

Prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa en adolescentes de 12 a 16 años de la ciudad de Valencia.  
Utilidad de los nuevos métodos de inmunodiagnóstico *in vitro*.

Irene  
Mialdea  
López

2015



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

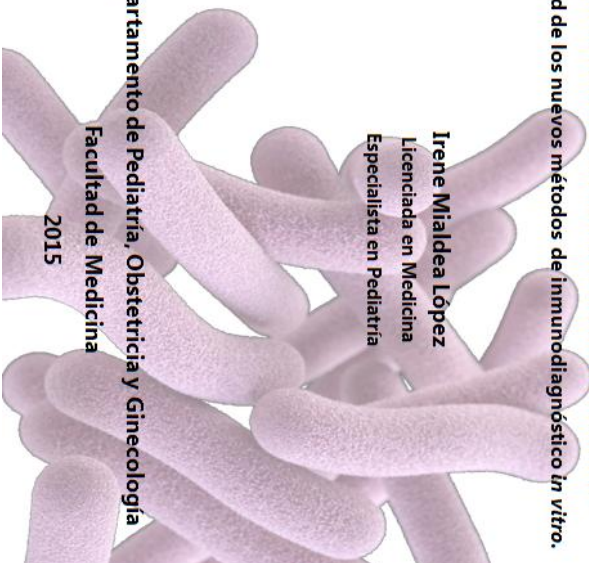
Prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa en adolescentes de 12 a 16 años de la ciudad de Valencia.

Utilidad de los nuevos métodos de inmunodiagnóstico *in vitro*.

Irene Mialdea López  
Licenciada en Medicina  
Especialista en Pediatría

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina

2015







VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Facultat de Medicina

**TESIS DOCTORAL**

**PREVALENCIA Y RIESGO ANUAL DE INFECCIÓN TUBERCULOSA EN  
ADOLESCENTES DE 12 A 16 AÑOS DE LA CIUDAD DE VALENCIA.  
UTILIDAD DE LOS NUEVOS MÉTODOS DE INMUNODIAGNÓSTICO *IN VITRO*.**

**IRENE MIALDEA LÓPEZ**

Licenciada en Medicina

Especialista en Pediatría y sus áreas específicas

2015

Programa de doctorado: 290 E - PEDIATRÍA Y SUS ESPECIALIDADES





VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Facultat de Medicina

**TESIS DOCTORAL**

**Prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa en adolescentes  
de 12 a 16 años de la ciudad de Valencia.**

**Utilidad de los nuevos métodos de inmunodiagnóstico *in vitro*.**

Presentada por:

**IRENE MIALDEA LÓPEZ**

Licenciada en Medicina

Especialista en Pediatría y sus áreas específicas

Dirigida por:

Prof<sup>a</sup>. Dra. D<sup>a</sup>. AMPARO ESCRIBANO MONTANER

Dr. D. JOSÉ ANTONIO DOMÍNGUEZ BENÍTEZ





VNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia  
Facultat de Medicina

D<sup>a</sup>. Amparo Escribano Montaner, Profesora titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia,

y

D. José Antonio Domínguez Benítez, Profesor asociado del Departamento de Genética y Microbiología de la Facultad de Biociencias de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICAMOS que:

D<sup>a</sup>. Irene Mialdea López, Licenciada en Medicina, con título de Médico Especialista en Pediatría y sus áreas específicas, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo que, con título "Prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa en adolescentes de 12 a 16 años de la ciudad de Valencia. Utilidad de los nuevos métodos de inmunodiagnóstico *in vitro*.", presenta para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

En Valencia a 16 de mayo de 2015.

D<sup>a</sup>. Amparo Escribano Montaner

D. José A. Domínguez Benítez





A mis padres y mi hermano.

A Manu, mi marido.

Y especialmente a mi hija Eva, mi gran recompensa.



## AGRADECIMIENTOS

A mi tutora y directora de tesis, Amparo; por enseñarme, animarme, y confiar tanto en mí, desde el primer día de residencia. A mi otro director, José; por su inestimable ayuda en esta aventura, y sus simpáticas correcciones. A ambos, por su gran experiencia, su eterna paciencia, comprensión, y por darme tantas oportunidades.

A Empar Giner, siempre dispuesta a ayudarme con gran rapidez y eficacia; sin ella, todo esto habría sido imposible. También, al resto del equipo de Epidemiología del Centro de Salud Pública con quienes tuve la suerte de trabajar.

A Nuria, por pasarme el testigo de este gran proyecto, trazarme el camino, y por sus buenos consejos.

A Carme Salazar por su disponibilidad y alegría en aquellas tardes repletas de adolescentes a los que extraer sangre. A Irene Latorre, por su necesaria participación en el trabajo de laboratorio.

A Ximo Donat y Rafa Fernández, por permitirme “escaparme” a los colegios, y por mostrarme la cara amable de la subespecialidad más dura de la pediatría.

A mis padres, los mejores que me pudieron tocar. A M<sup>a</sup> Luz, mi segunda madre. A Manu, el hombre de mi vida, y el mejor padre para mis hijos. A mi niña Eva, que imaginaba como premio al finalizar esta tesis, pero no pude esperar, y que se movía dentro de mí animándome a terminar de escribirla.

A mis amigas Natalia, María, Leti, Mariel y Almudena, que siempre han estado ahí. A Kontxín y Alberto, por preguntarme tantas veces “¿Cómo llevas la tesis?” (sobre todo ella), y ser un ejemplo a seguir. A Tripi, por hacerme compañía desde su alfombra en la buhardilla.

A los chavales que participaron en el estudio, los verdaderos protagonistas.

A todos, GRACIAS.



# ÍNDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS</b> .....	1
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	3
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>1. Aspectos históricos de la tuberculosis</b> .....	11
<b>2. Epidemiología de la tuberculosis</b> .....	17
2.1. Estado actual.....	17
2.1.1. La tuberculosis en el mundo.....	19
2.1.2. La tuberculosis en Europa.....	23
2.1.3. La tuberculosis en España.....	28
2.1.4. La tuberculosis en la Comunidad Valenciana.....	32
2.1.5. La tuberculosis en la infancia.....	37
2.2. Factores que modifican la epidemiología de la tuberculosis.....	40
2.2.1. VIH - SIDA.....	40
2.2.2. Inmigración.....	43
2.2.3. Tuberculosis multirresistente.....	45
2.3. Riesgo anual de infección tuberculosa.....	48
<b>3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Aspectos biológicos</b> .....	51
<b>4. Historia natural de la tuberculosis</b> .....	53
4.1. La tuberculosis en la edad pediátrica.....	56
<b>5. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica</b> .....	59
5.1. Diagnóstico basado en la epidemiología.....	59
5.2. Diagnóstico basado en la clínica.....	59
5.3. Diagnóstico inmunológico “in vivo”: prueba de tuberculina.....	60
5.3.1. Interpretación de la PT.....	63
5.3.2. Limitaciones de la PT.....	64
5.3.3. Indicaciones de la PT en niños y adolescentes.....	66
5.4. Diagnóstico mediante pruebas de imagen.....	67
5.5. Diagnóstico microbiológico.....	71

5.6. Nuevos métodos inmunodiagnósticos <i>in vitro</i> basados en IFN- $\gamma$ .....	74
5.6.1. Fundamento y técnicas.....	74
5.6.2. Ventajas e inconvenientes de los IGRAs respecto a la prueba de tuberculosis.....	77
5.6.3. Papel de los IGRAs en el diagnóstico de infección tuberculosa latente y enfermedad tuberculosa, en adultos y niños.....	78
5.6.4. Recomendaciones de uso.....	80
<b>6. Medidas de control y prevención de la tuberculosis.....</b>	<b>85</b>
6.1. Tratamiento de la tuberculosis en edad pediátrica.....	85
6.1.1. Tratamiento de la exposición en el niño.....	85
6.1.2. Tratamiento de la infección tuberculosa latente en el niño.....	87
6.1.3. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa en el niño.....	89
6.2. Vacunación antituberculosa.....	95
6.3. Estudio de contactos.....	98
6.4. Consideraciones epidemiológicas de la tuberculosis infantil.....	99
<b>7. Micobacterias no tuberculosas o ambientales.....</b>	<b>101</b>
7.1. Características microbiológicas.....	101
7.2. Situación en España y en Europa.....	102
7.3. Manifestaciones clínicas.....	103
7.4. Diagnóstico.....	104
7.4.1. Técnicas inmunodiagnósticas <i>in vitro</i> .....	105
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>107</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>111</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>115</b>
<b>1. Diseño del estudio.....</b>	<b>117</b>
1.1. Tipo de diseño.....	117
1.2. Lugares de ejecución.....	117
1.3. Recursos humanos.....	118
1.4. Presupuesto y financiación.....	118
<b>2. Metodología.....</b>	<b>120</b>
2.1. Documentación e información previa.....	120
2.2. Centros docentes seleccionados.....	120
2.3. Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.....	121
2.4. Cuestionario de autocumplimentación.....	122

2.5. Prueba de tuberculina.....	123
2.5.1. Preparación de material.....	123
2.5.2. Realización en los colegios.....	123
2.5.3. Lectura e interpretación.....	124
2.6. Valoración clínico-radiológica y tratamiento.....	125
2.7. Realización de QuantiFERON Gold In Tube®.....	128
2.7.1. Selección de alumnos.....	128
2.7.2. Extracción y procesamiento de las muestras.....	128
2.7.3. Interpretación de los resultados.....	129
2.8. Realización de T-SPOT.TB® y estimulación de células T con sensitinas de <i>M. avium</i> .....	131
2.8.1. Selección de alumnos.....	131
2.8.2. Extracción y procesamiento de las muestras.....	131
2.8.3. Interpretación de los resultados.....	133
2.9. Estudio de contactos.....	135
2.10. Análisis estadístico.....	135
2.10.1. Cálculo del tamaño muestral.....	135
2.10.2. Soporte informático.....	136
2.10.3. Análisis descriptivo.....	137
2.10.4. Asociación entre variables.....	137
2.11. Cálculo de los indicadores epidemiológicos.....	138
2.11.1. Prevalencia de infección tuberculosa.....	138
2.11.2. Prevalencia de enfermedad tuberculosa.....	138
2.11.3. Cálculo del riesgo anual de infección (método indirecto).....	138
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>141</b>
<b>1. Descripción de la población a estudio.....</b>	<b>143</b>
<b>2. Características de los participantes en el estudio.....</b>	<b>145</b>
2.1. Tipo de centro, origen, género y edad.....	145
2.2. Estado vacunal, antecedente de realización de una prueba de tuberculina, contacto con enfermos de tuberculosis, quimioprofilaxis, y otros antecedentes médicos.....	148
<b>3. Características de los padres o responsables familiares.....</b>	<b>150</b>
3.1. Edad y origen.....	150
3.2. Situación laboral.....	151
3.3. Nivel de estudios.....	152
3.4. Convivientes en el hogar.....	154

<b>4. Interpretación de la prueba de tuberculina.....</b>	<b>156</b>
<b>5. Diagnóstico tras la valoración neumológica.....</b>	<b>158</b>
<b>6. Estudio de contactos.....</b>	<b>160</b>
<b>7. Indicadores epidemiológicos.....</b>	<b>161</b>
7.1. Infección tuberculosa.....	161
7.2. Riesgo anual de infección tuberculosa.....	161
<b>8. Asociación entre las variables sociodemográficas</b>	
8.1. Análisis bivariante.....	162
8.1.1. Régimen de financiación del centro escolar, género, y origen del alumno.....	162
8.1.2. Antecedentes relacionados con la tuberculosis.....	163
8.1.3. Situación social de la familia.....	165
8.2. Análisis multivariante.....	167
<b>9. Resultados de las técnicas inmunodiagnósticas.....</b>	<b>169</b>
9.1. Resultados de QuantiFERON® GOLD In Tube.....	169
9.1.1. QuantiFERON® GOLD In Tube, diagnóstico clínico y estado vacunal...	171
9.1.2. Prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa según QuantiFERON® GOLD In Tube.....	173
9.2. Resultados de T-SPOT.TB®.....	174
9.3. Resultados de la estimulación de células T con sensitinas de M. avium.....	175
<b>10. Resultados obtenidos al cambiar el punto de corte de la prueba de tuberculina.....</b>	<b>177</b>
10.1. Indicadores epidemiológicos.....	177
10.1.1. Prevalencia de infección tuberculosa.....	177
10.1.2. Riesgo anual de infección tuberculosa.....	178
10.2. Análisis bivariante.....	178
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>183</b>
1. Elección del dintel de positividad de la prueba de tuberculina.....	185
2. Prevalencia de IT y RAI indirecto.....	188
3. Prevalencia de enfermedad tuberculosa.....	195
4. Análisis bivariante. Factores que muestran incremento de riesgo de infección tuberculosa.....	196
5. Utilidad de los programas de cribado de infección tuberculosa en adolescentes....	199



6. Utilidad de QuantiFERON Gold In Tube® en la detección de infección tuberculosa en el cribado de población adolescente.....	200
7. Utilidad de T-SPOT.TB® en la detección de infección tuberculosa en el cribado de población adolescente.....	203
8. Utilidad de las sensitinas de <i>M. avium</i> en los casos de resultados discordantes entre la prueba de la tuberculina y los IGRAs.....	205
9. Limitaciones del estudio.....	207
<b>CONCLUSIONES</b> .....	211
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	215
<b>ANEXOS</b> .....	237
Anexo 1. Informe del comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.....	239
Anexo 2. Relación de centros docentes seleccionados.....	240
Anexo 3. Carta a los directores de los centros docentes.....	241
Anexo 4. Carta informativa a los padres.....	245
Anexo 5. Cuestionario de autocumplimentación y consentimiento informado.....	249
Anexo 6. Carta de resultado negativo en la prueba de tuberculina.....	253
Anexo 7. Carta de resultado positivo en la prueba de tuberculina.....	254
Anexo 8. Ficha de valoración en Neumología Pediátrica del HCUV.....	255
Anexo 9. Carta para la realización del estudio de contactos.....	256



## LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

BCG	Bacillum Calmette-Guérin
CCAA	Comunidades autónomas
CDC	Center for Disease Control
CFP-10	Culture Filtrate Protein-10
E	Etambutol
EC	Estudio de contactos
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
EEUU	Estados Unidos
ESAT-6	Early Secretory Antigen Target-6
ESO	Educación Secundaria Obligatoria
FDA	Food and Drug Administration
GPL	Glicopeptidolípidos
H	Isoniazida
hab.	Habitantes
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia
IC	Intervalo de confianza
IFN- $\gamma$	Interferón gamma
IGRAs	IFN- $\gamma$ release assays
IT	Infección tuberculosa
ITL	Infección tuberculosa latente
MNT	Micobacterias no tuberculosas
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PHA	Fitohemaglutinina
PPD	Derivado purificado de la proteína
PT	Prueba de tuberculina
QFT	QuantiFERON Gold In Tube®

R	Rifampicina
RAI	Riesgo anual de infección tuberculosa
RD1	Región de diferenciación 1
RD11	Región de diferenciación 11
Rx	Radiografía
S	Streptomina
SEIP	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
T-SPOT	T-SPOT.TB®
TB	Tuberculosis
TB-R	Tuberculosis resistente
TB-MDR	Tuberculosis multirresistente a fármacos
TB-XDR	Tuberculosis con resistencia extendida
TC	Tomografía computarizada
TNF	Factor de necrosis tumoral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Z	Pirazinamida

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. A la izquierda, blasón con la Cruz de Lorena, en la fachada del dispensario antituberculoso de San Sebastián, creado en 1934. A la derecha, cartel anunciando su inauguración.
- Figura 2. Incidencia estimada de tuberculosis en el mundo en 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2014.
- Figura 3. Tendencia de las tasas de incidencia global de tuberculosis (verde), e incidencia en VIH-positivos (rojo), en las regiones de la OMS, de 1990 a 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2014.
- Figura 4. Tasas de tuberculosis por localización en España, de 2006 a 2012. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Figura 5. Tasas de incidencia de tuberculosis por comunidades autónomas en 2012. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Figura 6. Incidencia de tuberculosis respiratoria en España y en la Comunidad Valenciana, desde 1950 a 2013. Dirección General de Salud Pública.
- Figura 7. Evolución de la tasa de tuberculosis en la Comunidad Valenciana de 1998 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013.
- Figura 8. Evolución de casos de tuberculosis en nacionales y extranjeros en la Comunidad Valenciana de 1998 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013.
- Figura 9. Tasa de tuberculosis por provincias en la Comunidad Valenciana de 2000 a 2009. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2010.
- Figura 10. Evolución de las tasas de tuberculosis en menores de 15 años y adultos en España, de 2006 a 2012. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Figura 11. Tasas de tuberculosis por grupos de edad y sexo en España en 2012. Red nacional de vigilancia epidemiológica.
- Figura 12. Prevalencia estimada de VIH en casos nuevos de TB en el mundo, en 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2012.
- Figura 13. Tasa de TB en los nacidos en España y extranjeros, en la Comunidad Valenciana de 1998 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013.

- Figura 14. Técnica de realización y lectura de la prueba de tuberculina.
- Figura 15. Esquema del fundamento de la prueba. Inverness Medical Iberia.
- Figura 16. Esquema de la reacción inmunológica en la que se fundamentan las técnicas de diagnóstico de infección tuberculosa. Lancet Infect Dis 2004; 4(12): 761-76.
- Figura 17. Algoritmo del diagnóstico de la IT con la utilización conjunta de PT e IGRAs en pediatría. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la SEIP y la SENP, 2010.
- Figura 18. Estudios de contactos. Sistema de los círculos concéntricos.
- Figura 19. Tubos para recogida de muestra de sangre para realización de QuantiFERON Gold In Tube®.
- Figura 20. Tubo CPT para la recogida de muestra de sangre para la realización de T-SPOT.TB® y estimulación de células T con sensitinas de *Mycobacterium avium*, y capas obtenidas tras centrifugación.
- Figura 21. Contador automático de *spots*.
- Figura 22. Placas ELISPOT. Control negativo y control positivo.
- Figura 23. Distribución de los alumnos participantes según el régimen de financiación del centro.
- Figura 24. Lugar de nacimiento de los alumnos participantes y tipo de centro.
- Figura 25. Pirámide de población según lugar de nacimiento.
- Figura 26. Situación laboral del padre.
- Figura 27. Situación laboral de la madre.
- Figura 28. Nivel de estudios del padre.
- Figura 29. Nivel de estudios de la madre.
- Figura 30. Número de convivientes.
- Figura 31. Número de tutores.
- Figura 32. Distribución de los valores de induración  $\geq 5$  milímetros obtenidos en la prueba de tuberculina.
- Figura 33. Resultados de la prueba de tuberculina (milímetros de induración) en relación con los resultados de QuantiFERON® GOLD In Tube [555 = induración desconocida, pero  $\geq 5$  mm].

## LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Casos estimados de mortalidad (excluyendo las muertes por TB en VIH-positivos), prevalencia e incidencia de tuberculosis en el mundo en 2013 (cifras por 100 000 hab., con la estimación puntual y los límites superior e inferior del IC 95%). OMS, Global Tuberculosis Report 2014.
- Tabla 2. Mortalidad, prevalencia e incidencia de tuberculosis en Europa en los países comunitarios en 2012. ECDC/OMS. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014.
- Tabla 3. Mortalidad, prevalencia e incidencia de tuberculosis en Europa en los países no comunitarios en 2012. ECDC/OMS. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014.
- Tabla 4. Mortalidad proporcional por tuberculosis pulmonar en España (1900-94).
- Tabla 5. Casos estimados de mortalidad, prevalencia e incidencia de tuberculosis en España de 1990 a 2010.
- Tabla 6. Características de los casos de tuberculosis declarados en la Comunidad Valenciana en 2009 y 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2009 y 2013.
- Tabla 7. Casos y tasas de tuberculosis en extranjeros residentes en la Comunidad Valenciana. Evolución de 2010 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013.
- Tabla 8. Regímenes recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB en los niños. WHO rapid advice: treatment of tuberculosis in children, 2010.
- Tabla 9. Fármacos de primera línea para el tratamiento de la TB y dosis recomendadas en niños. SEIP, Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños, 2007.
- Tabla 10. Tratamiento de la TB resistente a un solo fármaco de primera línea. Documento de consenso de la SEIP sobre la tuberculosis resistente a fármacos, 2009.
- Tabla 11. Fármacos antituberculosos de segunda línea y dosis recomendadas en niños. Documento de consenso de la SEIP sobre la tuberculosis resistente a fármacos, 2009.
- Tabla 12. Objetivos y estrategias de prevención y control de la TB según la situación epidemiológica del país. An Pediatr (Barc). 2006; 64(1):66-73.
- Tabla 13. Participación de la población.

- Tabla 14. Distribución de los alumnos participantes según el régimen de financiación del centro.
- Tabla 15. Lugar de nacimiento de los alumnos.
- Tabla 16. Resultados de la prueba de tuberculina.
- Tabla 17. Resultado de la prueba de tuberculina considerando el estado vacunal.
- Tabla 18. Diagnóstico clínico de los alumnos con prueba de tuberculina  $\geq 5$  mm y clasificación según su estado vacunal.
- Tabla 19. Régimen de financiación, género, y origen del alumno, y clasificación según la prueba de tuberculina.
- Tabla 20. Vacunación con BCG, realización previa de PT, contacto previo con algún enfermo tuberculoso, toma previa de quimioprofilaxis, y toma de corticoides, y clasificación según el resultado de la prueba de tuberculina.
- Tabla 21. Situación laboral y nivel de estudios del padre, y clasificación según resultados de la prueba de tuberculina.
- Tabla 22. Situación laboral y nivel de estudios de la madre, y clasificación según resultado de la prueba de tuberculina.
- Tabla 23. Estado vacunal y lugar de nacimiento, e infección.
- Tabla 24. Lugar de nacimiento, estado vacunal, situación laboral del padre, e infección.
- Tabla 25. Resultados de QuantiFERON® GOLD In Tube.
- Tabla 26. Resultados de la prueba de tuberculina en relación con los de QuantiFERON® GOLD In Tube.
- Tabla 27. Clasificación según el resultado de la prueba de tuberculina y de QuantiFERON® GOLD In Tube.
- Tabla 28. Resultado de QuantiFERON® GOLD In Tube, según la categoría de infectado o no infectado clínicamente (considerando PT, estado vacunal y Rx tórax).
- Tabla 29. Resultado de QuantiFERON® GOLD In Tube según el diagnóstico clínico.
- Tabla 30. Resultado de QuantiFERON® GOLD In Tube según el estado vacunal.
- Tabla 31. Resultados de T-SPOT.TB®.
- Tabla 32. Resumen de los resultados de los IGRAs, desglosados por diagnóstico clínico y estado vacunal.
- Tabla 33. Prevalencia de infección tuberculosa según la prueba de tuberculina positiva si  $\geq 10$  mm induración.



- Tabla 34. Análisis bivariante de las características del alumno e infección tuberculosa, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.
- Tabla 35. Análisis bivariante de las características del padre e infección tuberculosa del alumno, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.
- Tabla 36. Análisis bivariante de las características de la madre e infección tuberculosa del alumno, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.
- Tabla 37. Análisis bivariante de las características de los convivientes e infección tuberculosa del alumno, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.
- Tabla 38. Resultados de estudios de cribado de infección tuberculosa en adolescentes.
- Tabla 39. Estudios españoles de cribado de infección tuberculosa en niños de 6 años.



# **INTRODUCCIÓN**



## 1. Aspectos históricos de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) se postula como la primera enfermedad conocida y la que más ha influido en la historia de la humanidad, por ser la más difundida y mortífera. Se considera que está presente en nuestro planeta antes que el hombre. Es probable que el microorganismo *Mycobacterium tuberculosis* apareciera hace 200 000 años, evolucionado a partir del *Mycobacterium bovis*, agente causal de la TB bovina, y fuera adquirido por los humanos a partir de leche infectada<sup>1</sup>.

Las primeras evidencias de la enfermedad en humanos se remontan a unos restos óseos del Neolítico, datados en torno a 5000 años a.C., descubiertos en Heidelberg (Alemania) en 1907 y supuestamente pertenecientes a un adulto joven, en los que se identificaron lesiones de Pott en las vértebras dorsales. Posteriormente, en una momia egipcia datada entre los años 3000 y 2400 a.C., descubierta en 1881 y conocida como la de Nesperehân, también se apreció afectación de las vértebras dorsales y lumbares, así como un absceso en el músculo psoas. En 1973, la revista *American Review of Respiratory Diseases* publica el descubrimiento más documentado de la paleopatología de la enfermedad: el hallazgo de una momia perteneciente a un niño, encontrada en Nazca (Perú) y datada en torno a 700 años a.C., que presentaba lesiones en pulmones, pleura,

*Irene Mialdea López*

hígado, riñón, psoas y columna lumbar, en las que pudo demostrarse la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes<sup>2</sup>.

Por otra parte, una gran cantidad de documentos avalan su remoto origen. En el papiro Ebers, –uno de los tratados de medicina más antiguos que existen (Egipto, 1550 a.C.)–, se relata una consunción pulmonar asociada a adenopatías cervicales que muy bien podría ser la primera descripción del cuadro clínico de la TB pulmonar. De la misma época es el texto religioso indio Rig Veda (año 1500 a.C.), que también hace referencia a esta enfermedad, a la que denominan *yaskma*<sup>3</sup>.

El término tisis (*phythisis*) se utiliza por primera vez en la literatura griega. Hipócrates (460-277 a.C.) describe la TB como la causa más frecuente de enfermedad de su tiempo, y llega incluso a prevenir a los médicos que visitaban a estos pacientes, ya que la mayoría de los casos tenían una evolución fatal. Las denominaciones que recibe en las diferentes culturas hacen referencia a “secar” o “consumir”, debido al aspecto debilitado y caquético de los afectados.

Durante la Edad Media y el Renacimiento, la incidencia de TB va en aumento, superando a la lepra, y alcanzando su máximo valor entre los siglos XVIII y XIX, debido a circunstancias epidemiológicas generadas por los desplazamientos de campesinos a la ciudad durante la Revolución Industrial, donde eran frecuentes la pobreza y el hacinamiento en viviendas húmedas y poco ventiladas, que

propiciaban su propagación. Fue responsable de una cuarta parte de todas las muertes que se produjeron en el continente europeo. En esta época impera el Romanticismo, movimiento filosófico y cultural que primaba el sentimiento sobre la razón, e idealizaba esta dolencia como "la enfermedad de los artistas".

El 24 de marzo de cada año se celebra el Día Mundial de la TB. Este evento conmemora el día en que el microbiólogo alemán Robert Koch, en 1882, anuncia el descubrimiento del microorganismo causal de la TB, *M. tuberculosis* o bacilo de Koch, tras aplicar un nuevo método de tinción a muestras de esputo procedentes de enfermos, y lograr su crecimiento en cultivos puros. Poco después, Erlich, Ziehl y Neelsen mejoran la técnica de tinción, que es la que se sigue utilizando actualmente y que recibe el nombre de éstos dos últimos<sup>4</sup>. Es entonces, a finales del siglo XIX, con los avances en el conocimiento de la TB, cuando aparecen en Alemania los sanatorios, que proliferaron por toda Europa. Reunían las condiciones que se consideraban idóneas para favorecer su curación: localización en zonas altas y soleadas, así como reposo y aislamiento de los enfermos con el fin de romper la cadena de transmisión. Todo ello, junto con la mejora progresiva de las condiciones de vida de la población, determina un importante descenso de casos, muchos años antes de que aparecieran los primeros fármacos eficaces.

En 1900 surge en Valencia la primera organización antituberculosa en España, llamada "Liga Española contra la Tuberculosis y de Socorro a los Tísicos Pobres", encabezada por los doctores Francisco Moliner y Vicente Peset. Dos años

después, se crea la Asociación Antituberculosa Española<sup>3</sup>, englobando a todas las agrupaciones provinciales y locales, con el objetivo de divulgar medidas de higiene para evitar los contagios, y hacer más accesible la posibilidad de diagnóstico y tratamiento, mediante los dispensarios y los sanatorios.



Figura 1. A la izquierda, blasón con la Cruz de Lorena, en la fachada del dispensario antituberculoso de San Sebastián, creado en 1934. A la derecha, cartel anunciando su inauguración.

En 1902 se constituye en Berlín la Conferencia Internacional de Tuberculosis, en la que se propone la cruz de Lorena como insignia internacional de lucha contra la TB. Esta es la cruz que el francés Godofredo de Bouillon, Duque de la Baja Lorena, puso en su estandarte al conquistar Jerusalén en 1099, convirtiéndose en el símbolo de las cruzadas; de ahí su sentido como emblema de la cruzada internacional contra la TB<sup>5</sup>. Durante las primeras décadas del siglo XX, se



producen algunos avances en el tratamiento quirúrgico y proliferan en Europa las campañas sanitarias orientadas a controlar la propagación de la enfermedad.

En 1908 el mismo Koch, en colaboración con el veterinario Camille Guérin, desarrolla la tuberculina a partir de fragmentos del bacilo, que creía podría ser útil como agente inmunizante, y que posteriormente, Charles Mantoux depuraría para administrarla por vía intradérmica como método diagnóstico. En 1934, la doctora Seibert<sup>6</sup> purifica la proteína que causaba la reacción, denominándola PPD (derivado purificado de la proteína), cuyo preparado mejora más adelante (PPD-S), convirtiéndose en el estándar universal para la realización de la prueba de la tuberculina (PT).

En 1921, tras muchos años de trabajo, Albert Calmette y Camille Guérin utilizaron por primera vez una vacuna en humanos, desarrollada a partir de una cepa de *M. bovis* atenuada *in vitro*, denominada Bacillum Calmette-Guérin (BCG) y que daría nombre a la vacuna.

En 1944, en plena Guerra Mundial, Albert Schatz y Selman Waksman (premio Nobel de Medicina) descubren la estreptomicina (S), un antibiótico de eficacia limitada pero superior a los tratamientos dietéticos y balneoterápicos empleados hasta ese momento. Este hito se considera el comienzo de la era moderna de la TB, aunque la verdadera revolución se produce con el desarrollo de la isoniazida (H) en 1952, siendo el primer antibiótico específico que consiguió

*Irene Mialdea López*

convertir la TB en una enfermedad curable en la mayoría de los casos. La aparición de la rifampicina (R) en la década de los sesenta, acortó el tiempo de curación, disminuyendo así el número de casos nuevos. Sin embargo, con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1981, responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se produce un importantísimo rebrote de la TB. Esto, junto a la intensificación de las migraciones masivas sur-norte y unas condiciones agravadas de pobreza en muchos países, principalmente de Asia y África, explica que, en 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase la TB una urgencia mundial. En el "Plan global para el control de la tuberculosis 2006-2015", la OMS establece la necesidad de crear en los siguientes diez años, programas de control de TB, así como políticas dirigidas a frenar el aumento de las resistencias<sup>7</sup>.

En 1998 se publica en la revista Nature, el genoma completo de *M. tuberculosis*<sup>8</sup>.

## 2. Epidemiología de la tuberculosis

### 2.1. Estado actual

La TB es un problema de salud pública. La OMS estima que la tercera parte de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*<sup>9</sup>.

La TB es la segunda enfermedad infecciosa que más muertes provoca, después del VIH. Según los informes de control de la TB publicados por la OMS, en 2013 fue causa de 1,1 millón de muertes en personas seronegativas para el VIH, y de 360 000 muertes en seropositivos.

Según informa la OMS, en el año 2013 hubo 9 millones de casos nuevos en el mundo. El 80% de ellos se concentraron en los 22 países llamados “high-burden countries” o países de alta carga de morbilidad por TB. La carga de morbilidad se mide en términos de incidencia (número de casos nuevos en un período de tiempo), prevalencia (número de casos en un momento dado) y mortalidad (número de muertes durante un período de tiempo)<sup>10</sup>.

En los últimos años, se han planteado varias estrategias para el control mundial de la TB. Entre ellas, los “Objetivos de Desarrollo del Milenio” y la “Alianza alto a la tuberculosis”, que persiguen: para el año 2015, detener y comenzar a reducir la incidencia de TB, así como conseguir un descenso del 50% en la prevalencia y mortalidad respecto a las cifras de 1990, y además, que en el año

*Irene Mialdea López*

2050, la TB deje de ser un problema de salud pública, es decir, un caso por millón de habitantes (hab.).

Como resultado de estos programas, el número absoluto de casos de TB ha descendido desde 2006 (hasta ese año se había observado un aumento progresivo) y se ha alcanzado la meta mundial de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. Las tasas de incidencia de la TB también están disminuyendo en las seis regiones de la OMS, a un ritmo del 1,5% al año de 2000 a 2013.

Globalmente, la mortalidad disminuyó un 45% entre 1990 y 2013, y la prevalencia de TB, disminuyó un 41% en el mismo período. Es necesario acelerar este progreso para alcanzar el objetivo del 50% de reducción en 2015.

Dos de las seis regiones de la OMS han conseguido los objetivos de 2015 de reducción de carga de enfermedad (incidencia, prevalencia y mortalidad): la región de las Américas y la del Pacífico Oeste. La región del Sureste Asiático parece encaminada a conseguirlo. Las regiones africana, del Mediterráneo Oriental y en la europea, están disminuyendo estos tres parámetros, pero no tanto como para alcanzar los objetivos<sup>10</sup>.

Una de las estrategias establecidas por la OMS dentro de la "Alianza alto a la tuberculosis", es la generalización del tratamiento directamente observado, ya que, al consistir la terapia antituberculosa en una combinación de varios fármacos que debe mantenerse durante varios meses, frecuentemente da lugar a una mala

adherencia que incrementa el riesgo de aparición de cepas resistentes a los antibióticos. Entre 1995 y 2011, 51 millones de pacientes tuberculosos fueron tratados en programas que lo habían adoptado, de los cuales 20 millones se curaron<sup>11</sup>.

### **2.1.1. La tuberculosis en el mundo**

Las tasas de TB se correlacionan con las condiciones socio-económicas de la zona estudiada<sup>12</sup>, de modo que los países con peor infraestructura sanitaria y mayores índices de pobreza, concentran más casos (tabla 1).

La OMS agrupa los países con características comunes –carga de morbilidad, economía, medio ambiente, etc.– en seis regiones geográficas: África (AFR), América (AMR), Mediterráneo Oriental (EMR), Europa (EUR), Asia Sudoriental (SEAR) y Pacífico Occidental (WPR).

Los países con incidencia más elevada (más de 300 casos por 100 000 hab.) son los de África meridional, junto a Guinea-Bissau, Sierra Leona y Liberia; los asiáticos Myanmar, Corea del Norte, y Camboya; y Papúa Nueva Guinea, de Oceanía (figura 2). Los países que más casos nuevos generaron en 2013, son India (2-2,3 millones) y China (0,9-1,1 millón), a pesar de que esta última ha experimentado en los últimos 20 años una evolución ejemplar. Estos dos países representan el 24% y el 11% de los nuevos casos a nivel mundial, respectivamente.

De los 9 millones de nuevos casos, se estima que 3.3 millones corresponden a mujeres, y 550 000 a niños<sup>10</sup>.

Tabla 1. Casos estimados de mortalidad (excluyendo las muertes por TB en VIH-positivos), prevalencia e incidencia de tuberculosis en el mundo en 2013 (cifras por 100 000 hab., con la estimación puntual y los límites superior e inferior del IC 95%). OMS, Global Tuberculosis Report 2014<sup>10</sup>.

	POPULATION (THOUSANDS)	MORTALITY*		HIV-POSITIVE TB MORTALITY		PREVALENCE		INCIDENCE		HIV PREVALENCE IN INCIDENT TB CASES (%)	
Afghanistan	30 552	42	27-53	0.3	0.2-0.3	340	178-554	189	167-212	0.34	0.29-0.40
Bangladesh <sup>b</sup>	156 595	51	33-69	0.1	<0.1-0.2	402	210-656	224	199-253	0.12	<0.1-0.16
Brazil	200 362	2.2	1.3-3.4	1.0	0.8-1.4	57	27-99	46	41-52	14	13-16
Cambodia	15 135	66	42-92	3.9	3.0-5.0	715	604-834	400	366-444	3.9	3.4-4.4
China	1 385 567	3.0	2.9-3.1	<0.1	<0.1-0.1	94	82-107	70	66-77	0.46	0.22-0.79
DR Congo	67 514	68	33-78	9.5	0.3-35	549	285-898	326	297-356	7.5	0.13-27
Ethiopia	94 101	32	17-50	5.9	3.8-8.5	211	170-257	224	188-276	11	7.4-14
India <sup>c</sup>	1 252 140	19	12-28	3.0	2.5-3.5	211	143-294	171	162-184	5.7	4.8-6.6
Indonesia <sup>d</sup>	249 866	25	14-37	1.6	0.9-2.5	272	138-450	183	164-207	3.2	2.1-4.5
Kenya	44 354	20	12-27	21	17-27	283	156-447	268	261-275	41	39-42
Mozambique	25 834	69	36-101	148	105-198	559	303-893	552	442-680	57	39-74
Myanmar	53 259	49	29-71	8.0	6.3-9.9	473	364-595	373	340-413	8.8	7.8-9.8
Nigeria	173 615	94	39-156	49	27-78	326	246-418	338	194-506	25	10-44
Pakistan	182 143	56	25-92	0.5	0.3-0.9	342	284-406	275	205-357	0.53	0.3-0.83
Philippines	98 394	27	25-29	<0.1	<0.1-<0.1	438	385-495	292	261-331	0.11	<0.1-0.14
Russian Federation	142 834	12	12-13	1.0	0.7-1.3	114	51-201	89	82-100	6.2	5.2-7.3
South Africa	52 776	48	28-73	121	90-158	715	396-1 130	860	776-980	61	50-71
Thailand	67 011	12	7.3-18	2.8	2.0-3.6	149	72-252	119	106-134	15	12-17
Uganda	37 579	11	5.8-18	19	13-26	154	85-243	166	149-193	52	42-62
UR Tanzania	49 253	12	7.0-17	12	9.8-15	172	92-277	164	157-170	37	35-39
Viet Nam	91 680	19	13-26	2.1	1.3-3.2	209	86-384	144	121-174	7.2	5.4-9.1
Zimbabwe	14 150	40	25-52	153	121-189	409	235-630	552	474-643	72	55-86
<b>High-burden countries</b>	<b>4 484 710</b>	<b>21</b>	<b>18-25</b>	<b>6.7</b>	<b>5.6-7.9</b>	<b>208</b>	<b>183-235</b>	<b>165</b>	<b>158-173</b>	<b>12</b>	<b>11-14</b>
AFR	927 371	42	32-54	32	27-38	300	263-341	280	251-311	34	29-39
AMR	970 821	1.5	1.2-1.7	0.6	0.6-0.7	38	30-48	29	28-31	11	11-12
EMR	616 906	23	15-34	0.3	0.2-0.4	165	143-189	121	100-144	0.94	0.67-1.2
EUR	907 053	4.1	4.0-4.2	0.4	0.4-0.5	51	39-65	39	38-41	6.0	5.6-6.4
SEAR	1 855 068	23	18-30	2.6	2.2-3.0	244	188-307	183	175-192	4.9	4.4-5.5
WPR	1 858 410	5.8	5.4-6.3	0.3	0.2-0.3	121	109-134	87	82-92	1.4	1.2-1.6
<b>Global</b>	<b>7 135 628</b>	<b>16</b>	<b>14-18</b>	<b>5.0</b>	<b>4.3-5.8</b>	<b>159</b>	<b>143-176</b>	<b>126</b>	<b>121-131</b>	<b>13</b>	<b>12-14</b>

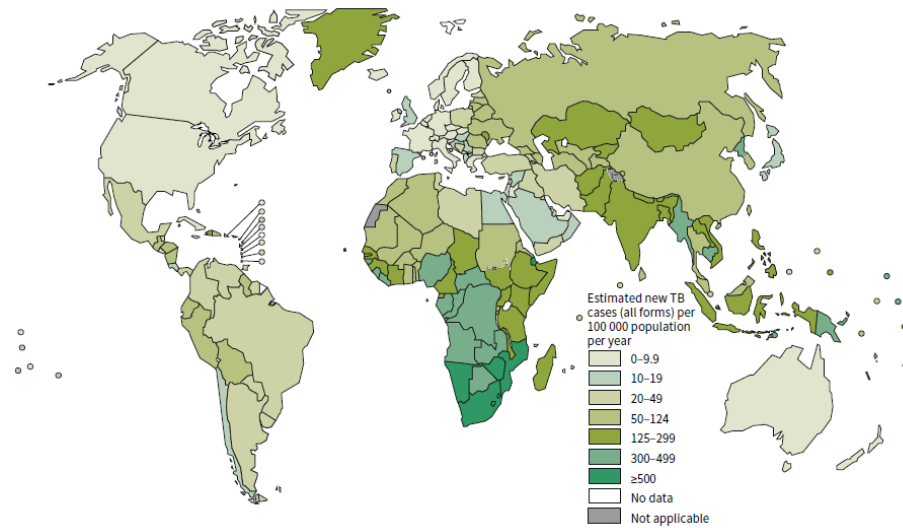


Figura 2. Incidencia estimada de tuberculosis en el mundo en 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2014<sup>10</sup>. Figura 2. Incidencia estimada de tuberculosis en el mundo en 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2014<sup>10</sup>.

