si la induración $\geq$ 10 mm, la S de la PT fue del 83%; y, si la induración $\geq$ 15 mm, la S de la PT fue del 87,5%. La S para el T-SPOT fue del 58% y del 80% para el QFT-GIT. Al agrupar los resultados de TB probable y definitiva se encontró una S para la PT del 60%, para el QFT-GIT del 64% y para el T-SPOT del 50%.
Aabye y cols. (2009) (23) Tanzania	Serie de casos. 161 sujetos con TB confirmada (93 VIH positivo y 63 VIH negativo).	Edad: 28 años (23-37) en VIH positivo y 36 años (29-42) en VIH negativo. En el grupo VIH positivo, el 68% fueron hombres y el 36% en el grupo VIH negativo. Recuento CD4 (mediana): 519 (317-778) células/ $\mu$ l en el subgrupo VIH+ y 272 (172-478) células/ $\mu$ l en el subgrupo VIH-.	QFT-GIT/ baciloscopia o BAAR y cultivo de esputo en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.	Realizaron BAAR y cultivo de esputo. Para el QFT-GIT se consideró positivo si los niveles de INF- $\gamma$ en la muestra >0,35 UI/ml, negativo cuando el nivel de INF- $\gamma$ <0,35 UI/ml e indeterminado si el INF- $\gamma$ control negativo $\geq$ 8 UI/ml o el INF- $\gamma$ control positivo $\leq$ 0,5 UI/ml.	La S del QFT-GIT fue del 86% (IC95%: 81-92%). Sujetos VIH+, S: 65%, IC95%: 53-76% (aumenta con el recuento de células CD4). Sujetos VIH-, S: 81%, IC95%: 73-89%. Si no se consideraron negativos los resultados indeterminados, la S en VIH+ fue del 83% (IC95%: 73-93%) y del 88% (IC95%: 79-94%) en VIH-.

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Aichelburg y cols. (2009) (24) Austria	Serie de casos. 830 sujetos VIH positivo.	Edad: 39 años (32-47). 70% hombres. Recuento células CD4: <350 células/ $\mu$ L: 40,5% de sujetos y >350 células/ $\mu$ L: 59,5% de sujetos. 59,6% con tratamiento antirretroviral. 3,5% TB previa al estudio. El 1% presentaron TB al inicio.	QFT-GIT/ pruebas radiológicas (radiografía de tórax/tomografía computarizada) y/o cultivo de esputo o PCR en el diagnóstico de TB.	Seguimiento medio: 19 meses. La lectura de la PT la realizaron a las 48-72 horas enfermeras entrenadas. PT+: induración $\geq$ 5 mm. El QFT-GIT+: INF- $\gamma$ muestra: control negativo $\geq$ 0,35 UI/ml y $\geq$ 25% del nivel de control negativo. En sujetos con QFT-GIT+ se realizó radiografía de tórax y/o tomografía computarizada. Además se realizaron cultivo de esputo y PCR.	La media de células CD4 fue menor en sujetos con QFT-GIT indeterminado frente a sujetos con resultado + y - respectivamente (188/ 402/400 células/ $\mu$ L). El QFT-GIT fue + en 44 sujetos, - en 739 e indeterminado en 47. Se obtuvieron resultados para la PT en 42/44 con QFT-GIT+. La PT fue + en 31 sujetos y - en 11. 11 sujetos presentaron TB (8 al inicio y 3 durante el seguimiento). El QFT-GIT fue + en 10 sujetos y - en 1, la S en el diagnóstico de TB fue 90,9% (IC95%: 62,3-98,4%).
Veldsman y cols. (2009) (25) Sudáfrica	Estudio transversal. 60 pacientes VIH positivo con sospecha clínica de tuberculosis.	No muestran tabla descriptiva de población. Se incluyeron sujetos VIH+, >18 años, con recuento de células CD4 <200/ $\mu$ l y no tratados con fármacos antituberculosos. Criterio de inclusión de pacientes: tos >2 semanas, dolor de pecho, pérdida de peso reciente, fiebre, etc.	QFT-G/cultivo de esputo en el diagnóstico de la tuberculosis.	El QFT-G+: INF- $\gamma$ muestra - control negativo >0,35 UI/ml y >25% nivel del control negativo. QFT-G: INF- $\gamma$ muestra <0,35 UI/ml y <25%. Resultado indeterminado: INF- $\gamma$ muestra $\leq$ 0,35 UI/ml y >8,0 UI/ml en el control negativo. En todos los sujetos se realizó BAAR y cultivo de esputo.	El 25% (15/60) de los casos de TB confirmados mediante cultivo mostraron un QFT-G -. El 18% (11/60) de QFT-G + son negativos para el cultivo. El QFT-G presentó una S: 59% y una E: 60% cuando se compara con los resultados del cultivo. Si resultados indeterminados para QFT-G se consideran negativos, la E (63%) apenas se modifica y se reduce la S (30%).

Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Park y cols. (2009) (30) Corea	Estudio transversal. 519 pacientes con sospecha clínica o radiológica de TB.	Edad media: 52,2±16,5 años. El 54% son hombres. Ningún paciente fue positivo para VIH. El 24% presentan riesgo de inmunosupresión (diabetes mellitus, fallo renal crónico, cáncer y tratamiento con inmunosupresores). TB activa fue diagnosticada en el 47% de los pacientes. El 11% presentó enfermedad pulmonar por NTM.	QFT-GIT/ pruebas radiológicas y/o microbiológicas en el diagnóstico de la tuberculosis.	La presencia de TB fue definida como identificación de M. tuberculosis en esputo y/o alteraciones en radiografía de tórax y/o tomografía computerizada. La lectura de PT se realizó a las 48-72 horas. Se consideró PT positivo si induración $\geq$ 10 mm. El QFT-GIT fue positivo si $\geq$ 0,35 UI/ml.	La E del QFT-GIT (62%, IC95%: 44-67%) fue similar a la PT (54%, IC95%: 47-60%). QFT-GIT presentó una S: 84% (IC95%: 78-88%) superior a la PT, S: 74% (IC95%: 67-79%) El VPP del QFT-GIT (60%, IC95%: 54-66%) fue similar a PT 58%, IC95%: 52-64%); VPN fue superior (79%, IC95%: 71-85% y 70%, IC95%: 63-76% respectivamente). En sujetos con NTM, un 36% presentó una PT+ y un 49% un QFT-GIT+.
Winqvist y cols. (2009) (31) Suecia	Estudio casos y controles. 239 sujetos (141 sujetos con sospecha de TB y 98 inmigrantes recientes procedentes de zonas de incidencia de TB media/alta; controles sanos/asintomáticos).	A 70/141 sujetos se les diagnosticó TB y a 71 sujetos, otras patologías respiratorias. Edad media: 38 años en grupo de TB, 58 años en grupo de no TB y 32 años en controles. En grupo TB, el 57% fueron mujeres, 49% grupo de no TB y 35,7% en controles. El 100% de controles proceden de regiones de incidencia $\geq$ 20 casos/100 000 hab., el 74% grupo de TB y el 32% grupo de no TB.	QFT-G/pruebas microbiológicas y/o radiológicas en el diagnóstico de tuberculosis.	Caso de TB: sintoma/signos compatibles con TB y confirmado por cultivo, baciloscopia (BAAR) o PCR, o sospecha clínica de TB apoyada por hallazgos radiológicos/histopatológicos y respuesta a antituberculosos. La PT fue medida después de 72 h. El punto de corte se fijó $\geq$ 10 mm. QFT-G fue + cuando el nivel de INF- $\gamma$ $\geq$ 0,35 UI/ml. Resultado indeterminado: nivel INF- $\gamma$ en la muestra – control negativo <0.5 UI/ml.	Sujetos con sospecha de TB (141): S: 63%, E: 75,8%, VPP: 71,9% y VPN: 67,6%. Sujetos con sospecha de TB pulmonar (104): S: 52,4%, E: 75%, VPP: 61% y VPN: 67,7%. Sujetos con sospecha de TB extrapulmonar, la S: 82,6%, E: 80%, VPP: 90,5% y VPN: 66,7%. Sujetos de regiones con alta prevalencia de TB (150 sujetos: 52 grupo de TB y 98 controles); encontraron una S: 67% y una E: 89,6% para el QFT-G, y S: 91% y E: 54% para la PT. El QFT-G mostró un VPP: 76,7% y un VPN: 84%, y en la PT fue del 44% y 93,9%, respectivamente.



