

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Diagnóstico de la infección tuberculosa latente en contactos de tuberculosis y sus factores asociados. Estudio comparativo de IGRA frente a Mantoux.



Universidad de Valladolid 2016

Facultad de Medicina

Autor: Manuel Ángel Ochoa Vilor

Tutora: Cristina Hernán García

Junio 2016

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXOS.....	24

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis latente continúa siendo un problema de salud pública a nivel global. Existe una población de riesgo susceptible de contraer la infección, especialmente en grupos de riesgo como contactos de casos conocidos de tuberculosis activa y personas inmunodeprimidas. Existen actualmente dos técnicas diagnósticas para el diagnóstico de la Infección tuberculosa latente, la prueba de Mantoux y los IGRA.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional y analítico de una muestra de 76 pacientes contactos de tuberculosis en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Estos fueron sometidos a una prueba de Mantoux y un QuantiFERÓN voluntariamente. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas y se realizó un análisis descriptivo para las primeras y un análisis bivariante para los factores asociados a la infección latente. La concordancia entre ambas pruebas diagnósticas fue medida usando el coeficiente *kappa de Cohen*.

Resultados: Los contactos de la muestra fueron predominantemente de edad adulta y mayoritariamente mujeres (60,5%), con un bajo porcentaje de participantes inmigrantes (10,5%). El 53,9% tenían antecedente de vacunación con BCG. El 50,7% fueron contactos asiduos, siendo el caso índice bacilífero en el 54,1%.

La prevalencia de infección tuberculosa latente (ITL) fue de 35,5%. La ITL se asocia al nivel económico, el nivel de estudios, nivel de confinamiento y baciloscopia del caso índice, diferencias estadísticamente significativas.

El Mantoux fue positivo en un 50% y el QuantiFERÓN (QF) en un 38,2%. En nuestro estudio aparece una buena concordancia ($k=0,495$) entre ambas pruebas. La sensibilidad del QF respecto a la del Mantoux fue del 63,16% y la especificidad de 86,49%. El valor predictivo positivo de la prueba fue de un 82,76% y el valor predictivo negativo, 69,57%.

Discusión: En el ámbito del estudio de las variables sociodemográficas, los resultados son similares a la bibliografía revisada. En la comparación de los

factores asociados a ITL con otros estudios, solamente hubo coincidencias significativas en los resultados de nivel de estudios y grado de contacto.

El porcentaje de QF positivos fue superior al de otros trabajos, si bien la tasa de resultados indeterminados fue semejante al de la mayoría de ellos.

El índice *kappa* en otros estudios se encontraban en la misma línea que el nuestro (0.495), así como los indicadores de validez interna (sensibilidad y especificidad) y validez externa (valor predictivo positivo y valor predictivo negativo).

Conclusiones: La prevalencia de la ITL en los contactos de tuberculosis de nuestro estudio es alta (35,5%). No existe todavía ninguna prueba diagnóstica que se considere de elección para realizar un diagnóstico efectivo de infección latente. La concordancia entre la prueba de Mantoux y el QuantiFERÓN se encuentra en rangos al límite de los valores aceptables y ambas aportan una cantidad considerable de falsos positivos y falsos negativos.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que se transmite por vía aérea y continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Está causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Típicamente afecta a los pulmones pero también pueden verse comprometidos otros órganos. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada, pero sólo un pequeño porcentaje (5-10%) desarrollará la enfermedad a lo largo de su vida, siendo esta probabilidad mucho mayor en personas inmunodeprimidas. En 2014 hubo 9,6 millones de nuevos casos: 5,4 en hombres, 3,2 en mujeres y 1 millón en niños. La incidencia ha caído un 18% desde el año 2000 y la mortalidad ha descendido en un 47%. La tasa de incidencia a nivel mundial se estima en 126 casos por 100.000 habitantes, no obstante, se estima que existe un 37% de casos no reportados o infradiagnosticados a nivel global.⁽¹⁾

Existen 22 países que concentran el 80% de los casos de tuberculosis mundiales, situados preferentemente en la región del sudeste asiático y el

continente africano, existiendo en China, Indonesia e India la mayor parte de ellos debido a su gran población. Sin embargo, los países más meridionales de África son los más afectados en términos relativos.⁽¹⁾ (Ver figura 1 en anexos)

Según los datos del último informe conjunto ECDC/OMS, correspondiente al año 2013, la tasa de notificación en España fue de 11,9 casos por 100.000 habitantes, ligeramente inferior a la media de la UE (12,7).⁽²⁾

En Castilla y León, en el año 2014, se notificaron 287 casos, lo que supone una tasa anual de 11,50 por 100.000 habitantes ⁽³⁸⁾ (Ver figura 2 en anexos).