Como aparece reflejado en la figura 3, las tasas de **incidencia** muestran tendencia a la baja desde 1990, en América y el Pacífico Oeste; desde mediados de dicha década, en la región del Mediterráneo Oriental; desde el año 2000, en el Sudeste Asiático y, a partir de 2002, en África. En Europa se alcanzó la máxima incidencia a finales de los 90, con disminución posterior. Las últimas estimaciones sugieren que en casi todos los países de alta carga de TB, también está en descenso, salvo Afganistán, Bangladesh, Congo y Pakistán que muestran cifras estables en los últimos 23 años. Mozambique es el único que muestra tendencia ascendente<sup>10</sup>. Por tanto, se puede afirmar que el "Objetivo de Desarrollo del Milenio" de detener y revertir la progresión de la incidencia en 2015, se ha conseguido globalmente, en las seis regiones de la OMS y en la mayoría de los 22

países de alta carga de TB. Mundialmente, la incidencia ha presentado una caída del 1,5% al año entre los años 2000 y 2013.



Figura 3. Tendencia de las tasas de incidencia global de tuberculosis (verde), e incidencia en VIH-positivos (rojo), en las regiones de la OMS, de 1990 a 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2014<sup>10</sup>.

La **prevalencia** mundial estimada en 2013, fue de 11 millones de casos, que equivalen a 159 casos por 100 000 hab. y supone una disminución del 41% desde 1990. Los pronósticos apuntan a que de la “Alianza alto a la tuberculosis”, de reducir a la mitad la prevalencia respecto a 1990, no va a ser conseguida de forma global. La región americana consiguió esta meta en 2005, y la del Pacífico Occidental lo hizo en 2012. Parece factible en el Sudeste asiático, pero no en África, Europa y en el Mediterráneo Oriental<sup>10</sup>.



La **mortalidad** por TB en el mundo en 2013, fue de aproximadamente 1,5 millones (15 muertes por cada 100 000 hab.) y de ellas, 510 000 corresponden a mujeres. Si se excluyen las relacionadas con el VIH (360 000), la cifra es de 1,1 millones, lo cual supone un descenso global del 45% desde 1990. Esta disminución se observa en las seis regiones de la OMS, pero sólo en la americana, en la del Pacífico Occidental y en el Sudeste asiático, se cumplirá el objetivo para 2015. La mayoría de los países con alta carga de TB, están disminuyendo asimismo, sus cifras de mortalidad<sup>10</sup>.

### **2.1.2. La tuberculosis en Europa**

La incidencia de TB en Europa sufrió un gran incremento desde 1990, con un pico máximo en los años 1999 y 2000; pero desde el año 2000, ha sido, de las seis regiones de la OMS, la que ha experimentado el descenso más rápido (4,5% al año). Supone aproximadamente el 4% de la incidencia total mundial<sup>10, 11</sup>.

Desde 2008, el European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) y la oficina regional de la OMS en Europa, trabajan de forma conjunta en la lucha antituberculosa<sup>12</sup>.

De igual modo que sucede a nivel mundial<sup>11</sup>, la distribución de la TB es acorde a la situación económica y social en los distintos países de Europa. Así, la OMS divide tres zonas: occidental, central y oriental.

En Europa occidental se encuentran los países con menor incidencia del mundo, y con bajas tasas de resistencias a fármacos antituberculosos, lo cual indica un buen funcionamiento de los programas de control. En los países del este ocurre lo contrario<sup>13</sup>, fruto de la mala situación socioeconómica vivida a finales del siglo XX.

En 2012, se estimaron 353 000 nuevos casos de TB, que equivalen a una media de 39,4 casos/100 000 hab. Esto representa el 4% del total de casos a nivel mundial<sup>13</sup>, y supone un descenso de la incidencia de un 12% respecto al año previo. Desde 2001, la incidencia de TB en Europa está disminuyendo una media del 5% al año, y es el descenso más rápido de todo el mundo.

El país de la Unión Europea con menor incidencia de TB en 2012 fue Islandia (3,5 casos/100 000 hab.), seguida de Grecia y República Checa; las mayores cifras se encuentran en Rumanía (94 casos/100 000 hab.), Lituania y Latvia. De los países no comunitarios, los de mayor incidencia fueron los de la antigua Unión Soviética: Moldavia (160 casos por 100 000 hab.), Kirguistán, Kazajistán y Georgia (tablas 2 y 3)<sup>13</sup>.

Con una prevalencia de 54,8 casos/100 000 hab. en 2012, parece factible conseguir el objetivo de reducción del 50% para 2015 respecto a 1990. Sin embargo, en cuanto a la mortalidad, las 35 000 muertes (3,9/100 000 hab.) entre

seronegativos para VIH en 2012, pese a continuar la tendencia al descenso vista en los últimos años, no es suficiente para lograr este objetivo<sup>13</sup>.

En 2012 se declararon en la región Europea el doble de casos en hombres que en mujeres. El grupo de edad predominante fue el correspondiente a 25-44 años (44%). La media de casos en pacientes menores de 15 años, fue del 5%<sup>13</sup>.

Tabla 2. Mortalidad, prevalencia e incidencia de tuberculosis en Europa en los países comunitarios en 2012. ECDC/OMS. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014<sup>13</sup>.

Country	Population*	Estimated number of deaths from TB (all forms, excluding HIV)						Estimated prevalence of TB (all forms)						Estimated number of incident cases (all forms)						
		Number			per 100 000			Number			per 100 000			Number			per 100 000			
		Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	
<b>EU/EEA</b>																				
Austria	8 463 948	35	35	36	0.4	0.4	0.4	910	370	1700	11.0	4.4	20.0	670	590	760	7.9	6.9	8.9	
Belgium	11 060 095	40	39	40	0.4	0.4	0.4	1400	560	2600	13.0	5.1	24.0	1100	940	1200	9.7	8.5	11.0	
Bulgaria	7 277 831	150	150	150	2.0	2.0	2.1	3100	1300	5800	43.0	17.0	80.0	2300	2000	2600	32.0	28.0	36.0	
Cyprus	1 128 994	2	2	3	0.2	0.2	0.3	69	21	150	6.1	1.8	13.0	61	53	69	5.4	4.7	6.1	
Czech Republic	10 660 051	37	37	37	0.4	0.4	0.4	770	310	1400	7.2	2.9	13.0	570	500	640	5.3	4.7	6.0	
Denmark	5 597 760	22	21	23	0.4	0.4	0.4	560	240	1000	10.0	4.2	18.0	410	360	470	7.4	6.5	8.4	
Estonia	1 290 778	36	36	36	2.8	2.8	2.8	380	160	680	29.0	13.0	52.0	300	260	340	23.0	20.0	26.0	
Finland	5 408 466	15	15	15	0.3	0.3	0.3	390	130	790	7.2	2.4	15.0	300	260	340	5.5	4.9	6.3	
France	63 936 575	300	280	310	0.5	0.4	0.5	7400	3700	12000	12.0	5.7	20.0	5300	4900	5600	8.2	7.7	8.7	
Germany	82 800 121	290	280	290	0.4	0.3	0.4	6400	2800	12000	7.8	3.3	14.0	4600	4100	5300	5.6	4.9	6.4	
Greece	11 124 639	76	73	80	0.7	0.7	0.7	710	310	1300	6.3	2.8	11.0	500	440	570	4.5	3.9	5.1	
Hungary	9 976 195	73	73	73	0.7	0.7	0.7	2900	1400	4800	29.0	14.0	48.0	1800	1600	2000	18.0	16.0	20.0	
Iceland	325 867	1	1	1	0.3	0.3	0.3	14	5	28	4.3	1.5	8.5	12	10	13	3.5	3.1	4.0	
Ireland	4 575 890	18	18	18	0.4	0.4	0.4	500	180	970	11.0	4.0	21.0	390	340	440	8.6	7.5	9.7	
Italy	60 884 593	260	260	270	0.4	0.4	0.4	5700	2500	10 000	9.4	4.1	17.0	4100	3600	4600	6.7	5.8	7.5	
Latvia	2 060 428	53	52	54	2.6	2.5	2.6	1600	780	2600	76.0	38.0	127.0	1100	1000	1200	53.0	49.0	58.0	
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lithuania	3 027 621	90	88	91	3.0	2.9	3.0	2800	1300	5000	93.0	42.0	164.0	2000	1800	2300	66.0	58.0	75.0	
Luxembourg	5 237 44	2	2	2	0.4	0.4	0.4	53	26	89	10.0	4.9	17.0	34	30	39	6.5	5.7	7.4	
Malta	427 764	2	2	2	0.4	0.4	0.4	69	32	120	16.0	7.5	28.0	48	42	55	11.0	9.9	13.0	
Netherlands	16 714 018	28	28	29	0.2	0.2	0.2	1400	550	2600	8.2	3.3	15.0	1100	930	1200	6.3	5.5	7.2	
Norway	4 993 875	7	7	7	0.1	0.1	0.1	510	220	940	10.0	4.3	19.0	370	330	420	7.5	6.6	8.5	
Poland	38 210 924	670	640	700	1.8	1.7	1.8	11000	4200	20 000	28.0	11.0	53.0	8100	7100	9200	21.0	19.0	24.0	
Portugal	10 603 804	140	130	140	1.3	1.2	1.4	3600	1600	6400	34.0	15.0	61.0	2800	2400	3100	26.0	23.0	30.0	
Romania	21 754 741	1200	1200	1200	5.6	5.5	5.6	31000	15000	55000	144.0	67.0	251.0	20000	17000	24000	94.0	77.0	112.0	
Slovakia	5 445 757	34	34	35	0.6	0.6	0.6	520	220	930	9.5	4.1	17.0	370	320	420	6.8	5.9	7.7	
Slovenia	2 067 717	20	20	20	1.0	1.0	1.0	190	61	380	9.0	3.0	18.0	150	140	170	7.5	6.5	8.4	
Spain	46 754 541	270	260	270	0.6	0.6	0.6	8100	3200	15000	17.0	6.8	33.0	6500	5700	7400	14.0	12.0	16.0	
Sweden	9 511 313	13	13	13	0.1	0.1	0.1	920	370	1700	9.6	3.9	18.0	680	600	770	7.2	6.3	8.1	
United Kingdom	62 783 115	340	340	340	0.5	0.5	0.6	13000	5400	23000	20.0	8.7	36.0	9400	8800	10000	15.0	14.0	16.0	
<b>Subtotal EU/EEA</b>	<b>509 391 165</b>	<b>4224</b>	<b>4189</b>	<b>4258</b>	<b>0.8</b>	<b>0.8</b>	<b>0.8</b>	<b>105 965</b>	<b>80 992</b>	<b>130 938</b>	<b>20.8</b>	<b>15.9</b>	<b>25.7</b>	<b>75 065</b>	<b>71 199</b>	<b>78 931</b>	<b>14.7</b>	<b>14.0</b>	<b>15.5</b>	

Tabla 3. Mortalidad, prevalencia e incidencia de tuberculosis en Europa en los países no comunitarios en 2012. ECDC/OMS. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014<sup>13</sup>.

Country	Population <sup>a</sup>	Estimated number of deaths from TB (all forms, excluding HIV)						Estimated prevalence of TB (all forms)						Estimated number of incident cases (all forms)					
		Number			per 100 000			Number			per 100 000			Number			per 100 000		
		Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High	Best	Low	High
Albania	3162083	10	5	16	0.3	0.2	0.5	680	280	1300	22.0	8.9	40.0	510	430	590	16.0	14.0	19.0
Andorra	78360	1	0	4	0.9	0	4.9	17	8	28	21.0	11.0	36.0	10	9	12	13.0	12.0	15.0
Armenia	2969081	190	150	230	6.3	5.1	7.6	2400	1100	4100	79.0	37.0	137.0	1500	1300	1800	52.0	43.0	61.0
Azerbaijan	9308959	390	340	450	4.2	3.7	4.9	12000	4100	23000	124.0	44.0	245.0	8900	7300	11000	95.0	78.0	114.0
Belarus	9405097	570	510	630	6.0	5.4	6.7	10000	4700	18000	108.0	50.0	188.0	6600	5400	8000	70.0	57.0	85.0
Bosnia and Herzegovina	3833916	200	180	220	5.2	4.6	5.8	2800	1300	4800	73.0	35.0	126.0	1900	1600	2100	49.0	42.0	56.0
Croatia	4307422	61	60	62	1.4	1.4	1.4	840	340	1600	20.0	7.9	36.0	620	540	700	14.0	13.0	16.0
Georgia	4358242	200	160	240	4.5	3.7	5.5	6900	2900	13000	158.0	67.0	288.0	5000	4500	5600	116.0	103.0	130.0
Israel	7643905	17	17	18	0.2	0.2	0.2	850	400	1500	11.0	5.2	19.0	580	510	660	7.6	6.7	8.6
Kazakhstan	16271201	1300	1000	1500	7.8	6.3	9.3	31000	12000	57000	189.0	77.0	350.0	22000	19000	26000	137.0	116.0	160.0
Kyrgyzstan	5474213	520	510	530	9.5	9.3	9.8	12000	5500	21000	217.0	101.0	376.0	7700	6400	9200	141.0	116.0	168.0
Macedonia, the former Yugoslav Republic of	2105575	17	16	18	0.8	0.8	0.9	540	240	970	26.0	11.0	46.0	390	330	450	18.0	16.0	21.0
Moldova	3514381	630	620	640	18.0	18.0	18.0	8800	4200	15000	249.0	120.0	424.0	5600	4600	6700	160.0	132.0	190.0
Monaco	37579	0	0	0	0.1	0.0	0.2	1	0	2	2.7	0.8	5.7	1	1	1	2.1	1.8	2.4
Montenegro	621081	1	1	2	0.2	0.1	0.3	150	65	280	25.0	10.0	45.0	110	100	130	18.0	16.0	20.0
Russia	143169653	19000	18000	20000	13.0	13.0	14.0	170000	73000	320000	121.0	51.0	221.0	130000	110000	150000	91.0	77.0	106.0
San Marino	31247	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2.0	0.8	3.7	0	0	1	1.5	1.3	1.7
Serbia	9552553	140	120	160	1.5	1.3	1.6	3000	1200	5400	31.0	13.0	57.0	2200	1900	2400	23.0	20.0	26.0
Switzerland	7997399	17	17	18	0.2	0.2	0.2	570	190	1200	7.1	2.3	15.0	480	420	540	6.0	5.2	6.8
Tajikistan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Turkey	73997128	390	300	480	0.5	0.4	0.7	17000	7900	30000	23.0	11.0	40.0	16000	14000	18000	22.0	19.0	25.0
Turkmenistan	5172931	430	260	660	8.4	5.0	13.0	5100	1800	10000	99.0	35.0	196.0	3900	3100	4800	75.0	59.0	94.0
Ukraine	45529944	6100	6000	6200	13.0	13.0	14.0	62000	29000	110000	137.0	65.0	236.0	42000	35000	51000	93.0	77.0	112.0
Uzbekistan	28541423	600	350	930	2.1	1.2	3.3	39000	19000	65000	135.0	67.0	227.0	22000	18000	27000	78.0	65.0	93.0
<b>Subtotal non-EU/EEA</b>	<b>387083373</b>	<b>30784</b>	<b>29703</b>	<b>31864</b>	<b>7.8</b>	<b>7.5</b>	<b>8.1</b>	<b>385649</b>	<b>252983</b>	<b>518315</b>	<b>97.6</b>	<b>64.0</b>	<b>131.2</b>	<b>278001</b>	<b>255872</b>	<b>300131</b>	<b>70.4</b>	<b>64.8</b>	<b>76.0</b>
<b>Total European Region</b>	<b>896474538</b>	<b>35008</b>	<b>33927</b>	<b>36089</b>	<b>3.9</b>	<b>3.8</b>	<b>4.0</b>	<b>491614</b>	<b>356618</b>	<b>626610</b>	<b>54.8</b>	<b>39.8</b>	<b>69.9</b>	<b>353066</b>	<b>330601</b>	<b>375531</b>	<b>39.4</b>	<b>36.9</b>	<b>41.9</b>
<b>Subtotal 18 HPC</b>	<b>383123652</b>	<b>31849</b>	<b>30773</b>	<b>32925</b>	<b>8.3</b>	<b>8.0</b>	<b>8.6</b>	<b>415080</b>	<b>281410</b>	<b>548750</b>	<b>108.3</b>	<b>73.5</b>	<b>143.2</b>	<b>296900</b>	<b>274592</b>	<b>319208</b>	<b>77.5</b>	<b>71.7</b>	<b>83.3</b>

### 2.1.3. La tuberculosis en España

Como puede apreciarse en la tabla 4, la mayor tasa de mortalidad por TB en España se produjo en el siglo XX, durante la Guerra Civil y los años inmediatamente posteriores. A partir de entonces, con la mejoría de los recursos sanitarios y la llegada de los antibióticos, la letalidad disminuyó de forma radical<sup>14</sup>.

Tabla 4. Mortalidad proporcional por tuberculosis pulmonar en España (1900-94)<sup>14</sup>.

Año	Bilbao	Madrid	Barcelona	Sevilla	Granada	Valladolid	Vitoria	Pamplona	España
1900	10,1	5,72	6,67	12,3	3,73	4,88	7,7	8,08	4,3
1910	14,6	11,3	9,14	12,16	4,6	7,78	9,98	7,03	5,1
1925	12,8	9,9	8,4	14,02	8,62	8,23	7,57	8,94	5,5
1930	12,2	9,2	8,57	13,12	6,5	7,43	5,84	8,97	4,7
1935	–	–	–	–	–	–	–	–	4,5
1940	–	–	–	–	–	–	–	–	5,5
1945	–	–	–	–	–	–	–	–	7,4
1950	–	–	–	–	–	–	–	–	7,7
1955	4,3	3,57	2,04	5,24	3,4	3,36	3,48	3,85	3,1
1960	3,82	2,44	2,14	5,83	3,4	2,42	0,9	2,71	2,6
1965	2,96	1,76	1,42	4,67	3,66	2,08	0,75	2,2	1,9
1970	1,55	0,92	0,71	1,36	1,54	0,77	0,27	1,33	1,1
1975	0,84	0,62	0,82	1,58	0,61	0,84	0,86	1,43	0,8
1980	0,57	0,45	0,23	0,73	0,25	0,31	0,16	0,52	0,5
1987	0,48	0,22	0,29	0,45	0,3	0,1	0,18	0,23	0,2
1990	0,23	0,16	0,3	0,48	0,14	0,27	0,15	0	0,2
1994	0	0,13	0,17	0,25	0,04	0,21	0,14	0	0,1

Posteriormente, en los años 80 y 90 (tabla 5), la epidemiología de la TB estuvo muy influenciada por la epidemia de VIH, sobre todo entre los usuarios de drogas por vía parenteral. Además, el gran cambio demográfico que supuso la llegada masiva a Europa Occidental de personas procedentes de países en vías de desarrollo –con mayores tasas de TB–, propició un patrón en el que un alto porcentaje de casos correspondían a personas de esos países<sup>14</sup>.

Tabla 5. Casos estimados de mortalidad, prevalencia e incidencia de tuberculosis en España de 1990 a 2010<sup>9</sup>.

Año	Población (millones de hab.)	Mortalidad (excluyendo VIH)		Prevalencia (incluyendo VIH)		Incidencia (incluyendo VIH)	
		Nº de muertes (miles)	Tasa	Nº de casos (miles)	Tasa	Nº de casos (miles)	Tasa
1990	39	0,39 (0,34-0,45)	<1 (<1-1,2)	9,6 (2,9-17)	25 (7,3-43)	8,7 (7,7-9,9)	22 (20-25)
1995	39	0,45 (0,38-0,55)	1,1 (<1-1,4)	12 (4,5-20)	31 (11-52)	10 (8,8-11)	26 (22-29)
2000	40	0,41 (0,41-0,41)	1 (1-1)	11 (4,1-19)	28 (10-46)	9,2 (8,1-10)	23 (20-26)
2005	43	0,36 (0,36-0,36)	<1 (<1-<1)	10 (3,8-17)	23 (8,9-39)	8,4 (7,3-9,5)	19 (17-22)
2008	45	0,26 (0,26-0,27)	<1 (<1-<1)	9 (3,1-15)	20 (6,9-33)	7,8 (6,8-8,8)	17 (15-20)
2009	46	0,34 (0,29-0,42)	<1 (<1-<1)	9,1 (3,3-15)	20 (7,2-34)	7,7 (6,7-8,7)	17 (15-19)
2010	46	0,32 (0,27-0,39)	<1 (<1-<1)	8,4 (2,8-14)	18 (6,2-31)	7,3 (6,4-8,3)	16 (14-18)

En 1995 se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, que incorporó numerosas medidas, como la definición de “caso” y el fomento de la declaración individual de los enfermos, tal y como recomendaba la OMS. Además elaboró un protocolo de actuación para la prevención y control de la enfermedad. Con el objetivo de potenciar el desarrollo de planes autonómicos, la Comisión de

*Irene Mialdea López*

Salud Pública constituyó un grupo de trabajo integrado por técnicos de las comunidades autónomas (CCAA), para unificar estrategias. De forma paralela, la Dirección General de Salud Pública en coordinación con la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), constituyó un grupo de expertos en TB, en el que se integraron 11 sociedades científicas, el Instituto de Salud Carlos III y tres CCAA (Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia). Entre ambos grupos, elaboraron el "Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España"<sup>15</sup>. En 1996 fueron 13 las CCAA que, englobando a un 67% de la población española, tomaron partido en la lucha contra la TB, al crear el Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis<sup>16</sup> que, entre otros aspectos, potenció la notificación de casos, insistiendo en la búsqueda activa de los pacientes bacilíferos. Con ello se consiguió un descenso progresivo de la incidencia.

Los nuevos desafíos para el control de la TB en España son mejorar el cumplimiento del tratamiento y los estudios de contactos en estas poblaciones, así como detectar tempranamente localizaciones no habituales y resistencias a los fármacos antituberculosos<sup>15</sup>.

España es, después de Portugal, el país de Europa Occidental con mayor incidencia de TB (tabla 2)<sup>13</sup>. Su patrón epidemiológico es peculiar respecto al resto de países de esta área, por existir mayor afectación entre los jóvenes, y más influencia del VIH en este grupo de edad.



Como más adelante se expondrá, la inmigración modifica la epidemiología de la TB, existiendo diferencias entre CCAA, como consecuencia de la distribución de los inmigrantes en ellas.

La TB respiratoria es la tercera enfermedad de declaración obligatoria en incidencia en España, después de la gripe y la varicela. En 2012 se declararon 4420 casos de esta entidad en todo el territorio estatal (9,57 casos por 100 000 hab.), lo que supuso una disminución del 12,45% respecto al año 2011<sup>17</sup> (figura 4).

Ceuta, Melilla y Galicia fueron las CCAA con mayor tasa de incidencia en 2012 (figura 5).

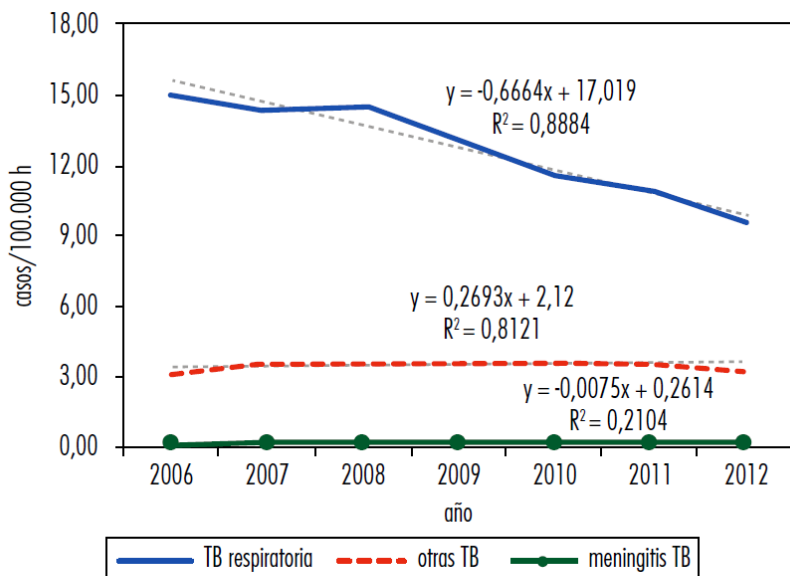


Figura 4. Tasas de tuberculosis por localización en España, de 2006 a 2012. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>17</sup>.

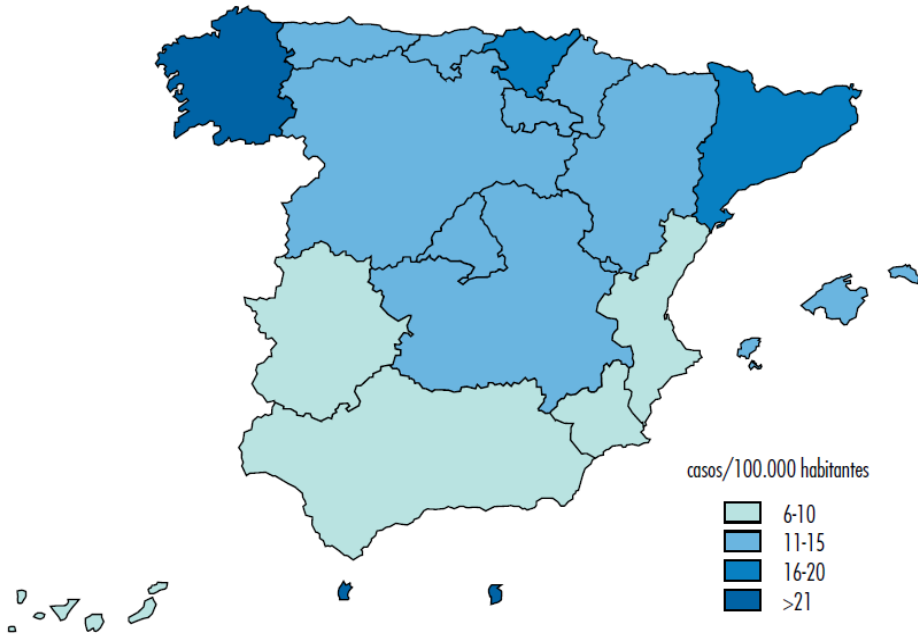


Figura 5. Tasas de incidencia de tuberculosis por comunidades autónomas en 2012. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>17</sup>.

#### **2.1.4. La tuberculosis en la Comunidad Valenciana**

Gracias a la creación en 2006, de la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana, ha sido posible recoger datos desde los servicios de microbiología de los hospitales y poder identificar de una forma más efectiva los casos, cepas circulantes y patrones de resistencia.

La situación de la TB respiratoria durante las últimas décadas en la Comunidad Valenciana es extrapolable a la del resto de España, como aparece representado en la figura 6.

Desde finales de la década de los años 90, las tasas de TB de nuestra comunidad, globales y de población autóctona, mantienen una tendencia descendente (figuras 6 y 7). En concreto, de los 24 casos nacionales por 100 000 de 1998, a la tasa del año 2013, se ha producido una disminución del 58.3%, es decir, un descenso medio anual del 3,9%<sup>18</sup>.

En este mismo período, el número de casos notificados en población extranjera ha aumentado progresivamente, así como la proporción que estos representan respecto al total; sin embargo, desde 2008, ambos parámetros están en descenso. En 1998, los casos de TB en personas nacidas fuera de España representaban el 2,7% del total, incrementándose hasta el 37,6% en 2008, para disminuir, en 2013, al 32,6%, cifra similar al año anterior (figura 8)<sup>18</sup>.

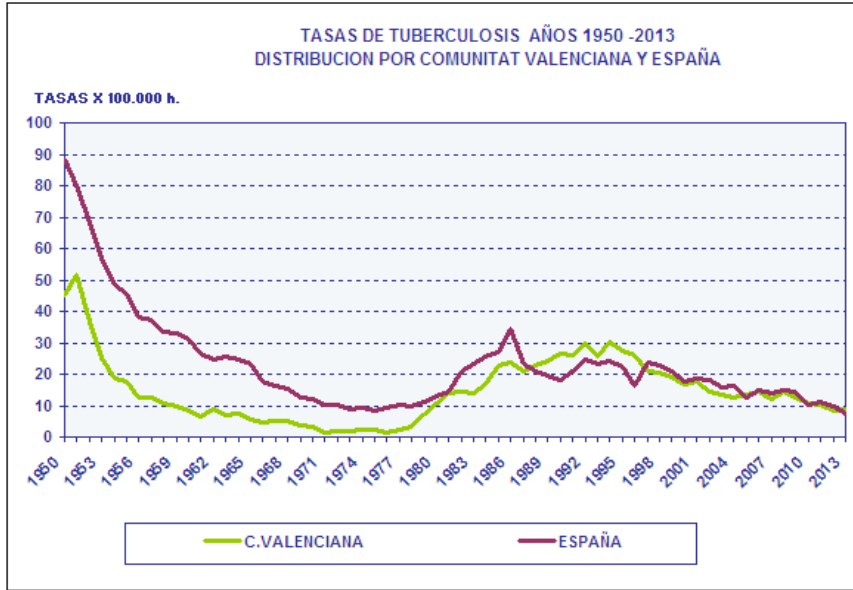


Figura 6. Incidencia de tuberculosis respiratoria en España y en la Comunidad Valenciana, desde 1950 a 2013. Dirección General de Salud Pública<sup>18</sup>.

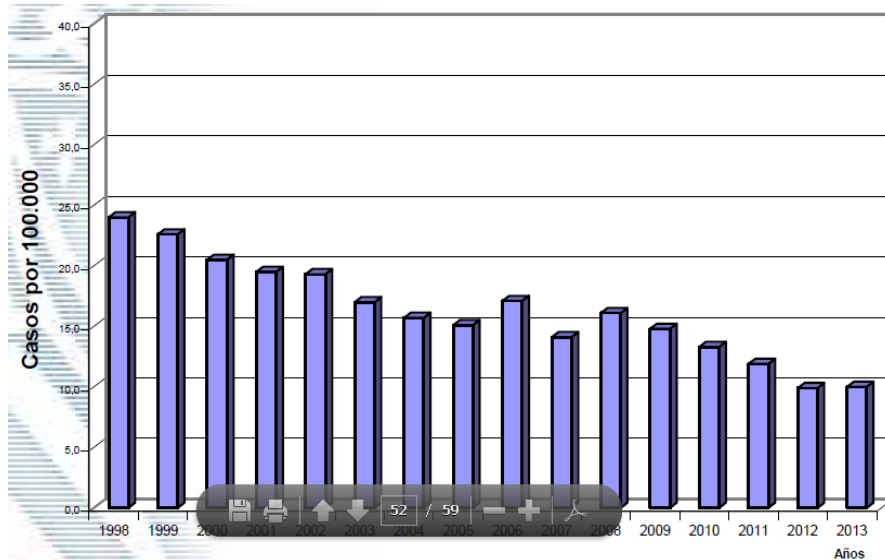


Figura 7. Evolución de la tasa de tuberculosis en la Comunidad Valenciana de 1998 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013<sup>18</sup>.

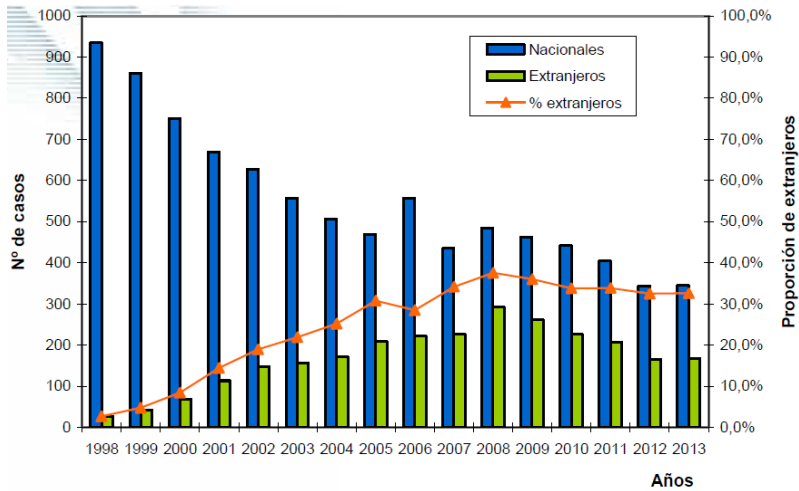


Figura 8. Evolución de casos de tuberculosis en nacionales y extranjeros en la Comunidad Valenciana de 1998 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013<sup>18</sup>.

Al desglosarlas por provincias, las tasas de TB de Valencia y Castellón superan a las de Alicante (figura 9).

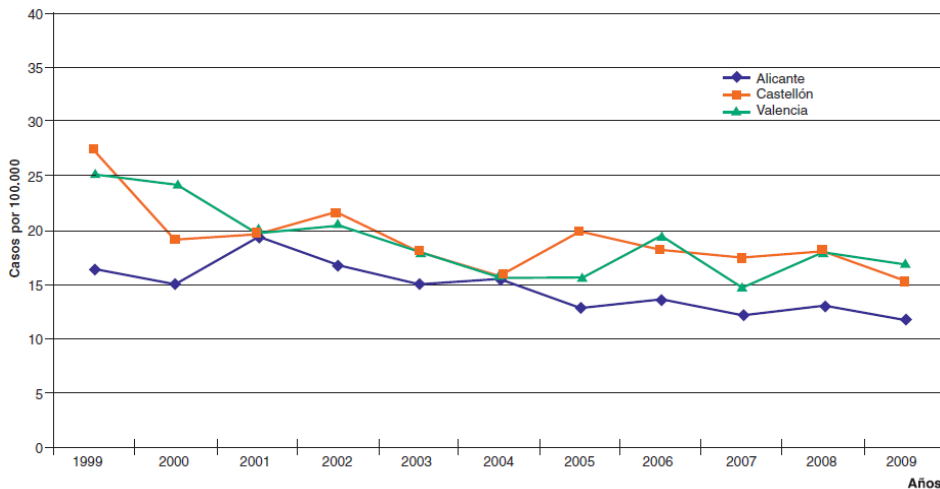


Figura 9. Tasa de tuberculosis por provincias en la Comunidad Valenciana de 2000 a 2009. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2010<sup>20</sup>.

En la tabla 6 aparecen las características y el número de casos de TB declarados en la Comunidad Valenciana en 2009 y 2013. La tendencia es descendente desde 2008, año en que se declararon 773 casos.

Tabla 6. Características de los casos de tuberculosis declarados en la Comunidad Valenciana en 2009 y 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2009 y 2013<sup>18,19</sup>.

	2009	2013
<b>Casos totales declarados</b>	724	512
<b>Tasa global por 10<sup>5</sup></b>	14,8	10
<b>Casos nuevos (incidencia)</b>	658	463
<b>Tasa de incidencia por 10<sup>5</sup></b>	13,5	9
<b>Tasa por 10<sup>5</sup> de casos con tinción positiva</b>	6,7	4,79
<b>Media de edad de todos los casos (años)</b>	39,4	39,9
<b>Proporción de hombres (%)</b>	64,6	63,9
<b>Coinfección VIH (%)</b>	10,2	5,1
<b>Usuarios de drogas por vía parenteral (%)</b>	3,6	2,1
<b>Prevalencia de alcoholismo (%)</b>	12,6	14,4
<b>Proporción de casos en inmigrantes con estancia &lt;5 años</b>	19,5%	9,6%
<b>Casos de tuberculosis en centros penitenciarios</b>	13	2,5%
<b>Contacto previo con caso de tuberculosis (%)</b>	15,9	21,7
<b>Demora diagnóstica en los casos con tinción + (media días)</b>	55	65,7
<b>Proporción de casos hospitalizados (%)</b>	69,9	72,9

### 2.1.5. La tuberculosis en la infancia

La TB figura entre las primeras diez causas de mortalidad infantil en el mundo. Sin embargo, en la mayoría de los programas de salud se presta poca atención a la infancia. Además, los recientes avances en técnicas diagnósticas de TB aún no han sido totalmente validados en niños, y ocurre lo mismo con los ensayos clínicos de algunos fármacos. Por ejemplo, son necesarios más estudios sobre tratamientos que minimicen las interacciones en caso de combinarse con antirretrovirales, para así optimizar el manejo de los coinfectados con el VIH<sup>21</sup>. En el caso de la vacuna BCG, aunque protege contra las formas graves de TB en niños pequeños (meningitis tuberculosa y TB miliar), se ha cuestionado su seguridad en lactantes seropositivos, dado el riesgo de enfermedad diseminada secundaria a la vacunación<sup>21,22</sup>. No hay que olvidar que las peculiaridades de la TB en la infancia dificultan enormemente su diagnóstico, por lo que probablemente su impacto está subestimado.

La OMS, en su Informe Global de Tuberculosis 2014, cuantifica la carga de TB infantil en el mundo, estimando 550 000 nuevos casos (6% del total), y 80 000 muertes en menores de 15 años (un 25% más que en 2011)<sup>10, 21</sup>. En los últimos años, alrededor del 70% de los casos pediátricos se concentra en los "high-burden countries"<sup>9, 10</sup>.

Respecto a la situación en Europa, entre 2000 y 2009 se han notificado 36 695 casos en europeos menores de 14 años, lo que supone el 4,3% del total. A lo largo de este período se observa descenso en las tasas, siendo de 5,5 por 100 000 hab. en el año 2000, de 4,2 por 100 000 hab. en 2009, y de 3,6 por 100 000 hab. en 2012<sup>13, 23</sup>.

En España, en el año 2012, el número de casos de TB en menores de 15 años fue de 379 (6,3% del total, tasa de 5,4 casos/100 000 hab.). Esto supone un descenso respecto al año anterior, tanto en número como en tasas (550 casos, tasa de 7,87 casos por 100 000 habitantes en 2011). En la figura 10 se observa la evolución de las tasas de tuberculosis en niños respecto a adultos entre 2006 y 2012. La incidencia en adultos desciende de forma sostenida a lo largo de dicho período, con la excepción de un ligero aumento en 2008, mientras que en niños se producen oscilaciones, y es en el año 2012 cuando se observa por primera vez un descenso.

Los menores de 5 años presentan tasas más elevadas que los del grupo entre 5 y 14 años, sin observarse diferencias notables entre sexos en los más pequeños, y siendo ligeramente más elevada la tasa en niñas en ese segundo grupo de edad (figura 11)<sup>17</sup>.



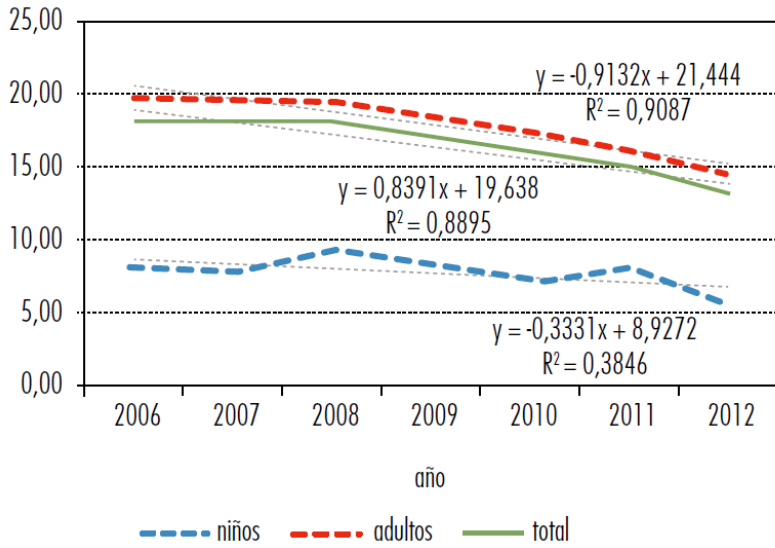


Figura 10. Evolución de las tasas de tuberculosis en menores de 15 años y adultos en España, de 2006 a 2012. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>17</sup>.

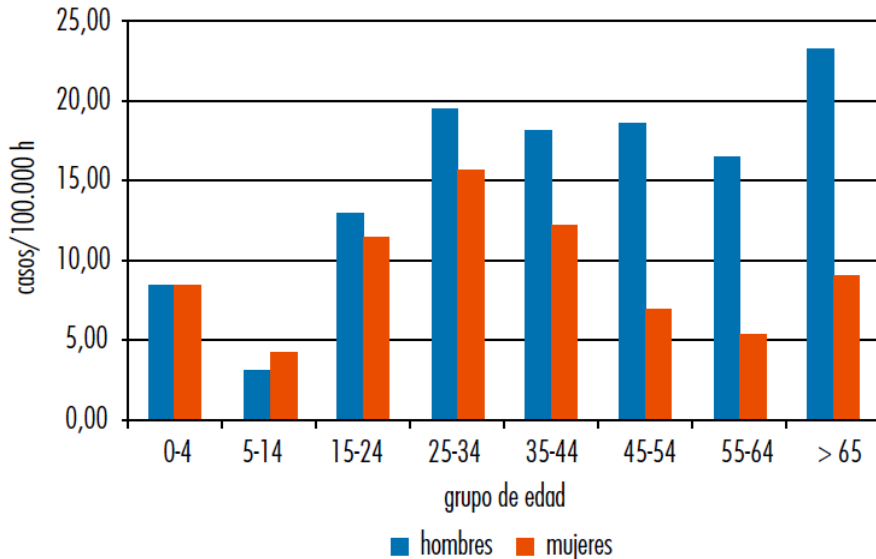


Figura 11. Tasas de tuberculosis por grupos de edad y sexo en España en 2012. Red nacional de vigilancia epidemiológica<sup>17</sup>.