Autor/año. Procedencia	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	IGRA evaluado/ prueba de comparación	Método de realización de la prueba	Resultados
Clark y cols. (2007) (29) Reino Unido	Serie de casos. 201 sujetos VIH-1 positivo (154 sujetos sintomáticos para TB y 47 asintomáticos).	La edad media: 40 años (33-46). El 59% fueron hombres. Recuento de células CD4 medio: 213 células/ µL (Rt: 77-367). El 59% de sujetos recibieron antiretrovirales. Sujetos sintomáticos: presentan síntomas/signos y hallazgos en rayos X. Sujetos asintomáticos (factores de riesgo para TB): residir en área endémica de TB, contacto con TB, etc.	T-SPOT, TB/pruebas microbiológicas y/o radiológicas en el diagnóstico de la tuberculosis activa/probable.	Se realizó un seguimiento de 24 meses. Se consideró TB activa: test AFB o cultivo de M. tuberculosis positivo. Se consideró TB probable: datos clínicos/radiológicos compatibles con TB o cuando existe mejoría radiológica en pacientes tratados con tratamiento antituberculoso. La PT +: >5 mm. Emplearon instrucciones del laboratorio para determinar el resultado T-SPOT.	La S del T-SPOT: TB para sujetos con TB activa/probable (30 sujetos) fue del 90,3%. En sujetos con un recuento de células CD4 <300 células/µL (22) la S: 95,4%, en sujetos con un recuento de células T CD4 < 200 células/µL (14) fue del 92,9% y en sujetos con recuento de células T CD4 <100 células/µL fue del 87,5%. La E (30 sujetos) fue del 100% independiente del recuento de células CD4. El VPN del T-SPOT fue del 98,2% (no se indica el tamaño muestral).

## Anexo 3. Resultados de estudios sobre coste-efectividad sobre los IGRAs

Autor/año Procedencia	Características de población	IGRA evaluado/diseño del estudio	Resultados
De Perfo y cols. (2009) (36)EUA	<p>Evaluaron a 37.000-43.000 nuevos trabajadores sanitarios (médicos, dentistas, enfermeras, etc.). Edad (estimada): 35 años. No se indica tamaño y características de la cohorte de vacunados y cohorte de no vacunados.</p>	<p>Se elaboró un análisis de coste-efectividad del QFT-G, QFT-GIT y la PT (prueba de la tuberculina) para el diagnóstico de la infección tuberculosa en personal sanitario de reciente incorporación. Los datos de costes se obtuvieron de hospitales, despachos enfermería, tratamientos domiciliarios, de reembolsos de Medicare y literatura publicada. Los costes incluyen costes directos y costes asociados a bajas laborales.</p>	<p>Los costes se han calculado para la realización del test en 20 personas. En sujetos no vacunados, los costes asociados a la PT (256,82 \$) fue mayor que en QFT-G (241,73 \$) y QFT-GIT (240,57 \$). En sujetos vacunados, la PT también es la estrategia más costosa (263,66 \$ para la PT, 166,39 \$ para el QFT-G y 162,47 \$ para el QFT-GIT). La razón coste-efectividad incremental (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) del QFT-G comparado con el QFT-GIT fue de 14,092 \$/años de vida ajustados por calidad (QALY, quality-adjusted life-year) para no vacunados. El ICER en vacunados fue de 103,047 dólares/QALY.</p>
Fox y cols. (2009) (37) Israel	<p>Evaluaron 100 sujetos (personal sanitario). Edad: 31±10 años. Sexo: 31 hombres y 69 mujeres. Vacunación BCG: 37 sujetos fueron vacunados, 48 no lo fueron y 15 lo desconocen. Contacto con pacientes: directo en 66 sujetos y 34 no presentaron contacto. Lugar de trabajo: hospital, comunidad y otros</p>	<p>Se realizó un análisis de costes para el cribado de TB en personal sanitario empleando el QFT-GIT en comparación con la PT mediante tres modelos: Modelo 1: empleo de la PT. Modelo 2: empleo del QFT-GIT. Modelo 3: se realiza el QFT-GIT para confirmar PT+ (criterio de NICE). La lectura de la PT se realizó a la 48-72 h. PT+: ≥10 mm. El QFT-GIT+: INF-y muestra-control negativo ≥0,35 U/ml.</p>	<p>El coste de la PT fue de 8 euros frente a los 36 euros del QFT-GIT. El coste de la visita médica y radiografía de tórax se sitúa entorno a 24 euros. El coste del tratamiento de la ITL fue de 306 euros/sujeto. Assumiendo un 50% de adherencia al tratamiento, el modelo de NICE fue el menos costoso (4,155 euros/100 sujetos), seguido del que emplea solo QFT-GIT (7,280 euros/100 sujetos) y el que emplea PT solo (8,217 euros/100 sujetos). El modelo que emplea sólo el QFT-GIT requiere menor número de visitas (121) frente al modelo que emplea sólo la PT (344).</p>