El 60,33% corresponde a hombres y el 39,37% a mujeres. La media de edad fue de 56,50 años y las tasas más elevadas se observaron en personas con 85 años o más y entre 75 y 84 años, mientras que en menores de 15 años se notificaron solamente 7 casos. La localización anatómica más frecuente fue la pulmonar con 195 casos. En la provincia de Valladolid la tasa de incidencia fue de 7,76 por 100.000 habitantes.⁽³⁸⁾

En los países con buen control de la tuberculosis la mayoría de los casos provienen de la reactivación de una infección latente.⁽⁴⁾

La tuberculosis latente es un estado de repuesta inmune persistente a antígenos del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad sin que se muestre evidencia de tuberculosis clínicamente activa.⁽⁵⁾ Esto se debe a que hay bacilos que permanecen acantonados en los macrófagos, formando granulomas, adaptándose a sus condiciones adversas pero siendo incapaces de dividirse.⁽⁶⁾

No existe actualmente ninguna herramienta que permita detectar directamente la infección en humanos, por lo que es necesario continuar investigando para conseguir un diagnóstico preciso y un tratamiento preventivo adecuado con el fin de evitar potenciales reactivaciones.⁽⁵⁾ Existen dos pruebas diagnósticas fundamentales para detectar la infección: el test de Mantoux y las pruebas de cuantificación in vitro de la respuesta inmune celular o *interferón gamma release assays* (IGRA).

En el test de Mantoux o prueba de la tuberculina se utiliza un derivado proteico purificado de antígenos del bacilo tuberculoso (PPD). Es una intradermorreacción que demuestra la infección tuberculosa. Sin embargo no permite diferenciar entre infección y enfermedad activa.

Además, la prueba presenta falsos positivos debido a que el PPD contiene proteínas que son comunes al *Mycobacterium bovis* presente en la vacuna y a otras micobacterias ambientales.

También pueden existir falsos negativos a consecuencia de realizar la prueba en edades extremas de la vida (efecto *booster*), situaciones de inmunodeficiencia, malnutrición proteica, enfermedad neoplásica o tuberculosis miliar. Los errores de lectura de la induración también constituyen falsos negativos.

La prueba IGRA o QuantiFERÓN (QF) es un test sanguíneo que se basa en la detección del interferón-gamma liberado como respuesta a la estimulación in vitro de las células T CD4 sensibilizadas con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* presentes en sangre.⁽³⁾

La pauta de estudio del programa de prevención y control de la tuberculosis de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León recomienda realizar QuantiFERÓN a los contactos en los que la prueba de Mantoux ha resultado positiva y refieren historia de vacunación previa y a los individuos inmunodeprimidos, debido a la mayor especificidad del QF.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es establecer una comparación entre la prueba de la tuberculina o Mantoux y el QuantiFERÓN como screening de infección latente.

Objetivos secundarios.

- la descripción de la muestra estudiada, variables sociodemográficas, clínicas.

- estimar la prevalencia de infección tuberculosa latente entre los contactos y factores asociados a la infección latente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

Se ha realizado un estudio observacional y analítico de una muestra de 76 pacientes contactos de tuberculosis, vistos en la consulta de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde 2013 hasta 2016.

Los pacientes fueron entrevistados a través de una historia clínica. Todos los pacientes fueron sometidos a una analítica sanguínea en la que se practicó la prueba del Quantiferon-TB Gold In-tube para la detección de la infección tuberculosa latente. A todos los pacientes, se les realizó la prueba de Mantoux. A los individuos Mantoux y QuantiFERÓN positivos se les realizó también una radiografía de tórax para descartar enfermedad tuberculosa según protocolo, de acuerdo al Plan de Prevención y control de la tuberculosis de la Junta de Castilla y León y el Ministerio de Sanidad.

El antecedente vacunal con BCG de los pacientes fue comprobado en sus correspondientes historias clínicas y por visualización de la cicatriz.

Todos los participantes dieron su consentimiento oral para entrar a formar parte del estudio y las pruebas realizadas fueron llevadas a cabo en el contexto de la práctica clínica habitual.

Se recogieron variables sociodemográficas como sexo y edad, país de origen, nivel de estudios y nivel económico.

La estratificación por nivel económico se llevó a cabo basándose en el código TSI de aportación al pago de medicamentos. Los códigos son los siguientes:

TSI 001: Exentos de aportación. Jubilados con pensiones no contributivas y personas perceptoras de rentas de integración social.

TSI 002: aportación reducida de un 10% para pensionistas con topes mensuales dependiendo de la renta.

TSI 003: Se aplica a los parados con prestación de desempleo y activos laborales con rentas inferiores a 18.000 euros y sus beneficiarios.

TSI 004: Aportación del 50%, que afecta a los titulares activos con rentas inferiores a 100.000 y superiores o iguales a 18.000 euros.⁽⁷⁾

Se consideró contacto a toda persona que había tenido relación con un caso de tuberculosis pulmonar confirmada por baciloscopia positiva o cultivo positivo.

También se consideraron contactos a todas las personas con tuberculosis pleural con diagnóstico clínico de tuberculosis y tratamiento antituberculoso. Los contactos fueron clasificados en: contacto íntimo o persona conviviente de forma habitual con el caso índice; contacto asiduo de al menos seis horas en espacios cerrados; y contacto esporádico o diario de corta duración.

En función del riesgo de contagio los contactos fueron clasificados en: alto riesgo o contactos íntimos o convivientes cuyo caso índice había sido bacilífero demostrado mediante baciloscopia positiva en esputo. También se consideraron de alto riesgo los contactos inmunodeprimidos o niños y por otra parte se englobó a al resto de contactos como contactos de riesgo medio-bajo.

También se tuvo en cuenta el estado de inmunosupresión, la coexistencia de infección por VIH y la presencia de patología concomitante.