En la Comunidad Valenciana, en 2013 se declararon 54 casos de TB en menores de 15 años, es decir 7,1 casos por 100 000 hab., que suponen 2,4 puntos más que el año previo. Destaca que la tasa en niños es más alta que en niñas (8,9 frente a 5,1 por 100 000 hab.), aunque este hallazgo no es una constante ya que otros años no ha habido diferencia entre géneros, o predominaban las niñas. Como en los años anteriores, la incidencia es significativamente mayor en los menores de 5 años (10,5/100 000 hab.), que en el grupo de 5 a 14 años (5,2/100 000 hab.)<sup>18</sup>.

En un estudio realizado en escolares de 6 años de la ciudad de Valencia en el año 2007, se obtuvo una prevalencia de infección tuberculosa de 0,83% (3,75% en vacunados con BCG, y 0,64% en no vacunados); al año siguiente (en la misma población, a los 7 años de edad), ascendió a 2,32% de prevalencia global (10,09% en vacunados, y 1,47% en no vacunados). Este notable incremento se atribuyó a un efecto *booster* por vacunación, o por infección por MNT<sup>24, 25</sup>.

## **2.2. Factores que modifican la epidemiología de la tuberculosis**

### **2.2.1. VIH - SIDA**

La TB es la infección oportunista más frecuente en los infectados por el VIH, y la principal enfermedad que define el estadio SIDA. Los pacientes seropositivos tienen 37 veces más probabilidad de desarrollar TB que los no

infectados por este virus. Asimismo, 1 de cada 4 muertes en enfermos de VIH, se debe a la enfermedad tuberculosa<sup>26, 27</sup>.

Antes de la aparición de la epidemia de VIH, la erradicación de la TB en los países desarrollados se consideraba un objetivo alcanzable. Sin embargo, la irrupción del SIDA revirtió muchos de los logros alcanzados en esta lucha. En Estados Unidos (EEUU), desde 1953 hasta 1984, el número anual de casos de TB había ido disminuyendo, pasando de 53 a 9,4 por 100 000 hab. A partir de esa fecha esta tendencia se quebró, observando desde entonces, un incremento de incidencia que llegó a ser del 100% en las áreas con mayor carga de SIDA, y notificándose entre 1982 y 1990, un incremento del 362% en el número y tasa de muertes por TB entre los 20 y 49 años de edad.

Este fenómeno también se observó en Europa, aunque en algunos países el incremento de TB quedó restringido a la población de riesgo para VIH. Así, en Holanda –donde la prevalencia global de TB es baja–, se apreció un importante aumento de incidencia en varones de 25 a 49 años de Ámsterdam (pasando de 16 por cada 100 000 hab. en 1984, a 35 por 100 000 hab. en 1990), lo que no ocurrió en otras zonas del país con menor prevalencia de VIH<sup>28</sup>.

Según datos de la OMS de 2013, de los 9 millones de casos nuevos de TB en el mundo, el 13% son seropositivos. Se calcula que en ese año, 360 000 fallecimientos por TB estuvieron asociados con el VIH<sup>10</sup>. La mayor proporción de

casos de TB en coinfección con el VIH la tienen algunos países de la región de África (figura 12), que recoge el 79% de todos estos casos. En la región de Europa, el 6% de los nuevos casos de TB se da en seropositivos<sup>10</sup>.

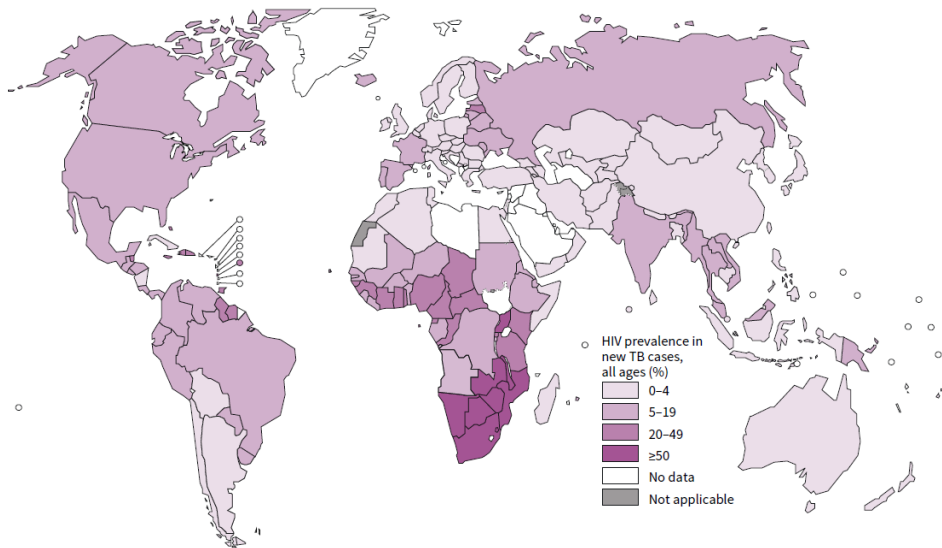


Figura 12. Prevalencia estimada de VIH en casos nuevos de TB en el mundo, en 2013. OMS, Global Tuberculosis Report 2012<sup>10</sup>.

En la Comunidad Valenciana, en 2013, la coinfección se dio en el 5,1% de los nuevos casos, cifra que ha ido descendiendo en los últimos años<sup>18</sup>.

Gracias a la mejora en el acceso al tratamiento antirretroviral, también por parte de los grupos de alto riesgo (adictos a drogas, reclusos, etc.), se está consiguiendo un declive en la asociación TB-VIH.

### 2.2.2. Inmigración

La epidemiología de la TB se ve tremendamente afectada por los fenómenos migratorios, y por eso se ha llamado al *M. tuberculosis* "el bacilo sin fronteras". Se ha convertido en un problema emergente en los países de renta elevada, al haber sido importado sobre todo por inmigrantes procedentes de países de renta baja. El principal inconveniente añadido es que estos inmigrantes viven frecuentemente en condiciones precarias, presentando una incidencia de TB similar –o incluso mayor– a la observada en los autóctonos, que viven en zonas deprimidas del país receptor. En la mayoría de las ocasiones se trata de reactivaciones de la infección adquirida en el país de origen<sup>29</sup>.

En España, la inmigración comenzó a tomar relevancia a partir del año 2000. En concreto para la Comunidad Valenciana, el número de casos en población extranjera fue aumentando de forma progresiva durante la última década, pasando de un 2,7% del total en 1998, a un 37,6% en 2008. Este cambio se relaciona con el incremento del número de inmigrantes empadronados en nuestra comunidad, que pasó de 156 207 en el año 2000 (3,8% del total de la población), a 847 339 en 2008 (16,8%). Sin embargo, a partir de ese año, y a pesar de no haber descendido tanto la tasa de extranjeros, se observa una disminución en el número de casos de TB en inmigrantes (figura 13). Los países que aportan mayor número de casos son

Rumanía, Marruecos, Pakistán, Bolivia y Ecuador, de forma constante en los últimos años (tabla 7)<sup>18</sup>.

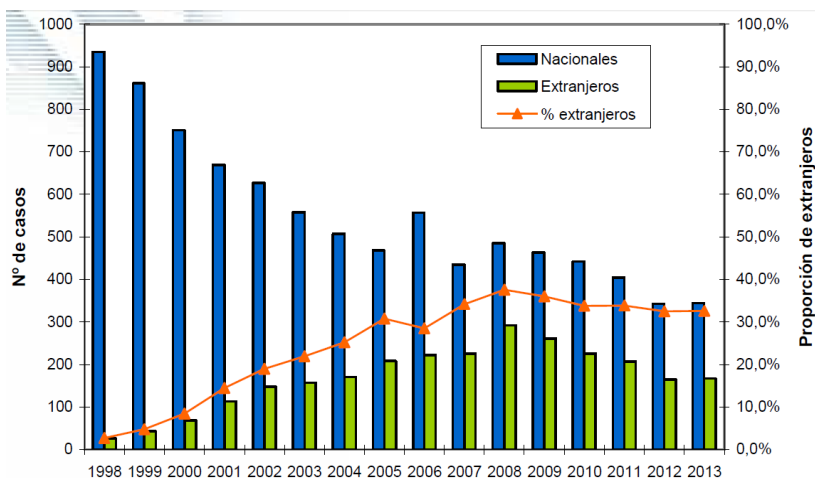


Figura 13. Tasa de TB en los nacidos en España y extranjeros, en la Comunidad Valenciana de 1998 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013<sup>18</sup>.

Tabla 7. Casos y tasas de tuberculosis en extranjeros residentes en la Comunidad Valenciana. Evolución de 2010 a 2013. Generalitat Valenciana, Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana 2013<sup>18</sup>.

Lugares de origen	2013		2012		2011		2010	
	Casos	Tasa/10 <sup>5</sup>	Casos	Tasa/10 <sup>5</sup>	Casos	Tasa/10 <sup>5</sup>	Casos	Tasa/10 <sup>5</sup>
<b>UNION EUROPEA</b>								
Rumania	42	28,3	39	27,1	51	36,1	43	31,3
Resto de países	19	5,3	14	5,7	13	3,7	12	5,1
<b>EUROPA NO COMUNIT</b>	6	10,3	5	17,8	11	20,0	18	23,8
<b>AFRICA</b>								
Marruecos	19	24,5	26	34,0	24	31,9	36	49,2
Resto de países	16	37,3	18	48,0	32	73,8	31	73,8
<b>AMERICA</b>								
Bolivia	13	62,4	20	88,4	13	51,1	18	62,3
Ecuador	10	27,3	15	34,8	20	41,4	20	38,7
Colombia	4	11,7	2	5,1	11	25,6	11	24,4
Resto de países	12	18,3	8	33,9	12	16	19	26,6
<b>ASIA</b>								
Pakistán	18	164,3	7	78,6	12	168,3	6	87,3
Resto de países	7	24,6	11	158,0	6	23,9	10	42,9
<b>Total extranjeros</b>	<b>167</b>	<b>18,9</b>	<b>165</b>	<b>18,7</b>	<b>205</b>	<b>22,9</b>	<b>224</b>	<b>28,6</b>

El estudio realizado en escolares de 6-7 años de la ciudad de Valencia, en los años 2007 y 2008, detectó que los alumnos cuyo padre o madre había nacido fuera de España, tenían respectivamente 6,6 y 3,4 veces más riesgo de tener la PT positiva, que aquellos cuyos padres habían nacido en España. Esta relación también existía con el país de origen de los niños, siendo el riesgo de PT positiva 5,4 veces mayor en los nacidos fuera de España, que en los autóctonos<sup>24, 25</sup>.

### **2.2.3. Tuberculosis multirresistente**

La TB resistente (TB-R), y sobre todo la multirresistente a fármacos (TB-MDR), es un problema que dificulta seriamente el control de la enfermedad y afecta también a nuestro entorno. Los casos de TB-R y TB-MDR han aumentado principalmente en población VIH, inmigrante y desfavorecida socialmente, pero también en población autóctona. Este aspecto refuerza la necesidad de realizar, de forma sistemática, estudios de sensibilidad en los aislamientos, para guiar de manera óptima el tratamiento<sup>30</sup>.

La **resistencia primaria** se define como la resistencia detectada a cualquiera de los fármacos antituberculosos de primera línea, en pacientes nunca tratados. Por tanto, se debe a infección por cepas resistentes.

La **resistencia secundaria o adquirida** es la detectada en pacientes que han sido previamente tratados, durante al menos un mes, con fármacos

antituberculosos (excluyendo la quimioterapia preventiva) de forma incorrecta, ya sea por mal cumplimiento, por haberse prescrito erróneamente, por encontrarse los fármacos en mal estado, o por malabsorción intestinal. Ha de sospecharse siempre en caso de fracaso terapéutico o recaída.

Cuando existe resistencia a H y R, asociada -o no- a resistencia a otros fármacos antituberculosos de primera línea, se denomina **multidrogorresistencia** o **TB multirresistente** (TB-MDR). En el caso de resistencias a H, R, una quinolona y una droga inyectable de los fármacos de segunda línea, se cataloga de TB con **resistencia extendida** (TB-XDR).

En la Comunidad Valenciana, en 2013, se detectó una resistencia del 15,9% (5 puntos más baja que en 2012); es decir, 39 de las 359 cepas estudiadas presentaron resistencia a uno o más fármacos antituberculosos de primera línea, siendo llamativa la distribución por sexos, ya que el 66,7% se dió en hombres. El fármaco que presentó mayor número de resistencias fue la H (4,5% de las cepas), y el 1,4% de las cepas fueron multirresistentes. También existieron diferencias al considerar la procedencia de los pacientes: la tasa de resistencia de las cepas correspondientes a españoles fue del 9,7%, y en extranjeros del 13,3%. Al considerar sólo a los inmigrantes procedentes de países de alta endemia, residentes en España desde hace menos de 5 años, las resistencias encontradas fueron de 8,6%. Estos datos destacan respecto a los obtenidos el año previo, en que era mucho mayor la tasa de resistencia en extranjeros respecto a los españoles



(23,2% frente 12,4%), y aún mayor al considerar sólo a los de origen en países de alta endemia, de corto tiempo de residencia en España (29%)<sup>19, 31</sup>.

Los niños son muy vulnerables debido a la mayor frecuencia de formas graves y al escaso conocimiento de la farmacocinética, dosis adecuada y toxicidad de los fármacos de segunda línea. Otro aspecto que marca la dificultad de abordaje de la TB-R en niños, es que no suelen presentar cultivo positivo, por lo que la elección del tratamiento debe basarse en la sensibilidad de la cepa del caso inicial. Actualmente ha cambiado el patrón epidemiológico en nuestro medio, con aumento de la tasa de resistencia a H; por eso, recientemente, se ha establecido que la pauta inicial para cualquier forma de TB en niños debería realizarse con 4 fármacos, hasta conocer la sensibilidad de la cepa. En la TB-R, deben administrar el tratamiento pediatras expertos y durante un período más prolongado, de forma directamente observada o, al menos, supervisada. Las autoridades y profesionales responsables deben estar preparados para afrontar con seguridad este modelo de TB, conocer las pautas alternativas de fármacos y arbitrar mecanismos para asegurar el correcto cumplimiento y el control a largo plazo<sup>30</sup>.

### 2.3. Riesgo anual de infección tuberculosa

En general, para estudiar la epidemiología de la TB, se utilizan los parámetros "prevalencia de infección" (número de individuos infectados en una población), e "incidencia" (número de infectados o reinfectados en una población, en el intervalo de un año)<sup>32, 33</sup>.

La persona que pasa de tener un resultado negativo en la PT, a un resultado positivo, ha estado indudablemente en contacto con una fuente de infección en el tiempo transcurrido entre ambas pruebas. Cuando este intervalo de tiempo es de un año, se correspondería con la incidencia, siendo un indicador del número de fuentes de contagio en la comunidad durante ese tiempo. Para ello, sería necesario repetir la PT a los mismos individuos tras un año, lo que es poco operativo. Para eludir esta dificultad, en 1969, la *Unidad de Investigación para la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, desarrolló un índice llamado **riesgo anual de infección (RAI)**<sup>34-36</sup>, que se define como la probabilidad que tiene un individuo de ser infectado o reinfectado en el transcurso de un año. Se obtiene mediante la siguiente fórmula matemática:

$$RAI = 1 - (1 - P)^{1/a}$$

En esta fórmula, "P" es la prevalencia de infección en la población estudiada, y "a" es la edad media en el grupo en el momento del estudio.

Este parámetro se considera el mejor indicador de los cambios en los patrones de transmisión de la TB en una población, permitiendo estimar su tendencia evolutiva, y por tanto, evaluar el efecto de las medidas de control implantadas. Sin embargo, su utilidad es más limitada en comunidades donde la interpretación de la PT puede estar interferida por vacunación con BCG o por infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT)<sup>34, 37</sup>.

Para obtenerlo, se requiere el cálculo correcto de la prevalencia de infección, por lo que suele hacerse en niños en edad escolar, como indicadores de transmisión en la comunidad<sup>38</sup>, siendo deseable que la población estudiada esté libre de individuos vacunados con BCG.

Para algunos autores, cuando existe un registro nominal de casos de TB, es preferible vigilar la tendencia de la endemia a través de indicadores como la tasa de casos de TB, la tasa de enfermos bacilíferos o la tasa de meningitis tuberculosa en menores de 5 años<sup>32</sup>. Sin embargo, tanto el *Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España*<sup>39</sup>, como expertos internacionales<sup>40</sup>, consideran la determinación del RAI y la prevalencia de infectados en edades tempranas de la vida, como uno de los mejores indicadores indirectos de la enfermedad y de su tendencia en un área, independientemente de los enfermos notificados.

*Irene Mialdea López*

En la mayoría de los países desarrollados el RAI es menor de 0.1%<sup>41</sup>. En el ya mencionado estudio realizado en escolares de 6 años de la ciudad de Valencia en 2007, se obtuvo un RAI –a partir de la prevalencia en no vacunados– de 0,1%; y al año siguiente, en la misma población, a la edad de 7 años, aumentó al 0,2%<sup>24,25</sup>.

### **3. *Mycobacterium tuberculosis*. Aspectos biológicos.**

Las micobacterias son microorganismos aerobios estrictos, Gram positivos, inmóviles, de morfología bacilar, que no forman esporas y no poseen flagelos ni cápsula. En cambio, tienen una pared celular gruesa, con un elevado contenido lipídico, que confiere a la micobacteria una escasa permeabilidad celular y es responsable de la ineficacia de múltiples agentes antimicrobianos, así como de la característica ácido-alcohol resistencia con determinadas tinciones para su visualización microscópica. Además, determinados componentes de la pared, como el lipoarabinomano, intervienen en la patogenia y favorecen la supervivencia del microorganismo en el interior de los macrófagos<sup>42</sup>.

La gran mayoría de las micobacterias de interés clínico tienen un crecimiento muy lento, con un tiempo de multiplicación de 15 a 18 horas en condiciones favorables. De ahí que sean necesarias entre 1 y 3, o más, semanas de incubación, para obtener un crecimiento apreciable en los medios de cultivo convencionales.

Un aspecto relevante de estos microorganismos es su mayor resistencia a los ácidos, álcalis y determinados desinfectantes químicos, así como a la desecación o congelación, lo que les permite sobrevivir durante semanas o meses en el medio ambiente, en superficies de objetos inanimados, como en el suelo o el estiércol. Sin embargo, deben permanecer al abrigo de la luz del sol, ya que los rayos ultravioleta

son letales para los mismos. También, el calor (pasteurización) y determinados productos como el óxido de etileno, formaldehído, etanol (70%), glutaraldehído (2%), ácido peracético o peróxido de hidrógeno estabilizado, son eficaces contra estas bacterias. Por otro lado, hay que tener en cuenta la posible presencia de materias orgánicas que contengan proteínas (por ejemplo el esputo), ya que pueden ofrecer a la micobacteria cierta protección frente a desinfectantes<sup>43</sup>.

En general, se consideran como agentes etiológicos de la TB humana: *M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* (subtipos I y II) y *M. bovis* (cepa BCG). Estas especies, junto a *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae* y *Mycobacterium pinnipedii*, son integrantes del *Mycobacterium tuberculosis complex*. Todas ellas son micobacterias altamente relacionadas, que presentan gran homogeneidad en la secuencia de nucleótidos, a pesar de sus variaciones en cuanto a poder patógeno, distribución geográfica, epidemiología, hospedador preferente y algunas características fisiológicas. La secuencia genómica de *M. bovis* tiene más de un 99,95% de coincidencia con la de *M. tuberculosis*.

En mayor o menor medida, cualquier miembro del complejo *M. tuberculosis* puede producir infección en el hombre. Sin embargo, en la mayoría de países, la TB humana es producida fundamentalmente por *M. tuberculosis*; es por ello que, en adelante, nos referiremos específicamente a éste<sup>43</sup>.

## 4. Historia natural de la tuberculosis

El principal reservorio de *M. tuberculosis* es el hombre enfermo. En la mayoría de casos, la TB humana se adquiere a través de la inhalación de gotas de Pflügge que albergan al bacilo, y son eliminadas por los enfermos bacilíferos al toser, expectorar, estornudar e incluso hablar. Una vez en el exterior, las gotas de secreción pierden una parte de su contenido acuoso por evaporación, quedando un núcleo con escasos bacilos, que son los verdaderos vehículos de la transmisión. Miden 1-2  $\mu\text{m}$  de diámetro y se dispersan fácilmente al permanecer en suspensión en el aire, siendo fácilmente conducidas por la corriente aérea hasta regiones subpleurales, por lo general de los lóbulos inferiores, que son los que proporcionalmente tienen más ventilación. Al establecerse en los alvéolos, el bacilo es fagocitado por los macrófagos alveolares, y dado que *M. tuberculosis* es un patógeno intracelular, se multiplica en su interior hasta destruirlo. El macrófago infectado secreta citoquinas –entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF)– que desencadenan un proceso inflamatorio local, y con ello, una respuesta inespecífica de defensa. Esta respuesta innata fracasa en la contención del bacilo, de manera que consigue diseminarse sistémicamente; a través de la vía linfática llega hasta los ganglios del mediastino, y por la sangre, a prácticamente todos los tejidos del huésped.

Este crecimiento bacilar puede ser detenido con la generación de una respuesta inmune basada en la formación de linfocitos T CD4 (*helper*), linfocitos T CD8 y linfocitos B. La respuesta inmune protectora en la TB está dominada por la inmunidad celular, con muy poca participación de los anticuerpos. Los linfocitos migran hacia el foco de infección liberando citoquinas activadoras de macrófagos, como el interferón (IFN- $\gamma$ ), el TNF- $\alpha$  e interleuquinas, dando lugar a la formación de los granulomas. Igualmente, son los responsables de la hipersensibilidad retardada, evitando el crecimiento y diseminación del bacilo. La activación de los macrófagos mediante IFN- $\gamma$  permite destruir un alto porcentaje de población bacilar. El porcentaje restante es capaz de adaptar su metabolismo para responder a esta situación de estrés y consigue sobrevivir en estado de latencia<sup>43</sup>.

El granuloma tuberculoso se caracteriza por poseer material necrótico caseoso en su interior, que contiene bacilos extracelulares en estado latente, difíciles de reconocer y destruir por los macrófagos. La formación de esta lesión es muy inicial y parece deberse a la destrucción ocasionada por el TNF y al incremento desmesurado de la concentración bacilar, en la fase previa a su contención por la respuesta inmune. En el 90% de los casos, la población bacilar del granuloma crónico acaba siendo destruida en un proceso de años de evolución. En un 5% puede originar una **enfermedad primaria** o **primoinfección tuberculosa**, lo que sucede cuando el crecimiento bacilar no es contenido inicialmente; en ese caso se forma el complejo primario de Ranke, constituido por tres componentes: chancro



de Gohn o foco de inoculación, linfangitis y adenopatía mediastínica, que es característica de la TB primaria. El 5% restante de los infectados puede desarrollar, en cualquier momento de la vida, una **enfermedad post-primaria o secundaria**, como consecuencia de una nueva interacción entre el organismo infectado y los bacilos; si éstos proceden del exterior se considera TB por **reinfección exógena**; si ocurre por reactivación de los bacilos procedentes de la infección primaria, que habían quedado acantonados en focos indetectables, se denomina **reactivación endógena**. La TB secundaria se caracteriza por no presentar afectación ganglionar<sup>43</sup>.

Se considera que la inmunosupresión aumenta el riesgo de reactivación; sin embargo, la mayoría de individuos que la padecen no presentan inmunosupresión evidente. La reactivación tuberculosa puede presentar una clínica lentamente progresiva, de forma que un individuo con una TB subaguda puede infectar a muchas personas antes de ser diagnosticado<sup>43</sup>.

En la TB se desarrollan, básicamente, dos tipos de lesiones: la cavitada y la miliar. La **lesión cavitada** se forma a partir del incremento de la necrosis caseosa granulomatosa, en una localización anatómica que favorezca la reactivación de *M. tuberculosis* y una inmunodepresión local, como es el caso del ápex pulmonar, debido a la alta concentración de oxígeno. Posteriormente, se destruye el tejido fibrótico que estructura al *caseum* y se licúa. Este tejido constituye un excelente caldo de cultivo para los bacilos, que se multiplican extracelularmente, a gran

velocidad, induciendo la expansión acelerada del granuloma y, con ello, la destrucción del tejido circundante.

La presencia de **lesiones miliares** se asocia a una inmunodepresión muy importante del huésped, que permite la diseminación del bacilo por vía hematogena por todo el cuerpo. Suele ocurrir entre los 3 y 6 meses siguientes a la primoinfección. En más del 50% de los casos no existe una reacción de hipersensibilidad retardada ante la tuberculina. En la TB miliar existe una gran concentración de pequeños granulomas en diferentes tejidos del cuerpo, que los clásicos consideraron que se asemejaban a la semilla de mijo; de ahí su denominación<sup>43</sup>.

#### **4.1 La tuberculosis en la edad pediátrica**

La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) define tres estadios básicos de la historia natural de la TB en los niños, cuyos criterios diagnósticos son:

- **Exposición a TB sin evidencia de infección:** existencia de un contacto reciente y estrecho con un adulto enfermo o sospechoso, siendo la PT negativa, y estando el paciente asintomático, y con radiografía (Rx) de tórax normal.

- **Infección tuberculosa latente (ITL):** PT positiva, estando el niño asintomático, y con Rx de tórax normal; independientemente de la existencia, o no, de contacto tuberculoso.
- **Enfermedad tuberculosa:** clínica compatible y hallazgos radiológicos, analíticos, anatomopatológicos y/o microbiológicos sugestivos. El 20% de los menores de 12 meses y el 50% de los mayores de 12 meses están asintomáticos. El diagnóstico de certeza lo proporciona un cultivo o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para *M. tuberculosis*, aunque con frecuencia en niños, no se obtiene confirmación microbiológica (formas paucibacilares), realizando habitualmente un diagnóstico de sospecha. El Mantoux suele ser positivo, aunque en formas iniciales o diseminadas, puede ser negativo<sup>44</sup>.

En los países en vías de desarrollo, el 80% de las infecciones se produce antes de los 15 años. Los niños pequeños muestran un mayor riesgo de progresión a enfermedad, aproximadamente un 40%, cifra muy superior al 10% estimado en adultos<sup>45</sup>. El riesgo de que una ITL progrese a enfermedad tuberculosa es mayor durante el primer año de vida (43%); entre 1 y 5 años, la probabilidad es de un 24%, y entre los 11 y los 15 años, de un 15%<sup>46</sup>. Además de la edad, otros factores de riesgo para la transformación a enfermedad en los niños son: infección reciente (menos de dos años tras la primoinfección), coinfección con VIH, inmunodepresión,

*Irene Mialdea López*

malnutrición, enfermedades crónicas (insuficiencia renal, respiratoria o diabetes), y presencia de lesiones antiguas no tratadas en la Rx de tórax<sup>47</sup>.

Los niños eliminan escasos bacilos a través de las secreciones respiratorias, por lo que no suelen transmitir la infección<sup>44</sup>.

## 5. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica

Las peculiaridades de la TB infantil dificultan su diagnóstico. Por ello, debe abordarse de una forma individualizada, y evaluando conjuntamente criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos, microbiológicos, histopatológicos y/o inmunológicos.

### 5.1. Diagnóstico basado en la epidemiología

El diagnóstico de infección tuberculosa (IT) en un niño es siempre un “evento centinela” que representa una transmisión probablemente reciente<sup>48</sup>, por tanto, se deberá buscar en su entorno al adulto bacilífero. Sin embargo, hasta en un 50% de los casos no se logra identificar el caso índice, lo que interfiere –a su vez– en la sospecha diagnóstica en el niño.

### 5.2. Diagnóstico basado en la clínica

La forma de afectación más frecuente de la TB en la edad pediátrica es la gangliopulmonar (75% de los casos), por progresión a partir de una TB primaria. En estos casos la población bacilar es baja y, al principio, las lesiones no se encuentran en contacto con la vía aérea, por lo que no tienen capacidad de contagio. En esta situación, las manifestaciones clínicas son diferentes según la edad: los lactantes

*Irene Mialdea López*

suelen tener mayor expresividad (80-90%), así como los adolescentes. Sin embargo durante la edad escolar son silentes en el 60% de los casos<sup>47</sup>.

Los síntomas más frecuentes son tos, fiebre de más de dos semanas de evolución, pérdida ponderal, astenia y anorexia<sup>47, 49</sup>.

Las formas extrapulmonares son más frecuentes en niños que en adultos, siendo la más habitual la linfadenitis, sobre todo cervical y submandibular. En estos casos se debe plantear un diagnóstico diferencial con MNT<sup>47</sup>.

Las formas más graves, la TB miliar y la meningitis tuberculosa, ocurren especialmente en niños menores de 3 años. Por el contrario, la TB post-primaria suele darse en mayores de 10 años<sup>9,50</sup>.

### **5.3. Diagnóstico inmunológico *in vivo*: prueba de tuberculina**

La PT, o intradermorreacción de Mantoux, es un instrumento muy valioso para el diagnóstico de IT y para la actitud terapéutica posterior. Se basa en la reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) contra componentes antigénicos de *M. tuberculosis*, llamados tuberculinas.

Se han utilizado diferentes variedades de tuberculina desde la obtenida por la Dra. Seibert; el lote 49608 (PPD-S) es el considerado por la OMS como "tuberculina patrón internacional" y es el empleado para estandarizar y comparar

resultados con las otras tuberculinas. El pequeño tamaño de las proteínas que constituyen el PPD es el motivo por el que, a pesar de realizarse repetidamente la prueba, no sensibiliza a las personas no expuestas a micobacterias<sup>48,51</sup>. La reactividad tuberculínica aparece desde las primeras 2-12 semanas tras la infección inicial, con una mediana de intervalo de 3-4 semanas. La PT no se negativiza tras el tratamiento.

En España se utiliza la tuberculina PPD RT-23, estabilizada con Tween 80, en una dosis de 2 U, es decir 0,1 mL, que es la bioequivalente a la dosis recomendada de la tuberculina patrón PPD-S (5 U). Debe practicarse según la técnica intradermorreacción de Mantoux, inyectándose con una aguja del calibre 26, por vía intradérmica, en la cara anterior del antebrazo, lejos de los vasos sanguíneos y en una piel libre de lesiones. Para tener la seguridad de que la dosis ha sido administrada intradérmicamente, debe aparecer una pápula de 6 a 10 mm en el lugar de la inyección. La lectura se realiza a las 48-72 horas, midiendo únicamente la induración en mm<sup>52</sup> –no el eritema–, que se obtenga en la zona de la inyección, según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo (técnica de Sokal) (figura 14). La induración con vesiculación o necrosis, es siempre indicativa de infección<sup>47,48</sup>. En la figura 15 se expone el fundamento de la prueba.



Figura 14. Técnica de realización y lectura de la prueba de tuberculina.

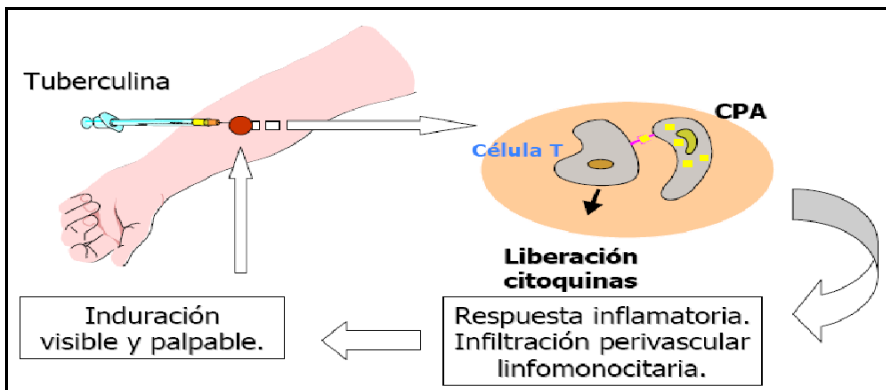


Figura 15. Esquema del fundamento de la prueba. Cellestis.



### 5.3.1. Interpretación de la PT

Dadas las dificultades en la interpretación de la PT por la existencia de falsos negativos y positivos, como se verá más adelante, siempre hay que tener en cuenta el riesgo del individuo al que se realiza la prueba (estudio de contactos [EC], cribado, prevalencia de TB en su entorno, etc). Cuando se pretenda aumentar la sensibilidad del test, el dintel de positividad deberá ser más bajo. Si se usa un punto de corte alto, el test será más específico (como interesa, por ejemplo, en casos de vacunación previa con BCG o en aquellos que viven en zonas endémicas para MNT).

La validez de la PT depende de la prevalencia de IT en la zona estudiada, de modo que cuanto más baja sea ésta, menor será la sensibilidad de la prueba. De este modo, las distintas sociedades médicas recomiendan diferentes dinteles de positividad en función del país y del riesgo de enfermedad tuberculosa del paciente que se está evaluando.

Según el último documento de consenso para el diagnóstico de TB en la edad pediátrica, emitido en 2010 por las sociedades españolas de Neumología Pediátrica (SENP) y de Infectología Pediátrica (SEIP), en nuestro medio se establecen los siguientes criterios para considerar positiva la PT<sup>47</sup>.

- Con induración  $\geq 5$  mm, en:
  - Niños en contacto íntimo con el caso índice o sospechoso de TB

- Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica
  - Niños en situación de inmunodepresión o infección por el VIH
  - Niños con conversión de la PT, previamente negativa
- Con induración  $\geq 10$  mm, en: cualquier otro caso; incluido el niño inmigrante, viajero y el cribado de niños sanos, independientemente de existir antecedente de vacunación con BCG.

La negatividad de la PT no excluye el diagnóstico de infección tuberculosa.

Se considera **conversión** o **viraje tuberculínico** al resultado de una PT positiva, en un individuo del cual se dispone de una PT previa con resultado negativo. Según la SEPAR, se considera conversión cuando el viraje tiene lugar en un período máximo de 2 años, desde que existe constancia de un test negativo previo<sup>53</sup>.

### **5.3.2. Limitaciones de la PT**

a) Falsos negativos:

- Errores técnicos: almacenamiento inadecuado, antígeno caducado, dilución o administración incorrecta, error en la lectura...
- Durante el período ventana (primeras 12 semanas tras la exposición)
- TB aguda grave (miliar, meningitis tuberculosa)

- Comorbilidad: individuos infectados por el VIH, otras infecciones víricas, bacterianas o parasitarias, vacunación reciente con virus vivos, tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, sarcoidosis, neoplasias linfoproliferativas, insuficiencia renal crónica, edad extrema (neonatos y ancianos), desnutrición y otras enfermedades anergizantes<sup>47</sup>.

b) Falsos positivos:

- Error en la lectura.
- Infección en el punto de inyección o hematoma.
- Infección por MNT
- Vacunación con BCG

La mayoría de proteínas presentes en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis*, sino que se comparten con otras micobacterias, por lo que individuos sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias (como las MNT), o vacunados con BCG, también responden inmunológicamente al PPD, disminuyendo la especificidad de la prueba. Es la base del **efecto empuje** o **booster**, que se produce en los vacunados con BCG<sup>54, 55</sup>, infectados por MNT<sup>56</sup>, y en las infecciones antiguas, en las que, con el paso del tiempo, se debilita la capacidad de respuesta a la primera PT<sup>51</sup>. Todos ellos, cuando se les practica una PT, pueden reaccionar por debajo del dintel de positividad y considerarse negativos; sin embargo, los

antígenos inyectados estimulan la respuesta inmune celular y, al realizar una segunda prueba, se obtendría una mayor reacción que daría lugar a un resultado positivo. En estos casos, el individuo puede ser catalogado erróneamente como conversor, al interpretarse como infección reciente; para evitarlo se sugiere que, cuando se pase de una induración menor de 10 mm a una mayor de 10 mm, se considere que existe IT si la segunda PT es  $\geq 6$  mm superior a la primera determinación. El efecto *booster* es máximo si entre las dos pruebas transcurren de 1 a 5 semanas; es menos frecuente si la PT se repite a las 48 horas, o más allá de los 60 días de la anterior<sup>54</sup>, aunque es posible que ocurra uno o más años tras la realización de la primera, provocando dudas diagnósticas<sup>47</sup>.

### **5.3.3. Indicaciones de la PT en niños y adolescentes**

Según la SEIP y la SENP, se aconseja realizar<sup>48</sup>:

a) PT inmediata en caso de:

- Contacto con individuo con sospecha o certeza de TB activa (en EC)
- Hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de enfermedad tuberculosa
- Inmigrantes o adoptados de países con alta prevalencia

- Niños viajeros procedentes de zonas endémicas y contacto sustancial con población nativa (recomendable transcurridas 10 semanas desde el regreso)
  - Antes de iniciar tratamientos con inmunosupresores, corticoesteroides o antagonistas de TNF- $\alpha$
  - Infectados por el VIH
- b) PT anual en caso de:
- Infectados por el VIH
  - Adolescentes en prisión
  - Niños que viven en comunidades con marginación social

#### **5.4. Diagnóstico mediante pruebas de imagen**

Las manifestaciones radiológicas de la TB en el niño son muy variables. La Rx de tórax es muy subjetiva y con poca sensibilidad y especificidad, lo que explica que, hasta un 10% de los niños con TB demostrada por cultivo, presenten Rx interpretadas como normales. No hay ninguna lesión patognomónica, y suele adoptar alguna de las siguientes formas<sup>47</sup>.

- **Adenopática:** La presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas es el hallazgo radiológico más frecuente en la TB pediátrica. Suelen presentar bordes

poco definidos, y pueden acompañarse de áreas de atrapamiento aéreo o atelectasias. Su interpretación en la Rx de tórax es complicada y, a menudo, ocasiona falsos positivos y negativos. Es muy útil la proyección lateral, que debe realizarse ante toda sospecha<sup>57</sup>. En niños pequeños, las adenopatías pueden comprimir los bronquios<sup>58</sup>, dando lugar a atrapamiento aéreo o atelectasias. La Rx es poco sensible en la detección de adenopatías paratraqueales o subcarinales.

- **Neumónica:** Puede ocurrir por evolución del chancro de inoculación, o por diseminación broncogena tras el drenaje de una adenopatía. Radiológicamente, son condensaciones segmentarias o lobares, de bordes mal definidos, difícilmente diferenciables de una neumonía bacteriana. Con frecuencia asocian adenopatías hiliares o mediastínicas y, más raramente, derrame pleural.

- **Cavitada:** Son raras en el niño. Pueden producirse por progresión del foco inicial en inmunodeprimidos o en lactantes pequeños (TB primaria progresiva) o, con más frecuencia, en los adolescentes (formas post-primarias o tipo adulto)<sup>59</sup>. La forma post-primaria se produce por reactivación o reinfección en pacientes que han tenido contacto previo con el bacilo. La existencia de inmunidad previa desencadena una gran respuesta inflamatoria local con destrucción tisular, expulsión bronquial del caseum, y formación de cavernas. Las lesiones suelen localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores.

- **Endobronquial:** Se producen habitualmente en menores de 4 años, tras la fistulización de una adenopatía a un bronquio adyacente. Pueden ocasionar obstrucción bronquial, originando áreas de atrapamiento valvular o de atelectasia; o diseminación bronquial, dando lugar a infiltrados neumónicos o nódulos pulmonares. La fibrobroncoscopia es muy útil en esta forma de presentación.

- **Miliar:** Siembra pulmonar de numerosos tubérculos, de aproximadamente 2 mm de diámetro. Suelen mostrarse como micronódulos de densidad aumentada y contornos nítidos, no confluentes, de predominio en lóbulos inferiores. Es propia de niños con pobre inmunidad celular (lactantes, malnutridos o inmunodeficientes).

- **Otras formas:** La TB evolucionada puede manifestarse como una masa pulmonar, habitualmente con áreas de calcificación, necrosis y cavitación. En los niños inmunodeprimidos pueden aparecer además, patrones atípicos, como infiltrados intersticiales difusos que, en pacientes con infección por VIH, pueden confundirse con una neumonía intersticial linfoide.

La tomografía computarizada (TC) pulmonar es muy útil en caso de dudas tras la Rx, por su mayor rendimiento y sensibilidad. Hasta en el 60% de los niños asintomáticos con PT positiva y Rx normal, sobre todo si son menores de 4 años, detecta adenopatías intratorácicas. Existe un debate sobre la conveniencia de realizar una TC de forma sistemática a todos los niños con PT positiva, sin

enfermedad aparente en la Rx. Las recomendaciones oficiales de los expertos no apoyan esta actuación; se recomienda su práctica sólo en el caso de niños que hayan estado en contacto con algún enfermo bacilífero, tengan una PT positiva con Rx normal, y exista algún síntoma. También debe realizarse en niños inmunodeprimidos con contacto conocido (independientemente de la PT), y en todos aquellos con PT positiva y Rx dudosa, o no concluyente. Asimismo podría emplearse para definir mejor algunas complicaciones (adenopatías compresivas, áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia, cavitaciones, bronquiectasias o fístulas broncopleurales). Ante otras complicaciones, como derrame pleural o pericárdico, puede valorarse realizar una ecografía torácica antes que una TC, por no presentar los inconvenientes propios de esta (irradiación, necesidad de sedación y administración de contraste intravenoso)<sup>47, 60</sup>.



## 5.5. Diagnóstico microbiológico

La confirmación microbiológica mediante el cultivo y aislamiento de *M. tuberculosis*, se considera el *gold standard* del diagnóstico de la TB, pero es difícil de conseguir en niños y el resultado requiere varias semanas. Su sensibilidad es baja y depende de la forma clínica de presentación de la enfermedad y del tipo de muestra.