Autor/año Procedencia	Características de población	IGRA evaluado/diseño del estudio	Resultados
<p>Diel y cols. (2007) (32) Alemania</p>	<p>Evaluaron a 267 contactos próximos, aunque los resultados obtenidos en estos fueron extrapolados a 1000 sujetos. Para el análisis de coste-efectividad fueron divididos en dos cohortes: una cohorte incluye menores de 20 años y otra, mayores de 40 años.</p>	<p>Se realizó un análisis de coste-efectividad del T-SPOT.TB para el cribado de contactos para la IT empleando 5 estrategias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-PT con punto de corte <math>\geq 10</math> mm</li> <li>-PT con punto de corte <math>\geq 5</math> mm</li> <li>-PT con punto de corte <math>\geq 15</math> mm</li> <li>-T-SPOT.TB</li> <li>-PT con punto de corte <math>\geq 10</math> mm seguido de T-SPOT.TB cuando PT+.</li> </ul>	<p>El coste por 1000 contactos fue menor con T-SPOT.TB (441 310 euros) y la combinación de ambos test (421 742 euros) frente a PT (665 873-812 134 euros). El coste por caso de TB evitado fue menor con T-SPOT.TB o ambos test combinados (28 289 y 28 886 euros, respectivamente) frente a PT (35 589-64 455 euros).</p> <p>El número necesario por tratar para prevenir un caso de TB fue menor con T-SPOT.TB y ambos test combinados (18 [11-43]). Al emplear la PT, el número necesario por tratar osciló de 26 a 63. La estrategia con T-SPOT.TB costó 11 621 euros por año de vida ganado. En &gt;40 años, el T-SPOT.TB fue más coste-efectivo (23 692).</p>
<p>Diel y cols. (2007) (34) Alemania</p>	<p>Evaluaron a 309 contactos (sujetos inmunodeprimidos). Edad media: <math>28,5 \pm 10,5</math> años. El 48,2% fueron hombres. Los resultados se extrapolaron a 1000 sujetos.</p>	<p>Se realizó un análisis de coste-efectividad del QFT-G en el diagnóstico de la infección tuberculosa comparando 4 estrategias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-QFT-G</li> <li>-PT (prueba de la tuberculina) con punto de corte <math>\geq 5</math> mm</li> <li>-PT con punto de corte <math>\geq 10</math> mm</li> <li>-PT con punto de corte <math>\geq 5</math> mm seguido de QFT-G en sujetos con PT positiva.</li> </ul>	<p>El coste total por 1000 contactos tratados fue menor con QFT-G sólo (227 014 \$) y ambos test combinados (222 869 \$).</p> <p>Los costes anuales por tratamiento fueron mayores con PT <math>\geq 5</math> mm (1563 \$). El resto de estrategias presentaron un ahorro respecto de esta. El mayor ahorro se consigue al emplear QFT-G solo. El número necesario para prevenir un caso de TB fue de 22 (16-33) sujetos con QFT-G solo o ambos test. Fue superior con PT tanto con un punto de corte de 5 mm (96 [55-373] sujetos) como con 10 mm (40 [27-77] sujetos).</p>

Autor/año Procedencia	Características de población	IGRA evaluado/diseño del estudio	Resultados
Dewan y cols. (2006) (35) EUA  Redmond y cols. (2005) (33) Reino Unido	Se evaluaron 3918 sujetos con distintos factores de riesgo para la ITL (infección por VIH, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor, UDVP e inmigrantes). La edad media fue de 43,3 años (2-100). Un 1,9% fueron <18 años.  Evaluaron a 1000 contactos.	Los pacientes seleccionados fueron sometidos al QFT-TB como test de rutina para la IT. Se determinó el coste total del QFT-TB y los costes fraccionados (tiempo empleado por personal, transporte de muestras, kits comerciales, consumibles, personal, etc.).  Se realizó un análisis de coste-efectividad sobre el T-SPOT.TB en el diagnóstico de la infección tuberculosa. Se comparó el coste de realizar el cribado de la TB (contactos) empleando el T-SPOT.TB frente a la PT y no realizar cribado. Los datos de costes fueron obtenidos de fuentes nacionales o de la literatura.	Los autores evaluaron que el coste de la realización del test por persona fue de 33,67\$. El mayor gasto corresponde al laboratorio (83%, 27,91\$). Los kits comerciales suponen el 49% (16,50\$) del coste total de la prueba.  El coste por persona/año fue mayor cuando los sujetos no se incluyeron en un programa de cribado (80,02 €) frente a emplear la PT (60,27 €) o el T-SPOT.TB (59,90 €). La disutilidad (pérdida de calidad de vida debido a la TB) fue menor cuando los sujetos eran cribados empleando la PT (-0,085 QALY, quality-adjusted life year, años de vida ajustados por calidad, AVAC) o el T-SPOT.TB (-0,080 QALY) frente a no ser cribados (-0,158 QALYs). El ICER incremental (cost-effectiveness ratio) o incremento de costes dividido entre el incremento de efectividad (disutilidad) es menor empleando el T-SPOT.TB frente a la PT o no realizar cribado. El empleo del T-SPOT.TB es la estrategia menos costosa y la que reduce más la disutilidad.