Se consideró infección tuberculosa latente aquella diagnosticada como QuantiFERÓN positivo y radiografía de tórax no patológica, sin signos ni síntomas de enfermedad tuberculosa.

Técnicas

IGRA

La sangre extraída fue distribuida por dos tubos: uno como control negativo y otro con los antígenos.

El resultado positivo se interpretó como probable infección por *M.tuberculosis*, el resultado negativo como improbable infección por *M.tuberculosis* y el resultado indeterminado como imposibilidad de determinar el estado infeccioso.

Para evitar resultados indeterminados, el contenido del tubo se mezcló con la sangre en el momento de la recogida, agitándolo durante 5 segundos. Los tubos se enviaron al laboratorio para proceder a su incubación a 37 grados lo antes posible y siempre en las 16 horas siguientes a la recogida de la sangre. Si el QuantiFERÓN había resultado negativo en la primera visita se solicitó una nueva extracción. En los casos de resultados indeterminados se repitió la prueba.

Test de Mantoux

Una vez realizada la extracción, en la misma visita se aplicó mediante inyección intradérmica 0,1 ml de tuberculina, 2 unidades de PPD-RT23, en la zona media de la cara anterior del antebrazo con una jeringa graduada en décimas y aguja de 25G. Se citó a los contactos para su lectura en el plazo de 48 horas y se midió el diámetro transversal de la induración, registrando el resultado en mm. En función del tamaño de la induración se clasificaron los sujetos en Mantoux + y Mantoux -, utilizando como puntos de corte mayor o igual a 5mm. Se calcularon diferentes puntos de corte para la induración de la prueba de Mantoux: 5 mm, 10 mm y 15 mm. En caso de Mantoux negativo se repitió la prueba a los 7 a 10 días después, para descartar efecto *booster* a mayores de 50 años, personas vacunadas con BCG.

Los contactos con Mantoux negativo para los que no habían transcurrido 6 semanas desde el último contacto conocido con el caso índice fueron citados nuevamente para un segundo Mantoux a los dos meses. La toma de decisiones clínicas y terapéuticas se ajustó a las orientaciones del Programa de Control de la Tuberculosis de Castilla y León, es decir, de acuerdo a los resultados de la prueba de Mantoux. No obstante, el resultado del QuantiFERÓN sirvió de ayuda en la toma de decisiones en determinadas circunstancias, según el criterio del clínico responsable del estudio.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables categóricas se hizo mediante n y porcentajes. Con las variables continuas se hizo media y desviación estándar. Se analizó la concordancia entre QF positivo y Mantoux positivo para los distintos puntos de corte mediante el índice *kappa de Cohen* (k), considerando $k > 0,75$ concordancia excelente, $k < 0,4$ concordancia pobre y k entre 0,4 y 0,75 buena concordancia.

Se realizó un análisis bivalente entre los posibles factores asociados a la infección tuberculosa latente (ITL) mediante la prueba de *chi cuadrado* para las variables categóricas y *t de student* para las continuas.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p menores a 0,05.

Todos los sujetos participaron de forma voluntaria y la información fue grabada en una base de datos SPSS, transferida a los paquetes estadísticos SPSS 23 y EPIDAT, procesándose de conformidad con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley de Autonomía del Paciente y Ley de Investigación Biomédica.

RESULTADOS

Características clínicas y sociodemográficas de los participantes

En la tabla 1 (*Ver Tabla 1 en anexos*) se muestran las características clínicas y sociodemográficas de los 76 participantes en el estudio. El 60,5% fueron mujeres. La mayoría eran adultos (92,1%) frente al 7,9% de menores de 14 años. El 89,5% de los pacientes tenían nacionalidad española, mientras que solo el 10,5% procedían de Latinoamérica, Marruecos o países comunitarios. El 90% había cursado estudios primarios o superiores en el momento de la realización del estudio.

El antecedente de vacunación fue comprobado en todos los contactos, de los que 41 (53,9%) estaban vacunados con BCG, todos ellos mayores de 14 años, ya que actualmente la vacuna no se administra a recién nacidos.

El tipo de contacto fue considerado como esporádico en el 16%, asiduo en el 50,7% y conviviente en el 33,3% de los contactos estudiados. En 40 estudios (53,3%), el caso índice presentó baciloscopia de esputo positiva y el 86,7% de los cultivos de casos índice resultaron positivos. En cuanto al riesgo de contagio, 40 contactos (54,1%) fueron calificados de alto riesgo y el resto de riesgo medio-bajo.

En 4 contactos se determinó la existencia de inmunodepresión y 2 contactos padecían tuberculosis activa en el inicio del estudio.

Factores asociados a la infección latente

La prevalencia de infección latente en nuestra muestra fue del 35,5%.

De los contactos con infección latente, el 74% eran mujeres, sin existir diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género. Tampoco se encontraron diferencias significativas respecto a la edad, antecedente de vacunación y procedencia en relación con el estado de infección. (*Ver Tabla 2 en anexos*)

El 51,9% de las personas que presentaron infección tuberculosa latente (ITL) ($p= 0,009$) pertenecían a un código de aportación al consumo de fármacos TSI 002, que se corresponde a los pensionistas con pensiones contributivas. No hubo diferencias significativas entre los participantes no pensionistas en función de su nivel de renta, siendo el porcentaje idéntico de 22,2% en ambos grupos: TSI 003 y TSI 004.