Para las formas pulmonares, es posible conseguir una muestra de esputo en niños mayores que colaboren, pero en el resto de edades, tradicionalmente se recoge un aspirado gástrico en tres días consecutivos, a primera hora de la mañana. La sensibilidad del cultivo oscila entre el 30 y el 40%, aumentando en los lactantes y en los casos de enfermedad avanzada. El lavado broncoalveolar también presenta una baja sensibilidad para el aislamiento, pero puede tener valor adicional en caso de sospecha de TB endobronquial, o en el diagnóstico diferencial con otros procesos infecciosos, sobre todo en inmunodeprimidos. La recogida de un aspirado nasofaríngeo basal, o tras la inducción de esputo con suero salino hipertónico, tiene una sensibilidad similar a la del jugo gástrico, por lo que puede ser una alternativa en los niños no ingresados<sup>47</sup>.

La tinción directa de la muestra de jugo gástrico, mediante la técnica de Ziehl-Neelsen o con auramina, tiene una sensibilidad menor del 15% en niños con TB, aumentando en la edad adulta. Los resultados falsamente positivos son poco

frecuentes, por lo que una tinción positiva es indicación de inicio de tratamiento, en espera del cultivo. La tinción directa no es específica en aquellas situaciones donde sean frecuentes las MNT, como en pacientes con patología pulmonar estructural (fibrosis quística, bronquiectasias) o inmunodeficiencia<sup>47</sup>.

En muestras de líquido pleural se aísla *M. tuberculosis* en menos del 40% de los casos, pero la biopsia pleural mejora la sensibilidad del cultivo hasta el 80%. En la meningitis tuberculosa, el cultivo de LCR también tiene baja sensibilidad.

En las adenitis tuberculosas, la punción-aspiración y la biopsia tienen mejor rentabilidad microbiológica; sin embargo, hay que tener en cuenta que la tinción directa también es positiva en el caso de las provocadas por MNT<sup>47</sup>.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR, son más rápidas y sensibles que el cultivo para el diagnóstico de TB en niños, pudiendo conocer su resultado en pocas horas, con una sensibilidad de hasta el 80% en muestras de jugo gástrico. Existen técnicas que diferencian las distintas micobacterias, siendo de especial interés en los casos de adenitis. Pueden aparecer falsos negativos (escasos bacilos, presencia de inhibidores) y falsos positivos (por contaminación), por lo que su uso se limita a los casos de diagnóstico difícil o urgente, en centros con experiencia y siempre en correlación con los hallazgos clínicos.

Las técnicas de genotipado permiten obtener un “DNI genético” de cada cepa, siendo de enorme utilidad, por ejemplo en el contexto de una TB recurrente, por permitir diferenciar reactivación de reinfección, al conocer la composición clonal de la infección por *M. tuberculosis* e identificar, de forma precisa, las cadenas de transmisión del bacilo. En la población pediátrica, estas herramientas han desvelado aspectos sorprendentes, como el hecho de que, en un 15% de los casos de transmisión en un medio familiar, las cepas aisladas del niño difieren de las del caso índice teórico. Estos datos indican que la epidemiología molecular mejora el conocimiento de las rutas de transmisión y revela que aún queda mucho por conocer acerca de la epidemiología de la infección, tanto en niños como en adultos. Pero estas técnicas no deben sustituir al estudio convencional de contactos, sino que deben complementarlo, especialmente en los pacientes menores de 15 años. El estudio de las líneas de transmisión de la TB en las comunidades de autóctonos e inmigrantes, mediante epidemiología molecular, ha demostrado la actual transmisión bidireccional entre ambas comunidades<sup>47</sup>.

## 5.6. Nuevos métodos inmunodiagnósticos *in vitro* basados en IFN- $\gamma$

### 5.6.1. Fundamento y técnicas

El IFN- $\gamma$  producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, es la principal citoquina en el control de la infección micobacteriana, mediante la activación de los macrófagos infectados y la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- $\alpha$ ; estas citoquinas, limitan el crecimiento y multiplicación de las micobacterias<sup>61</sup>. Basándose en este fenómeno, se han desarrollado métodos que cuantifican esta respuesta inmunitaria celular; son las técnicas inmunodiagnósticas conocidas como Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs). Utilizan diferentes antígenos micobacterianos para estimular las células T previamente sensibilizadas, y detectar *in vitro* la liberación del IFN- $\gamma$  producido, mediante enzimo-inmuno análisis (ELISA) o enzimo-inmunospot (ELISPOT) (figura 16).

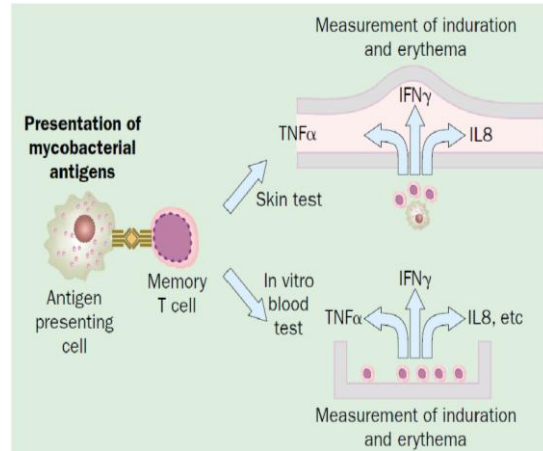


Figura 16. Esquema de la reacción inmunológica en la que se fundamentan las técnicas de diagnóstico de infección tuberculosa. En la parte superior, infiltración perivascular linfomonocitaria mediada por los linfocitos T sensibilizados, en la PT. En la parte inferior, las células mononucleares estimuladas con antígenos micobacterianos en las técnicas *in vitro*, liberan IFN- $\gamma$  que es cuantificado. Lancet Infect Dis 2004; 4(12): 761-76.

En el año 2001 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en EEUU, la primera generación de QuantiFERON-TB®, evidenciándose posteriormente que este test presentaba problemas de especificidad al utilizar PPD para estimular los linfocitos<sup>62</sup>.

Con el descubrimiento de la secuencia genómica de *M. tuberculosis*, se identificaron antígenos que son expresados de forma específica por el complejo *M. tuberculosis*. Los principales están codificados en la región genómica llamada Región de diferenciación 1 (RD1), y son la *Early Secretory Antigen Target-6* (ESAT-6) y la *Culture Filtrate Protein 10* (CFP-10). Estos antígenos no están presentes en la gran mayoría de micobacterias ambientales –excepto en un número escaso de

Irene Mialdea López

ellas, como *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium flavescens*– y no tienen reactividad cruzada con los antígenos de la vacuna BCG, por lo que tendrían una mayor especificidad al ser empleados para la detección de la infección por *M. tuberculosis*, tanto en forma de latencia como de enfermedad activa<sup>63, 64</sup>. Otro antígeno también específico de *M. tuberculosis* es el TB7.7, codificado en el segmento genómico RD11.

En esto se basan las técnicas QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (QFT) (Cellestis Limited, Australia), y T-SPOT.TB® (T-SPOT) (Oxford Inmunotec, Reino Unido), aunque presentan diferencias en su metodología. Con QFT se estimulan de forma conjunta los linfocitos, en una muestra de sangre total, con los antígenos ESAT-6, CFP-10, TB7.7, y se lleva a cabo la incubación con los antígenos directamente en el tubo de recogida de sangre. En ambas técnicas, se cuantifica posteriormente la producción de IFN- $\gamma$  mediante ELISA. Sin embargo, T-SPOT requiere una separación previa de las células mononucleares para su estimulación con los antígenos ESAT-6 y CFP-10, por separado, determinando a continuación, la presencia de células sensibilizadas que liberan IFN- $\gamma$ , mediante ELISPOT.

Estas técnicas se denominan genéricamente con el acrónimo de IGRAs (IFN- $\gamma$  release assays) y los resultados posibles son: "positivo", "negativo", o "indeterminado". Incluyen un control positivo y la fitohemaglutinina (PHA), que detecta la capacidad de las células T para producir IFN- $\gamma$ . El control positivo es especialmente útil en inmunodeprimidos, porque ayuda a diferenciar los resultados

negativos, de los indeterminados por anergia. El resultado del test se considera indeterminado si la respuesta de las células, tras ser estimuladas con PHA y con los antígenos específicos de *M. tuberculosis*, es negativa.

### **5.6.2. Ventajas e inconvenientes de los IGRAs respecto a la prueba de tuberculina**

Estas técnicas tienen notables ventajas respecto a la PT<sup>61</sup>:

- No precisan una segunda visita de lectura, ahorrándose tiempo e inconvenientes al paciente.
- Mantiene la privacidad.
- Evitan la subjetividad en la interpretación de los resultados.
- Se puede disponer rápidamente de los resultados.
- Su estandarización y aplicación en el laboratorio es fácil.
- La determinación puede repetirse (no existe efecto *booster*).
- Tiene un control positivo, lo que resulta especialmente útil en pacientes con alteraciones en la inmunidad celular.
- Es más específica que la PT, no presenta reacción cruzada con la BCG, ni con la mayoría de las MNT.
- La lectura y análisis de los resultados del test puede realizarse en tandas, congelando el plasma para hacer más adelante el ELISA, en el caso del QFT.

- Aunque el coste bruto de la prueba es más elevado, debe considerarse que los IGRAs tienen buena relación coste-efectividad, por disminuir las horas laborales perdidas por el paciente, y –al tener mayor especificidad que la PT– reducir el número de falsos positivos, por lo que se evitan posteriores exámenes médicos, radiológicos y tratamientos, lo que supone un importante ahorro en el gasto sanitario. Incluso su utilización de forma combinada parece ser coste-efectiva<sup>65</sup>.

No obstante, los IGRAs tienen una serie de inconvenientes, como son<sup>61</sup>:

- Requieren una muestra sanguínea, lo cual puede suponer un problema, especialmente en el caso de los niños.
- Las muestras se envían al laboratorio para la determinación de IFN- $\gamma$ , lo que requiere organizar un sistema de transporte que mantenga las muestras en las condiciones concretas que marca el fabricante.
- Precisan de mayores recursos materiales y de personal que la PT.

El período ventana postexposición para obtener resultado positivo no difiere entre PT e IGRAs, y oscila entre 2 y 12 semanas<sup>66</sup>.

### **5.6.3. Papel de los IGRAs en el diagnóstico de infección tuberculosa latente y enfermedad tuberculosa, en adultos y niños**

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que aplican los distintos IGRAs sobre poblaciones con diversa prevalencia de infección tuberculosa, estableciendo diferentes criterios de positividad de la PT, en diferentes situaciones



clínicas (TB activa, ITL o cribado) y a diferentes edades. Por ello, es difícil comparar los resultados obtenidos y extraer conclusiones. Aún así, la principal limitación es la ausencia de una prueba diagnóstica *gold standard* con la que comparar estas técnicas.

Cuando se valora la sensibilidad de los IGRAs en la enfermedad activa, parece ser muy similar a la de la PT<sup>61</sup>, tanto en adultos como en niños. QFT tiene una sensibilidad del 76% para enfermedad activa, y T-SPOT del 80%. Los IGRAs fueron desarrollados como una alternativa a la PT para el diagnóstico de la ITL<sup>66</sup>, y no para diagnosticar TB activa. De hecho no sirven para diferenciarla de la ITL<sup>61</sup>. Basándose en la evidencia, no deben reemplazar a los métodos habituales de diagnóstico de enfermedad activa, y un resultado negativo de los IGRAs no debe descartarla. Sin embargo, en ciertas situaciones clínicas (por ejemplo, pacientes con TB extrapulmonar, pacientes con baciloscopia negativa en esputo o cultivos negativos, o cuando se plantea un diagnóstico diferencial con MNT), los IGRAs pueden contribuir al diagnóstico. En concreto, para los niños, no hay diferencias significativas de sensibilidad para enfermedad activa, entre los IGRAs y la PT<sup>66, 67</sup>. Sin embargo, al estudiar la sensibilidad en la exposición a un enfermo tuberculoso, los IGRAs superan a la PT en ambos grupos de edad<sup>66, 67, 68</sup>.

Otros estudios sugieren que QFT<sup>69-75</sup>, y T-SPOT<sup>70, 72, 76</sup> es un indicador de riesgo de progresión a TB de individuos (niños, adolescentes o adultos) expuestos

al bacilo, con un valor predictivo negativo muy alto, y un valor predictivo positivo similar a la PT.

En cuanto a la especificidad de los IGRAs para enfermedad activa, es del 97% en el caso del QFT, y del 92% en el de T-SPOT. Se estima que son más específicas que la PT en el diagnóstico de infección tuberculosa, en adultos y niños vacunados con BCG<sup>66, 77-79</sup>, por lo que su aplicación podría reducir el número de falsos positivos, evitar tratamientos inadecuados y su posible toxicidad. T-SPOT ofrece un mayor número de positivos que QFT<sup>80, 81</sup>.

#### **5.6.4. Recomendaciones de uso**

El Center for Disease Control (CDC) de EEUU, aprobó en 2005, la utilización del QFT en el diagnóstico de la infección tuberculosa, incluyendo la TB activa y la ITL<sup>75, 76</sup>. Según esta guía, el QFT se puede usar en lugar de –y no además de– la PT, en todas aquellas circunstancias en las que estaría indicada la realización de ésta, incluyendo el EC, la evaluación de inmigrantes vacunados con BCG, y el cribado en personal sanitario.

Recomiendan que la actitud a tomar ante un QFT positivo sea la misma que con una PT positiva, no existiendo ninguna razón para realizar una PT a un paciente que ya dispone de un QFT positivo.

Un resultado indeterminado de QFT, no proporciona información útil sobre una posible infección tuberculosa, y el seguimiento óptimo de estos pacientes variaría en función del riesgo de enfermar del individuo, y no se ha establecido. Lo más prudente, en caso de pacientes de alto riesgo, es repetir la prueba con una nueva muestra o realizar una PT<sup>75</sup>.

La normativa británica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), es más restrictiva que la guía americana para el uso de estos test. Tiene en cuenta una estrategia diagnóstica basada en el coste-efectividad. De manera que:

- En contactos convivientes mayores de 5 años, y en contactos no convivientes de un enfermo tuberculoso: recomienda realizar PT; si es positiva, o los resultados no son muy fiables (por ejemplo, en vacunados con BCG), se considerará realizar un IGRA.
- Inmigrantes procedentes de países de alta incidencia:
  - Menores de 5 años: realizar PT, y si es positiva, tener en cuenta el antecedente vacunal, descartar enfermedad activa, y considerar tratar como ITL.
  - Entre 5 y 15 años de edad: realizar PT, y si es positiva, realizar un IGRA.
  - Entre 16 y 34 años: ofrecer IGRA únicamente, o estrategia dual.

- De 35 años o más: considerar individualmente los riesgos y beneficios del tratamiento antes de ofrecer la prueba.
- Inmunodeprimidos:
  - En infectados por VIH con recuentos de linfocitos T CD4 <200 céls/mm<sup>3</sup>, realizar simultáneamente IGRA y PT. Si alguno resulta positivo, descartar TB activa, y considerar tratar como ITL.
  - En infectados por VIH con recuentos de linfocitos T CD4 entre 200 y 400 células/mm<sup>3</sup>, realizar IGRA, solo o asociado a PT; si cualquiera de ellos resulta positivo, descartar TB activa, y considerar tratar como ITL<sup>77</sup>.

De este modo, en el caso de pacientes con riesgo de ser falsos negativos en la PT (inmunodeprimidos), se proponen los IGRAs como primer paso diagnóstico, y en la infancia, se comparte la misma estrategia de priorizar la PT sobre los IGRAs que se sigue en los adultos<sup>66</sup>. Respecto a las guías españolas, la SEPAR contempla el uso de los IGRAs para confirmar la existencia de infección en los individuos vacunados con PT positiva, y, en el caso de PT negativa en inmunodeprimidos<sup>78</sup>.

La SENP, conjuntamente con la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)<sup>47</sup>, proponen en su consenso del año 2010, el uso de los IGRAs como prueba complementaria para incrementar la especificidad –reduciendo la

interferencia de la vacunación previa con BCG o la infección por MNT– y también abogan por emplearlos en el EC. En este supuesto, realizan una diferenciación en función del riesgo de ITL y de la existencia de inmunosupresión (figura 17); consideran de “alta prioridad” a los contactos de enfermos bacilíferos que mantienen un trato estrecho y prolongado con estos, así como a los menores de 5 años e inmunodeficientes; y define como contactos de “baja prioridad”, a los contactos esporádicos, no diarios.

Teniendo en cuenta los datos existentes en la población pediátrica, los IGRAs deberían considerarse en los siguientes supuestos<sup>79</sup>:

- Niños con gran riesgo de infección (sobre todo menores de 5 años e inmunodeprimidos), conjuntamente con la PT, para aumentar la sensibilidad. Si cualquiera de los dos resultara positivo, debería considerarse indicativo de infección.
- Niños con bajo riesgo de infección (por ejemplo, niños con PT positiva en un cribado poblacional, sin fuente de infección conocida), para incrementar la especificidad.

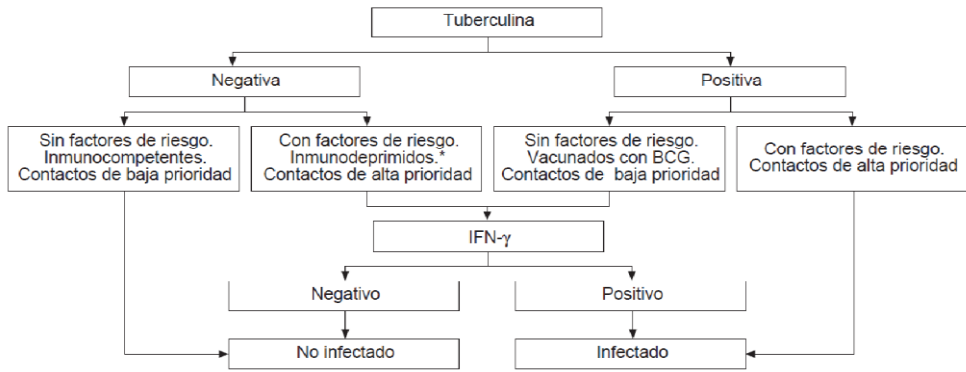


Figura 17. Algoritmo del diagnóstico de la IT con la utilización conjunta de PT e IGRAs en pediatría. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la SEIP y la SENP, 2010<sup>47</sup>.

## 6. Medidas de control y prevención de la tuberculosis

### 6.1. Tratamiento de la tuberculosis en la edad pediátrica

La estrategia básica para el control de la TB es interrumpir la cadena de transmisión de *M. tuberculosis*, para lo cual es fundamental el diagnóstico precoz y el tratamiento de los casos, especialmente de los bacilíferos. Al mismo tiempo, en los países no endémicos, detectar a los infectados por *M. tuberculosis* que aún no han desarrollado la enfermedad, constituye un punto importante, al constituir éstos el reservorio de la infección.

#### 6.1.1. Tratamiento de la exposición en el niño

En todo niño que ha estado en contacto con un enfermo conocido, y con PT (y/o IGRA) negativa, se instaurará tratamiento para evitar el contagio. La pauta será:

- Isoniacida (H) a 10 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), durante 8-10 semanas. La exposición a enfermos con cepas sensibles a H, aunque muestren resistencia a otros fármacos, debe tratarse de la misma forma.
- Si se trata de una exposición conocida a una cepa resistente a H y sensible a R: R a 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día), durante 8-10 semanas.

- No existe consenso sobre la pauta a utilizar en los niños expuestos a cepas multirresistentes (resistencia a H y R). Algunos autores recomiendan profilaxis durante 2 meses con, al menos, dos fármacos elegidos según sensibilidad de la cepa, fundamentalmente etambutol (E) y pirazinamida (Z). Sin embargo otros autores, ante el riesgo de toxicidad y la falta de evidencia sobre la eficacia de esta profilaxis, recomiendan no administrar ningún fármaco y realizar una vigilancia muy estrecha. En todos estos casos se recomienda que el tratamiento sea dirigido desde una unidad especializada.

Completada la profilaxis se debe repetir la PT: si es negativa, se suspenderá; sin embargo, si hay conversión tuberculínica se asume que el paciente se ha infectado, por lo que se estudiará de nuevo, para tratarlo como ITL o TB activa<sup>30, 44</sup>.



### 6.1.2. Tratamiento de la infección tuberculosa latente en el niño

Se recomienda tratar a todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITL, ya que los medicamentos utilizados son seguros en este grupo de edad; además, es más probable que la infección por *M. tuberculosis* haya sido reciente, y los niños tienen mayor riesgo y más años por delante para progresar a enfermedad<sup>80</sup>.

En todos los niños con ITL –no tratados previamente–, se instaurará tratamiento para evitar que desarrollen enfermedad activa.

- 1ª elección: pauta diaria con H, 10 mg/kg/día durante 6-9 meses (12 meses en inmunodeprimidos). En caso de infección por una cepa sensible a H y resistente a otros fármacos, se haría la misma pauta.
- Pauta intermitente: existe menor experiencia, por lo que se debe reservar para los casos en que sea difícil asegurar un cumplimiento diario: H, 15 mg/kg/día, 2-3 días por semana, durante 6-9 meses (12 meses en inmunodeprimidos).
- Intolerancia a H (hepatotoxicidad, rash, artralgias, etc.), o exposición a una cepa resistente a H: R 10 mg/kg/día, 6 meses.
- Infección por una cepa resistente a H: los niños pequeños y escolares deberían tratarse con R, durante 6 meses. En adolescentes se ha

demostrado efectiva una pauta de 4 meses de R, al igual que en adultos.

- Infección por una cepa de sensibilidad desconocida, con posibilidad de resistencia: H+R durante 3 meses.
- Exposición a cepas multirresistentes: al igual que en la profilaxis primaria, no existe consenso. Algunos autores recomiendan una vigilancia estrecha sin instaurar profilaxis, y otros recomiendan pautas de 9-12 meses de, al menos, dos fármacos de sensibilidad conocida.
- Situaciones en las cuales sea difícil asegurar un cumplimiento adecuado durante 6 meses: H 5-10 mg/kg/día+ R 10 mg/kg/día, durante 3 meses<sup>44</sup>.

El empleo de H durante el tiempo adecuado, en el tratamiento de la ITL, disminuye un 50-80% el riesgo de enfermar por bacilos sensibles a la H, con una protección que se prolonga más allá de 20 años. A mayor duración del tratamiento, sin sobrepasar los 12 meses, mayor es el porcentaje de éxito en cuanto a protección frente a la enfermedad. Una duración de 12 meses tiene una eficacia del 90%, la de 9 meses del 80%, y la de 6 meses del 70%<sup>81</sup>.

En una revisión sistemática se compararon las pautas 6H y 3HR: su eficacia fue similar, la adherencia fue superior con 3HR, aunque presentó una mayor toxicidad; en dos cohortes de pacientes en edad pediátrica las pautas con R (3 y 4

meses) fueron igualmente eficaces que la H y su toxicidad no fue superior<sup>82</sup>. Existe un grado de evidencia A de que los regímenes más eficaces son el de H 12 meses y el de la asociación de H + R 3 meses<sup>83</sup>, sin embargo éste último es más costoso<sup>84</sup>,  
85 .

Las personas con ITL que más se benefician del tratamiento son: las que presentan infección reciente, los pacientes con coinfección por el VIH, y aquellos con lesiones residuales en la Rx de tórax, que no han recibido tratamiento previo<sup>53</sup>.

### **6.1.3. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa en el niño**

El objetivo es curar al paciente, evitar las secuelas y la recidiva de la enfermedad, impedir la aparición de resistencias a los fármacos, y reducir la transmisión a otras personas<sup>51</sup>.

Los principios del tratamiento de la TB son iguales para adultos y niños. Los regímenes combinados para tratar la TB activa, tienen el objetivo de eliminar las micobacterias en las fases multiplicativa y de latencia, mediante una combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción, con la mínima toxicidad posible, y evitando la aparición de organismos farmacorresistentes.

Consta de dos fases: la inicial es más intensiva, con antibióticos bactericidas para eliminar los bacilos de crecimiento rápido, y la segunda, con menos fármacos para erradicar los bacilos persistentes de crecimiento más lento. En el caso de

meningitis tuberculosa, se ha visto que asociando corticoides, se reduce la mortalidad y las secuelas.

El empleo de comprimidos que contienen una combinación de fármacos a una dosis fija, incrementa la adherencia al tratamiento, pero -en la edad pediátrica- no son adecuados al haber marcadas diferencias en la absorción, distribución y excreción, que requieren ajustar las dosis.

Tabla 8. Regímenes recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB en los niños. WHO rapid advice: treatment of tuberculosis in children, 2010<sup>86</sup>.

Tipo de tratamiento		Pauta de tratamiento antiTB	
		Fase intensiva	Fase de mantenimiento
I	<b>Nuevo paciente</b> - TB pulmonar con cultivo de esputo positivo - TB pulmonar con afectación parenquimatosa extensa y cultivo esputo negativo - Formas graves de TB extrapulmonar, excepto meningitis tuberculosa	2 H R Z E	4 H R
	<b>Nuevo paciente</b> - TB pulmonar sin afectación parenquimatosa extensa y cultivo esputo negativo - TB extrapulmonar en forma no severa (p. ej. Adenitis cervical)	2 H R Z	4 H R
III	<b>Nuevo paciente</b> - Meningitis tuberculosa	2 H R Z S*	4 H R
		Alternativa: Etionamida en lugar de SM, y prolongar el tratamiento a 9-12 meses.	
IV	<b>Re-tratamiento</b> (si bajo riesgo de TB-MDR o riesgo desconocido) - TB pulmonar con cultivo de esputo positivo, previamente tratada (recáida, tratamiento interrumpido o fallido)	2 H R Z E S ó 1 H R Z E	5 H R E
V	<b>TB-MDR</b> (o alto riesgo de TB-MDR)	Individualizar	

En la tabla 8 se enumeran las recomendaciones actuales de la OMS para cada categoría de la enfermedad. Numerosos estudios de farmacocinética

muestran que, en lactantes y niños pequeños, los niveles pico en suero para todos los fármacos antituberculosos de primera línea, son menores –y por tanto precisan dosis más elevadas para alcanzar la misma concentración– que en niños más mayores y en los adultos<sup>86, 87</sup> (tabla 9).

Tabla 9. Fármacos de primera línea para el tratamiento de la TB y dosis recomendadas en niños. SEIP, Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños, 2007<sup>45</sup>.

Dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea			
	Dosis en pautas diarias en mg/kg/día (máximo al día)	Dosis en pautas intermitentes en mg/kg/día (máximo al día)	
		2 veces/semana	3 veces/semana
Isoniazida	10-15* (300 mg)	20-30 (900 mg)**	20-30 (600-900 mg)
Rifampicina	10-20* (600 mg)	10-20 (600 mg)	10-20 (600 mg)
Pirazinamida	25-35 (2 g)	50 (2 g)	50 (2 g)
Etambutol	15-25*** (2,5 g)	50 (2,5 g)	25-30 (2,5 g)
Estreptomina	20-25 (1 g)	–	–
<b>Fármacos de segunda línea</b>	PAS Capreomicina Clofazimina Etionamida Cicloserina Thiacetazona Amikacina Kanamicina Ofloxacino Rifabutina	<b>Nuevos fármacos de segunda línea</b>	Moxifloxacino Linezolid Rifapentina

\*La dosis más alta se utiliza en la meningitis tuberculosa.

\*\*El Center for Diseases Control admite hasta 900 mg/día de isoniazida en pautas de 2 veces por semana.

\*\*\*La dosis de 15 mg/kg/día se emplea a partir de las 8 semanas de tratamiento, cuando se necesita seguir usando etambutol por razones de resistencia o toxicidad.

Adaptado de: Mandalakas AM, Starke JR. Current Concepts of childhood tuberculosis. Sem Ped Infect. 2005;3:524-632.

En 2007, la pauta estándar indicada por la SENP y la SEIP para el tratamiento inicial fue: 6 meses H y R, suplementada los 2 primeros meses con Z<sup>45</sup>. El tratamiento con cuatro fármacos en la fase inicial, añadiendo el E o la estreptomina (S) los 2 primeros meses, tiene como objeto prevenir el desarrollo de resistencias a la H. Desde 2008, las normativas de adultos SEPAR<sup>53</sup> y el Plan para

la Prevención y el Control de la Tuberculosis, elaborado por el Ministerio de Sanidad y un comité de expertos<sup>89</sup>, recomiendan el inicio de la terapia con cuatro fármacos, si bien desde el Ministerio se puntualiza que se podría prescindir del E en caso de: baciloscopia negativa, ausencia de enfermedad pulmonar extensa, y no tratarse de formas extrapulmonares graves, ni de coinfección por VIH; asimismo no sería necesaria en lugares en los que la tasa de resistencias a H fuera inferior al 4%.

Tabla 10. Tratamiento de la TB resistente a un solo fármaco de primera línea. Documento de consenso de la SEIP sobre la tuberculosis resistente a fármacos, 2009<sup>30</sup>.

Fármaco resistente	Régimen inducción	Régimen mantenimiento	Total
Isoniacida	Recomendada: RZE diario 2 meses	RZE diario 4-6 meses	6-9 meses
	Alternativas: RZE diario 2 meses	RE diario 10 meses	12 meses
	RZES diario 2 meses	RE diario 7 meses	9 meses
Rifampicina	Recomendada: HZEF diario 2 meses	HEF diario 10-16 meses	12-18 meses
		HE diario 16 meses	18 meses
	Alternativas: HZE diario 2 meses	HE 16 meses (BTS)	18 meses
En pacientes con TBC extensa y cavitada se aconseja añadir un anti-TBC inyectable, sobre todo en fase de inducción	HZES diaria 2 meses	HZE 9-12 meses (ATS)	11-14 meses
Pirazinamida	HRE diario 2 meses	HR diario 7 meses	9 meses
Poco frecuente. Descartar <i>Mycobacterium bovis</i>			
Streptomicina	HRZ diario 2 meses	HR diario 4 meses	6 meses
No afecta al tratamiento			
Etambutol	HRZ diario 2 meses	HR diario 4 meses	6 meses
Poco frecuente. No afecta al tratamiento			

E: etambutol; F: fluorquinolona; H: isoniacida; R: rifampicina; TB: tuberculosis; Z: pirazinamida.

No obstante, en la última guía pediátrica de tratamiento de TB resistente, de la SENP y la SEIP<sup>30</sup> (tabla 10), se recomienda asociar E hasta conocer la sensibilidad de la cepa, dado el cambio epidemiológico experimentado en España en los últimos años con el aumento de la población inmigrante. En la tabla 11 se describen los

fármacos antituberculosos de segunda línea y dosis recomendadas en dicho consenso.

Tabla 11. Fármacos antituberculosos de segunda línea y dosis recomendadas en niños. Documento de consenso de la SEIP sobre la tuberculosis resistente a fármacos, 2009<sup>30</sup>.

Fármaco	Presentación	Dosis diaria	Dosis diaria máxima	Toxicidad	Comentarios
Cicloserina	Cápsulas 250mg	10-20 mg/kg/día en 2 dosis	1 g	Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, rash. Debe darse con piridoxina	Medicamento extranjero
PAS	No comercializado	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis	12 g	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad	Preparado como fórmula magistral en farmacia
Etionamida o protonamida	Comprimidos 250 mg	10-20 mg/kg/día en 2-3 dosis	1 g	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, hipotiroidismo.	Medicamento extranjero
	Grageas 250 mg	10-20 mg/kg/día en 1 dosis	1 g		
Amikacina	Viales 500 mg a 1 g	15 mg/kg/día en 1 dosis	1 g	Debe darse con piridoxina Ototoxicidad y nefrotoxicidad	
Capreomicina	Viales 1 g	15 mg/kg/día en 1 dosis	1 g	Ototoxicidad y nefrotoxicidad	Medicación compasiva
Kanamicina	Viales 1 g	15 mg/kg/día en 1 dosis	1 g	Ototoxicidad y nefrotoxicidad	
Levofloxacino	Comprimidos 500mg/Viales 500mg	10 mg/kg/día en 1 dosis	1 g	Toxicidad osteoarticular, gastrointestinal, rash, cefalea	Medicación compasiva
Moxifloxacino	Comprimidos 400mg	No dosis pediátrica. Adultos 400 mg/día	400 mg	Toxicidad osteoarticular, gastrointestinal, rash, cefalea	Medicación compasiva
Linezolid	Suspensión 20 mg/ml	10mg	1,2 g	Alteraciones gastrointestinales, trombocitopenia alteraciones hematológicas y neuropatía periférica	Medicación compasiva
	Comprimidos 600 mg Viales 600 mg	Una dosis			

PAS: ácido paraaminosalicílico

Para la TB-MDR, no existen esquemas terapéuticos fijos de tratamiento, sino que debe elaborarse un régimen personalizado, guiado por la sensibilidad de la cepa del paciente o del caso índice. Es importante que estos pacientes sean controlados en unidades con experiencia en el manejo de casos MDR. Se debe realizar un tratamiento de inducción con 4-6 fármacos de sensibilidad conocida,

*Irene Mialdea López*

incluyendo siempre todos los fármacos útiles de primera línea, un aminoglucósido inyectable y una fluorquinolona, siguiendo las normas recomendadas por la OMS. En la fase de mantenimiento se utilizará una combinación de, al menos, tres fármacos activos. La duración del tratamiento debe ser de 18-24 meses o de, al menos, 12 meses desde la negativización de los cultivos. La duración recomendada del fármaco inyectable es de 6 meses, y debe mantenerse diariamente durante al menos 2 meses, o hasta negativizarse los cultivos; puede continuarse posteriormente con pautas de 3 veces por semana, hasta completar 6 meses<sup>30</sup>.



## 6.2. Vacunación antituberculosa

La vacuna BCG es, de todas las vacunas utilizadas hoy en día, la más antigua. Fue desarrollada entre 1906 y 1919, tras la atenuación *in vitro* de una cepa de *M. bovis*, y fue utilizada por primera vez en 1921, por Calmette y Guérin<sup>90</sup>.

Se administra por vía intradérmica, en dosis de 0,1 ml, en la zona superior del brazo. A los 15-20 días, aparece un nódulo que puede ulcerarse y persistir durante 2-3 meses. Posteriormente deja una cicatriz muy característica que permite, en la mayoría de las ocasiones, identificar al vacunado.

Numerosos ensayos clínicos realizados en diferentes escenarios de todo el mundo, sugieren una eficacia protectora frente a la TB pulmonar que oscila de 0 al 80%. Esa gran variabilidad se atribuye a varios factores: inmunogenicidad específica de las subcepas de la vacuna, técnica de administración de la vacuna, edad a la que se vacuna, diferencias genéticas entre poblaciones, factores nutricionales del huésped, coinfección por parásitos, exposición previa a micobacterias ambientales, y variación genética de las cepas de *M. tuberculosis*<sup>86</sup>.

La principal consecuencia de la vacunación con BCG parece ser la prevención de enfermedad diseminada grave en niños pequeños, incluyendo meningitis tuberculosa y TB miliar. Respecto a protección frente a la infección por *M. tuberculosis*, un estudio reciente<sup>91</sup> muestra que, en niños vacunados expuestos en su domicilio a un adulto bacilífero, la reducción del riesgo de infección es del

*Irene Mialdea López*

24% en comparación con niños no vacunados, siendo aún mayor en niños con escasa vacunal. Aún así, y a pesar de las altas tasas de vacunación en los países en vías de desarrollo, no se ha logrado disminuir en ellos la incidencia de la enfermedad, por su escaso efecto en la prevención de la TB pulmonar del adulto<sup>92</sup>.

La duración de la protección no está clara; los primeros metaanálisis sugerían que era menor de diez años, pero datos más recientes muestran que puede persistir hasta 60 años.

La OMS recomienda administrar la vacuna BCG de forma precoz, a todos los niños en el momento del nacimiento. En los países con alta prevalencia de TB<sup>9</sup> no se recomienda revacunar. Está contraindicada su administración en inmunodeprimidos, por riesgo de enfermedad diseminada, así como en niños infectados por VIH en lugares de baja prevalencia tuberculosa<sup>86</sup>.

Según datos del año 2005<sup>93</sup>, en doce países de Europa se vacunaba al nacimiento y, en 4 de ellos, se revacunaba una o más veces; cinco países vacunaban a los niños en el momento de ingresar en la escuela y en diez, sólo se hacía en niños de riesgo, previamente seleccionados. La cobertura vacunal de los países en que se vacuna al nacimiento varía entre 83-99.8%, y en los niños procedentes de países de alto riesgo oscila entre 60-90%. Francia y Finlandia, pese a sus tasas bajas, seguían manteniendo, en 2004, coberturas vacunales elevadas (85 y 89% respectivamente)<sup>94</sup>.

En España, la vacunación con BCG se inició en Barcelona en 1924, extendiéndose al resto del país en 1927. Se mantuvieron campañas masivas de vacunación hasta 1973, aunque posteriormente se siguió recomendando para recién nacidos. En Cataluña se suspendió definitivamente en 1974, y durante los años 80 en el resto de comunidades españolas<sup>95</sup>, excepto el País Vasco que la ha seguido aplicando hasta 2013, año en que ha sido suprimida de su calendario oficial, reservándola para los grupos de riesgo. Su cese no parece haber repercutido en la incidencia de TB en España. Actualmente, debido a la inmigración, un porcentaje elevado de la población infanto-juvenil procedente de países extranjeros, está vacunada en nuestro país.

Según las recomendaciones de la UICTER<sup>96</sup> y de la OMS<sup>97</sup>, para pasar de un programa de vacunación universal a otro destinado a grupos de riesgo, se debe contar con un eficiente sistema de notificación y, al menos, uno de los siguientes supuestos:

- Incidencia media anual de casos bacilíferos <5/100 000 hab (en España en 2012, fue de 4,79/100 000).
- Tasa media anual de meningitis en niños menores de 5 años <1/10 millones de hab. (en España en 2012, fue de 0,023/10 000 hab.).
- RAI <0,1%.

### 6.3. Estudio de contactos

Los contactos de los casos de TB constituyen el principal grupo de riesgo. El EC, realizado sistemáticamente a todos los convivientes a partir de un caso índice, según el esquema de círculos concéntricos (figura 18), es una de las actividades sanitarias más eficaces desde el punto de vista de control de la TB, ya que permite la detección y tratamiento temprano de la infección y/o enfermedad tuberculosa e, incluso, la protección de los individuos en riesgo de transmisión que aún no han sido infectados<sup>98, 99</sup>. También permite reconstruir la cadena de transmisión para identificar, siempre que sea posible, el caso índice auténtico<sup>99, 100</sup>.

Entre el 3 y 6% de los contactos estudiados presentan enfermedad activa en el momento del estudio, y más del 50% de los que conviven con pacientes bacilíferos están infectados<sup>102, 103</sup>.

En el EC no es preciso investigar el efecto *booster*, ni el antecedente vacunal.

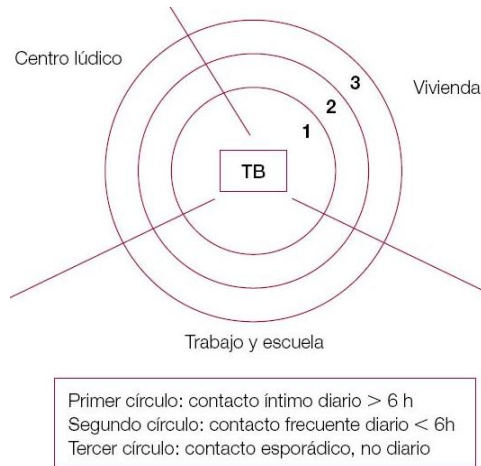


Figura 18. Estudios de contactos. Sistema de los círculos concéntricos<sup>82, 99, 101</sup>.

#### 6.4. Consideraciones epidemiológicas de la tuberculosis infantil

Las estrategias de control de la TB en los niños dependen, fundamentalmente, del control de la enfermedad en la comunidad, ya que ésta supone la fuente de contagio y los niños son población vulnerable para desarrollar la enfermedad tras la infección<sup>59, 104</sup>. Estas estrategias dependen de los recursos de los países y de su situación epidemiológica (tabla 12). En los países endémicos, con menos recursos, el diagnóstico y tratamiento de los casos y la quimiopprofilaxis preventiva en los niños de alto riesgo, podría reducir drásticamente la mortalidad y la morbilidad. En cambio, en los países no endémicos, con mayores recursos, se deben adoptar otras medidas como cribados, tratamiento de la exposición a pacientes bacilíferos, o búsqueda activa de casos<sup>105</sup>.

Tabla 12. Objetivos y estrategias de prevención y control de la TB según la situación epidemiológica del país. An Pediatr (Barc). 2006; 64(1):66-73<sup>105</sup>.

Incidencia de casos de TBC	Riesgo anual de infección	Objetivos del programa	Estrategias
Alta: > 100 por 100.000	> 1	Reducir la mortalidad Diagnóstico 70% de casos bacilíferos Curación 80% de casos bacilíferos Prevención de la enfermedad en niños	Búsqueda pasiva de casos con baciloscopia de esputo Quimioterapia con TODS y fármacos de alta calidad Vacunación masiva con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en grupos de riesgo
Media: 20-99 por 100.000	0,2-1	Diagnóstico 100% de los casos de TBC Aumentar las tasas de curación (> 85 %) Prevención de la enfermedad	Búsqueda pasiva Búsqueda activa en grupos de alto riesgo Quimioterapia con TODS (¿grupos de riesgo?) Vacunación contra el bacilo de Calmette-Guérin en grupos de riesgo Tratamiento infección en grupos de riesgo
Baja: 10 (20) por 100.000	< 0,2	Diagnóstico precoz Curación 100% de los casos Prevención de la infección Prevención de la enfermedad Vigilancia de las resistencias	Búsqueda pasiva Búsqueda activa en grupos de riesgo Quimioterapia con TODS Tratamiento de infección probable (QP1) Tratamiento de infección latente (QP2) Bacteriología y antibiograma de todos los casos

TBC: tuberculosis; TODS: tratamiento observado directamente de corta duración; QP1: quimioprofilaxis primaria; QP2: quimioprofilaxis secundaria.