El 57,5% de los contactos sin ITL tenía estudios superiores en el momento de la realización de las pruebas mientras que el 48,1% de los contactos con ITL presentaba estudios primarios. Las diferencias fueron significativas con una $p= 0,006$.

Un 65,4% de los pacientes con infección latente habían sido clasificados como contactos de alto riesgo, sin embargo no se objetivaron diferencias significativas en relación al grado de riesgo ($p= 0,128$).

Se encontraron diferencias con una $p= 0,04$ entre los tipos de contacto en función del nivel de confinamiento. El 46,2% de los individuos diagnosticados con infección latente eran convivientes, mientras que el 73,40% de personas sin ITL eran contactos asiduos o esporádicos.

Se observó una asociación entre infección tuberculosa latente y baciloscopia del caso índice, con una significación de $p=0,027$, siendo el 72% contactos de un enfermo bacilífero.

No se encontró asociación entre el nivel de inmunidad o presentar una patología concomitante con tener una infección latente tuberculosa.

En un 10,5% hubo resistencia a isoniazida en los antibiogramas de los cultivos de los casos índice con resultados significativos ($p= 0,009$).

Resultados de las pruebas de Mantoux y QuantiFERÓN

Se administraron 76 primeras tuberculinas de las cuales 8 precisaron *booster*, tras el *booster*, dos de ellas fueron positivas. Teniendo en cuenta el punto de corte según la lectura de la PPD se detectaron: 38 contactos positivos (50%) para 5 mm, 35 (46,1%) para 10 mm y 25 (32,9%) para 15 mm. El 50% restante obtuvieron resultado negativo. En 16 sujetos inicialmente negativos se administró un segundo Mantoux a los 2-3 meses, produciéndose 4 virajes (25%), de los que 2 (50%) habían sido vacunados con BCG.

Se realizaron 76 extracciones para la prueba del QF, de las que 29 resultaron positivas (36,8%), 46 negativas (57,9%) y 4 (5,3%) tuvieron resultado indeterminado. De las 4 personas con resultado indeterminado, tres fueron sometidas a una segunda extracción, de las que 1 resultó positiva y 3 fueron negativas. Por tanto, finalmente hubo 29 positivos (38,2%), 46 negativos (60,5%) y 1 indeterminado (1,3%).

Entre los sujetos inicialmente negativos, se repitió el QF a 27 de ellos a los dos meses, confirmándose como negativos la totalidad de ellos.

El 69% de los resultados positivos del QF se correspondieron con induraciones en la PPD de más de 15 mm.

En ninguno de los 4 casos de viraje tuberculínico a los dos meses ni el primer ni el segundo QF fueron positivos.

Análisis de la proporción de resultados positivos para la prueba de Mantoux estratificada en mm y QuantiFERÓN en función del estado de vacunación, grado de riesgo y baciloscopia del caso índice

Se observó un mayor porcentaje de resultados positivos de Mantoux para todos los puntos de corte y QF en contactos con caso índice bacilífero, siendo el resultado estadísticamente significativo en el caso del Mantoux y QF.

La prueba de Mantoux también resultó significativamente positiva en los puntos de corte > 5 mm y > 10 mm según el antecedente de vacunación del contacto. El QF, sin embargo, no mostró diferencias significativas

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en relación al grado de riesgo de los contactos. (Ver Tabla 3 en anexos)

Análisis de la concordancia entre prueba de Mantoux y QuantiFERÓN

En nuestro estudio aparece una buena concordancia ($k=0,495$) IC 95% (0,304 – 0,686), del QuantiFERÓN y la prueba de la tuberculina o Mantoux. (Ver Tabla 4 en anexos)

La sensibilidad del QuantiFERÓN respecto a la de la prueba de la tuberculina o Mantoux fue del 63,16%, IC 95% (46,51 – 79,81) y tuvo una especificidad del 86,49%, IC 95% (74,12 - 98,85). El valor predictivo positivo fue del 82,76% con un IC 95% (67,29 – 98,23) y el valor predictivo negativo fue 69,57%, IC 95% (55,18 – 83,95).

DISCUSIÓN

Características clínicas y sociodemográficas de los participantes

El 60,5% de los pacientes de nuestra muestra eran mujeres. La proporción en diferentes estudios varía considerablemente. Delgado Naranjo et al. (8) describe un 56,9% de participantes varones y Ballaz et al.(9) un 60,37%, mientras que otros como Martínez-Lacasa (10) indican que el 78,3% de los integrantes son de sexo femenino.

En cuanto a la edad media de los participantes, 42,50 (DS 18,56), fue similar a la de otros estudios realizados en el mismo tema, como el trabajo de Reechaipichitkul et al. (11) en el que la edad media encontrada fue de 38,34 (DS 20,89). Algunos estudios fueron llevados a cabo en poblaciones más jóvenes como Martínez-Lacasa (10) y Ballaz et al.(9). Además, la proporción de adultos frente a niños (92,1%) fue ligeramente superior respecto a otras investigaciones publicadas como presentan Delgado Naranjo et al. (8) (88,2%) y Ballaz et al. (9) (79,6%).