El seguimiento adecuado de la exposición tuberculosa y el tratamiento de la ITL en los niños, facilita un control estrecho de las familias afectadas, incluyendo los contactos, mejorando así el control epidemiológico de la enfermedad<sup>105, 106</sup>. Es importante identificar a los niños que viven en un ambiente de riesgo para contraer TB, como son los convivientes con adultos tuberculosos, los inmigrantes, o los adoptados de países endémicos. Los niños deben encuadrarse en el grupo de riesgo al que pertenecen sus familiares con los que conviven íntimamente<sup>105</sup>, teniendo en cuenta que los que sufren una ITL, representan un riesgo futuro de TB.

## 7. Micobacterias no tuberculosas

### 7.1. Características microbiológicas

Los términos MNT, atípicas o ambientales, hacen alusión a las especies del género *Mycobacterium* distintas de *M. tuberculosis* y *M. leprae*<sup>107</sup>.

Las MNT son bacilos Gram positivos, ácido-alcohol resistentes, aerobios, con variabilidad en cuanto a velocidad de crecimiento, requerimientos nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática, sensibilidad a la temperatura y resistencia a los fármacos antituberculosos<sup>108</sup>. Hasta el momento, se conocen 149 especies y múltiples subespecies<sup>109</sup>.

Las MNT se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente y pueden aislarse en el agua o en sus sistemas de conducción, en la tierra, animales domésticos y salvajes, en la leche y en otros alimentos<sup>107</sup>. La localización geográfica de las diferentes especies de MNT es muy variable, dependiendo de su capacidad de supervivencia en los distintos ambientes y de sus posibilidades de aislamiento e identificación en los laboratorios<sup>109</sup>.

La transmisión persona a persona es rara<sup>110</sup>. El mecanismo de adquisición más aceptado es la aerosolización, aunque también puede transmitirse por ingestión de agua, como en el caso de *M. avium*, siendo esta vía la más frecuente en el caso de las adenitis<sup>107</sup>. Se han aislado en muestras de piel, aparato

respiratorio o tubo digestivo de individuos sanos, como colonización o infección. En general se está observando un incremento en su incidencia<sup>109</sup>, formando parte de los llamados patógenos emergentes<sup>111, 112</sup>.

## 7.2. Situación en España y en Europa

En España, en un estudio llevado a cabo durante el período 1976-1996<sup>113</sup>, la distribución de las MNT mostraba una marcada variabilidad geográfica, tanto en el número como en el tipo de especies aisladas, con un incremento considerable (57%) de los aislamientos detectados en los cuatro últimos años de estudio.

Actualmente, en nuestro país, las MNT que causan con mayor frecuencia enfermedades en el ser humano son *M. avium complex* y *M. kansasii*. Sin embargo, al no ser una infección de declaración obligatoria, no se conoce con exactitud la tasa de enfermedad que estos patógenos provocan en nuestro medio<sup>107, 108</sup>.

En España, aunque en los últimos años se ha producido un aumento de la incidencia de TB –principalmente entre población con infección por el VIH, adictos a drogas vía parenteral e inmigrantes procedentes de países con alta endemia–, en general, las cifras totales han descendido entre la población autóctona respecto a décadas anteriores. Por ello, se considera que parte de las pruebas PT positivas (principalmente en población pediátrica), se podrían deber a la sensibilización a MNT, hecho que podría justificar las falsamente elevadas tasas de prevalencia de



infección tuberculosa, declaradas en diferentes áreas de España.<sup>114</sup> Se estima que entre el 20 y el 50% de los niños con PT positiva y sin factores de riesgo para TB, podrían haber tenido contacto previo con MNT<sup>107</sup>.

En Europa, según un estudio publicado en 2004 en el que intervinieron 14 países<sup>115</sup>, se aprecia también un incremento del número de aislamientos, siendo las especies más frecuentemente detectadas *M. avium complex*, *M. goodii*, *M. xenopi*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*. Estos hallazgos concuerdan con los encontrados en otras zonas, como Ontario (Canadá)<sup>116</sup>.

### 7.3. Manifestaciones clínicas

La forma de expresión clínica de las MNT es muy heterogénea, pudiendo producir afección pulmonar progresiva, infecciones de la piel y tejidos blandos, linfadenitis y diseminaciones, especialmente en individuos inmunocomprometidos<sup>51, 109</sup> aunque también pueden cursar de forma asintomática<sup>100, 117</sup>.

La linfadenitis es la manifestación más frecuente en el niño<sup>107, 108, 118</sup>, en especial en los menores de 5 años. Sin embargo, en la infancia las micobacteriosis pulmonares son poco frecuentes, o quizás están infradiagnosticadas<sup>51, 107</sup>. Los niños con SIDA, inmunodeficiencias congénitas, fibrosis quística y bronquiectasias, tienen mayor riesgo de contraerlas<sup>109</sup>.

## 7.4. Diagnóstico

El diagnóstico etiológico de cualquier forma de micobacteriosis es difícil. Las pruebas cutáneas realizadas con antígenos preparados a partir de cultivos celulares de la MNT que se pretenden estudiar, son sólo orientativas, y no están disponibles en el mercado desde enero de 2003. Generalmente se han utilizado como un test doble en paralelo, junto a la PT, de tal forma que la prueba con mayor induración correspondía a la infección dominante, aunque no había acuerdo sobre cuál debía ser la diferencia entre ambas para determinar la infección. Aún así su especificidad es baja, al evidenciarse reacciones cruzadas entre las distintas micobacterias, incluida *M. tuberculosis*<sup>111</sup>.

El cultivo y la PCR se aceptan como el *gold standard* en el diagnóstico de la infección por MNT, aunque en niños las muestras son difíciles de obtener. La visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes, permite sospechar que se trate de una MNT, pero para el diagnóstico se necesita su tipificación. En los últimos años, gracias a los medios de cultivo líquidos automatizados (Bactec® MGIT® 960 y MB/BacT®), se consigue un aislamiento más rápido de la micobacteria (en 1-2 semanas)<sup>51, 107</sup>. La identificación de las especies aisladas puede realizarse mediante pruebas bioquímicas, cromatografía, hibridación con sondas específicas y técnicas de biología molecular<sup>111, 119</sup>.

El diagnóstico clínico de micobacteriosis pulmonar también es difícil y se basa en los criterios propuestos por la American Thoracic Society (ATS)<sup>117</sup>. En las linfadenitis, la PT resuelta positiva en el 20-65% de los casos. Respecto al tamaño de la induración, se ha visto que la mitad de los casos de adenitis por MNT con PT positiva, presenta una induración superior a los 10 mm, y entre el 10-15% superior a 15 mm. Por todo ello, el tamaño de la induración no es una condición que nos permita establecer un diagnóstico diferencial con *M. tuberculosis* y deberemos apoyarnos en otros datos clínico-epidemiológicos<sup>107, 120</sup>.

#### **7.4.1. Técnicas inmunodiagnósticas *in vitro***

Los IGRAs pueden resultar de utilidad para realizar un diagnóstico diferencial entre MNT y *M. tuberculosis*, ya que –como ya se ha descrito previamente– para la estimulación celular se utilizan antígenos presentes en *M. tuberculosis complex*, y también en un número escaso de especies de MNT que son muy poco frecuentes en nuestro medio. Por tanto, una reacción tuberculínica positiva y un IGRA negativo, sería altamente sugestivo de infección por MNT en un paciente con clínica compatible<sup>107</sup>.

Actualmente existen en el mercado preparados de sensitinas para su utilización *in vitro* frente a MNT, que evalúan la sensibilización a estas bacterias mediante estimulación de células T de sangre periférica y revelado con técnicas

*Irene Mialdea López*

inmunológicas, como el ELISPOT. Sin embargo, las sensitinas utilizadas *in vitro* no son antígenos purificados, sino que contienen antígenos comunes de género, por lo que tienen reactividad cruzada con la vacuna BCG y, en el caso de las sensitinas de *M. avium*, también con *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* y, posiblemente, con otras micobacterias incluida *M. tuberculosis*<sup>121</sup>.

En un estudio reciente, se seleccionó a niños no vacunados con BCG, autóctonos y sin contacto conocido con TB, que presentaban una PT mayor o igual a 5 mm, con Rx de tórax normal. Se les realizó una técnica IGRA, utilizando como estimuladores antígenos específicos de *M. tuberculosis*, y sensitinas de *M. avium*. Todos presentaron IGRA negativo a *M. tuberculosis* pero el 47,6% tuvo IGRA positivo a *M. avium*. Estos hallazgos confirman que estas técnicas específicas, aún no comercializadas, podrían ser de utilidad en el diagnóstico de las infecciones por MNT<sup>114</sup>.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## HIPÓTESIS DE TRABAJO

- En el grupo de edad entre 12 y 16 años el RAI es superior al obtenido en población escolar de menor edad.
- La mayor tasa de inmigración procedente de países de alta endemia tuberculosa, justifica el incremento de prevalencia de IT en esta población, respecto a la estudiada previamente de menor edad.
- Las nuevas técnicas inmunodiagnósticas (QFT y T-SPOT) permiten discriminar los casos de infección tuberculosa cuyo diagnóstico es dudoso tras realizar la PT.
- La técnica de estimulación *in vitro* de células T con sensitinas de *M. avium*, en niños con PT positiva e IGRA negativo, permite identificar casos de infección por MNT, siendo estas las responsables de la positividad de la PT.





# **OBJETIVOS**



# **OBJETIVOS**

## **Objetivos primarios**

1. Estimar la prevalencia de IT en la población de 12 a 16 años en la ciudad de Valencia.
2. Calcular el RAI por el método indirecto, a partir de la prevalencia.
3. Valorar la asociación entre diversas variables sociodemográficas y el riesgo de presentar IT.
4. Evaluar la utilidad de QFT y T-SPOT en el diagnóstico de IT en población adolescente sana.
5. Conocer el papel de las MNT en la positividad de la PT en población adolescente sana.

## **Objetivos secundarios**

1. Evaluar la necesidad de crear programas de detección de TB en la población inmigrante asentada en la ciudad de Valencia.
2. Enmarcar la situación epidemiológica en cuanto a IT en nuestra población, respecto a la de otras poblaciones de España y Europa.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. Diseño del estudio

### 1.1. Tipo de diseño

Se ha llevado a cabo un estudio observacional transversal, para determinar la prevalencia de infección tuberculosa, el RAI, las características sociodemográficas de la población estudiada, y la respuesta *in vitro* a antígenos específicos de *M. tuberculosis* y de MNT.

### 1.2. Lugares de ejecución

- Centros de Educación Secundaria Obligatoria (ESO) de la ciudad de Valencia.
- Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV).
- Centro de Salud Pública de Valencia. Consellería de Sanidad. Generalitat Valenciana.
- Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.
- Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona.

### **1.3. Recursos humanos**

- Personal de la Unidad de Neumología Pediátrica del HCUV.
- Personal de enfermería y administrativo de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia.
- Personal del Servicio de Microbiología del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

### **1.4. Financiación**

Este estudio ha sido financiado con:

- Ayuda para proyectos de investigación en programas de salud, prevención y predicción de la enfermedad. Beca Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES). Consellería de Sanidad. Exp. 037/2009 (agosto 2009).
- Premio Juan Peset del Excelentísimo Ayuntamiento de Valencia, otorgado por el Instituto Médico Valenciano (Colegio Oficial de Médicos de Valencia) (marzo 2010).
- Beca de Ayuda a la Investigación a trabajos de interés en Neumología. Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) (mayo 2010).

El material necesario para la realización de la PT, fue facilitado por el Centro de Salud Pública de Valencia.



La Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia autorizó el uso de sus instalaciones para la primera parte del procesamiento de las muestras, para la realización del QFT.

El material para la realización del QFT, el T-SPOT y las sensitinas de *M. avium* fue financiado por el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

## **2. Metodología**

### **2.1. Documentación e información previa**

Se contactó con los Servicios Territoriales de la Conselleria de Educación para solicitar el censo escolar de los niños que cursaban de 1º a 4º curso de ESO, por centro y aula, en la ciudad de Valencia.

El proyecto de investigación contó con la autorización de la Conselleria de Educación, así como del Comité Ético de Investigación del HCUV (anexo 1).

### **2.2. Centros docentes seleccionados**

Una vez calculado el tamaño muestral (ver apartado 2.8.1), se procedió a realizar un muestreo aleatorio por conglomerados, para seleccionar los centros participantes (anexo 2), mediante el programa *EPIDAT, Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, versión 3.0*. El muestreo por conglomerados, se llevó a cabo según los criterios de representatividad siguientes: tipo de centro (público o privado-concertado), estructura de edades y sexos, y distritos de la ciudad –de manera que ningún distrito debía quedar fuera de la muestra–. Se desestimaron los niños escolarizados en centros situados fuera de la ciudad, así como aquellos centros considerados elitistas o de acogimiento social. Esta información se remitió a la Conselleria de Educación, y tras su aceptación y

permiso, se informó oportunamente a los directores de los centros seleccionados sobre la realización del estudio (anexo 3). Toda la documentación presentada, fue redactada en las dos lenguas oficiales de la Comunidad Valenciana (castellano y valenciano).

La semana previa a la realización de la PT, se llevaron a los centros unas cartas informativas para los padres-tutores, que incluían un cuestionario sobre variables sociodemográficas y que debía ser cumplimentado por los mismos, así como el consentimiento informado, a firmar tanto por los alumnos participantes como por sus padres o tutores (anexos 4 y 5). Los profesores tutores de cada curso se encargaron de entregarlas a los alumnos, y recoger los cuestionarios y las autorizaciones, para ser devueltas a los investigadores el día de la prueba. Los médicos del estudio comprobaron, antes de realizar la PT, la adecuada cumplimentación de estos documentos.

### **2.3. Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.**

Se eligió la franja de edad de 12 a 16 años como población de referencia. Se seleccionaron por tanto, como sujetos de estudio, los adolescentes que cursaban entre 1º y 4º de ESO en la ciudad de Valencia, tanto en colegios públicos como en privados/concertados. Se incluyeron todos estos alumnos de los colegios de la ciudad de Valencia seleccionados que, junto a sus padres o tutores, firmaron el consentimiento informado.

Los niños con diagnóstico previo de enfermedad tuberculosa o ITL, fueron incluidos en el análisis epidemiológico y estadístico, pero no se les realizó la PT.

Se excluyeron los niños que no presentaron la autorización debidamente firmada, no permitieron que se les realizara la PT, no acudieron a clase el día de la realización de la prueba, o no se pudo realizar su lectura.

## **2.4. Cuestionario de autocumplimentación**

Cada alumno debía entregar a sus padres el sobre con el cuestionario (Anexo 5), ambos debidamente identificados mediante una pegatina en la que constaban nombre y apellidos del alumno, colegio y aula. El cuestionario constaba de varios apartados en los que se recogían las siguientes variables predictivas y/o de clasificación:

- De los niños: nº del sistema de información poblacional (SIP), sexo, fecha de nacimiento, lugar (provincia/país) de nacimiento, tiempo de residencia en España; vacunado o no con BCG, nº de dosis y fecha/s de administración, presencia o no de cicatriz vacunal; realización previa de PT, y en caso afirmativo, fechas y resultados; diagnóstico previo de TB; contacto con algún enfermo tuberculoso, tratamiento previo contra infección tuberculosa; tratamiento crónico/corticoide, en el último mes, durante más de 15 días.

- De los padres/tutores: edad, nacionalidad, si procede de otro país: tiempo

de estancia en España; situación laboral (activo, desempleado, jubilado, otras), nivel de estudios (universitarios, instituto, primarios, sin estudios), profesión o actividad laboral principal.

- De otros convivientes: edad, sexo, nacionalidad, actividad (estudia, trabaja, no activo).

- Teléfono y horario de contacto.

## **2.5. Prueba de tuberculina**

### **2.5.1. Preparación del material**

El material necesario para la realización de la PT (guantes, jeringuillas y agujas, alcohol, algodón), se preparó en el Centro de Salud Pública de Valencia, desde donde salían los equipos hacia los colegios.

### **2.5.2. Realización en los colegios**

Desde finales de octubre a principios de diciembre de 2009, los equipos compuestos por un médico/a y uno o varios enfermeros/as se desplazaron a los colegios, para realizar la PT a todos los alumnos que cumplían los criterios de inclusión. Se aplicó la técnica estándar, utilizando 2 UI (0,1 mL) de tuberculina PPD RT-23 (Tuberculina PPD Evans, del laboratorio UCB Pharma), inyectada por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo izquierdo, con aguja de 26 G½ [(0,45

x 12,7), Becton Dickinson]. La tuberculina se transportó en neveras portátiles a 4°C.

### **2.5.3. Lectura e interpretación de la prueba de tuberculina**

La lectura se efectuó siempre a las 72 horas, por un médico experimentado. Con el codo en ángulo recto, se trazaba una línea en sentido transversal al eje mayor del antebrazo, a nivel de la máxima induración palpable. Se desplazaba sobre ella un bolígrafo, desde cada uno de los márgenes y hacia el centro de la misma, a la vez que se ejercía una suave presión hasta notar el relieve que permitía identificar su inicio, que se señalaba con una línea. Tras ello, se medía la distancia en mm entre las dos líneas trazadas, y se registraba (figura 14).

El resultado de la prueba se entregaba en un sobre cerrado a cada alumno (Anexos 6 y 7), considerando positiva una induración igual o mayor a 5 mm –independientemente del antecedente de vacunación con BCG–, o cualquier reacción con vesícula o necrosis en la zona de punción. En dicho caso, en los siguientes días se contactaba con los padres por teléfono, para concertar una cita en Neumología Pediátrica del HCUV.

En caso de que el niño no se encontrara en el colegio en el momento de la lectura, se contactaba telefónicamente con los padres para que ese mismo día fuera valorado en el Centro de Salud Pública.

## **2.6. Valoración clínico-radiológica y tratamiento**

Los alumnos con PT  $\geq 5$  mm, fueron remitidos a consultas externas de Neumología Pediátrica del HCUV donde se completó la historia clínica, y se plantearon las exploraciones y tratamiento pertinentes.

Se realizó una anamnesis detallada en la que se recogían, además de las variables del cuestionario rellenado por los padres, otras como hospitalizaciones o enfermedades previas (anexo 8).

En los casos de antecedente vacunal, se preguntaba la fecha y la de revacunación, en caso de que la hubiera. Se comprobó la presencia, o no, de cicatriz vacunal.

Se consideraron los siguientes síntomas y signos sugestivos de TB: tos o fiebre de más de dos semanas de evolución, astenia, pérdida de peso, anorexia, adenopatías, sibilancias, alteración del crecimiento, hemoptisis, dolores musculoesqueléticos, etc<sup>9</sup>.

En la exploración física se recogieron peso, talla, coloración de piel y mucosas, auscultación cardiopulmonar, y presencia de adenopatías y/o hepatoesplenomegalia.

Se realizó una Rx de tórax en proyecciones AP y lateral, a todos los que presentaron una PT  $\geq 5$  mm. Fueron valoradas siempre por el mismo radiólogo y dos pediatras, todos ellos con amplia experiencia en el diagnóstico de TB infantil.

Se consideraron como hallazgos radiológicos propios de TB pulmonar, la presencia de complejo de Göhn, adenopatías mediastínicas o hiliares (con o sin derrame pleural), afectación pulmonar con infiltrados segmentarios o lobulares, neumonía consolidada, atelectasias parenquimatosas, o TB miliar.

En caso de duda o discrepancia en la Rx, se indicó la realización de una TC torácica.

Tras su valoración los niños fueron catalogados en uno de los siguientes grupos, según los siguientes criterios<sup>44</sup>.

- **Infección tuberculosa latente (ITL):** individuo asintomático, con PT positiva ( $\geq 5$  mm) y Rx de tórax no sugestiva de TB, con o sin contacto conocido con persona bacilífera. Igualmente se consideraron como tales aquellos que presentaban una Rx de tórax compatible con TB previa, inactiva, ya curada (por ejemplo, imágenes de granuloma o de adenopatía calcificada).
- **Enfermedad tuberculosa o TB activa:** PT positiva, y síntomas sugestivos de TB pulmonar o extrapulmonar, y/o una Rx de tórax anormal compatible con TB, con o sin contacto reciente conocido con una persona bacilífera.



- **TB antigua:** antecedente de diagnóstico previo de TB pulmonar o extrapulmonar, que fue tratada correctamente, con mejoría de los síntomas y signos que condicionaron dicho tratamiento.
- **Reacción vacunal:** individuo asintomático, previamente vacunado con BCG, sin contacto bacilífero conocido, con PT entre 5 y 15 mm, y Rx de tórax no sugestiva de TB.
- **No infectado:** asintomático con PT negativa.

A los niños diagnosticados de ITL se les pautó tratamiento con H, durante 6 meses, en forma del preparado comercial Cemidón® a 5-10 mg/kg/día. Los niños con TB activa se trataron con triple asociación (H + R + Z) durante los 2 primeros meses, y doble asociación (H y R), durante los 4 siguientes; se indicaron los preparados Rifater® y Rifinah®, a dosis ajustadas al peso del paciente.

Antes de iniciar el tratamiento se constató la presencia o ausencia de alergias medicamentosas, medicación habitual y/o alteraciones hepáticas, por si fuera necesario realizar un control analítico previo –no recomendado a esta edad de forma sistemática–<sup>129</sup>.

Los niños con TB activa, además de ser seguidos por su pediatra, se citaron al mes y a los 6 meses, para valorar su evolución, vigilar los posibles efectos adversos y el cumplimiento del tratamiento. En los niños con ITL, este control se

*Irene Mialdea López*

realizó en colaboración con sus pediatras de Atención Primaria, y siempre ofreciendo la posibilidad de contacto telefónico en caso de dudas o incidencias.

## **2.7. Realización de QuantiFERON Gold In Tube®**

### **2.7.1. Selección de alumnos**

A todos los niños con PT  $\geq 5$  mm, independientemente de su diagnóstico clínico, se les realizó el test QFT.

### **2.7.2. Extracción y procesamiento de las muestras**

La obtención de la muestra de sangre se realizó en la primera visita en Consultas Externas de Neumología Pediátrica, mediante venopunción por parte del personal de enfermería. Para la recogida de las muestras se emplearon los tres tubos que aporta el fabricante (figura 19): uno con los antígenos específicos de *M. tuberculosis*, otro con fitohemaglutinina (control positivo) y un tercero con el diluyente de los antígenos específicos (control negativo). Todos contienen heparina como anticoagulante, y admiten un volumen de 1 mL de sangre por tubo.



Figura 19. Tubos para recogida de muestra de sangre para realización de QuantiFERON Gold In Tube®.

Las muestras de sangre eran transportadas al finalizar las consultas, a los laboratorios de la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia, situados en la Facultad de Medicina de Valencia, donde se incubaban en estufas a 37°C, durante 16 a 24 horas. Posteriormente, eran centrifugadas durante 15 minutos a 2000 revoluciones por minuto, y se conservaban a -80°C en los congeladores de los mismos laboratorios, hasta su transporte con nieve carbónica al Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, para realizar la técnica QFT.

### **2.7.3. Interpretación de los resultados**

En los laboratorios del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, se procedía a descongelar las muestras, recuperar el plasma, medir el IFN- $\gamma$  liberado (ELISA) e interpretar los resultados. Los investigadores de este hospital, desconocían el resultado de la PT en los sujetos en los que se determinó el QFT.

Para la determinación de los niveles de IFN- $\gamma$  se empleó un software de análisis. El test QFT se considera positivo (y por tanto, indicativo de infección por *M. tuberculosis*) si el resultado es superior a 0,35 UI/mL.

Una respuesta baja o ausencia de respuesta al mitógeno (control positivo), indica un resultado indeterminado, siempre que la respuesta de IFN- $\gamma$  frente a los antígenos específicos sea negativa. Este resultado puede ser debido a insuficientes linfocitos, o a que éstos sean incapaces de generar IFN- $\gamma$ .

El resultado de QFT se obtuvo de forma retrospectiva. En aquellos casos en los que por el diagnóstico clínico (es decir, considerando el resultado de la PT y la Rx de tórax), se había indicado tratamiento por ITL, o por TB activa, y el resultado de QFT fue negativo, no se suspendió el mismo<sup>76</sup>. Sin embargo, en aquellos casos que habían sido catalogados de reacciones vacunales (y por tanto, no se habían tratado), pero obtuvieron un resultado positivo de QFT, se pautó el tratamiento correspondiente.

## **2.8. Realización de T-SPOT.TB® y estimulación de células T con sensitinas de *M. avium***

### **2.8.1. Selección de alumnos**

A todos los casos en los que se obtuvo un resultado negativo de QFT y positivo de PT, se les propuso realizar T-SPOT, y estudiar la presencia de células T sensibilizadas frente a sensitinas de *M. avium* (Statens Serum Institute Copenhagen, Denmark) por la técnica de ELISPOT.

### **2.8.2. Extracción y procesamiento de las muestras**

Todos estos niños fueron citados de nuevo a la consulta de Neumología Infantil para la extracción de otra muestra de sangre, esta vez en tubos de CPT de 8 mL (BD Diagnostic Systems, Ref. 362782) (figura 19), que debían ser mantenidos a temperatura ambiente y remitidos de inmediato al Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, para ser procesados dentro de las 6 horas siguientes a su obtención.

Las muestras se procesaron siguiendo las recomendaciones del fabricante<sup>130</sup>. Los tubos para la recogida de la muestra sanguínea contienen un anticoagulante (citrato de sodio) y un medio de separación de células consistente en un gel y un líquido de gradiente de densidad. La sangre fue extraída, centrifugada y procesada completamente en el tubo primario. Durante la

Irene Mialdea López

centrifugación, mediante la técnica de Ficoll, se separaron en diferentes capas: el plasma, las células mononucleares (linfocitos y monocitos) y, en la capa inferior, los eritrocitos y neutrófilos por su mayor densidad (figura 20). Una vez recuperadas las células mononucleares, se realizaron dos lavados mediante centrifugación de las mismas con medio RPMI (Invitrogen, Auckland, N.Z.). Finalmente, se hizo el recuento de las células viables en microscopio invertido y con azul de tripano en cámara de Neubauer.

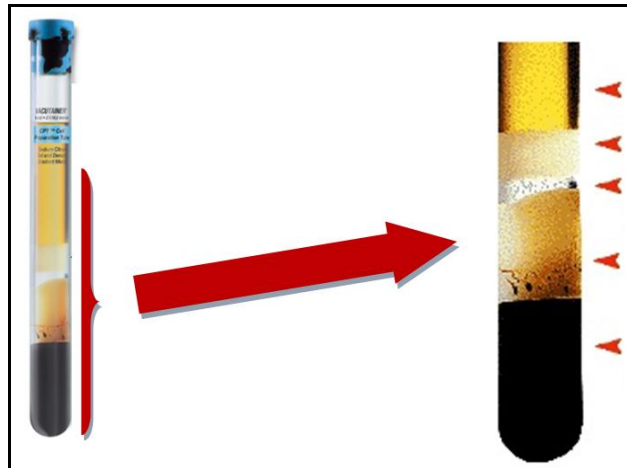


Figura 20. Tubo CPT para la recogida de muestra de sangre para la realización de T-SPOT.TB® y estimulación de células T con sensitinas de *Mycobacterium avium*, y capas obtenidas tras centrifugación. De arriba a abajo: plasma, células mononucleares (linfocitos y monocitos), líquido gradiente de densidad, gel, y en la capa inferior eritrocitos y neutrófilos.

El ensayo requiere  $2.5 \times 10^5$  células viables por pocillo, precisando un total de 5 pocillos para cada muestra. Las células se estimularon individualmente en cada pocillo con lo siguiente: medio base AIM-V (Invitrogen, Auckland, N.Z.)

(control negativo), PHA (control positivo), diferentes paneles peptídicos de los antígenos específicos ESAT-6 (Panel A) y CFP-10 (Panel B), y sensitinas de *M. avium*.

El resto de células se conservó, hasta su utilización, en medio de congelación [10% DMSO (Merck, Darmstadt, Germany) y 90% FCS] mediante un proceso de congelación progresiva. Posteriormente las células fueron almacenadas a -80°C.

Las placas se incubaron durante 16-20 h a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>. Finalmente, se reveló la presencia de células sensibilizadas mediante anticuerpos conjugados frente a IFN- $\gamma$ .

### **2.8.3. Interpretación de los resultados**

Los recuentos de *spots* se realizaron utilizando un lector automático de placas ELISPOT específico (figura 21) (Lector AID Elispots Autoimmun Diagnostiks GmbH, Alemania). No obstante, todas las lecturas se verificaron manualmente.

Cada *spot* corresponde a un linfocito T secretor de IFN- $\gamma$ . La evaluación del número de *spots* obtenidos determina la cantidad de linfocitos T sensibilizados frente a los antígenos específicos de *M. tuberculosis* en sangre periférica.



Figura 21. Contador automático de *spots*.

Se consideró que la muestra contenía linfocitos T efectoros reactivos, cuando el número de *spots* por pocillo superaba en 2 veces los presentes en el control negativo, siempre y cuando hubiera más de 6 *spots* en los pocillos del Panel A y del Panel B (figura 22).

Se consideró un resultado indeterminado, cuando el número de *spots* en el control positivo, fuera inferior a 20 y los *spots* en los pocillos con ESAT-6 y CFP-10, fueran negativos.

Estas consideraciones fueron las mismas para el T-SPOT y para el ELISPOT del *M. avium*.



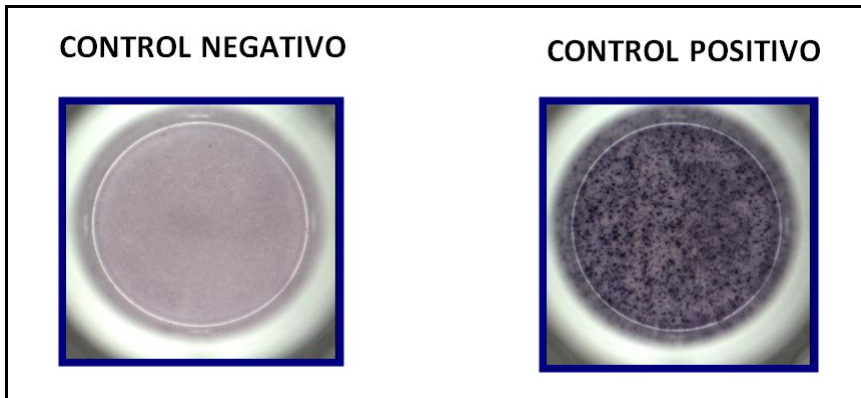


Figura 22. Placas ELISPOT. Control negativo y control positivo.

## 2.9. Estudio de contactos

A todos los niños diagnosticados de ITL o TB activa, se indicó realizar el EC en el ámbito familiar, para intentar localizar la posible fuente de infección u otros afectados entre los convivientes. Para ello se entregó a los responsables familiares de cada uno de estos niños, una carta (anexo 9) dirigida a su Médico de Familia o Pediatra de Atención Primaria, informándoles al respecto.

## 2.10. Análisis estadístico

### 2.10.1. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó siguiendo los siguientes parámetros: tamaño poblacional, prevalencia de infección tuberculosa, precisión, error  $\alpha$ , y sobremuestreo.

En el curso 2009-2010, según los datos facilitados por la Conselleria de Educación, había 27 087 alumnos matriculados en ESO, en un total de 102 centros docentes de la ciudad de Valencia, lo que constituyó el tamaño poblacional de referencia.

La prevalencia de IT esperada, basándonos en los informes epidemiológicos previos y en el estudio realizado previamente en niños de 6-7 años<sup>24, 25</sup>, era del 3%; se estableció una precisión de  $\pm 0,5\%$ , un error  $\alpha$  de 5%, y un sobremuestreo del 20% para corregir los efectos derivados de la estructura de los centros y las posibles pérdidas durante el seguimiento. Utilizando dichos parámetros, el número mínimo estimado de alumnos a estudiar fue de 1118.

La selección de los colegios se realizó como se ha descrito en el apartado 2.2.

### **2.10.2. Soporte informático**

Para el cálculo del tamaño muestral, se empleó el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados WIN EPISCOPE versión 2.0.

Los datos obtenidos de los cuestionarios y los resultados de las pruebas realizadas (PT, QFT, T-SPOT.TB, sensitinas de *M. avium*, y Rx. de tórax) fueron introducidos por personal administrativo y de enfermería del Centro de Salud Pública de Valencia, en una base de datos diseñada al efecto con el programa

informático ACCESS 97, y se analizaron con SPSSWIN v. 14.0 y EPIDAT.

### **2.10.3. Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables predictoras incluidas en el estudio, atendiendo a su naturaleza. Las de tipo cualitativo se resumieron en forma de proporciones, utilizando diagramas de barras para su representación gráfica; y las de tipo cuantitativo mediante el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación típica y rango), utilizando diagramas de cajas y de barras para su representación gráfica.

La variable resultado (respuesta a la PT) se describió en forma de prevalencia, con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%.

### **2.10.4. Asociación entre variables**

Para determinar la magnitud de las asociaciones entre las variables predictoras cualitativas y de resultado (respuesta a la PT), se utilizó la razón de ventajas odds ratio (OR) cruda en el análisis bivariante, y OR ajustada en el análisis multivariante, con su correspondiente IC. En el caso de las variables predictoras cuantitativas, se calculó la diferencia de medias, con su correspondiente IC.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor de  $p \leq 0,05$ . Para los estimadores de proporciones (prevalencia) se calculó el IC 95%.

## **2.11. Cálculo de los indicadores epidemiológicos**

Para la mayoría de los indicadores epidemiológicos, se realizó el cálculo de forma global, en población vacunada y en población no vacunada. Este subanálisis específico fue considerado, debido a las peculiaridades de la población vacunada y a la influencia de la BCG en el resultado de la PT.

### **2.11.1. Prevalencia de infección tuberculosa**

Para calcular la prevalencia de infección, se dividió el número de niños con PT positiva (descartando las reacciones vacunales) entre el total de niños a los que se les realizó la prueba. Se expresó el valor en porcentaje.

### **2.11.2. Prevalencia de enfermedad tuberculosa**

Para calcular la prevalencia de enfermedad, se dividió el número de niños con diagnóstico de infección tuberculosa activa, entre el total de niños a los que se realizó la prueba. Se expresó el valor en porcentaje.

### **2.11.3. Cálculo del riesgo anual de infección (método indirecto)**

Para el cálculo del RAI por el método indirecto se utilizó la fórmula indicada anteriormente (apartado 2.3):  $[RAI = 1 - (1 - P)^{1/a}]$ .

Dado que, para el cálculo del RAI se recomienda que la población

considerada esté libre de individuos vacunados con BCG –para evitar la confusión producida por el efecto *booster*<sup>37</sup>–, para este cálculo se eliminaron todos los niños vacunados de la muestra.



# **RESULTADOS**





## **1. Descripción de la población a estudio**

Durante el curso escolar 2009-2010 hubo 27 087 alumnos matriculados en ESO, en 102 centros docentes de la ciudad de Valencia; el 60% de ellos en centros privados-concertados y el 40% restante, en públicos.

Tras el muestreo aleatorio por conglomerados, se seleccionaron 19 centros (anexo 2), con un total de 4450 alumnos, pertenecientes el 59% a centros privados-concertados y el 41% restante, a públicos.

Se obtuvo una respuesta completa en el 52,7% de los alumnos y no participaron el 43,9%, como se detalla en la tabla 13. Las ausencias supusieron el 1,5% y correspondieron a niños que, aunque contaron con autorización, no permitieron que se les realizara la PT, o no acudieron a la lectura de la misma. El 1,9% restante, respondieron al cuestionario, pero no autorizaron la realización de la prueba.

Tabla 13. Participación de la población.

	<b>Nº DE ALUMNOS</b>	<b>%</b>
<b>COMPLETA</b>	2346	52,7
<b>AUSENCIAS</b>	66	1,5
<b>NO PARTICIPAN</b>	1954	43,9
<b>SOLO CUESTIONARIO</b>	84	1,9
<b>TOTAL</b>	4450	100

## 2. Características de los participantes en el estudio

### 2.1. Tipo de centro, origen, género y edad

El porcentaje de niños que participaron de manera completa fue muy similar en ambos tipos de centros, privados-concertados y públicos (tabla 14 y figura 23).

Tabla 14. Distribución de los alumnos participantes según el régimen de financiación del centro.

		RÉGIMEN		TOTAL
		PÚBLICO	PRIVADO	
PARTICIPACIÓN	COMPLETA	960	1386	2346
		52,5%	52,8%	52,7%
	AUSENCIAS	15	51	66
		0,8%	1,9%	1,5%
	NULA	837	1117	1954
		45,8%	42,6%	43,9%
	SOLO CUESTIONARIO	15	69	84
		0,8%	2,6%	1,9%
TOTAL		1827	2623	4450
		100%	100%	100%

Se observa que la proporción de niños de origen extranjero matriculados en los centros públicos (25,6%), era superior a la de los privados concertados (10,9%) (figura 24).

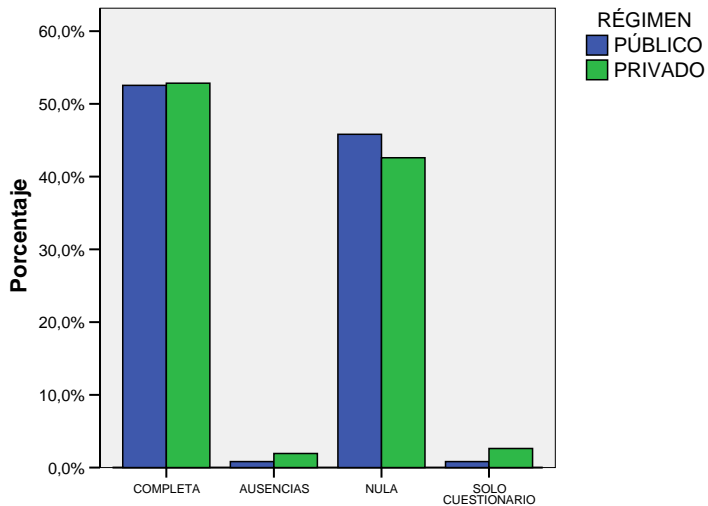


Figura 23. Distribución de los alumnos participantes según el régimen de financiación del centro.

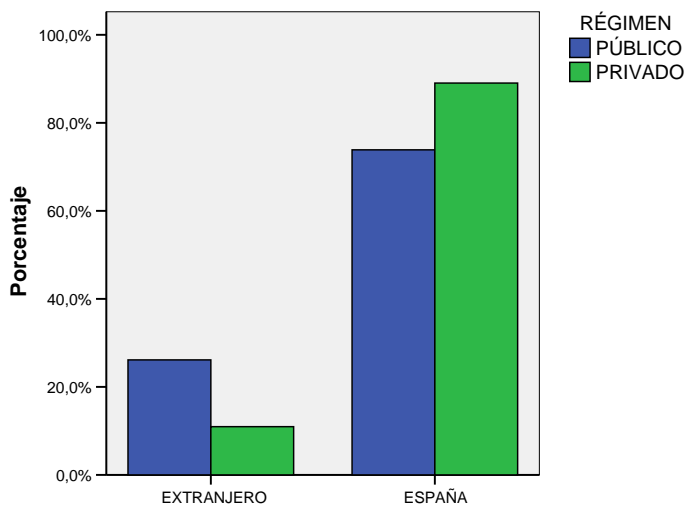


Figura 24. Lugar de nacimiento de los alumnos participantes y tipo de centro.

Participaron 1182 mujeres (50,4%) y 1164 hombres (49,6%), con una edad media de 14,16 años, desviación típica de 1,36, y un rango de edad comprendido entre los 11 y los 18 años. La pirámide de población se muestra en la figura 25.

El porcentaje global de niños extranjeros fue del 16,9%, siendo Latinoamérica la que más alumnos aportaba, con un 12,4% del total (tabla 15). Los ecuatorianos suponen el 5% de los alumnos, y los colombianos el 2,9%.

El tiempo medio de estancia en España de los niños de origen extranjero fue de 5,47 años (IC 95%: 5,16 - 5,78), con un tiempo mínimo inferior al año, y el máximo de 14 años.

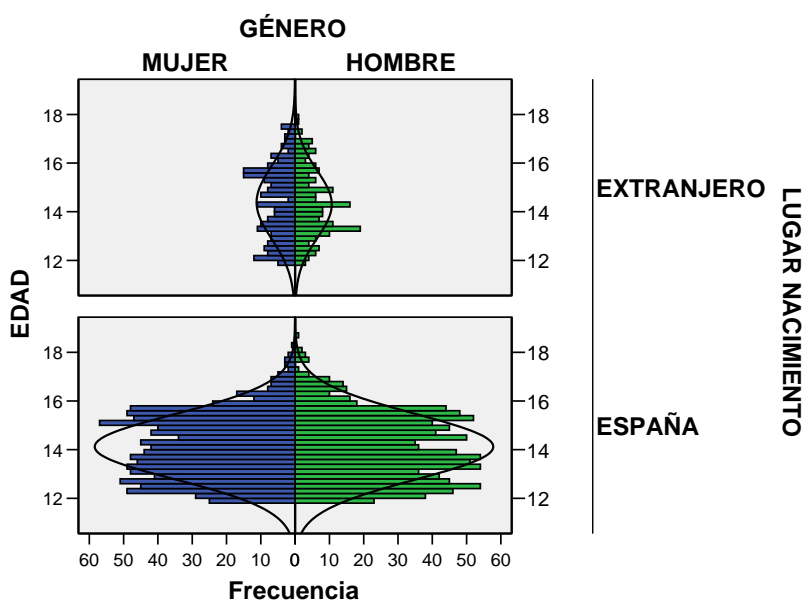


Figura 25. Pirámide de población según lugar de nacimiento.

Tabla 15. Lugar de nacimiento de los alumnos.

	Nº DE ALUMNOS	%
ESPAÑA	1949	83,1
EUROPA OCCIDENTAL	21	0,9
EUROPA DEL ESTE	33	1,4
LATINOAMÉRICA	292	12,4
ÁFRICA DEL NORTE	4	0,2
ÁFRICA SUBSAHARIANA	8	0,3
ASIA	26	1,1
AMÉRICA DEL NORTE	9	0,4
CEI-RUSIA	4	0,2
TOTAL	2346	100

## 2.2. Estado vacunal, antecedente de realización de una prueba de tuberculina, contacto con enfermos de tuberculosis, quimioprofilaxis, y otros antecedentes médicos

El 13% de los alumnos refería estar vacunado con BCG, y el 87,5% de ellos presentaba cicatriz vacunal. De los 143 niños vacunados, 81,8% indicó haber recibido una dosis, 16,8% dos dosis, y el 1,4% restante, tres dosis.

Respecto a la realización previa de la PT, 266 alumnos (11,3%) referían habérsela realizado con anterioridad, siendo positiva en 8 (3,2%) de ellos, y negativa en 237 (95,2%). Sólo 15 alumnos reseñaban la realización de una segunda PT, siendo el resultado positivo en uno de ellos.

Ningún alumno estudiado declaró haber padecido TB con anterioridad, a pesar de que 52 (2,2%) habían tenido contacto con enfermos tuberculosos. El tipo

de contacto fue: familiar, en 42 de ellos (80,8%); escolar en 2 (3,8%); con amigos/conocidos en otros 2 (3,8%), no conociendo este dato 6 de ellos (11,5%).

Respecto a la toma anterior de quimioprofilaxis, fue referida por 16 alumnos (0,7%).

A la pregunta del cuestionario sobre la existencia de enfermedad crónica que precisara tratamiento continuado, 218 alumnos (9,3% de la población estudiada) respondieron afirmativamente. Asimismo, 24 niños (1%) refirieron haber tomado corticoides orales durante más de 15 días, en el mes previo a la realización del estudio.

### **3. Características de los padres o responsables familiares**

#### **3.1. Edad y origen**

Se obtuvo información sobre la edad de 2012 padres, siendo la media de 46,46 años (IC 95%: 46,2 - 46,71), con un rango comprendido entre los 24 y 79 años. Si consideramos el origen, la edad media observada en los extranjeros fue de 42,07 años (IC 95%: 41,36 - 42,78), y la de los españoles de 47,16 años (IC 95%: 41,36 - 47,41).

Se registró la edad de las madres en 2281 cuestionarios, siendo la media de 44,01 años (IC 95%: 43,79 - 44,22), el valor mínimo de 24 y el máximo de 73. Al considerar el origen, la edad media de las extranjeras fue de 39,08 años (IC95%: 38,53% - 39,64%), y la de las españolas, de 44,99 años (IC 95%: 44,78 - 45,20). Las diferencias observadas entre las edades medias según el origen, tanto de los padres como de las madres, son estadísticamente significativas.

El tiempo medio de residencia de los padres extranjeros en España fue de 8,98 años (IC 95%: 8,41 - 9,54), y el de las madres, de 10,07 años (IC 95%: 9,16 - 10,99).



### 3.2. Situación laboral

La distribución de la situación laboral de los padres según su origen, puede observarse en la figura 26, donde se aprecia que el porcentaje de desempleados era superior en los extranjeros que en los españoles (29,5% frente al 6,3%).

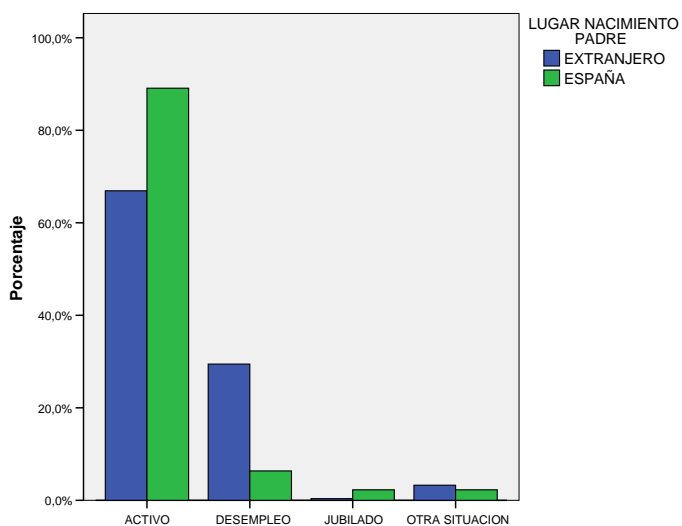


Figura 26. Situación laboral del padre.

También, entre las madres extranjeras, el porcentaje de desempleadas era superior al de las españolas (24,6% frente al 16,5%) (figura 27). Ambas diferencias son estadísticamente significativas.

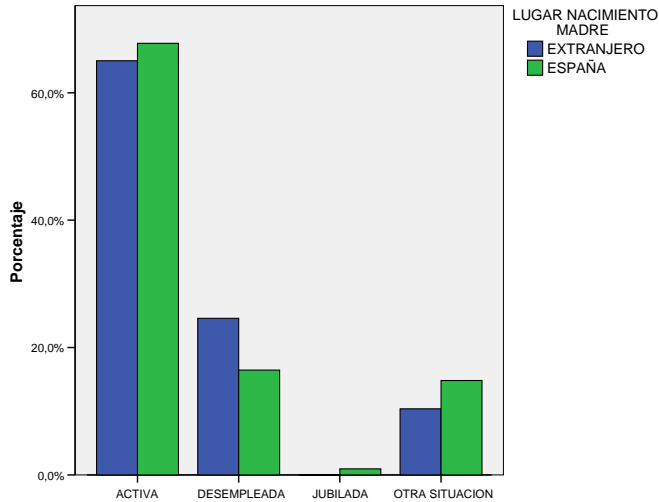


Figura 27. Situación laboral de la madre.

### 3.3. Nivel de estudios

El 41,8% de los padres españoles habían finalizado estudios superiores, frente al 23,8% de los extranjeros. Por el contrario, en el nivel de estudios medios, eran los extranjeros los que presentaban mayor proporción (47,5% frente a 31,9%) (figura 28).

Las madres españolas, como puede observarse en la figura 29, también tenían mayor proporción de estudios superiores (39,8% frente al 19,6% de las extranjeras), y menor proporción de estudios medios (33,4% frente al 52,1% de las extranjeras). Estas diferencias son estadísticamente significativas.

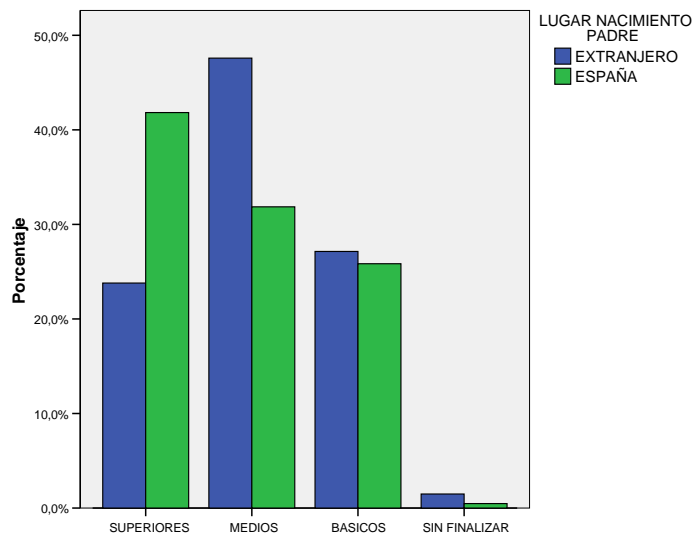


Figura 28. Nivel de estudios del padre.

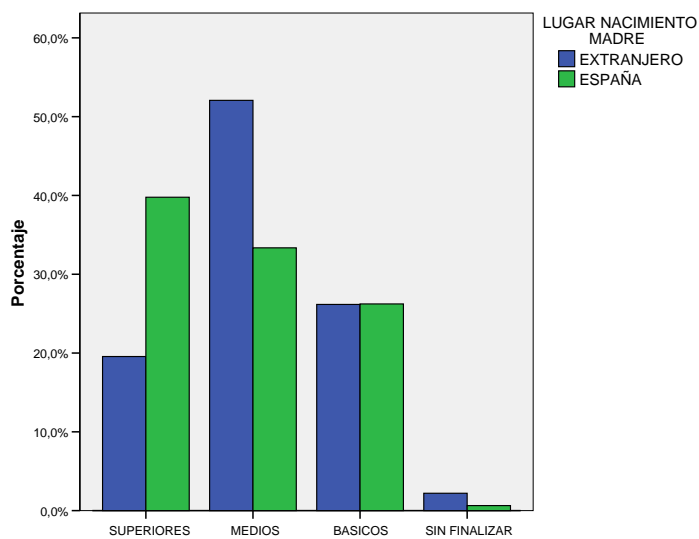


Figura 29. Nivel de estudios de la madre.

### 3.4. Convivientes en el hogar

Se estudiaron los convivientes, excluyendo al alumno, oscilando entre 1 (en las familias monoparentales) y 10. El valor más repetido es el de 3 convivientes, presente en el 52,8% de los casos (figura 30).

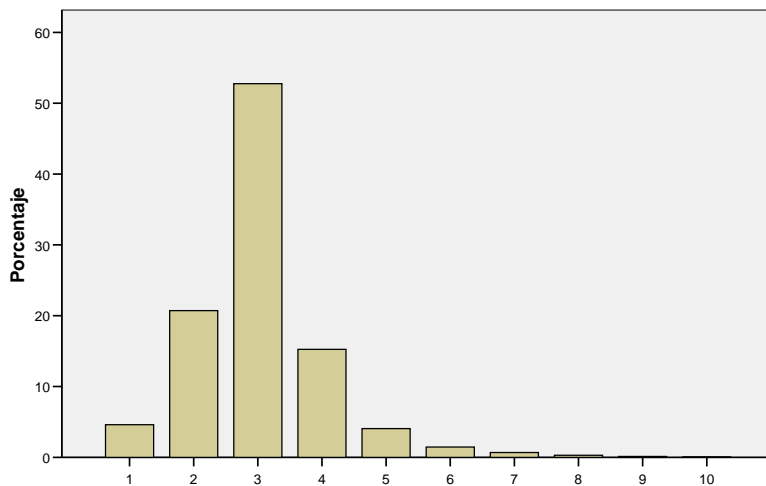


Figura 30. Número de convivientes.

Las familias monoparentales fueron más frecuentes entre los alumnos de origen extranjero (29,3% frente al 13,3% de los españoles) (figura 31). Esta diferencia es estadísticamente significativa.

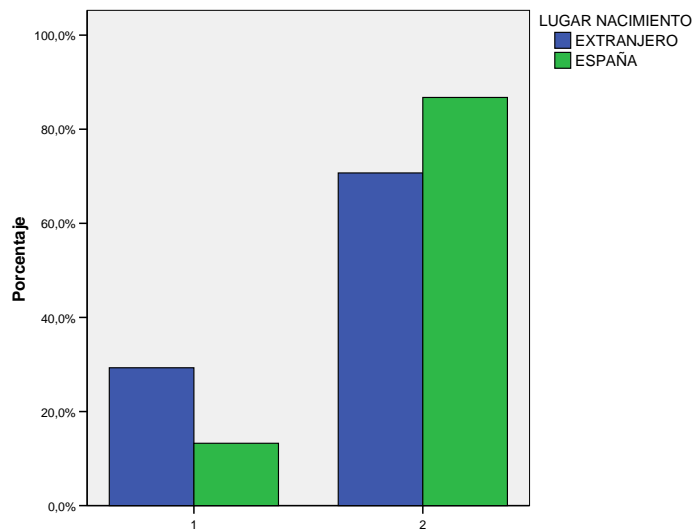


Figura 31. Número de tutores.

## 4. Interpretación de la prueba de tuberculina

Los alumnos que presentaron una induración  $\geq 5$  mm en la PT fueron 171, lo que corresponde al 7,3% de los 2346 a los que se realizó la prueba (tabla 16).

Tabla 16. Resultados de la prueba de tuberculina.

	Nº DE ALUMNOS	%
$\geq 5$ mm	171	7,3
$< 5$ mm	2175	92,7
<b>Total</b>	2346	100

Globalmente, el tamaño de la induración más frecuentemente obtenido en la PT, fue 0 mm, observado en 2103 alumnos. El máximo valor detectado fue de 27 mm.

Considerando sólo a los sujetos con induración  $\geq 5$  mm, el valor más frecuentemente medido fue el de 6 mm, que presentaron 24 alumnos (figura 32); es también el valor más repetido en los vacunados, mientras que, en los no vacunados, se observaron por igual valores de 6 y 7 m. La media de induración en todos los alumnos con resultado  $\geq 5$  mm, fue de 11,2 mm.

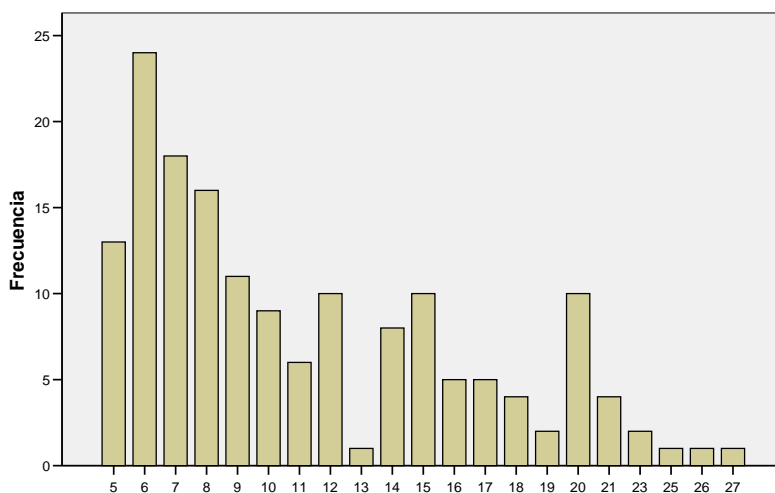


Figura 32. Distribución de los valores de induración  $\geq 5$  milímetros obtenidos en la prueba de tuberculina.

Atendiendo al antecedente de vacunación con BCG para interpretar el resultado de la PT, 99 tenían la PT positiva, lo que supone el 4,2% de los 2346 alumnos a los que se realizó la prueba (tabla 17).

Tabla 17. Resultado de la prueba de tuberculina considerando el estado vacunal.

		CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		TOTAL
		INFECTADO	NO INFECTADO	
ESTADO VACUNAL	VACUNADO	28	278	306
		9,2%	90,8%	100%
	NO VACUNADO	70	1936	2006
		3,5%	96,5%	100%
	DESCONOCIDO	1	33	34
		2,9%	97,1%	100%
TOTAL		99	2247	2346
		4,2%	95,8%	100%

## **5. Diagnóstico tras la valoración neumológica**

Los 171 sujetos que presentaron una PT  $\geq 5$  mm, fueron remitidos a la consulta de Neumología pediátrica del HCUV, donde acudieron 159 de ellos; los 12 alumnos restantes, decidieron acudir a sus médicos habituales para ser valorados. Se consiguió conocer los resultados de su estudio clínico y por tanto el diagnóstico, mediante la información que nos facilitaron las familias, o los propios facultativos, tras contacto telefónico.

Todos los alumnos que acudieron para ser estudiados en el HCUV, consintieron la práctica de una exploración clínica completa, además de una Rx de tórax en proyección posteroanterior y lateral, y la extracción de una muestra sanguínea para realizar el test QFT. Todos ellos estaban asintomáticos en el momento de la consulta.

La valoración clínico-radiológica de los 171 niños, permitió detectar 18 casos de TB al observar, en las Rx de tórax practicadas, imágenes compatibles con adenopatías mediastínicas. De ellos, 17 fueron controlados en la unidad de Neumología Pediátrica del HCUV. En 4 alumnos, se hallaron imágenes radiográficas compatibles con secuelas de una TB previa; ninguno de ellos conocía este antecedente. En un caso fue necesario solicitar una TC torácica, por dudas en la interpretación de la Rx, que resultó normal. En 80 alumnos se diagnosticó una ITL, y los restantes 69 fueron catalogados como reacciones vacunales (tabla 18).



Tabla 18. Diagnóstico clínico de los alumnos con prueba de tuberculina  $\geq 5$  mm y clasificación según su estado vacunal.

		ESTADO VACUNAL			TOTAL
		VACUNADO	NO VACUNADO	DESCONOCIDO	
DIAGNÓSTICO	REACCIÓN VACUNAL	69	0	0	69
		100%	0%	0%	100%
	ITL	20	59	1	80
		25%	73,8%	1,2%	100%
	TB ANTIGUA	4	0	0	4
		100%	0%	0%	100%
	TB GANGLIONAR	7	11	0	18
		38,9%	61,1%	0%	100%
TOTAL		100	70	1	171
		58,5%	40,9%	0,6%	100%

## **6. Estudio de contactos**

En todos los convivientes de los alumnos catalogados como infectados, se indicó la realización de una PT y una Rx tórax por parte de su médico/pediatra de cabecera. En estos estudios, no se detectó ningún caso de TB activa que pudiera constituir la fuente infectante.

## **7. Indicadores epidemiológicos**

### **7.1. Infección tuberculosa**

La prevalencia global de infección según la PT, ha sido del 4,220% (CI 95%: 3,385 - 5,055). Al tener en cuenta el estado vacunal, la prevalencia de infección en los vacunados (tras haber descartado los catalogados como reacciones vacunales) es del 9,15% (CI 95%: 5,756 - 12,544), lo que resulta notablemente superior a la prevalencia en los no vacunados, que es del 3,49% (CI 95%: 2,662 - 4,318) (tabla 17).

### **7.2. Riesgo anual de infección tuberculosa**

Según la clasificación de la PT, y teniendo en cuenta que para el cálculo del RAI la muestra debe estar libre de individuos vacunados, el RAI estimado por el método indirecto, en los alumnos de ESO es de 0,25% (IC 95%: 0,19% - 0,31%).

## **8. Asociación entre las variables sociodemográficas**

### **8.1. Análisis bivalente**

Se realizó análisis bivalente con el objeto de identificar y cuantificar la asociación entre las características de los sujetos y la probabilidad de estar infectado.

Se analizó la relación entre el resultado de la valoración clínica (valor de la PT de acuerdo al estado vacunal y presencia de lesiones radiográficas indicativas de TB), y las demás variables cualitativas incluidas en el estudio, mediante la OR, su intervalo de confianza al 95% y la significación estadística (es decir, cuando el valor de  $p$  es  $\leq 0,05$ ). En las variables cuantitativas se utilizó la diferencia de medias con su correspondiente IC 95% y valor de  $p$ .

#### **8.1.1. Régimen de financiación del centro escolar, género, y origen del alumno**

Ni el tipo de centro de estudios (público o privado-concertado), ni el género, incrementan la probabilidad de IT.

La condición de extranjero sí aumenta la probabilidad de estar infectado [OR= 2,8 (IC 95%: 1,9 - 4,3) ( $p < 0,0001$ )]. Se observa una asociación consistente que incrementa, a más del doble, la probabilidad de estar infectado en la población de niños extranjeros frente a la de niños españoles.

Este criterio de asociación se mantiene para los sujetos procedentes de Latinoamérica, Asia y, muy especialmente, del Norte de África [OR= 28,5 (IC 95%: 4 - 206) (p= 0,001)] (tabla 19).

Tabla 19. Régimen de financiación, género, y origen del alumno, y clasificación según la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	INFECTADO	NO INFECTADO	TOTAL	OR [IC 95%] (p)
COLEGIO	PÚBLICO	50	910	960	1,41 [0,95-2,1] (p= 0,089)
	PRIVADO	52	1334	1386	
	TOTAL	102	2244	2346	
GÉNERO	MUJER	56	1126	1182	1,21 [0,81-1,8] (p= 0,351)
	HOMBRE	46	1118	1164	
	TOTAL	102	2244	2346	
ORIGEN	ESPAÑA	66	1883	1949	
	EUROPA OCCIDENTAL	2	19	21	
	EUROPA ESTE	0	33	33	
	LATINOAMÉRICA	27	265	292	2,9 [1,8-4,6] (p <0,0001)
	ÁFRICA NORTE	2	2	4	28,5 [4-206] (p= 0,001)
	ÁFRICA SUBSAHAR	1	7	8	
	ASIA	4	22	26	5,2 [1,7-15,5] (p= 0,003)
	AMÉRICA NORTE	0	9	9	
	CEI-RUSIA	0	4	4	
	TOTAL	102	2244	2346	

### 8.1.2. Antecedentes relacionados con la tuberculosis

La probabilidad de estar infectado es 3,1 veces mayor en los sujetos **vacunados con BCG**. Destacamos que la gran mayoría de los alumnos vacunados procedían de países externos a la Unión Europea, con alta incidencia de TB, por lo que esta condición podría constituir un factor relacionado directamente con su origen. La **realización previa de la PT** no presentó ninguna relación consistente o

significativa. La condición de antecedente de **contacto con algún enfermo con TB**, incrementa significativamente la probabilidad de estar infectado. La **administración previa de quimioprofilaxis antituberculosa**, muestra valores elevados de asociación. Sin embargo, la condición de **enfermedad crónica** [OR= 0,8 (IC 95%: 0,4 - 1,7) (p= 0,599)], o la **toma de corticoides** durante más de 15 días en el último mes –elemento que podría alterar el resultado de la PT–, no tienen relevancia estadística (tabla 20).

Tabla 20. Vacunación con BCG, realización previa de PT, contacto previo con algún enfermo tuberculoso, toma previa de quimioprofilaxis, y toma de corticoides, y clasificación según el resultado de la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	PT >15 mm			OR [IC 95%] (p)
		INFECTADO	NO INFECTADO	TOTAL	
VACUNADO	SÍ	31	275	306	3,12 [2-4,8] (p <0,0001)
	NO	70	1936	2006	
	TOTAL	101	2211	2312	
PT PREVIA	SÍ	16	250	266	1,6 [0,9 - 2,8] (p= 0,098)
	NO	71	1771	1842	
	TOTAL	87	2021	2108	
CONTACTO CON ENFERMO TB	SÍ	10	42	52	5,7 [2,8 - 11,7] (p <0,0001)
	NO	92	2193	2285	
	TOTAL	102	2235	2337	
QUIMIOPROFILAXIS	SÍ	6	10	16	13,9 [5 - 39] (p <0,0001)
	NO	96	2239	2325	
	TOTAL	102	2249	2351	
CORTICOIDES ≥15 DÍAS	SÍ	0	24	24	
	NO	102	2218	2320	
	TOTAL	102	2242	2344	

### 8.1.3. Situación social de la familia

Las siguientes tablas muestran la **situación laboral** de los padres y su **nivel de estudios** en relación a la infección detectada (tabla 21 y 22).

La situación laboral, definida según la clasificación nacional del empleo, califica como “otras situaciones” aquellas cuyo régimen de ingresos no se encuentra reflejado en el marco contributivo, incluyendo a las “amas de casa”, parados sin subsidio de desempleo, población no regularizada, etc.

La relación encontrada entre actividad laboral del padre y clasificación según el resultado de la PT es estadísticamente significativa, pudiendo ser hasta casi 8 veces superior en los que se encuentran en “otra situación” –es decir, diferente a desempleados con subsidio o jubilados– frente a los activos (tabla 21).

No se ha encontrado ninguna relación significativa entre IT y la actividad laboral de la madre, ni con los estudios del padre, ni de la madre.

Tabla 21. Situación laboral y nivel de estudios del padre, y clasificación según resultados de la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	PT >15 mm			
		INFECTADO	NO INFECTADO	TOTAL	OR [IC 95%] (p)
SITUACIÓN LABORAL PADRE*	ACTIVO	64	1650	1714	3 [1,1-7,8] (p= 0,025)
	DESEMPLEADO	13	178	191	1,6 [0,5-4,7] (p= 0,4)
	JUBILADO	2	38	40	2,2 [0,4-12,1] (p= 0,36)
	OTRA SITUACIÓN	5	43	48	
	TOTAL	84	1909	1993	
NIVEL DE ESTUDIOS PADRE*	SUPERIORES	21	752	773	3,3 [0,4-26,4] (p= 0,269)
	MEDIOS	25	644	669	2,3 [0,3-18,9] (p= 0,424)
	BÁSICOS	34	477	511	1,3 [0,2-10,2] (p= 0,818)
	SIN FINALIZAR	1	11	12	
	TOTAL	79	1885	1964	

Tabla 22. Situación laboral y nivel de estudios de la madre, y clasificación según resultado de la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	PT >15 mm			
		INFECTADO	NO INFECTADO	TOTAL	OR [IC 95%] (p)
SITUACIÓN LABORAL MADRE*	ACTIVA	59	1459	1518	1,2 [0,7-2,2] (p= 0,494)
	DESEMPLEADA	22	380	402	0,9 [0,4-1,7] (p= 0,649)
	JUBILADA	1	17	18	0,8 [0,1-6,8] (p= 0,871)
	OTRA SITUACIÓN	15	303	318	
	TOTAL	97	2159	2256	
NIVEL DE ESTUDIOS MADRE*	SUPERIORES	23	791	814	3,8 [0,8-17,4] (p= 0,084)
	MEDIOS	34	779	813	2,5 [0,6-11,4] (p= 0,222)
	BÁSICOS	36	549	585	1,7 [0,4-7,6] (p= 0,491)
	SIN FINALIZAR	2	18	20	
	TOTAL	95	2137	2232	

\*Categorías de referencia para calcular la OR: OTRA SITUACIÓN en la variable SITUACIÓN LABORAL; SIN FINALIZAR en la variable NIVEL DE ESTUDIOS.

La diferencia entre las medias de **edad de los padres** de los infectados y de los no infectados, según los resultados de la PT, ha sido mínima y no significativa (p= 0,376). Sin embargo, en la **edad de las madres**, sí que se observa mayor riesgo de infección en los hijos de aquellas que son un año más jóvenes (p=



0,025). No se aprecia relación entre el incremento del **número de convivientes** y el riesgo de infección ( $p= 0,708$ ).

## 8.2. Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyeron las variables que resultaron significativamente asociadas en el bivalente.

Al estudiar la relación entre infección (considerando el resultado de la PT, el estado vacunal y la radiografía de tórax), estado vacunal y lugar de nacimiento, no se observa aumento de riesgo en los niños están vacunados, ni en los de origen extranjero (tabla 23).

Tabla 23. Estado vacunal y lugar de nacimiento, e infección.

	p	OR	I.C. 95,0% para OR	
			Inferior	Superior
<b>EXTRANJERO</b>	0,109	2,045	0,853	4,904
<b>BCG</b>	0,292	1,627	0,658	4,023

En este tipo de análisis estadístico, la única asociación que se mantiene es la que relaciona la existencia de infección (considerando el resultado de la PT, el estado vacunal y la radiografía de tórax), con el estado vacunal y la situación laboral del padre, siendo el riesgo mayor en los niños cuyo padre está en "otra situación" laboral, frente a los activos (tabla 24).

Tabla 24. Lugar de nacimiento, estado vacunal, situación laboral del padre, e infección.

	p	OR	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
<b>EXTRANJERO</b>	0,212	1,877	0,698	5,045
<b>BCG</b>	0,406	1,549	0,552	4,346
<b>SITUACIÓN LABORAL</b>	0,178			
<b>OTRA SIT./ ACTIVO</b>	0,035	2,833	1,074	7,476
<b>OTRA SIT./ PARO</b>	0,166	2,203	0,720	6,738
<b>OTRA SIT./ JUBILADO</b>	0,488	1,832	0,332	10,118

## 9. Resultados de las técnicas inmunodiagnósticas

### 9.1. Resultados de QuantiFERON® GOLD In Tube

De los 171 alumnos remitidos a la consulta de Neumología Pediátrica por tener la PT  $\geq 5$  mm, acudieron 159; allí se les extrajo una muestra de sangre para realizar el test de QFT. Este test resultó positivo en 33 casos, que supone el 20,8% de los alumnos a los que se realizó (tabla 25).

Tabla 25. Resultados de QuantiFERON® GOLD In Tube.

	Nº DE ALUMNOS	%
<b>POSITIVO</b>	33	20,8
<b>NEGATIVO</b>	126	79,2
<b>TOTAL</b>	159	100

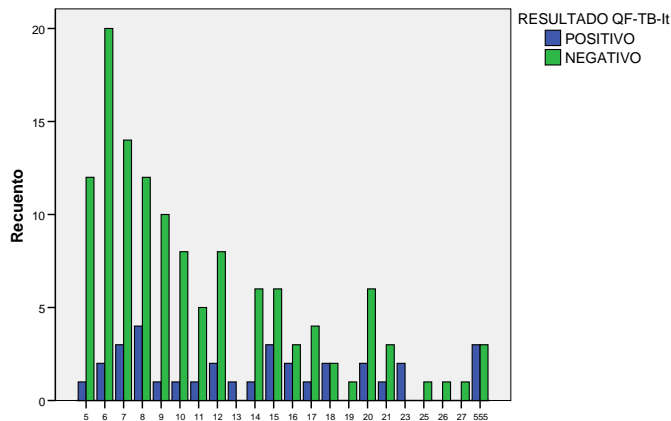


Figura 33. Resultados de la prueba de tuberculina (milímetros de induración) en relación con los resultados de QuantiFERON® GOLD In Tube [555 = induración desconocida, pero  $\geq 5$  mm].

No se obtuvo ningún resultado indeterminado. Tampoco se obtuvo ningún valor coincidente con el recomendado como dintel positivo por el fabricante (0,35 UI/mL). El rango de los valores positivos osciló entre 0,36 y 31,06 UI/mL. En la figura 33 y en la tabla 26 aparecen representados los alumnos con los resultados obtenidos en la PT, y en el QFT.

Tabla 26. Resultados de la prueba de tuberculina en relación con los de QuantiFERON® GOLD In Tube.

		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
<b>RESULTADO PT (mm)</b>	<b>5</b>	1	12	13
	<b>6</b>	2	20	22
	<b>7</b>	3	14	17
	<b>8</b>	4	12	16
	<b>9</b>	1	10	11
	<b>10</b>	1	8	9
	<b>11</b>	1	5	6
	<b>12</b>	2	8	10
	<b>13</b>	1	0	1
	<b>14</b>	1	6	7
	<b>15</b>	3	6	9
	<b>16</b>	2	3	5
	<b>17</b>	1	4	5
	<b>18</b>	2	2	4
	<b>19</b>	0	1	1
	<b>20</b>	2	6	8
	<b>21</b>	1	3	4
	<b>23</b>	2	0	2
	<b>25</b>	0	1	1
	<b>26</b>	0	1	1
<b>27</b>	0	1	1	
	<b>Desconocido (≥5)</b>	3	3	6
<b>TOTAL</b>		33	126	159

### 9.1.1. QuantiFERON® GOLD In Tube, diagnóstico clínico y estado vacunal

En la tabla 27 se presentan los resultados obtenidos en la PT y QFT. Este test *in vitro* confirmó como infectados al 25,3% de los clasificados como tales por la PT pero, además, resultó positivo en el 14,7% de los que habían sido catalogados como “reacciones vacunales” –niños vacunados con BCG, con PT  $\leq 15$  mm de induración–. Los resultados coincidentes observados entre PT y QFT, en niños con PT  $\geq 5$  mm, son el 50,9%.

Tabla 27. Clasificación según el resultado de la prueba de tuberculina y de QuantiFERON® GOLD In Tube.

		RESULTADO QFT		TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
CLASIFICACIÓN SEGÚN PT $\geq 5$ mm	INFECTADO	23	68	91
		25,3%	74,7%	100%
	NO INFECTADO (reacción vacunal)	10	58	68
		14,7%	85,3%	100%
TOTAL		33	126	159
		20,8%	79,2%	100%

Cuando comparamos los resultados “infectado” o “no infectado”, considerando el estudio clínico completo (PT, estado vacunal y Rx de tórax), con los resultados de QFT, se incrementa muy ligeramente el porcentaje de positivos de este test en el grupo de los que habían sido catalogados clínicamente como no infectados (tabla 28).

Tabla 28. Resultado de QuantiFERON® GOLD In Tube, según la categoría de infectado o no infectado clínicamente (considerando PT, estado vacunal y Rx tórax).

		RESULTADO QFT		TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
VALORACIÓN PT, BCG Y RX	INFECTADO	23	71	94
		24,5%	75,5%	100%
	NO INFECTADO	10	55	65
		15,4%	84,6%	100%
TOTAL		33	126	159
		20,8%	79,2%	100%

Teniendo en cuenta el diagnóstico clínico, 20 de los 73 alumnos diagnosticados como ITL (27,4%) resultaron positivos en el test de QFT. Los 4 alumnos catalogados como TB antigua resultaron negativos. Sólo 3 alumnos, del total de 17 diagnosticados de TB activa en los que se realizó este test, fueron positivos. Sin embargo, en el 15,4% de los que habían sido clasificados como "reacciones vacunales" (10/65), el QFT resultó positivo (tabla 29).

Tabla 29. Resultado de QuantiFERON® GOLD In Tube según el diagnóstico clínico.

		RESULTADO QFT		TOTAL	
		POSITIVO	NEGATIVO		
DIAGNÓSTICO	REACCIÓN VACUNAL	10	55	65	
		15,4%	84,6%	100%	
	ITL	20	53	73	
		27,4%	72,6%	100%	
	TB ANTIGUA	0	4	4	
		0%	100%	100%	
	TB GANGLIONAR	3	14	17	
		17,6%	82,4%	100%	
	TOTAL		33	126	159
			20,8%	79,2%	100%

La proporción de positivos en el test QFT, es mayor entre los no vacunados (23,4%) que entre los vacunados (19,1%) (tabla 30).

Tabla 30. Resultado de QuantiFERON® GOLD In Tube según el estado vacunal.

		RESULTADO QFT		TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
VACUNADO BCG	SÍ	18	76	94
		19,1%	80,9%	100%
	NO	15	49	64
		23,4%	76,6%	100%
	DESCONOCIDO	0	1	1
		0	100%	100%
TOTAL		33	126	159

### 9.1.2. Prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa según QuantiFERON® GOLD In Tube

Asumiendo que todos los alumnos con PT negativa del estudio hubieran tenido el QFT también negativo –como en el estudio realizado previamente en Valencia en niños de 6-7 años<sup>24, 25</sup>– se podría afirmar que la prevalencia de IT según este test, es de 1,4% (33/2346).

Si se calcula el RAI indirecto a partir de este valor, el resultado es 0,1% (IC 95%: 0,06% - 0,13%). En este caso se incluye en el cálculo a todos los estudiantes, es decir, vacunados y no vacunados, ya que la BCG no tiene ninguna repercusión en el resultado del QFT; y se asume de nuevo, que todos los alumnos con una PT negativa tendrían un resultado negativo en el QFT.

Dado que ambos intervalos de confianza no se superponen, podemos considerar que la diferencia entre el RAI obtenido a partir de la PT (en no vacunados) y el RAI calculado a partir de la prevalencia obtenida con el QFT, es estadísticamente significativa

## 9.2. Resultados de T-SPOT.TB®

La determinación de T-SPOT se ofreció a los 126 estudiantes que presentaron una PT  $\geq 5$  mm, con un QFT negativo. De ellos, 104 accedieron a su realización, pero sólo se consiguió una muestra de sangre válida en 95 (75,4%). A su vez, 52 habían sido vacunados con BCG.

El T-SPOT resultó positivo en 5 (a destacar que 2 de ellos habían sido catalogados como "reacciones vacunales"). En 4 alumnos, el resultado fue indeterminado (tabla 31).

Tabla 31. Resultados de T-SPOT.TB®.

	Nº DE ALUMNOS	%
<b>POSITIVO</b>	5	5,3
<b>NEGATIVO</b>	86	90,5
<b>INDETERMINADO</b>	4	4,2
<b>TOTAL</b>	95	100



### 9.3. Resultados de la estimulación de células T con sensitinas de *M. avium*

A los mismos alumnos (PT  $\geq 5$  mm con QFT negativo), se les determinó en la misma muestra sanguínea, la respuesta de las células T tras estimulación *in vitro* con sensitinas de *M. avium*. Esta prueba tiene especial interés en los individuos no vacunados, dado que estas sensitinas no son específicas para *M. avium*, y pueden tener reacción cruzada con la vacuna BCG.

Tabla 32. Resumen de los resultados de los IGRAs, desglosados por diagnóstico clínico y estado vacunal.

		QFT		T-SPOT			SENSITINAS <i>M. avium</i>		
		+	-	+	-	INDET	+	-	INDET
ITL	Vacunado	7	11	-	9	-	4	5	-
	No vacunado	13	41	1	30	4	4	27	4
	Desconocido	-	1	-	1	-	-	1	-
TB ANTIGUA	Vacunado	-	4	-	3	-	-	3	-
	No vacunado	-	-	-	-	-	-	-	-
TB GANGLIONAR	Vacunado	1	6	1	4	-	1	4	-
	No vacunado	2	8	1	7	-	1	7	-
REACCIONES VACUNALES		10	55	2	32	-	5	29	-
TOTAL		33	126	5	86	4	15	76	4
		159		95			95		

La determinación fue positiva en 15 de los 95 individuos en los que se realizó. Se observa que todos ellos tenían un T-SPOT negativo, y 5 no habían sido vacunados (4 de ellos habían sido catalogados de ITL, y 1 de TB activa). Es a estos individuos que no presentan antecedente de BCG, a quienes podemos atribuir con mayor certeza su PT positiva a infección por MNT. En los otros 10, existe la

*Irene Mialdea López*

posibilidad de que se deba a la vacunación; la induración de estos pacientes oscila entre 12 y 20 mm. Resultó indeterminado en 4 individuos (los mismos en los que el T-SPOT fue indeterminado), y negativo en el resto (tabla 32).

## 10. Resultados obtenidos al cambiar el punto de corte de la prueba de tuberculina

Dado que en la última Guía clínica española para el diagnóstico y tratamiento de la TB infantil<sup>47</sup>, en el cribado de niños sanos se considera positiva una PT con una induración  $\geq 10$  mm, independientemente del antecedente de vacunación con BCG, a continuación se exponen los resultados, utilizando este punto de corte para la PT.

### 10.1. Indicadores epidemiológicos

#### 10.1.1. Prevalencia de infección tuberculosa

Si sólo consideramos como infectados a los niños que presentan una induración igual o superior a 10 mm., independientemente de su estado vacunal, la prevalencia pasa a ser del 3,8% (CI 95%: 2,99 - 4,59) (tabla 33).

Tabla 33. Prevalencia de infección tuberculosa según la prueba de tuberculina positiva si  $\geq 10$  mm induración.

	Nº DE ALUMNOS	%
<b>INFECTADO</b>	89	3,8
<b>NO INFECTADO</b>	2257	96,2
<b>TOTAL</b>	2346	100

Al tener en cuenta el estado vacunal, la prevalencia de infección en los vacunados (tras haber descartado los catalogados como reacciones vacunales) es

*Irene Mialdea López*

de 19,6% (CI 95%: 14,99 - 24,22), muy superior a la prevalencia en los no vacunados, de 1,4% (CI 95%: 0,86 - 1,93).

### **10.1.2. Riesgo anual de infección tuberculosa**

En este caso, el RAI estimado por el método indirecto en no vacunados, es de 0,099% (IC 95%: 0,061% - 0,138%).

## **10.2. Análisis bivariante**

Al fijar el dintel de positividad de la PT en 10 mm para todos los participantes, el análisis bivariante da como estadísticamente significativa, la relación entre IT y algunas variables:

- Para el alumno (tabla 34): Asistir a un colegio público, incrementa en 2,2 veces el riesgo de IT, frente a un centro privado-concertado. Del mismo modo, la procedencia de las regiones de Europa del Este y África Subsahariana, se añade como factor de riesgo de infección respecto a ser españoles.
- Para el padre (tabla 35): Se observa mayor riesgo en los padres que son más jóvenes.
- Para la madre (tabla 36): El cambio de dintel de positividad para la PT, no añade ninguna variable estadísticamente significativa.

- Para los convivientes (tabla 37): Se observa que cuando el alumno tiene sólo un tutor (familia monoparental), el riesgo se incrementa a casi el doble respecto a cuando tiene dos tutores. También se incrementa el riesgo cuando aumenta el número de convivientes mayores de 18 años.