El 89,5% de nuestros contactos tenían nacionalidad española. El país de origen de los pacientes en los trabajos revisados suele ser mayoritariamente aquel en el que se han realizado los estudios. Así sucede en investigaciones de autores como Ballaz et al. (9) y Martínez Lacasa et al. (10). Sin embargo, García - Casalla et al. (12) muestra una proporción muy semejante de pacientes autóctonos frente a extranjeros. En todos los casos, el grupo predominante tras la nacionalidad autóctona es el de procedencia latinoamericana, al igual que en el nuestro.

El estado de vacunación varía entre publicaciones, situándose nuestra población en un rango intermedio (53,9%). Martínez - Lacasa et al. confirmaron un 19,4% de casos vacunados, Delgado Naranjo et al.(8) un 44,4%, Ballaz et al. un 56,39% (9), más cercanos a nuestros resultados. Sin embargo en el estudio de de Souza et al. (13) el porcentaje de vacunados llegaba hasta el 86,4%.

El porcentaje de contactos con caso índice bacilífero, en nuestro estudio se sitúa en un 54,1%, mientras que en otros las cifras son considerablemente mayores. En el estudio de Ballaz et al. (9) el 94,28% de los contactos tenían caso índice bacilífero y Delgado Naranjo et al. (8) hablan de un 70,2%.

La proporción de los pacientes clasificados en grado de convivencia siguió una distribución muy semejante a la del estudio de Delgado Naranjo et al. (8), que presentaron un porcentaje de contactos asiduos frente a 29,3% íntimos y 14,9% esporádicos. En nuestra muestra el 50,7% fueron considerados contactos asiduos, el 30,3% contactos íntimos o convivientes y el 16% restante esporádicos. Ballaz et al. (9) clasificaron solamente a un 23,7% de los contactos en contactos íntimos.

El grado de riesgo en nuestro estudio fue elevado en el 53,3% de los casos y medio-bajo en el resto. Estos resultados son más ajustados que los de Delgado Naranjo et al. (8), donde el riesgo bajo-medio es el dominante con un 84%.

La existencia o no de inmunodepresión es muy variable entre distintos estudios y en algunos casos depende del enfoque concreto y de los objetivos. En este trabajo el número de pacientes con inmunodepresión se situó en cuatro.

Factores asociados a ITL

Se ha descrito como uno de los factores asociados a ITL el sexo masculino. Chen et al. (37) describe que la proporción de participantes varones fue mayor (54,9%) en el grupo de personas con ITL que en el grupo de ITL negativa (44,4%), con una significación de $p=0,002$. No podemos suscribir esto en nuestro estudio dado que no obtuvimos resultados significativos y el 74% de las personas infectadas con tuberculosis latente eran mujeres.

La vacunación con BCG también ha aparecido como factor asociado para algunos autores como Chen et al. (37). En nuestra muestra no encontramos diferencias significativas respecto al estado previo de vacunación y la presencia de ITL.

No encontramos asociación entre la edad y la ITL en nuestro estudio, aunque se ha publicado (37) que la edad elevada se asocia a la posibilidad de contraer infección.

Sin embargo, a partir de los datos de nivel económico de la muestra podríamos establecer una asociación entre edad elevada y riesgo para ITL, ya que el 51,90% de los casos con ITL ($p=0,009$), se encuentra dentro del grupo de pensionistas con pensiones contributivas.

El nivel de educación con estudios superiores ante primarios y de otro tipo se ha relacionado con la ITL por Chen et al. (37) En nuestro caso, con unos resultados estadísticamente significativos ($p=0,006$), el 57,5% de los contactos sin ITL tenía estudios superiores en el momento de la realización de las pruebas, mientras que el 48,1% de los contactos con ITL presentaba estudios primarios.

Otro factor asociado a ITL en la literatura (37) ($p=0,4$) es el grado de contacto entre contacto y caso índice. En nuestra investigación la diferencia también es estadísticamente significativa ($p=0,042$) y apoya las conclusiones de otros autores que indican que un contacto íntimo o de convivencia con el caso se relaciona con un aumento del riesgo de contraer ITL.

Resultados de las pruebas de Mantoux y QuantiFERÓN

En cuanto a los resultados de las pruebas diagnósticas, en nuestro caso el 50% de las personas sometidas a la prueba de Mantoux obtuvieron un resultado positivo. En varios de los estudios revisados (8), (9), (14) este porcentaje se encontraba cerca del 50%. Cabe destacar que el estudio de Talebi – Taher et al. (14) (52,5% Mantoux positivos) fue realizado en una muestra compuesta por personal sanitario en la que la totalidad había recibido la vacuna con BCG y en nuestro caso era el 53,9% el porcentaje de vacunados. En el trabajo de Martínez-Lacasa (10), sin embargo, la proporción de Mantoux positivo fue del 14,6% y el estudio también se había llevado a cabo entre personal sanitario. Sólo el 19,4% estaban vacunados y el 67% de estos

fueron considerados falsos positivos debido al antecedente de vacunación con BCG tras comparar los resultados del Mantoux con el QF.

La distribución de los pacientes en función de los mm medidos de induración también fue muy parecida a la de otros estudios, es decir, similar a 50% > 5mm, 46,1% > 10mm, 32,9% > de 15mm. Delgado Naranjo et al. (8) obtuvieron un 43% de > 5mm, 38% 10 > 10mm y 25% para > 15mm. Ballaz et al. (9) muestran en sus resultados un 48,5%, 41% y 23,5%.