Tabla 34. Análisis bivariante de las características del alumno e infección tuberculosa, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	≥10 mm		
		INFECTADO	NO INFECTADO	OR [IC 95%] (p)
COLEGIO	PÚBLICO	53	907	2,2 [1,4-3,4] (p <0,0001)
	PRIVADO	36	1350	
GÉNERO	MUJER	53	1129	1,5 [1-2,3] (p= 0,078)
	HOMBRE	36	1128	
BCG	VACUNADO	60	246	17,2 [10,8-27,5] (p <0,0001)
	NO VACUNADO	28	1978	
ORIGEN	EXTRANJERO	63	334	14 [8,7-22,4] (p <0,0001)
	ESPAÑA	26	1923	
ORIGEN	EUROPA OCCIDENT.	0	21	-
	EUROPA DEL ESTE	2	31	4,8 [1,1-21] (p= 0,039)
	LATINOAMÉRICA	53	239	16,4 [10,1-26,7] (p <0,0001)
	ÁFRICA DEL NORTE	2	2	74 [10-545] (p <0,0001)
	ÁFRICA SUBSAHAR.	1	7	10,6 [1,3-89] (p= 0,030)
	ASIA	5	21	17,6 [6,2-50,3] (p <0,0001)
	AMÉRICA DEL NORTE	0	9	-
PT PREVIA	SÍ	10	256	1,1 [0,6-2,3] (p= 0,705)
	NO	61	1781	
HISTORIA TBC	SÍ			-
	NO	87	2255	
CONTACTO CON ENFERMO TB	SÍ	10	42	6,6 [3,2-13,7] (p <0,0001)
	NO	79	2206	
QUIMIO-PROFILAXIS	SÍ	6	10	16,2 [5,8-45,7] (p <0,0001)
	NO	83	2242	
ENFERMEDAD CRÓNICA	SÍ	7	211	0,8 [0,4-1,8] (p= 0,629)
	NO	82	2038	
CORTICOIDES	SÍ	0	24	-
	NO	89	2231	
EDAD	MEDIA (años)	14,67	14,14	DIFERENCIA DE MEDIAS: 0,6 [0,2-0,8] (p <0,0001)
ESTANCIA EN ESPAÑA	EXTRANJERO (media años)	5,1	5,5	DIFERENCIA DE MEDIAS: 0,4 [-1,3; 0,4] (p= 0,298)

Tabla 35. Análisis bivalente de las características del padre e infección tuberculosa del alumno, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	≥10 mm		
		INFECTADO	NO INFECTADO	OR [IC 95%] (p)
ORIGEN	EXTRANJERO	40	242	10,1 [6,1-16,7] (p<0,0001)
	ESPAÑA	28	1710	
REGIÓN ORIGEN	EUROPA OCCIDENT.	1	23	2,7 [0,3-20,4] (p= 0,347)
	EUROPA DEL ESTE	1	19	3,2 [0,4-24,9] (p= 0,263)
	LATINOAMÉRICA	31	160	11,8 [6,9-20,2] (p <0,0001)
	ÁFRICA DEL NORTE	2	7	17,4 [3,5-87,8] (p= 0,001)
	ÁFRICA SUBSAHAR.	0	5	-
	ASIA	5	23	13,3 [4,7-37,4] (p <0,0001)
	AMÉRICA DEL NORTE	0	2	-
	CEI-RUSIA	0	3	-
SITUACIÓN LABORAL*	ACTIVO	41	1673	4,7 [1,8-12,6] (p= 0,002)
	DESEMPLEO	20	171	1 [0,4-2,8] (p= 0,991)
	JUBILADO	1	39	4,5 [0,5-40,5] (p= 0,176)
	OTRA SITUACIÓN	5	43	-
NIVEL DE ESTUDIOS*	SUPERIORES	15	758	4,6 [0,6-37,9] (p= 0,157)
	MEDIOS	17	652	3,5 [0,4-28,6] (p= 0,244)
	BÁSICOS	31	480	1,4 [0,2-11,3] (p= 0,747)
	SIN FINALIZAR	1	11	-
EDAD	MEDIA (años)	45	46,5	DIF. MEDIAS: -1,5 [-2,9; -0,1] (p= 0,042)
ESTANCIA EN ESPAÑA EXTRANJEROS (media años)		8,4	9,1	DIF. MEDIAS: -0,7 [-2,3; 0,9] (p= 0,391)

\*Categorías de referencia para calcular la OR:

OTRA SITUACIÓN en la variable SITUACIÓN LABORAL.

SIN FINALIZAR en la variable NIVEL DE ESTUDIOS.

Tabla 36. Análisis bivariante de las características de la madre e infección tuberculosa del alumno, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	≥10 mm		
		INFECTADO	NO INFECTADO	OR [IC 95%] (p)
ORIGEN	EXTRANJERO	58	324	11,6 [7,3-18,4] (p < 0,0001)
	ESPAÑA	29	1879	
REGIÓN ORIGEN	EUROPA OCCIDENT.	1	24	2,7 [0,4-20,6] (p= 0,339)
	EUROPA DEL ESTE	2	27	4,8 [1,1-21,1] (p= 0,038)
	LATINOAMÉRICA	48	227	13,7 [8,5-22,2] (p < 0,0001)
	ÁFRICA DEL NORTE	2	7	18,5 [3,7-93] (p < 0,0001)
	ÁFRICA SUBSAHAR.	0	9	-
	ASIA	5	24	13,5 [4,8-37,8] (p < 0,0001)
	CEI-RUSIA	0	6	-
SITUACIÓN LABORAL*	ACTIVA	53	1465	1 [0,5-1,9] (p= 0,977)
	DESEMPLEO	22	380	0,6 [0,3-1,3] (p= 0,203)
	JUBILADA	0	18	-
	OTRA SITUACIÓN	11	307	-
NIVEL DE ESTUDIOS*	SUPERIORES	14	800	3 [0,4-24,1] (p= 0,299)
	MEDIOS	34	779	1,2 [0,2-9,3] (p= 0,857)
	BÁSICOS	34	551	0,9 [0,1-6,6] (p= 0,879)
	SIN FINALIZAR	1	19	-
EDAD (media en años)		41,21	44,12	DIF. MEDIAS: -2,9 [-4,3; -1,6] (p < 0,0001)
ESTANCIA EN ESPAÑA EXTRANJERAS (media en años)		8	10,4	DIF. MEDIAS: -2,4 [-4,9; 0,1] (p= 0,061)

\*Categorías de referencia para calcular la OR:

OTRA SITUACIÓN en la variable SITUACIÓN LABORAL

SIN FINALIZAR en la variable NIVEL DE ESTUDIOS.

Tabla 37. Análisis bivariante de las características de los convivientes e infección tuberculosa del alumno, con un dintel de 10 mm en la prueba de tuberculina.

VARIABLE	CATEGORÍA	≥10 mm		
		INFECTADO	NO INFECTADO	OR [IC 95%] (p)
NÚMERO DE TUTORES	UNO	23	351	1,9 [1,2-3,1] (p= 0,009)
	DOS	66	1903	
Nº CONVIVIENTES < 18 AÑOS	RESULTADO ECUACIÓN LINEAL			0,8 [0,7-1,1] (p= 0,180)
Nº CONVIVIENTES ≥ 18 AÑOS	RESULTADO ECUACIÓN LINEAL			0,8 [0,6-1] (p= 0,046)
Nº CONVIVIENTES TOTALES	RESULTADO ECUACIÓN LINEAL			0,9 [0,7-1] (p= 0,139)



# **DISCUSIÓN**



## 1. Elección del dintel de positividad de la prueba de tuberculina

A lo largo de los últimos años, los numerosos consensos, normativas y guías de diagnóstico y tratamiento de la TB, publicadas por distintas sociedades científicas<sup>44, 47, 48, 53, 85, 89, 106, 110</sup>, han establecido diferentes puntos de corte para la interpretación de la PT, considerando la situación epidemiológica de la enfermedad en el país o comunidad, los factores de riesgo de cada individuo y su situación vacunal.

La prevalencia de infección por *M. tuberculosis* en una población, es un factor decisivo en la elección de un determinado punto de corte para establecer la positividad de la PT, si se pretende que este resultado traduzca una verdadera IT y no un falso positivo. Así, en los lugares con baja tasa de infección, el valor predictivo positivo de la prueba es bajo, por lo que es recomendable aumentar el umbral de induración para no incluir falsos positivos. Sin embargo, en los países con alta tasa de TB, el valor predictivo es mayor por lo que, en ellos, es adecuado reducir el dintel de positividad<sup>131</sup>.

En este proyecto decidimos utilizar un punto de corte bajo ( $\geq 5$  mm) en los no vacunados, y  $>15$  mm en los vacunados, con el fin de poder comparar los resultados con otros estudios precedentes, que seguían estos criterios de

valoración de la PT<sup>24, 25, 131-139</sup>, y porque, al tratarse de un estudio de cribado, en población *a priori* sana, pero joven, interesaba incluir y estudiar a individuos en los que, la posible exposición al bacilo tuberculoso iba a ser reciente, debido a su corta edad. De hecho, el último consenso SEIP-SENP de 2010, recomienda emplear el dintel de  $\geq 5$  mm, en niños con evidencia de conversión de la PT previamente negativa<sup>33</sup>. Además, dado que en la población a estudio existía un notable porcentaje de alumnos procedentes de países de alta endemia tuberculosa, o hijos de individuos de esta procedencia, la mayoría vacunados, interesaba ampliar el dintel de positividad para poder incluir en la valoración clínica/analítica/radiológica, el máximo número individuos en situación dudosa estuvieran vacunados, o no.

No obstante, dado que actualmente las sociedades de Neumología e Infectología pediátricas de nuestro país, (SENP y SEIP) han elevado el dintel de positividad a  $\geq 10$  mm, para el cribado de niños sanos, independientemente de existir antecedente de vacunación con BCG<sup>47</sup>, quisimos analizar también la posible variación de los resultados obtenidos al aplicar este criterio. De este modo, incluyendo en nuestro estudio a individuos no vacunados, con una induración en la PT  $\geq 5$  y  $< 10$  mm, pudimos detectar:

- 37 casos de ITL (7 de ellos confirmados por QFT positivo)
- 6 casos con hallazgos radiográficos compatibles con TB activa (1 de ellos QFT positivo, y 1 con sensitinas positivas)
- 4 casos con radiografía sugestiva de TB previa.

Se trata de unas cifras nada desdeñables, y de individuos que, de este modo, pudieron beneficiarse de recibir tratamiento, circunstancia que no se habría producido en el caso de haber fijado el dintel en 10 mm.

A la vista de estos resultados, coincidimos con Diez et al<sup>24, 25</sup> en las conclusiones de su estudio, en escolares de 6 y 7 años de Valencia, donde recomiendan individualizar siempre la interpretación de la PT en todos niños de nuestro medio que, independientemente de su antecedente vacunal, muestren induraciones entre 5 y 10 mm, valorando, en ellos, posibles factores de riesgo, así como su situación clínica y radiológica, al tratarse de una población muy heterogénea y cambiante.

## **2. Prevalencia de IT y RAI indirecto**

Existen pocos estudios españoles que analicen la prevalencia de IT en adolescentes<sup>138, 139</sup>. La mayoría de los estudios de cribado de IT en población pediátrica publicados en nuestro país, se centran, al igual que el estudio en Valencia que precedió al que nos ocupa<sup>24, 25, 131-137</sup>, en niños de alrededor de 6 años de edad. Este grupo poblacional es un buen indicador indirecto de la enfermedad y de su tendencia, por ser la edad en que se inicia la escolarización obligatoria y un momento clave en la historia natural de la enfermedad, muy sensible a su penetración en la comunidad, a diferencia de la población adulta que ha podido ser expuesta al bacilo tuberculoso durante un periodo mucho más largo de tiempo y ha sido sometida, en mayor proporción, a vacunación<sup>134</sup>. Se trata, además, de un grupo muy accesible al ser factible realizar estos estudios en los propios centros escolares, o en los centros de Atención Primaria, aprovechando los programas de salud del niño sano que se efectúan a esa edad.

La escasez de estudios similares en adolescentes, dificulta la comparación de los resultados obtenidos en Valencia con los de otros lugares de España, pero permite observar posibles cambios en la prevalencia al aumentar la edad.

En la tabla 38 se exponen los resultados de los escasos estudios publicados en adolescentes, pudiendo observar que la prevalencia global de IT en este grupo de edad, en Valencia (4,2%), se asimila mucho a la observada en el estudio de

Puerto de Sagunto, en los años 1995-1997<sup>138</sup>, aunque en éste no se detalla el porcentaje de inmigrantes, ni el de vacunados estudiados.

La prevalencia de IT obtenida en nuestro estudio es menor que en el de Ciutat Vella (Barcelona, 1999-2000)<sup>132</sup>, posiblemente, porque este último se llevó a cabo en un distrito con alta incidencia de TB, dadas sus características, como una elevada proporción de extranjeros procedentes de países con altas tasas de TB. Aunque en él, se incluyeron niños de 0 a 16 años, la prevalencia de IT fue significativamente superior en el rango de edad de 10-15 años que en los niños más pequeños; y globalmente, aunque la prevalencia de inmigrantes superaba a la de los autóctonos (4,7% frente a 3,2%), la diferencia no era significativa, ni tampoco el antecedente de vacunación. Los autores no detallan el resultado de la PT en relación con el antecedente vacunal, ni el país de origen de los adolescentes pero, posiblemente, el hecho de que en ese estudio, un 18,3% de los niños fueran inmigrantes (porcentaje discretamente superior al de nuestra población, donde alcanzan el 16,9%), o hijos de inmigrantes (30,3%), explique la mayor prevalencia de IT en comparación con nuestra población.

En un estudio realizado en Palencia, entre 2001 y 2002, –localidad con una tasa de TB entonces, superior a la global en España–, la prevalencia fue notablemente inferior a la obtenida en el nuestro y, aunque las mayores cifras se obtienen en niños con factores de riesgo (contacto con enfermo tuberculoso, nivel

*Irene Mialdea López*

inferior de estudios primarios, problemas sociales, e inmigración), sólo el factor “contacto TB” muestra diferencias significativas<sup>139</sup>.

Fuera de nuestro país, sólo existen dos estudios de cribado en adolescentes. El realizado en Canadá<sup>140</sup>, entre 1998 y 2003, que incluye únicamente a inmigrantes, lo que puede explicar su mayor prevalencia (del 21%, considerando positiva la PT con  $\geq 10$  mm, independientemente del estado vacunal), y el efectuado, más recientemente, en Noruega<sup>141</sup> –que, como veremos más adelante, también emplea QFT–, en el que obtienen una prevalencia inferior a la nuestra, posiblemente influida por realizar la PT previamente a la vacunación con BCG.



Tabla 38. Resultados de estudios de cribado de infección tuberculosa en adolescentes.

AÑO	LUGAR	EDAD (años)	Nº NIÑOS INCLUIDOS	CRITERIO PT POSITIVA (mm)	PREVALENCIA IT (%)	PREVALENCIA TB activa (%)	REF. BIBL.
1995-1997	Puerto de Sagunto (Valencia)	14-17	442	≥ 5 no BCG ≥ 15 BCG	4,1	–	116
1999-2000	Ciutat Vella (Barcelona)	10-15	234 (alto % inmigrantes)	≥ 5 no BCG ≥ 15 BCG	6,4	0,43*	110
2001-2002	Palencia	11-14	361	≥ 5 no BCG > 15 BCG	2,5	1,1	117
1998-2003	Canadá	4-18	2524 (solo inmigrantes)	≥10/ 5-10 si síntomas	21/ 0,4	0,079	118
2005-2006	Noruega	14-15	33456	≥6	1,6	0	119

\* Dato correspondiente a la muestra completa del estudio (699 niños de 0 a 16 años)

Las tasas de prevalencia en los estudios realizados en escolares de 6 años, en Valencia y otros lugares de España<sup>24, 25, 131, 133-137</sup> (tabla 39), son menores a las de los adolescentes. Es interesante comparar nuestros resultados con los obtenidos en el estudio precedente en Valencia, en niños de esa edad<sup>24, 25</sup>, puesto que ambos aplican una metodología similar y se han efectuado en períodos consecutivos de tiempo. Esta comparación permite apreciar que la prevalencia aumenta con la edad, lo cual es lógico puesto que a mayor edad, mayor es el riesgo de una potencial exposición al bacilo tuberculoso, al haberse ido incrementando la integración del niño en la sociedad. Y también, por la existencia en este grupo poblacional, de una mayor tasa de inmigración procedente de países de alta endemia tuberculosa.

*Irene Mialdea López*

Asimismo, en los estudios publicados en niños de 6 años, los resultados del RAI –en aquellos en los que se ha calculado–, son muy uniformes, con cifras menores a las obtenidas en nuestra población adolescente. Si bien, es cierto que en el precedente, el porcentaje de sujetos extranjeros y vacunados, es inferior al de nuestro estudio (9,3% en 2007, 12,7% en 2008, y 16,9% en el de los adolescentes; y 6,7%, 10,1% y 13%, respectivamente).

Tabla 39. Estudios españoles de cribado de infección tuberculosa en niños de 6 años.

AÑO	REGIÓN	Nº NIÑOS INCLUIDOS	NIÑOS DE 6 AÑOS (%)	CRITERIO PT POSITIVA (mm)	PREVALENCIA IT (%)	RAI INDIRECTO (%)	PREVALENCIA TB ACTIVA (%)	REF. BIBL.
1997-1998	Guadalajara	1093	15,2	≥ 5	1,64	–	–	134
1999-2000	Madrid*	2721	100	≥ 5	0,62*	–	–	133
1992	Albacete	1532	100	≥ 5, ≥15****	0,98	0,12 (directo)	0,65	136
1999	Albacete	1251	100	≥ 5, ≥15****	0,72		0	136
2000-2001	Baix Empordà (Girona)	683	94,5	≥5, ≥15****	0,88	–	0	137
2001-2002	Baix Empordà (Girona)	677	95,5	≥5, ≥15****	0,59	–	0	137
2002-2003	Baix Empordà (Girona)	601	95,5	≥5, ≥15	1,16	–	0	137
2003-2004	Costa del Sol (Málaga)	1191	62,4	≥5, ≥10**** ó 15	1,16*/ 6,66**	0,18	0,11	131, 142
2007-2008	Valencia	1200	17,88	≥5, ≥10****	0,67/ 0,83***	0,10***	0,17	24, 25
2012	Ceuta	612	(7 años)	≥5, ≥10****	0,98	0,15	0,16	135

\* En población no vacunada; \*\*en población vacunada; \*\*\* datos incluyendo PT positivas previas; \*\*\*\* dintel en vacunados.

En nuestro estudio, al igual que en otros publicados<sup>24, 25, 132, 140, 143</sup>, los sujetos vacunados –en su gran mayoría inmigrantes, originarios de países de alta endemia tuberculosa–, presentan una prevalencia de IT notablemente mayor que los no vacunados –casi todos autóctonos– (9,15% frente a 3,49%). Con estos datos, se puede concluir que los alumnos vacunados han contribuido, de forma importante, a incrementar las cifras de IT. Por este motivo, en los niños procedentes de países con altas tasas de TB, sería recomendable realizar una PT a su llegada a España, y llevar a cabo un seguimiento si presentan factores de riesgo de infección<sup>47</sup> (estancias de más de un mes en el país de origen, o exposición a grupos de alto riesgo)<sup>112</sup>.

### **3. Prevalencia de enfermedad tuberculosa**

En nuestro estudio, la prevalencia global de enfermedad tuberculosa fue de 0,77% (18/2346), y de 18% (18/99) al calcularla sobre el total de alumnos considerados infectados. En el resto de estudios publicados (tablas 46 y 47), se aprecia una gran disparidad en las cifras de TB activa y resulta difícil extraer conclusiones, dado que la metodología empleada no es uniforme. Sin embargo, al comparar nuestros resultados con los del estudio anterior, realizado en niños de 6 años de Valencia –donde la prevalencia de enfermedad fue de 0,17% sobre el total de la población analizada, y de 20% sobre el total de niños considerados infectados–, destaca el aumento de la misma en los adolescentes, siendo similar el porcentaje de casos de TB sobre el total de infectados.

#### 4. Análisis bivariante. Factores que muestran incremento de riesgo de infección tuberculosa

En nuestra población, existe una relación estadísticamente significativa entre el **origen extranjero** del alumno y la positividad de la PT, incrementándose la probabilidad de prueba positiva a más del doble [OR= 2,8 (IC 95%: 1,9 - 4,3) ( $p < 0,0001$ )]. Este mismo hallazgo –incluso de forma más evidente, con una OR de 5,4–, se encontró en el estudio previo de escolares valencianos<sup>24,25</sup>, en el de adolescentes noruegos<sup>141</sup>, y en el de niños menores de 16 años de Ciutat Vella (Barcelona)<sup>132</sup>, aunque en éste último, la diferencia no fue significativa.

En nuestro estudio, los adolescentes que habían sido **vacunados con BCG** al nacer, muestran un riesgo de IT tres veces mayor que aquellos que nunca habían recibido la vacuna [OR= 3,12 (IC 95%: 2 - 4,8) ( $p < 0,0001$ )]. En el estudio valenciano que nos precedió<sup>24,25</sup>, este riesgo fue hasta seis veces mayor. Esto se justifica por la poca protección frente a la infección que ofrece la vacuna, y por el hecho de que ésta se administre en países de alta incidencia de TB, además de la posible interferencia de la misma en el resultado de la PT.

Sin embargo, en otras publicaciones no se obtiene esta evidencia<sup>132</sup>. De hecho, se postula, que cuanto más tiempo transcurre desde la vacunación, menor es la influencia que ésta ejerce sobre el resultado de la PT<sup>144, 145</sup>. Recientemente, un estudio español concluye que, tras sólo tres años desde la vacunación,

desaparecería cualquier interferencia sobre la PT<sup>146</sup>. Por ello, dado que nuestra población habría recibido la vacuna entre 12 y 16 años antes, la positividad de la PT podríamos atribuirla a infección. Esto se debería a que casi todos los vacunados eran inmigrantes provenientes de zonas con alta tasa de TB, por lo que habrían vivido, antes de emigrar a España, un determinado tiempo en su país de origen, exponiéndose al bacilo tuberculoso y, una vez aquí, habrían convivido con otros inmigrantes, o recibido visitas de dicha procedencia, o incluso podrían haber viajado a su país.

En nuestro estudio, se aprecia un incremento del riesgo de IT en aquellos alumnos cuyos padres se encontraban en **estado laboral** distinto al de mantenerse en activo, jubilados, o desempleados con subsidio, lo que podría traducir la existencia de dificultades económicas en el entorno familiar y peores condiciones de vida (hacinamiento, alimentación inadecuada, etc.), favorecedoras de la transmisión.

Este aumento del riesgo de PT positiva en niños de familias de clase socio-económica baja, se repite en otros estudios, como el realizado en Madrid<sup>133</sup> –que analiza la ocupación del sustentador principal del hogar–, el de Ceuta<sup>135</sup> y el realizado en Valencia<sup>24, 25</sup>, donde además se aprecia una relación significativa con los niveles inferiores de estudios en los padres y madres. Todos estos hallazgos, que también se detectan fuera de nuestro país (Canadá<sup>147</sup>, Turquía<sup>148</sup>), apoyan que la TB es una enfermedad social.

Otra variable que muestra una relación significativa con la PT positiva en nuestra población, es el antecedente de **contacto con algún enfermo tuberculoso**, que incrementa más de cinco veces el riesgo de IT. Esta correlación también se observa en otros estudios, como los valencianos<sup>24, 25, 138</sup> y el noruego<sup>140</sup>.

Todo lo referido hasta ahora, refuerza la importancia de apoyar cualquier estrategia de control de la TB en nuestra Comunidad, teniendo en cuenta los movimientos migratorios y las condiciones socioeconómicas de la población, puesto que ambos influyen en la incidencia y prevalencia de la IT.



## **5. Utilidad de los programas de cribado de infección tuberculosa en adolescentes**

A la vista de los resultados obtenidos en otros estudios<sup>132-134, 137, 140, 141</sup> y en el nuestro, dado que las cifras de prevalencia de IT son mucho mayores entre los inmigrantes, parece conveniente seguir la recomendación de la SENP y de la SEIP<sup>47</sup>, de centrar los programas de cribado en la población inmigrante y en las personas con algún factor de riesgo.

Si bien la práctica universal de cribados en la infancia y la adolescencia tendría un rendimiento bajo, sería útil plantearlos de forma periódica en comunidades con una población heterogénea o/y cambiante, facilitando así la toma de decisiones para mejorar la prevención y control de la TB.

## **6. Utilidad de QuantiFERON Gold In Tube® en la detección de infección tuberculosa en el cribado de población adolescente**

Al no disponer de una prueba *gold standard* para el diagnóstico de IT, no es posible asegurar qué casos con PT positiva y QFT negativo corresponden a una sensibilización a MNT, o son falsos positivos de la PT y no falsos negativos del test *in vitro*. Esto es especialmente difícil en aquellos con induraciones de la PT >15 mm, que son predictoras de progresión a una TB activa y raramente justificadas por la vacunación previa con BCG (menos aún habiendo recibido sólo una dosis y tanto tiempo atrás)<sup>146, 149</sup>.

En nuestro estudio, de los 159 niños con PT  $\geq 5$  mm a los que se realizó QFT, 33 (20,8%) resultaron positivos. Al elevar el dintel de positividad de la PT, este porcentaje se incrementa: de 73 alumnos con PT  $\geq 10$  mm, 19 (26%) fueron positivos; y de los 31 alumnos con PT >15 mm, lo fueron 10 (32,2%). Sin embargo esta relación no siempre es homogénea, pues mientras que en unos estudios la concordancia entre PT y QFT también mejora al incrementar el dintel de positividad de la PT<sup>25, 150-155</sup>, en otras publicaciones esto no ocurre<sup>156</sup>.

La proporción de casos positivos en el test QFT, es algo mayor entre los no vacunados que entre los vacunados (23,4% frente a 19,1%), lo cual concuerda con lo descrito en otros estudios pediátricos<sup>25, 80, 150, 157, 158</sup> y pone de manifiesto la superioridad de la especificidad de esta técnica respecto a la PT, que sí se ve

interferida por el antecedente de vacunación. Además, este resultado apoya lo descrito previamente, sobre la mayor prevalencia de infección en los vacunados.

No obstante, el porcentaje de QFT positivo entre los casos diagnosticados clínicamente de TB activa resultó muy bajo: sólo 3 de los 17 alumnos con diagnóstico de TB ganglionar.

A diferencia de algunas publicaciones<sup>71, 149, 159, 160</sup>, tampoco encontramos correlación entre la gravedad de la enfermedad y el resultado cuantitativo del test de QFT. Sin embargo otros autores observan, como nosotros, menor sensibilidad del QFT frente a la PT, en la enfermedad activa<sup>25, 67, 80, 161, 157, 162, 163</sup>. Estos casos podrían explicarse si consideramos que la enfermedad activa se desarrolla cuando falla la respuesta inmunitaria del huésped, siendo esa, precisamente, la base de los IGRAs. En este sentido, para aumentar la sensibilidad de la prueba, algunos autores proponen disminuir el dintel de positividad del QFT a 0,1 UI/L, en aquellos pacientes con alto riesgo de progresión a TB activa<sup>154, 164</sup>.

Resulta difícil comparar nuestros resultados de concordancia entre PT y QFT con otros estudios, puesto que en ellos se manejan poblaciones de características muy diversas (origen, edad, estado vacunal, prevalencia de TB, etc.). En concreto, no existen muchas publicaciones comparando la PT con los IGRAs en estudios de cribado.

Al contrastar nuestro estudio con el realizado previamente en la ciudad de Valencia, también de cribado aunque en población escolar de 6-7 años, encontramos similitud en los resultados en cuanto a la mayor proporción de QFT positivos, tanto en individuos con mayor induración en la PT, como en los no vacunados.

En nuestro estudio, QFT permitió identificar 10 casos de ITL en sujetos que, en la valoración clínica, habían sido catalogados como "reacciones vacunales"; todos eran extranjeros, excepto uno (procedente de Asturias y vacunado al nacimiento); de ellos, 5 presentaban una induración  $\geq 10$  mm en la PT. Dada la dificultad que entraña interpretar la PT en sujetos vacunados, generando dudas en el diagnóstico, quizás sea este grupo el que más se beneficiaría de las nuevas técnicas inmunodiagnósticas<sup>165</sup>.

## **7. Utilidad de T-SPOT.TB® en la detección de infección tuberculosa en el cribado de población adolescente**

En nuestro estudio, T-SPOT resultó positivo en 5 de los 95 alumnos a los que se realizó. Permitió identificar 2 casos de ITL, en sujetos que clínicamente habían sido catalogados como reacciones vacunales; y resultó positivo en 2 de los 13 diagnosticados de TB ganglionar, a los que esta prueba se les realizó (todos ellos habían resultado negativos en el test QFT). Se obtuvieron 4 resultados indeterminados, correspondientes a sujetos no vacunados y con diagnóstico clínico de ITL.

Destaca que 4 de los 5 que resultaron positivos, presentaban induraciones >10 mm en la PT: uno con 11 mm, dos con 15 mm, y uno con 20 mm. Al igual que con el QFT, algunos autores han observado asociación de T-SPOT positivo con mayores induraciones de la PT<sup>166</sup>. Dado el diseño de este estudio, no podemos apoyarlo, pero la mayoría de las publicaciones que comparan la sensibilidad y especificidad del QFT con la del T-SPOT, concluyen que, este último, es capaz de detectar un mayor número de resultados positivos que el QFT para diagnosticar ITL<sup>167</sup>. Algunas de ellas observan también superioridad para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa<sup>80</sup>. Sin embargo, en el metaanálisis de Sester, no se aprecia diferencia en la sensibilidad de las dos pruebas para detectar enfermedad activa, encontrando en ambas, una baja especificidad por lo que no recomiendan utilizar

*Irene Mialdea López*

estas técnicas para distinguir entre enfermedad tuberculosa e ITL en la práctica clínica<sup>168</sup>.

## 8. Utilidad de las sensitinas de *M. avium* en los casos de resultados discordantes entre la prueba de la tuberculina y los IGRAs

Las infecciones por MNT suelen ser asintomáticas y se cree que cada vez son más frecuentes. En nuestro medio, se calcula que entre el 20 y el 50% de los niños, sin factores de riesgo, para TB, con PT positiva en los programas de cribado, están infectados por MNT y no por *M. tuberculosis*. Sobre todo se debe considerar esta posibilidad en aquellos con induración <10 mm en la PT<sup>116</sup>.

En nuestro estudio, de los 95 individuos a los que se realizó la estimulación con sensitinas de *M. avium*, se obtuvo un resultado positivo en 15 (16,6% de ellos presentaron una PT positiva con un QFT y T-SPOT negativos, en los que se realizó); 5 de ellos no habían sido vacunados, llamando la atención las pequeñas induraciones que presentaban (entre 5 y 9 mm). En 8, se había realizado el diagnóstico de ITL; 2 correspondían a casos de TB ganglionar, y 5 habían sido catalogados como "reacciones vacunales". En 4 individuos, resultó indeterminado (los mismos que obtuvieron este resultado en el T-SPOT, ya que los controles internos de ambas técnicas son los mismos), y negativo en el resto. Todos los positivos tenían un T-SPOT negativo.

La interpretación de esta prueba debe realizarse con cautela, puesto que presenta reacciones cruzadas con otras micobacterias (*M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, e incluso con *M. tuberculosis*), y con la vacunación previa<sup>121, 128</sup>. El

*Irene Mialdea López*

diseño de nuestro estudio no permite estimar la prevalencia de infección por MNT en nuestro medio, pero el hecho de haber detectado algunos casos positivos con esta prueba, parece indicar que parte de las PT positivas obtenidas en nuestro cribado, podrían deberse a ellas.

Recientemente se ha desarrollado una técnica que permite detectar la infección por *M. avium*, mediante la estimulación con glicopeptidolípidos (GPL) específicos del serotipo 4. Su aplicación apoya que la sensibilización frente a MNT es un factor a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la positividad de la PT<sup>169, 170</sup>.



## 9. Limitaciones del estudio

Existen numerosos aspectos del estudio que pueden ser objeto de crítica, por haber influido en los resultados o porque, de haberse realizado de forma distinta, habría permitido extraer más conclusiones.

En cuanto a la metodología, habría sido interesante establecer un calendario estricto de trabajo, de forma que los tiempos entre la realización de la PT y las extracciones sanguíneas hubieran sido iguales para todos los participantes. Tras la finalización de nuestro estudio, se han publicado varios artículos concluyendo que la realización de la PT puede generar un efecto *booster* en los IGRAs y aconsejando que no deberían pasar más de 3 días<sup>171, 172</sup> entre la práctica del Mantoux y la extracción sanguínea, para realizar los test *in vitro*, siendo el intervalo de 1 a 5 semanas tras la PT, el de mayor riesgo para que se produzca este fenómeno, fundamentalmente en los que tuvieron un resultado positivo en la PT<sup>173</sup>. Sin embargo, es indudable que un diseño con unos tiempos estrictos, habría condicionado una gran pérdida de individuos participantes. Además, el fenómeno del efecto *booster* inducido por la PT no es sistemático, y dado que no hemos obtenido un gran número de IGRAs positivos, es improbable que éste haya influido en los resultados. Y de haber actuado de forma distinta, minimizando las posibilidades de *booster* debido a la PT, habríamos obtenido, en todo caso, un menor número de positivos en los IGRAs, lo cual reforzaría la recomendación de

realizar estas técnicas en los cribados para confirmar el diagnóstico antes de indicar tratamiento.

Otro aspecto mejorable del estudio habría sido realizar, a la vez, el QFT y el T-SPOT, para poder así analizar la concordancia entre ambas pruebas; y, todavía mejor, realizar ambos IGRAs a todos los individuos a los que se realizó la PT, y no sólo a los que superaban el dintel establecido. Esta metodología habría incrementado muy probablemente el número de resultados positivos en el T-SPOT. Sin embargo, esta planificación habría provocado un incremento muy considerable del presupuesto y del tiempo invertido en el estudio, así como importantes pérdidas de muestra, al plantear, de entrada a todos los participantes, la realización de un procedimiento más invasivo que únicamente la PT. Además, en otros estudios<sup>24, 25</sup> en los que se han realizado controles, los PT negativos han sido IGRAs negativos.

En ninguno de los casos que diagnosticamos como TB activa se realizó cultivo de esputo, ni de jugo gástrico, puesto que todos fueron de tipo ganglionar y estaban asintomáticos. Sin embargo, en otras publicaciones similares, sí que se realiza un análisis microbiológico de estos especímenes, por lo que pudimos haberlo considerado. Y de haber sido así, posiblemente habría mejorado la sensibilidad de los IGRAs, puesto que es probable que algunos de esos casos se traten realmente de infecciones por MNT.

La circunstancia de tener que remitir las muestras sanguíneas a un laboratorio ubicado muy lejos del lugar de la extracción (desde Valencia a Badalona), con las dificultades organizativas que ello supuso y el riesgo de deterioro de las mismas, complicó el desarrollo del estudio. De hecho, los resultados del primer envío de muestras para efectuar el T-SPOT y las sensitinas de *M. avium*, que se realizó mediante servicio de mensajería, no fueron válidos –presumiblemente por haberse conservado a baja temperatura durante su transporte– y hubo que repetir las extracciones, con la consecuente pérdida de participantes. Por ello, a partir de entonces, dos personas del equipo realizamos personalmente el traslado de las muestras a Badalona, asegurándonos así que se mantenían a temperatura ambiente y que eran correctamente recibidas en el laboratorio de destino, para ser procesadas dentro de las primeras 6 horas desde su obtención.

Aunque se indicó realizar el estudio de contactos en todos los casos de IT, no se pudo llevar a cabo en su totalidad por pérdida de seguimiento o falta de colaboración por parte de algunas familias.



# **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. La TB es una enfermedad cuya epidemiología está estrechamente vinculada a las condiciones sociales y económicas de la población afectada. Por ello, las estrategias de control de esta enfermedad deben adaptarse a la situación particular de la comunidad en la que se van a aplicar.
2. La prevalencia de IT y el RAI, en los adolescentes de la ciudad de Valencia, es mayor que en los niños de 6-8 años; esto se justifica por la existencia en este grupo poblacional, de una mayor tasa de inmigración desde países con alta endemia tuberculosa, y por la mayor probabilidad en ellos, dada su mayor edad, de exposición al bacilo tuberculoso.
3. Los adolescentes valencianos con mayor probabilidad de presentar reactividad tuberculínica son: los vacunados con BCG; los de origen extranjero; aquellos cuyos padres no se encuentran en situación laboral activa, ni son jubilados, ni desempleados con subsidio; los que refieren haber recibido previamente quimioprofilaxis antituberculosa, y los que han tenido contacto con un individuo enfermo de TB.
4. Los programas de cribado y las estrategias de control de la TB deben centrarse en estos grupos poblacionales que se muestran más vulnerables a la IT.

5. La técnica *in vitro* QFT ha confirmado el 20,8% de los resultados positivos en la PT, cuando se consideraba positivo una induración  $\geq 5$ mm. La concordancia entre ambas pruebas aumenta al elevar el punto de corte de positividad a 10 mm, y también cuando no existe antecedente de vacunación con BCG. La concordancia es muy baja en los casos diagnosticados clínicamente de enfermedad tuberculosa.
6. QFT permite identificar casos de ITL entre sujetos vacunados que, de otro modo, habrían sido catalogados como "reacciones vacunales".
7. Ni el QFT, ni el T-SPOT parecen útiles para discriminar ITL de enfermedad activa.
8. La estrategia en dos pasos (realizar en primer lugar la PT y, a continuación, un IGRA), es recomendable en población adolescente para confirmar casos dudosos y evitar tratamientos innecesarios.
9. La estimulación *in vitro* con sensitinas de *M. avium* es una prueba con baja especificidad, pero podría justificar algunos casos de PT positiva con IGRA negativo.



# **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Torrico R. Breve recuerdo histórico de la tuberculosis. Arch Bolív Hist Med. 2004; 10 (1-2): 54-63.
2. Lara García L. La tuberculosis como problema de salud. En: Martínez Navarro JF, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V (eds). Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1998. p. 735-51.
3. Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis y su historia. Barcelona: Fundación Uriach; 1992. (ISBN 84-87452-12-4).
4. Walter Ledermann D. La tuberculosis después del descubrimiento de Koch. Rev Chilena Infectol. 2003; 20: 48-50.
5. Fäh B. La cruz de doble barra, símbolo de la UICT. Algunas informaciones sobre sus orígenes. Bol. Unión Int. Tuberc. (ed. española). 1982; 57: 196-9.
6. Seibert FB. The chemistry of the proteins of the acid-fast bacilli. Bacteriol Rev 1941; 5(1): 69-95.
7. Alianza Alto a la Tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. Ginebra: OMS; 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
8. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence Nature 1998; 393: 537-44.
9. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: WHO; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08).
11. Van Helden PD. The economic divide and tuberculosis. EMBO rep. 2003; 4 Spec: S24-8.

12. Hollo V, Amato-Gauci A, Ködmön C, Manissero D. Tuberculosis in the EU and EEA/EFTA countries - what is the latest data telling us? *Euro Surveill* 2009; 14(11): 1-4.
13. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
14. Anaut S. Luces y sombras en la lucha médico-social contra la tuberculosis. Una mirada retrospectiva sobre la tuberculosis en Pamplona (Siglo XX). *An Sist Sanit Navar*. 1999; 22 (2): 219-31.
15. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención de la tuberculosis en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
16. Grupo de trabajo del PMIT. La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1999.
17. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal. Situación epidemiológica de la tuberculosis en España, 2012. Vol 21, No 11 (2013): Semanas 33-36; páginas 125-142.
18. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana. Vigilancia epidemiológica año 2013. Valencia; 2014.
19. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana. Año 2009. Informes de Salud Nº 120. Valencia; 2010.
20. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana. Año 2010. Informes de Salud Nº 130. Valencia; 2011.

21. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva: WHO; 2012 (WHO/HTM/TB/2012.6).
22. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 Supl 3: S184-94.
23. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill*. 2011; 16(12): 1-8.
24. Díez N, Giner E, Latorre I, Lacomá A, Roig F-J, Mialdea I et al. Use of Interferon-Gamma release assays to calculate the annual risk of tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J*. (Published online before print August 2014). DOI: 10.1097/INF.0000000000000514 [Epub ahead of print].
25. Díez Monge N. Incidencia, prevalencia y riesgo anual de infección tuberculosa en niños de 6-7 años en la ciudad de Valencia. Aportación de las nuevas técnicas inmunodiagnósticas [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2011.
26. Glynn JR. Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. *Br Med Bull*. 1998; 54(3); 579-93.
27. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011-2015. Transforming the Fight - Towards Elimination of Tuberculosis. WHO; 2010.
28. Pulido Ortega F. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: Aspectos clínicos, terapéuticos y pronósticos [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 1996.
29. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121(14): 549-62.
30. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D et al. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

- sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(5): 447-58.
31. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunitat Valenciana. Año 2012. Informes de Salud Nº 132. Valencia; 2013.
  32. Alcaide Megias J, Altet Gomez MN, Canela i Soler J. Epidemiologia de la tuberculosis. *An Esp Pediatr*. 2000 Nov; 53: 449-57.
  33. Altet Gómez MN; Alcaide Megias J. Tuberculosis Infantil. *Epidemiología. BSCP Can Ped*. 2001; 25-nº2: 203-15.
  34. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tuber Lung Dis*. 1995; 76 (2): 114-21.
  35. Álvarez Guisasola F, Franch Nadal J, Diego Domínguez F, Álvarez Torices JC, Álvarez Fernández JL. ¿Qué medidas epidemiológicas son útiles en la valoración de la enfermedad tuberculosa? *Rev Sanid Hig Publica (Madr)*. 1990; 64(9-10): 571-6.
  36. Cauthen GM, Pio A, Ten Dam HG. Annual risk of tuberculous infection. 1988. *Bull World Health Organ*. 2002; 80(6): 503-11; discussion 1-2.
  37. Bleiker MA, Sutherland I, Styblo K, ten Dam HG, Misljenovic O. Guidelines for estimating the risks of tuberculous infection from tuberculin test results in a representative sample of children. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1989 Jun; 64(2): 7-12.
  38. Rieder H. Annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2005; 25: 181-185.
  39. Grupo de trabajo sobre tuberculosis del FISS. Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 1992; 98: 24-31.
  40. Styblo K. Epydemiology of tuberculosis. *Selected Papers*. 1995; 24: 40-62.
  41. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1990; 65(1): 6-24.

42. Cercenado E, Cantón R. Micobacterias. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentos/cientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>.
43. Ausina V, Ruiz J, Prat C, Domínguez J. Tuberculosis. En: Rozman C. Medicina Interna. Farreras-Rozman. 16ª edición. Madrid. Elsevier; 2008. p. 2340-50.
44. Méndez Echevarría A, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, García Miguel MJ. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Tuberculosis. Madrid. Ergon; 2011. p. 103-12.
45. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc). 2007; 66(6): 597-602.
46. Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. J Infect. 2004; 48(1): 13-22.
47. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Pediatr (Barc). 2010; 73(3): 143.e1-143.e14.
48. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. An Pediatr (Barc) 2003; 59(6): 582-5.
49. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics, 2006; 118; e1350-9.
50. Maltezou HD, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. Arch Dis Child. 2000; 83: 342-6.

51. Altet Gómez MN, de Souza Galvao ML, Milá Augé C. Infecciones por micobacterias. En: Cobos N, Pérez Yarza EG editores. Tratado Neumología Infantil. 2ª Ed Madrid: Ergon; 2008. p. 479-515.
52. Pediatric tuberculosis collaborative group. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Pediatrics*. 2004; 114 (4): 1175-201.
53. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez J et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 551-66.
54. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr., Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119(4): 587-97.
55. Sepulveda RL, Burr C, Ferrer X, Sorensen RU. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with *Bacillus Calmette-Guerin* at birth in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 1988; 7(8): 578-81.
56. Richards NM, Nelson KE, Batt MD, Hackbarth D, Heidenreich JG. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120(1): 59-65.
57. Smuts NA, Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Talent JM, Nel E et al. Value of the lateral chest radiograph in tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 1994; 24(7): 478-80.
58. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesseling AC, Donald PR et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004 Nov; 34(11): 886-94.
59. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 15; 173(10): 1078-90.



60. Delacourt C, Mamou Mani T, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child*. 1993; 69: 430-2.
61. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
62. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA*. 2001; 286(14): 1740-7.
63. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(12): 761-76.
64. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(4): 824-8.
65. 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.
66. Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B. *How to use: interferon  $\gamma$  release assays for tuberculosis*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013; 98(3): 99-105.
67. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-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.
68. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(11): 1242-7.

69. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood IGRA for Developing Active TB - An Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 88-95.
70. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest.* 2012; 142: 63-75.
71. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole-blood IFN-gamma assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(10): 1164-70.
72. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, Erkens C, Gebhard A, Borgdorff MW, Verver S. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J.* 2010; 35: 1346-53.
73. Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology.* 2007; 12: 88-92.
74. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, Abrahams DA, Hatherill M, Hanekom W, Hussey GD, Mahomed H. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 1051-6.
75. Altet N, Dominguez J, de Souza-Galvão ML, Jiménez-Fuentes MÁ, Milà C, Solsona J et al. Predicting the development of tuberculosis with the tuberculin skin test and QuantiFERON testing. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015 [Epub ahead of print].
76. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efee S, Aslan Y et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med.* 2008; 149(11): 777-87.

77. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR, Yin QQ et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011; 63(2): 165-73.
78. 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.
79. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, Medina-Claros A, García-Hortelano M. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results?. *Eur J Pediatr*. 2012 Nov; 171(11): 1625-32.
80. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Milà 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.
81. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J*. 2006; 28(1): 24-30.
82. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54(RR-15): 49-55.
83. Cascante JA, Pascal I, Eguía VM, Hueto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *An Sist Sanit Navar*. 2007; 30 Suppl 2: 49-65.
84. National Institute for Health and Clinical Excellence. New NICE guideline updates recommendations for diagnosing latent tuberculosis. 2001. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg117/resources/new-nice-guideline-updates-recommendations-for-diagnosing-latent-tuberculosis3>.

85. González-Martín J, García-García JM, Luis Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. SEIMC y SEPAR. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 46(5): 255-274.
86. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009; 33(5): 956-73.
87. Pediatrics Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114(4): 1175-201.
88. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. Bull World Health Organ. 1982; 60: 555-64.
89. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
90. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010; 36:925-49.
91. Finnell SME, Christenson JC, Downs SM. Latent Tuberculosis infection in children: A call for revised treatment Guidelines. Pediatrics. 2009; 123: 816-22.

92. Altet N. Tratamiento de la tuberculosis. Ponencia. Tratamiento de la tuberculosis. En: XXXIV Reunión de la sociedad española de neumología pediátrica. 2012.
93. Tsai K-S, Chang H-L, Chien S-T, Chen K-L, Chen K-H, Mai M-H et al. Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(5): 295–302.
94. Graham SM. *Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines*. *Paediatr Respir Rev*. 2011; 12(1): 22-6.
95. World Health Organization rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
96. Grupo de Trabajo de expertos en tuberculosis y Grupo de trabajo de Salud Pública para la prevención y control de la tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/planTuberculosis.pdf>.
97. Lienhardt C, Zumla A. BCG: the story continues. *Lancet*. 2005; 366(9495): 1414-6.
98. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005; 366(9495): 1443-51.
99. World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004; 79(4): 27-38.
100. Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill*. 2006; 11(3): 6-11.
101. World Health Organization. Reported estimates of BCG coverage. 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/immunizationmonitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html>.

102. Alcaide M, Altet. MN, Salleras LI. En Salleras LI, edito. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 3ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 529-74.
103. Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1994; 75: 179-80.
104. Fine PE, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunisation programmes. A discussion document. WHO 1999. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_V&B\\_99.23.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_V&B_99.23.pdf).
105. Centers for disease control and prevention. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations for the National Tuberculosis Controllers Associations and CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 16; 54(RR-15): 1-47.
106. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc).* 1999; 112: 151-6.
107. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38: 441-51.
108. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Área de Epidemiología. Manual de prevención de la tuberculosis: estudio convencional de contactos y quimioprofilaxis antituberculosa. Valencia; 1998.
109. Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la SEPAR. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el Grupo TIR en 1988. *Arch Bronconeumol.* 1991; 27: 202-9.
110. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, J S. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 1996; 32: 85-99.

111. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(12): 1305-13.
112. Altet Gómez MN, Alcaide Megias J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc).* 2006; 64(1): 66-73.
113. Carceller A LM. Prevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62: 207-9.
114. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F, y Grupo de Trabajo sobre infección por micobacterias no tuberculosas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77(3): 208.e1-208.e12.
115. Baquero-Artigao F. Infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc).* 2005;62(5): 458-66.
116. Altet Gómez M. Micobacterias no tuberculosas: ¿una infección emergente? *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(3): 185-8.
117. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax.* 2000; 55: 210-8.
118. Griffith D, Wallace R. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections. En: Rose B, editor. *UpToDate.* Wellesley: UpTo-Date; 2004.
119. García J, Palacios J, Sánchez A. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 206-19.
120. Martín Casabona N, Rosselló Urgell J. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976-1996. *Med Clin (Barc).* 2000; 115(17): 663-70.

121. Latorre I, De Souza-Galvao ML, Ruiz-Manzano J, Lacoma J, Prat C, Altet N et al. Evaluating the non-tuberculous micobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J.* 2010; 35: 338-42.
122. Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dufaux M et al. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(10):1186-93.
123. Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997-2003. *Thorax.* 2007;62(8):661-6.
124. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(4): 367-416.
125. Méndez Echevarria A, Baquero Artiago F, Garcia Miguel M, Romero Gómez M, Alves Ferreira F, del Castillo Martín F. Adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(3): 254-9.
126. Casal M, Guerrero A, Martin N, Nogales M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. En: Picazo JJ (editor). *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de las Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*; 1999.
127. Haimi-Cohen Y, Zeharia A, Mimouni M, Soukhman M, Amir J. Skin indurations in response to tuberculin testing in patients with nontuberculous mycobacterial lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(10): 1786-8.
128. Lein AD, von Reyn CF, Ravn P, Horsburgh CR, Jr., Alexander LN, Andersen P. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6(4): 606-9.



129. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 Pt 2): S221-47.
130. Oxford Inmunotec Web page. T.SPOT-TB test manufacturer's instructions. Disponible en: <http://www.oxfordimmunotec.com>.
131. Del Río Camacho G, Perea-Milla López E, Romero González J, González Canóniga A, Muñumel Alameda B, Martín Cabello O et al. Prevalencia de infección por tuberculosis en una población escolar mediterránea (con y sin vacunación antituberculosa). *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(2): 75-80.
132. Masvidal Aliberch RM, Miguel Gil B, Vall Mayans M, Zabaleta del Olmo E, Carnero Olmedo E, Rodríguez de la Rubia Rodríguez-Manzanaque C. Estudio de la infección tuberculosa en una zona de gran incidencia de tuberculosis y con un elevado porcentaje de inmigrantes. *An Pediatr (Barc).* 2004; 60(1): 22-7.
133. Ordobás Gavín M, Fernández Rodríguez S, Cañellas Llabrés S, Rodríguez Artalejo F. Prevalencia de infección tuberculosa y su relación con la clase social en niños de la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(1); 34-9.
134. Urbina Torija JR, García Salazar MP, Ruiz Pérez R, Cecilia Villamor A, Martínez Pérez JA, Sinde Masa J. Prevalencia de la infección tuberculosa en el medio escolar de Guadalajara. *Gac Sanit.* 2000; 14(2): 110-6.
135. Sánchez Romero JM, Ramos Marín MV, Sánchez Fernández JJ, Cantón Gálvez JM, Sánchez Fernández N. Prevalencia y riesgo anual de infección por tuberculosis en la población escolar de 7 años de edad de Ceuta. *Gac Sanit* 2012; 26(3); 274-6.
136. Haro M, Vizcaya M, y grupo de estudio de contactos de la sección de neumología del Hospital General de Albacete. Evolución de la prevalencia de la infección tuberculosa en la población escolar de 6 años en Albacete. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38(5): 221-5.

137. Plaja Roman P, Parada Ricart E, Aguilar Hernández F, Aleñà Torrent F, Casellas García J, Jou Soles I et al. Infección tuberculosa en la población de 5 años de edad en la comarca del Baix Empordà (Girona). *An Pediatr(Barc)*. 2005; 62(6): 591-604.
138. Chover Lara JL, Gallardo Bravo JA, Guerrero Cerdá C, Gutiérrez Valverde J, Huertas Zarco I, De Juan García S et al. Prevalencia de infección tuberculosa en adolescentes de Puerto de Sagunto. *Gac Sanit*. 1997; 11: 301-2.
139. Sacristán Martín AM, Casares Alonso I, Lage García MJ. Prevalencia de infección tuberculosa en adolescentes de 11 a 14 años en Palencia. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2004; 6: 9-17.
140. Brassard P, Steensma C, Cadieux L, Lands LC. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*. 2006; 117(2): e148-56.
141. Winje BA, Oftung F, Korsvold GE, Mannsåker T, Nesthus I, Harstad I et al. School based screening for tuberculosis infection in Norway: comparison of positive tuberculin skin test with interferon-gamma release assay. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 140.
142. Del Río Camacho, GI. Prevalencia, incidencia y riesgo anual de infección por tuberculosis en una población escolar mediterránea [tesis doctoral]. Málaga. Universidad de Málaga; 2006.
143. Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *Eur Respir J*. 2009; 34(5): 1180-9.
144. L Wang, M O Turner, R K Elwood, M Schulzer, J M FitzGerald. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002; 57(9): 804-9.

145. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Nov; 10(11): 1192-204.
146. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, Medina-Claros A, García-Hortelano M. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *Eur J Pediatr.* 2012; 171(11): 1625-32.
147. Wobeser WL, Yuan L, Naus M, Corey P, Edelson J, Heywood N et al. Expanding the epidemiologic profile: risk factors for active tuberculosis in people immigrating to Ontario. *CMAJ.* 2000; 163(7): 823-8.
148. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet.* 2005; 366(9495): 1443-51.
149. Salinas C, Ballaz A, Diez R, Iza de Pablo J, Pocheville I, Aguirre U. Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el QuantiFERON-TB® gold in-tube. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(6): 363-70.
150. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection - Analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS one.* 2008; 3(7): e2665.
151. Ozdemir D, Annakkaya AN, Tarhan G, Sencan I, Cesur S, Balbay O et al. Comparison of the tuberculin skin test and the quantiferon test for latent *Mycobacterium tuberculosis* infections in health care workers in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2007; 60(2-3): 102-5.
152. Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z et al. Results of a tuberculosis-specific IFN-gamma assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(8): 939-41.

153. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res.* 2006; 7: 77.
154. Mahan CS, Johnson DF, Curley C, Van der Kuyp F. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15(2): 174-8.
155. Franken WP, Timmermans JF, Prins C, Slootman EJ, Dreverman J, Bruins H et al. Comparison of Mantoux and QuantiFERON TB Gold tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in Army personnel. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14: 477-80.
156. Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrigde T, Minnies D, Simon E, Little F et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10: 310-6.
157. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 30-7.
158. Bergamini BM, Losi M, Vaianti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics.* 2009; 123(3): e419-24.
159. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Eguale T et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 704-6.
160. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford Jr JM, et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect.* 2007; 54: 267-76.

161. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS one*. 2008; 3(7): e2624.
162. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(3): 322-8.
163. Nicol MP, Davies MA, Wood K, Hatherill M, Workman L, Hawkrigde A et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*. 2009; 123(1): 38-43.
164. Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Sasaki Y, Horiba M et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect*. 2008; 56: 348-53.
165. Altet-Gómez N, De Souza-Galvao M, Latorre I, Milà C, Jiménez MA, Solsona J, et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using *in vitro* tests and tuberculin skin test. *ERJ*. 2011; 37: 1166-74.
166. Diel R, Ernst M, Doscher G, Visuri-Karbe L, Greinert U, Niemann S, et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection with a blood test. *Eur Respir J*. 2006; 28(1): 16-23.
167. 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.
168. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011; 37(1): 100-11.

169. Serra M, Latorre I, Tsolia M, Amanatidou V, Díez N, Mialdea I, et al. Micobacterias no tuberculosas: impacto en el diagnóstico de la infección tuberculosa. En: Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. XVII Congreso de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Volumen 31, Especial Congreso 1, mayo 2013. Madrid: Elsevier España; 2013. p. 104-5.
170. Serra M, Latorre I, Torrelles J, Tsolia M, Amanatidou V, Altet N, et al. Comunicación oral. Glycopeptidolipids for evaluating the role of non-tuberculous mycobacteria in latent tuberculosis infection diagnosis. En: European Respiratory Society Annual Congress 2013.
171. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 49-58.
172. Van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of Interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009; 4(12): e8517.
173. Choi JC, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest*. 2008; 133(6): 1415-20.

# **ANEXOS**





## ANEXO 1. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

GENERALITAT VALENCIANA  
GOVERN DE LA COMUNITAT VALENCIANA



### INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Manuel Labiós Gómez, Secretario del Comité, Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic  
Universitari de Valencia

#### CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de Comisión Permanente de fecha 27 de Febrero de 2009, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados con el proyecto de investigación que lleva por título:

#### ***Riesgo de infección tuberculosa en niños de 12 a 16 años en la ciudad de Valencia***

Que será llevado a cabo en el Servicio de Pediatría y cuyo investigador principal es la Dra. Amparo Escribano Montaner, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica) y (Octubre 2000, Edimburgo) en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos para la convocatoria de ayudas para el Fomento de la Investigación Sanitaria en la Comunidad Valenciana.

Valencia, 27 de Febrero de 2009.

Fdo. : Dr. D. Manuel Labiós Gómez  
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

## ANEXO 2. RELACIÓN DE CENTROS DOCENTES SELECCIONADOS

NOMBRE DEL CENTRO	ALUMNOS	RÉGIMEN
JUAN COMENIUS	310	PRIVADO
SANTO TOMÁS DE VILLANUEVA	360	PRIVADO
SAN PEDRO PASCUAL	370	PRIVADO
I.E.S. FRANCESC FERRER I GUÀRDIA	300	PÚBLICO
I.E.S. DISTRICTE MARÍTIM	474	PÚBLICO
NUESTRA SEÑORA DE FÁTIMA	234	PRIVADO
I.E.S. ORRIOLS	290	PÚBLICO
CENTRO DE ESTUDIOS GARCÍA BROCH	67	PRIVADO
I.E.S. JORDI DE SANT JORDI	199	PÚBLICO
BRITISH SCHOOL OF VALENCIA	79	PRIVADO
SAGRADO CORAZÓN DE JESÚS -CARMELITAS-	201	PRIVADO
I.E.S. SERPIS	564	PÚBLICO
SAGRADO CORAZÓN DE JESÚS -ESCLAVAS-	260	PRIVADO
GRAN ASOCIACIÓN	105	PRIVADO
SAGRADA FAMILIA	160	PRIVADO
NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO	95	PRIVADO
MERCURIO	111	PRIVADO
HERMES SOCIEDAD COOPERATIVA VALENCIANA	99	PRIVADO
SAN ROQUE	172	PRIVADO

## ANEXO 3. CARTA A LOS DIRECTORES DE LOS CENTROS DOCENTES



DIRECCIÓ GENERAL DE SALUT PÚBLICA  
CENTRE DE SALUT PÚBLICA DE VALENCIA

C/ San Vicente, 83, 1.ª y 2.ª planta  
Teléfono 96 318 48 00  
Fax 96 318 48 01  
46007 VALENCIA

CONSELLERIA DE SANITAT

### SR/A DIRECTOR/A DEL COLEGIO

Le informamos que se va a llevar a cabo un estudio denominado “Riesgo de infección tuberculosa en niños de 12 a 16 años de la ciudad de Valencia”, en el que participan el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia, y que cuenta con el apoyo de la Conselleria de Educación. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del citado hospital.

Para la realización del estudio, se ha obtenido una muestra representativa de los alumnos de Educación Secundaria Obligatoria, seleccionada por muestreo aleatorio por conglomerados, que ha seleccionado 19 centros docentes de los 102 que se ubican en la ciudad de Valencia, siendo el centro que Vd. dirige uno de los seleccionados.

El estudio consiste, previa obtención de los consentimientos de los responsables familiares oportunos, y de los alumnos, en realizar la prueba de la tuberculina (intradermorreacción de Mantoux) a los niños de ESO. Esta prueba consiste en inyectar en la piel del antebrazo, con aguja no traumática, un preparado purificado de tuberculina, y en su lectura a las 72 horas. El resultado de la prueba se dará a los responsables familiares en sobre cerrado, y aquellos niños que presenten una reacción positiva serán citados en la Consulta Externa de la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico de Valencia para completar la Historia Clínica, seguimiento y tratamiento si procede.

*Irene Mialdea López*

Una reacción positiva no indica que se padezca la enfermedad, sólo indica que se ha tenido contacto previo con el bacilo de Koch o que ha sido vacunado frente a la enfermedad.

Además, los responsables familiares de los niños/as deberán cumplimentar un cuestionario, que será recogido por los técnicos sanitarios que se desplacen al centro para la realización de las pruebas, junto a la autorización por escrito para participar en el estudio.

Es importante que conozca que este estudio no se realiza porque se hayan detectado casos en su colegio, sino para obtener información muy valiosa de la cantidad de personas que han tenido contacto con el bacilo de Koch que tenemos en este momento, con el fin de establecer estrategias de prevención.

El estudio se realizará durante los meses de octubre, noviembre y diciembre del año en curso, periodo en que contactaremos con Vd. para ultimar los detalles logísticos en el centro que dirige.

Agradecemos de antemano su valiosa colaboración, y le saludamos atentamente.

Valencia, 01 de Octubre de 2009

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA

Fdo. José Luis Fabado Agustí



**SR/A DIRECTOR/A DEL COL·LEGI**

Li informem que es va a portar a terme un estudi denominat “Risc d'infecció tuberculosa en xiquets de 12 a 16 anys de la ciutat de València”, en el que participen el Servei de Pediatria de l'Hospital Clínic Universitari de València, i la Secció d'Epidemiologia del Centre de Salut Pública de València, i que compta amb el suport de la Conselleria d'Educació. Este estudi ha sigut aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica del citat hospital.

Per a la realització de l'estudi, s'ha obtingut una mostra representativa dels alumnes d'Educació Secundària Obligatòria, seleccionada per mostratge aleatori per conglomerats, que ha seleccionat 19 centres dels 102 que s'ubiquen a la ciutat de València, estant el centre que vosté dirigix entre els seleccionats.

L'estudi consistix, prèvia obtenció dels consentiments dels responsables familiars oportuns, i dels alumnes, en realitzar la prova de la tuberculina (intradermorreacció de MANTOUX) als xiquets d'ESO. Esta prova consistix en injectar en la pell de l'avantbraç, amb agulla no traumàtica, un preparat purificat de tuberculina, i en la seua lectura a les 72 hores. El resultat de la prova es donarà als responsables familiars en sobre tancat, i aquells xiquets que presenten una reacció positiva seran citats en la Consulta Externa de la Unitat de Pneumologia Infantil de l'Hospital Clínic de València per a completar la Història Clínica, seguiment i tractament si procedix.

Una reacció positiva no indica que es patisca la malaltia, només indica que s'ha tingut contacte previ amb el bacil de Koch o que ha sigut vacunat enfront de la malaltia.

*Irene Mialdea López*

A més, els responsables familiars dels xiquets/as hauran d'omplir un qüestionari, que serà arreplegat pels tècnics sanitaris que es desplacen al centre per a la realització de les proves, juntament amb l'autorització per escrit per a participar en l'estudi.

És important que conega que este estudi no es realitza perquè s'hagen detectat casos en el seu col·legi, sinó per a obtindre informació molt valuosa de la quantitat de persones que han tingut contacte amb el bacil de Koch que tenim en este moment, a fi d'establir estratègies de prevenció.

L'estudi es realitzarà durant els mesos d'octubre, novembre i desembre de l'actual any, període en què contactarem amb vosté per a ultimar els detalls logístics en el centre que dirigix.

Agraïm per endavant la seua valuosa col·laboració, i li saludem atentament.

Valencia, 01 de Octubre de 2009

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA

Fdo. José Luis Fabado Agustí



## ANEXO 4. CARTA INFORMATIVA A LOS PADRES



PADRES DEL ALUMNO/A: ()

COLEGIO: ()

Distinguido/a Sr./Sra.:

Me dirijo a Vd., con el objeto de solicitarle su colaboración en la investigación sobre infección tuberculosa en los niños de 12 a 16 años de la ciudad de Valencia, que el Centro de Salud Pública de Valencia y el Hospital Clínico Universitario desarrollarán durante los próximos meses de Octubre, Noviembre y Diciembre.

Los cambios ocurridos durante los últimos años en la población valenciana: aumento de la población anciana, fuerte incremento de la población inmigrante y persistencia de casos de tuberculosis entre los adultos jóvenes, aconsejan conocer el impacto que estos cambios han podido producir en la población infanto-juvenil.

Para poder llevar a cabo esta investigación necesitamos su autorización, y la de su hijo/a, para efectuarle la prueba de Mantoux durante horario escolar el día ().

Esta prueba consiste en la inyección de 2 unidades (0,1 ml.) de PPD-s (Proteína Purificada Derivativa Estándar) en la piel de la cara anterior del antebrazo y su revisión 72 horas después.

Esta prueba no puede causar reacción alérgica alguna, ni provocar ningún problema que afecte a la salud del niño. Es, por tanto, absolutamente segura y será realizada por personal médico y de enfermería con una gran experiencia en esta técnica y larga dedicación a este tipo de estudios.

Con carácter general la mayoría de los niños serán negativos a la lectura 72 horas después. En un pequeño porcentaje (5% al 7%) aparecerá un enrojecimiento y ligera hinchazón en la zona de inyección que será valorado por el personal médico del estudio. La positividad de la prueba indica contacto con el germen productor de la tuberculosis, lo que se conoce como infección tuberculosa.

La infección tuberculosa no significa lo que comúnmente conocemos por Tuberculosis. La infección es un proceso natural de contagio que podría evolucionar a enfermedad en un periodo de 5 - 10 años. La infección detectada en un niño puede poner

*Irene Mialdea López*

de manifiesto la existencia de algún adulto en su entorno afectado de la enfermedad, en el momento actual o ya curada.

En caso de detectarse un niño positivo, a la vez que se le comunica este resultado por carta, se le citaría en la consulta de Neumología Pediátrica del Hospital Clínico para ser valorado por un especialista, confirmar el resultado mediante un test diagnóstico (Quantiferon TB IN TUBE) más exacto que se realiza con una simple extracción de sangre e iniciar, en su caso, a la mayor brevedad, la medicación preventiva que evite el desarrollo de la enfermedad.

De igual modo, se ofrecerán las pruebas diagnósticas necesarias a los adultos que conviven con el niño en su domicilio, con el objeto de localizar la posible fuente de infección y proceder a su tratamiento.

Le solicitamos rellene el cuestionario que adjuntamos a esta carta, que recoge la autorización, y lo entregue en el centro escolar de su hijo/a. Debemos recordarle que **sin la autorización escrita no será practicada la prueba de Mantoux** bajo ninguna circunstancia.

Si Vd. necesita alguna información adicional puede contactar con la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia donde puede dirigirse a los siguientes médicos:

- Dra. Empar Giner. Telf.: 96 318 48 19
- Dr. Javier Roig. 96 318 48 20
- Dr. Antonio Salazar. 96 318 48 04
- Dra. Nuria Diez. 65 666 57 35
- Dra. Irene Mialdea. 66 632 33 70

Agradeciéndole su colaboración, reciba un atento saludo.

Valencia, 14 de Octubre de 2009

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA

Fdo. José Luis Fabado Agustí







PARES DE L'ALUMNE/A: ()

COL·LEGI: ()

Distingit/ida Sr/Sra.:

Em dirigisc a vosté, amb l'objecte de sol·licitar-li la seua col·laboració en la investigació sobre infecció tuberculosa en els xiquets de 12 a 16 anys de la ciutat de València, que el Centre de Salut Pública de València i l'Hospital Clínic Universitari desenvoluparan durant els propers mesos d'Octubre, Novembre i Desembre.

Els canvis ocorreguts durant els darrers anys en la població valenciana: augment de la població anciana, fort increment de la població immigrant i persistència de casos de tuberculosi entre els adults jòvens, aconsellen conèixer l'impacte que estos canvis han pogut produir en la població infant-juvenil.

Per a poder dur a terme esta investigació necessitem la seua autorització, i la del seu fill/a, per a realitzar la prova de Mantoux durant l'horari escolar el dia.()

Esta prova consistix en la injecció de 2 unitats (0,1 ml.) de PPD-s (Proteïna Purificada Derivativa Estàndard) en la pell de la cara anterior de l'avantbraç i la seua revisió 72 hores després.

Esta prova no pot causar cap reacció al·lèrgica, ni provocar cap problema que afecte a la salut del xiquet. És, per tant, absolutament segura i serà realitzada per personal mèdic i d'infermeria amb una gran experiència en esta tècnica i llarga dedicació a este tipus d'estudis.

Amb caràcter general la majoria dels xiquets seran negatius a la lectura 72 hores després. En un xicotet percentatge (5% al 7%) apareixerà un enrogiment i lleugera induració en la zona d'injecció que serà valorada pel personal mèdic de l'estudi. La positivitat de la prova indica contacte amb el germen productor de la tuberculosi, la qual cosa es coneguda com infecció tuberculosa.

La infecció tuberculosa no significa el que comunament coneixem per Tuberculosi. La infecció és un procés natural de contagi que podria evolucionar a malaltia en un període de 5 - 10 anys. La infecció detectada en un xiquet pot posar de manifest l'existència d'algun adult en el seu entorn afectat de la malaltia, en el moment actual o ja curada.

*Irene Mialdea López*

En cas de detectar-se un xiquet positiu, al mateix temps que se li comunica este resultat per carta, se'l citaria en la consulta de Pneumologia Pediàtrica de l'Hospital Clínic per a ser valorat per un especialista, confirmar el resultat per mitjà d'un test diagnòstic (Quanti-FERON TB /N/TUBE) mes exacte que es realitza amb una simple extracció de sang i iniciar, si és procedent, a la major brevetat, la medicació preventiva que evite el desenvolupament de la malaltia.

De la mateixa manera, s'oferiran les proves diagnòstiques necessàries als adults que conviuen amb el xiquet en el seu domicili, amb l'objecte de localitzar la possible font d'infecció i procedir al seu tractament.

Li sol·licitem que òmpliga el qüestionari que adjuntem a esta carta, que recull l'autorització, i i l'entregue en el centre escolar del seu fill/a. Hem de recordar-li que sense l'autorització escrita no serà practicada la prova de Mantoux baix cap circumstància.

Si vosté necessita alguna informació addicional pot contactar amb la Secció d'Epidemiologia del Centre de Salut Pública de València on pot dirigir-se als següents metges:

- Dra. Empar Giner. Telf.: 96 318 48 19
- Dr. Javier Roig. 96 318 48 20
- Dr. Antonio Salazar. 96 318 48 04
- Dra. Nuria Diez. 65 666 57 35
- Dra. Irene Mialdea. 66 632 33 70

Agraint-li la seua col·laboració, reba una atenta salutació.

València, 14 d'Octubre de 2009

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA

Sig: José Luis Fabado Agustí



## ANEXO 5. CUESTIONARIO DE AUTOCUPLIMENTACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



### Riesgo de infección tuberculosa en niños de 12-16 años en la ciudad de Valencia

#### 1. DATOS DEL ALUMNO/A

Nº SIP:		Sexo:		Fecha Nacimiento:	
Provincia/País nacimiento:				Tiempo residencia en España:	
¿Está vacunado/a contra la tuberculosis?  (vacuna BCG)	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	Nº de dosis:	
	No	<input type="checkbox"/>		Fecha/s:	
	No sé	<input type="checkbox"/>		¿Tiene cicatriz?	

En España sólo se vacuna en el País Vasco al nacimiento.

La cicatriz, es una pequeña marca que suele estar en el brazo derecho.

¿Se ha realizado la prueba del Mantoux con anterioridad?	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	Resultado/s:
	No	<input type="checkbox"/>		Fecha/s:
	No sé	<input type="checkbox"/>		
¿Ha tenido la enfermedad?	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	Fecha/s:
	No	<input type="checkbox"/>		
¿Ha estado en contacto con algún/a enfermo/a de tuberculosis?	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	Fecha/s:
	No	<input type="checkbox"/>		Relación /parentesco:
¿Ha recibido tratamiento preventivo para la infección tuberculosa?	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	Fecha/s:
	No	<input type="checkbox"/>		
¿Padece alguna enfermedad que precise medicación de forma continuada?	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	indique cual/es:
	No	<input type="checkbox"/>		
¿Ha recibido tratamiento con corticoides orales en el último mes durante más de 15 días?	Sí	<input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcado Sí</b>	indique la causa:
	No	<input type="checkbox"/>		

**2. INFORMACIÓN DE LOS PADRES O TUTORES QUE CONVIVEN CON EL ALUMNO/A EN EL DOMICILIO DURANTE LA MAYOR PARTE DE LA SEMANA.**

PADRE/ TUTOR/A 1				MADRE/ TUTOR/A 2			
Edad	Nacionalidad			Edad	Nacionalidad		
años				años			
Situación laboral				Situación laboral			
En activo	Desempleo	Jubilado	Otras	En activo	Desempleo	Jubilado	Otras
Estudios realizados				Estudios realizados			
Universidad	Instituto	Colegio	Ninguno	Universidad	Instituto	Colegio	Ninguno
Profesión o actividad laboral principal				Profesión o actividad laboral principal			
Si procede de otro país				Si procede de otro país			
Años de estancia en España				Años de estancia en España			

**3. INFORMACIÓN DE LOS CONVIVIENTES EN EL DOMICILIO MENORES DE 18 AÑOS, SIN CONTAR AL ALUMNO/A.**

	Edad	Sexo	Nacionalidad	Escolar	Trabaja	Paro
1	años					
2	años					
3	años					
4	años					
5	años					

Sexo: H / M (Hombre / Mujer)

**4. INFORMACIÓN DE LOS CONVIVIENTES EN EL DOMICILIO, DE 18 AÑOS O MÁS, SIN CONTAR A LOS PADRES/ TUTORES.**

	Edad	Sexo	Nacionalidad	Escolar	Trabaja	Paro
1	años					
2	años					
3	años					
4	años					
5	años					

Teléfono y horario de contacto

**AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE MANTOUX:**

NOTA: en caso de tuberculosis o Mantoux positivo previo no se repetirá dicha prueba, aunque debe rellenarse el cuestionario.

Firma y nombre del padre/ madre /tutor/a	Firma y nombre del alumno/a



**Risc d' infecció tuberculosa en xiquets de 12-16  
anys a la ciutat de València.**

**1.DADES DE L'ALUMNE/A**

Nº SIP:		Sexe:		Data Naixement:	
Província/ País Naixement:				Temps residència en Espanya:	
¿Está vacunat/da contra la tuberculosis?  (vacuna BCG)	Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcat Si</b>	Núm. de dosis:  Data/es:  ¿Té cicatriu?

En Espanya actualment sols es vacuna en el País Vasc al naixement.

La cicatriu, es una xicoteta marca que sol estar en el braç dret.

¿S'ha realitzat la prova del Mantoux amb anterioritat?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sé <input type="checkbox"/>	<b>Si ha marcat Si</b>	Resultat/s:  Data/es:
¿Ha passat la malaltia?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<b>Si ha marcat Si</b>	Data/es:
¿Ha estat en contacte amb algun/a malalt/a de tuberculosi?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<b>Si ha marcat Si</b>	Data/es:  Relació / parentiu:
¿Ha rebut tractament preventiu per a la infecció tuberculosa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<b>Si ha marcat Si</b>	Data/es:
¿Pateix alguna malaltia que necessite medicació de manera continuada?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<b>Si ha marcat Si</b>	indique quina/es:
¿Ha rebut tractament amb corticoides orals en el últim mes durant més de 15 dies?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<b>Si ha marcat Si</b>	indique la causa:

**2. INFORMACIÓ DELS PARES O TUTORS QUE CONVIUEN AMB L'ALUMNE/A EN EL DOMICILI DURANT LA MAJOR PART DE LA SETMANA.**

PARE/ TUTOR/A 1				MARE/ TUTOR/A 2			
Edat		Nacionalitat		Edat		Nacionalitat	
anys				anys			
Situació laboral				Situació laboral			
En actiu	Desocupat	Jubilat	Altres	En actiu	Desocupat	Jubilat	Altres
Estudis realitzats				Estudis realitzats			
Universitat	Institut	Col·legi	Cap	Universitat	Institut	Col·legi	Cap
Professió o activitat laboral principal				Professió o activitat laboral principal			
Si procedeix d'altre país				Si procedeix d'altre país			
Anys d'estada a Espanya				Anys d'estada a Espanya			

**3. INFORMACIÓ DELS CONVIVENTS EN EL DOMICILI MENORS DE 18 ANYS, SENSE CONTAR A L'ALUMNE/A.**

	Edat	Sexe	Nacionalitat	Escolar	Treballa	Atur
1	anys					
2	anys					
3	anys					
4	anys					
5	anys					

Sexe: H / D (Home / Dona)

**4. INFORMACIÓ DELS CONVIVENTS EN EL DOMICILI, DE 18 ANYS O MÉS, SENSE COMPTAR ELS PARES/ TUTORS.**

	Edat	Sexe	Nacionalitat	Estudia	Treballa	Atur
1	anys					
2	anys					
3	anys					
4	anys					
5	anys					

Telèfon i horari de contacte

AUTORITZE LA REALITZACIÓ DE LA PROVA DE MANTOUX:

NOTA: en cas de tuberculosi o Mantoux positiu previ no es repetirà la prova, encara que es deu omplir el questionari.

Signatura i nom del pare/ mare /tutor/a	Signatura i nom de l'alumne/a

## ANEXO 6. CARTA DE RESULTADO NEGATIVO EN LA PRUEBA DE TUBERCULINA



Estimats pares/tutors:

Ens complau comunicar-los que el resultat de la prova de Mantoux realitzada al seu fill/filla ha sigut NEGATIU.

Per tant no precisa revisió ni tractament preventiu.

En qualsevol cas, ensenye esta notificació al seu pediatre/a habitual perquè en prenga coneixement, pot ser-li d'interés.

Reba una cordial salutació.

Estimados padres/tutores:

Nos complace comunicarles que el resultado de la prueba de Mantoux realizada a su hijo/hija ha sido NEGATIVO.

Por lo tanto no precisa revisión ni tratamiento preventivo.

En cualquier caso, enseñe esta notificación a su pediatra habitual para su conocimiento, puede serle de interés.

Reciba un cordial saludo.

Dra. Irene Mialdea

Núm. Col·legiat/Colegiado: 20961

## ANEXO 7. CARTA DE RESULTADO POSITIVO EN LA PRUEBA DE TUBERCULINA



Estimats pares/tutors:

Per la present els comuniquem que el resultat de la prova de Mantoux realitzada al seu fill/filla ha resultat POSITIU.

Per tant es recomana una revisió en Consultes Externes de Pediatria. Unitat de Pneumologia Infantil de l'Hospital Clínic Universitari de València.

Ens posarem en contacte amb vostés per a assignar-los cita a la major brevetat.

En qualsevol cas pot posar-se en contacte amb nosaltres per a qualsevol dubte o consulta en els telèfons: Dr. Salazar 659 82 90 31 o Dra. Mialdea 666 32 33 70.

Reba una cordial salutació.

Estimados padres/tutores:

Por la presente les comunico que el resultado de la prueba de Mantoux realizada a su hijo/hija ha resultado POSITIVO.

Por lo tanto se recomienda una revisión en Consultas Externas de Pediatría. Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Nos pondremos en contacto con ustedes para asignarles cita a la mayor brevedad.

En cualquier caso puede ponerse en contacto con nosotros para cualquier duda o consulta en los teléfonos: Dr. Salazar 659 82 90 31 o Dra. Mialdea 666 32 33 70.

Reciba un cordial saludo.

Dra. Irene Mialdea

Núm. Col·legiat/Colegiado: 20961





## **ANEXO 9. CARTA PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE CONTACTOS EN ATENCIÓN PRIMARIA**

A/ Médico/a de Atención Primaria de

D./Dña: \_\_\_\_\_

En el contexto del estudio titulado “Riesgo de Infección Tuberculosa en niños de 12 -16 años de la ciudad de Valencia”, en el que participan la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico Universitario, y la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia, se ha diagnosticado de infección tuberculosa a un conviviente del paciente reseñado el día \_\_\_\_\_.

Con el fin de descartar la posible fuente de infección, se le practicará:

- Radiografía informada de tórax, proyecciones posteroanterior y lateral.
- Realización de la prueba de Mantoux, con lectura a las 72 horas.
- Aquellas otras exploraciones o analíticas que Ud. considere en el transcurso de la historia clínica.

Le recuerdo que la prescripción de quimioprofilaxis para el tratamiento de la infección tuberculosa latente deberá ceñirse al protocolo de Prevención de la Tuberculosis de la Comunidad Valenciana. Si se detectara un caso, será remitido urgentemente al Neumólogo/a correspondiente para su tratamiento.

En todo caso, el resultado deberá ser comunicado a la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia utilizando el formulario que adjuntamos. Para cualquier duda o aclaración, puede contactar telefónicamente con la Dra. Empar Giner (96 318 48 19), el Dr. Javier Roig (96 318 48 20), y el Dr. Antonio Salazar (659 829 031).

Agradeciendo de antemano su interés, le saluda atentamente.

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA

José Luís Fabado Agustí



A/ Metge/ssa d'Atenció Primària de

Sr./Sra: \_\_\_\_\_

En el context de l'estudi titulat "Risc d'Infecció Tuberculosa en xiquets de 12 -16 anys de la ciutat de València", en el que participen la Unitat de Pneumologia Infantil de l'Hospital Clínic Universitari, i la Secció d'Epidemiologia del Centre de Salut Pública de València, s'ha diagnosticat d'infecció tuberculosa a un convivent del pacient ressenyat el dia .A fi de descartar la possible font d'infecció, se li practicarà:

- Radiografia informada de tòrax, projeccions posteroanterior i lateral.
- Realització de la prueba de Mantoux, amb lectura a les 72 hores.
- Aquelles altres exploracions o analítiques que vosté considere en el transcurs de la història clínica.

Li recorde que la prescripció de quimioprofilaxi per al tractament de la infecció tuberculosa latent haurà de cenyir-se al protocol de Prevenció de la Tuberculosi de la Comunitat Valenciana. Si es detectara un cas, serà remés urgentment al Pneumòleg/a corresponent per al seu tractament.

En tot cas, el resultat haurà de ser comunicat a la Secció d'Epidemiologia del Centre de Salut Pública de València utilitzant el formulari que adjuntem. Per a qualsevol dubte o aclariment, pot contactar telefònicament amb la Dra. Empar Giner (96 318 48 19), el Dr. Javier Roig (96 318 48 20), i el Dr. Antonio Salazar (659 829 031).

Agraint per endavant el seu interés, el saluda atentament.

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA

José Luís Fabado Agustí