Nuestra proporción de virajes tuberculínicos a los 2-3 meses (25%), de los que el 50% habían recibido la vacuna con BCG, también es semejante al trabajo de Delgado Naranjo e al. (8) (21%), 57% vacunados. El porcentaje de virajes en el estudio de Ballaz et al. (9) fue del 11%.

Los resultados del QF dieron lugar a más resultados positivos (38,2%) que los trabajos homólogos publicados: Ballaz et al. (9) 30%, Delgado Naranjo et al. (8) 25%, Talebi-Taher et al. (14) 8,5% y Martínez – Lacasa et al. (10) 7,5%.

Por otra parte sí que se corresponde con los resultados de algunos artículos la baja tasa de indeterminados (1,3%). Delgado Naranjo et al. (8) y Talebi – Taher et al. (14) ambos exponen un 1% de resultados indeterminados. Esto no ocurre en otros trabajos, lo que puede ser debido a que en la muestra no existen niños menores de 2 años y solamente cuatro pacientes inmunodeprimidos, ya que hay estudios que relacionan este tipo de resultados con la baja edad y la inmunodepresión. Otra dato que apoya los otros resultados publicados lo constituye el hecho de que la mayoría de los QF positivos (69%) se correspondan con induraciones de más de 5 mm en la prueba de la tuberculina.

Podemos comparar nuestros hallazgos sobre la proporción de resultados positivos para Mantoux estratificado en mm y QuantiFERÓN en función del antecedente de vacunación con BCG, grado de riesgo y baciloscopia del caso índice con el estudio de Delgado Naranjo et al. (8). Mientras estos investigadores observaron un incremento estadísticamente significativo de resultados positivos con ambas pruebas, Mantoux y QF, entre contactos de alto riesgo y contactos cuyo caso índice era bacilífero (8), nuestro estudio coincidió

con este autor en el grupo de casos índices bacilíferos, pero no aportó resultados significativos en función del grado de riesgo.

Delgado Naranjo et al. (8) no registraron diferencias significativas en la proporción de resultados positivos entre vacunados y no vacunados con BCG, mientras que en este estudio aparece un incremento significativo de resultados positivos dentro del grupo de vacunados para los puntos de corte del Mantoux: > 5 mm y > 10 mm, no siendo significativos los resultados para > 15 mm y QF.

Concordancia entre prueba de Mantoux y QuantiFERÓN

Respecto a la concordancia entre las pruebas diagnósticas estudiadas el QuantiFERÓN y el Mantoux, en nuestro estudio se encuentra en el límite bajo de los valores considerados como “buena concordancia” ($k=0,495$) IC 95% (0,304 – 0,686). En la mayoría de los estudios que se han publicado, la concordancia se encuentra entre “mala y relativamente buena”, por lo que con esta investigación seguimos la misma línea. Ballaz et al. (9) ($k=0,57$), García Gasalla et al. (12) ($k=0,45$), Ferreira et al. (28) ($k=0,527$), Martínez – Lacasa et al. (10) ($k=0,55$) y Caglayan et al. en Turquía (19) ($k=0,346$), los dos últimos llevados a cabo entre personal sanitario.

La sensibilidad y especificidad del QF respecto a la tuberculina también se encuentra en los rangos publicados por la mayoría de series de artículos. Nuestros resultados son: sensibilidad del 63,16%, IC 95% (46,51 – 79,81) y tiene una especificidad del 86,49%, IC 95% (74,12 - 98,85). Muy similares resultados aparecen en los trabajos de Ferreira et al. (28) (S= 67,9% y E= 84,4%) Caglayan et al. (19) (S= 56,14% y E= 90,48%).

Nuestros valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) también se encuentran cercanos a los resultados de estos dos estudios (28), (19). Nuestros valores obtenidos son VPP: 82,76% con un IC 95% (67,29 – 98,23) y VPN: 69,57%, IC 95% (55,18 – 83,95) mientras que el de nuestros homólogos son (28) VPP: 75%; VPN: 76,6% y (19) VPP: 94,12%; VPN: 43,18%.

Según la literatura revisada y los resultados de nuestro estudio nos planteamos la utilidad de ambas pruebas diagnósticas en la detección de la ITL. Parece que la prueba de Mantoux permitiría hacer un primer cribado de manera más

efectiva, mientras que el QF, que ha demostrado mayor especificidad, tendría mayor utilidad en la confirmación de los casos, permitiendo desarrollar pautas de tratamiento más específicas y eficaces, reduciendo el número de personas tratadas y efectos secundarios derivados.

CONCLUSIONES

1. La mayor parte de los integrantes de este estudio fueron adultos (92,1%), con antecedente de vacunación en el 53,9% de los casos. Estos resultados se encuentran en consonancia con los obtenidos en otros trabajos.
2. La prevalencia de la infección tuberculosa latente (ITL) fue de 35,5%. Se ha demostrado que el estado de convivencia con un caso índice se asocia a padecer ITL y el nivel de estudios superiores es más frecuente entre los pacientes sin ITL.
3. Los contactos con casos índice bacilíferos muestran un incremento significativo de resultados positivos con la prueba de Mantoux en todos los puntos de corte y con la prueba con QuantiFERÓN. Los contactos vacunados con BCG se relacionan con un incremento significativo de positividad en el Mantoux para los puntos > 5mm y > 10mm.
4. La concordancia entre las dos pruebas diagnósticas vigentes para el diagnóstico de la tuberculosis latente (prueba de Mantoux y QuantiFERÓN) se encuentra en rangos de “relativamente buena” ($kappa= 0,495$).
5. El QF presenta mayor especificidad: 86,49% IC 95% (74,12 - 98,85) y una sensibilidad del 63,16%, IC 95% (46,51 – 79,81).
6. No existe ninguna prueba considerada “Gold Standard” para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente. Los esfuerzos deben ir dirigidos al ámbito del desarrollo de nuevas técnicas que permitan una detección más precisa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe mundial sobre la tuberculosis, 2015 (OMS)
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
2. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2013
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf
3. Estudio de contactos ante un caso de tuberculosis. Programa de prevención y control de la tuberculosis. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-infecciosas/tuberculosis.ficheros/246722-MANUAL%20DE%20NOTIFICACION.pdf>
4. D R, C J. Tuberculosis latente. Rev Chil Enfermedades Respir. marzo de 2012;28(1):61-8.
5. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente, 2015 (OMS)
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>
6. Guanche Garcell H, Crespo Ramirez E, Kindelan Contreras A, Gutierrez Garcia F. Latent tuberculosis infection in healthcare workers at a community hospital in Qatar. J Infect Public Health. julio de 2014;7(4):356-9.
7. Real Decreto 16/2012 - Texto Informativo: <https://www.riojasalud.es/real-decreto-162012-texto-informativo>
8. Delgado Naranjo J, Castells Carrillo C, García Calabuig MÁ, Sáez López I. Estudio comparativo de QuantiFERON®-TB Gold IT frente a tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en estudios de contactos. Med Clínica. 17 de septiembre de 2011;137(7):289-96.
9. Ballaz A, Salinas C, Aguirre U, López de Goicoechea MJ, Diez R, Egurrola M. Análisis de la discordancia entre la prueba de la tuberculina y el QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en estudios de contactos. Med Clínica. 15 de abril de 2013;140(7):289-95.
10. Martínez-Lacasa X, Font R, Gonzalez S, Sallent S, Jaen A, Lite J, et al. Utilidad del Quantiferon-TB Gold in Tube® en el cribado de la infección latente tuberculosa en personal sanitario. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. octubre de 2015;33(8):525-31.
11. Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, Prompinij S, Faksri K. Evaluation of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in northeastern Thailand. Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thail. septiembre de 2015;33(3):236-44.

12. Garcia-Gasalla M, Fernández-Baca V, Mir-Viladrich I, Cifuentes-Luna C, Campins-Roselló A, Payeras-Cifre A, et al. Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. diciembre de 2010;28(10):685-9.
13. de Souza FM, do Prado TN, Pinheiro J dos S, Peres RL, Lacerda TC, Loureiro RB, et al. Comparison of interferon- γ release assay to two cut-off points of tuberculin skin test to detect latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in primary health care workers. *PLoS One*. 2014;9(8):e102773.
14. Talebi-Taher M, Javad-Moosavi S-A, Entezari A-H, Shekarabi M, Parhizkar B. Comparing the performance of QuantiFERON-TB Gold and Mantoux test in detecting latent tuberculosis infection among Iranian health care workers. *Int J Occup Med Environ Health*. diciembre de 2011;24(4):359-66.
15. Kussen GMB, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. febrero de 2016;20(1):69-75.
16. Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*. mayo de 2007;131(5):1424-34.
17. Young KH, Ehman M, Reves R, Maddox BLP, Khan A, Chorba TL, et al. Tuberculosis Contact Investigations - United States, 2003-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;64(50-51):1369-74.
18. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. diciembre de 2015;46(6):1563-76.
19. Çağlayan V, Ak O, Dabak G, Damadoğlu E, Ketenci B, Ozdemir M, et al. Comparison of tuberculin skin testing and QuantiFERON-TB Gold-In Tube test in health care workers. *Tüberküloz Ve Toraks*. 2011;59(1):43-7.
20. Alvarez GG, Van Dyk DD, Davies N, Aaron SD, Cameron DW, Desjardins M, et al. The feasibility of the interferon gamma release assay and predictors of discordance with the tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in a remote Aboriginal community. *PLoS One*. 2014;9(11):e111986.
21. Giri P, Basu S, Sargeant T, Rimmer A, Pirzada O, Adisesh A. Pre-placement screening for tuberculosis in healthcare workers. *Occup Med Oxf Engl*. octubre de 2014;64(7):524-9.
22. McMullen SE, Pegues DA, Shofer FS, Sheller AC, Wiener EB. Performance of QuantiFERON-TB Gold and tuberculin skin test relative to subjects' risk of exposure to tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mayo de 2014;58(9):1260-6.

23. Metin Timur Ö, Tanir G, Öz FN, Bayhan Gİ, Aydin Teke T, Tuygun N. Comparison of QuantiFERON-TB gold in-tube test with tuberculin skin test in children who had no contact with active tuberculosis case. *Tüberküloz Ve Toraks*. 2014;62(2):116-21.
24. Chkhartishvili N, Kempker RR, Dvali N, Abashidze L, Sharavdze L, Gabunia P, et al. Poor agreement between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test among HIV-infected individuals in the country of Georgia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:513.
25. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng W, Wu X, Yin Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. noviembre de 2011;63(2):165-73.
26. National Tuberculosis Controllers Association, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 16 de diciembre de 2005;54(RR-15):1-47.
27. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 25 de junio de 2010;59(RR-5):1-25.
28. Ferreira TF, Matsuoka P da FS, Santos AMD, Caldas A de JM. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Rev Soc Bras Med Trop*. diciembre de 2015;48(6):724-30.
29. Adetifa IMO, Lugos MD, Hammond A, Jeffries D, Donkor S, Adegbola RA, et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:122.
30. Arias Guillén M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol*. octubre de 2011;47(10):521-30.
31. Fernández Arias A. [Mantoux versus immunoforon-gamma test for diagnosis of latent tuberculosis infection in TB patient contacts]. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria*. enero de 2011;43(1):18-25.
32. Freeman JT, Marshall RJ, Newton S, Austin P, Taylor S, Chew TC, et al. Screening for *Mycobacterium tuberculosis* infection among healthcare workers in New Zealand: prospective comparison between the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay. *N Z Med J*. 10 de febrero de 2012;125(1349):21-9.

33. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 5 de agosto de 2008;149(3):177-84.
34. Agarwal SK, Singh UB, Zaidi SH, Gupta S, Pandey RM. Comparison of interferon gamma release assay & tuberculin skin tests for diagnosis of latent tuberculosis in patients on maintenance haemodialysis. *Indian J Med Res.* abril de 2015;141(4):463-8.
35. Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JFL, Spoorenberg JPL, Jansen TLTA. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor α inhibitor. *Clin Rheumatol.* abril de 2011;30(4):505-10.
36. Camlar SA, Makay B, Appak O, Appak YC, Esen N, Günay T, et al. Performance of tuberculin skin test and interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* septiembre de 2011;30(9):1189-93.
37. Chen C, Zhu T, Wang Z, Peng H, Kong W, Zhou Y, et al. High Latent TB Infection Rate and Associated Risk Factors in the Eastern China of Low TB Incidence. *PLoS ONE* [Internet]. 27 de octubre de 2015 [citado 1 de junio de 2016];10(10). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624631/>
38. Informe epidemiológico sobre la tuberculosis en Castilla y León, 2014 <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-infecciosas/tuberculosis.ficheros/629639-Informe%20epidemiol%C3%B3gico%20tuberculosis%20en%20Castilla%20y%20Le%C3%B3n.%20A%C3%B1o%202014.pdf>

ANEXOS

Figura 1. Distribución global de incidencia de estimada de tuberculosis por tasa y número absoluto, 2014. El tamaño de cada burbuja es proporcional a la población de cada país. Los países con alta carga de enfermedad están indicados en rojo. (Informe Global sobre la Tuberculosis, 2015. 20ª Edición, Organización Mundial de la Salud)

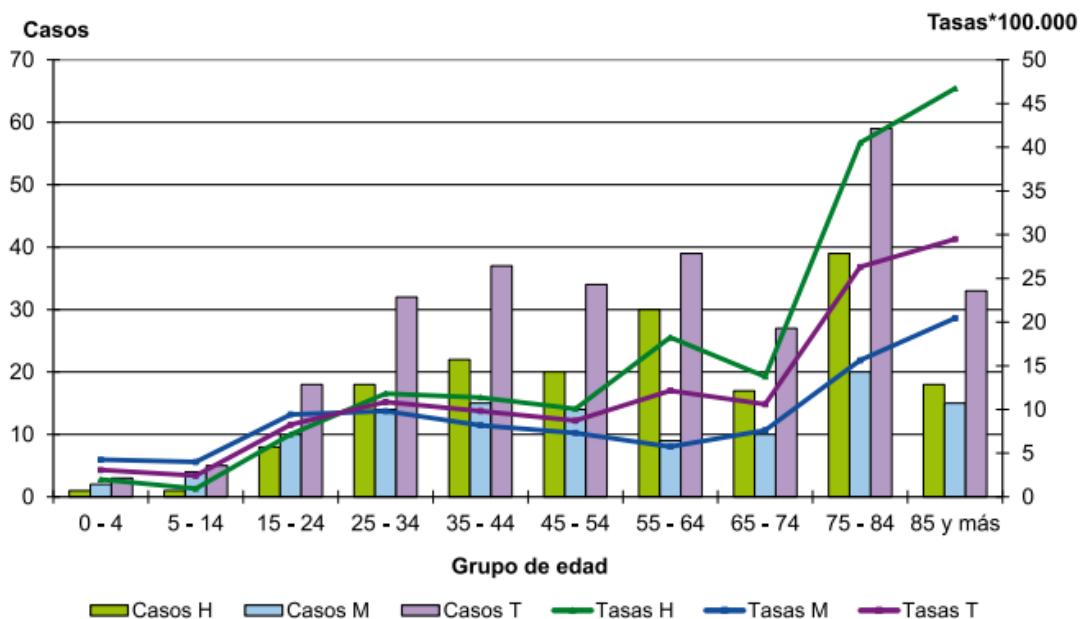
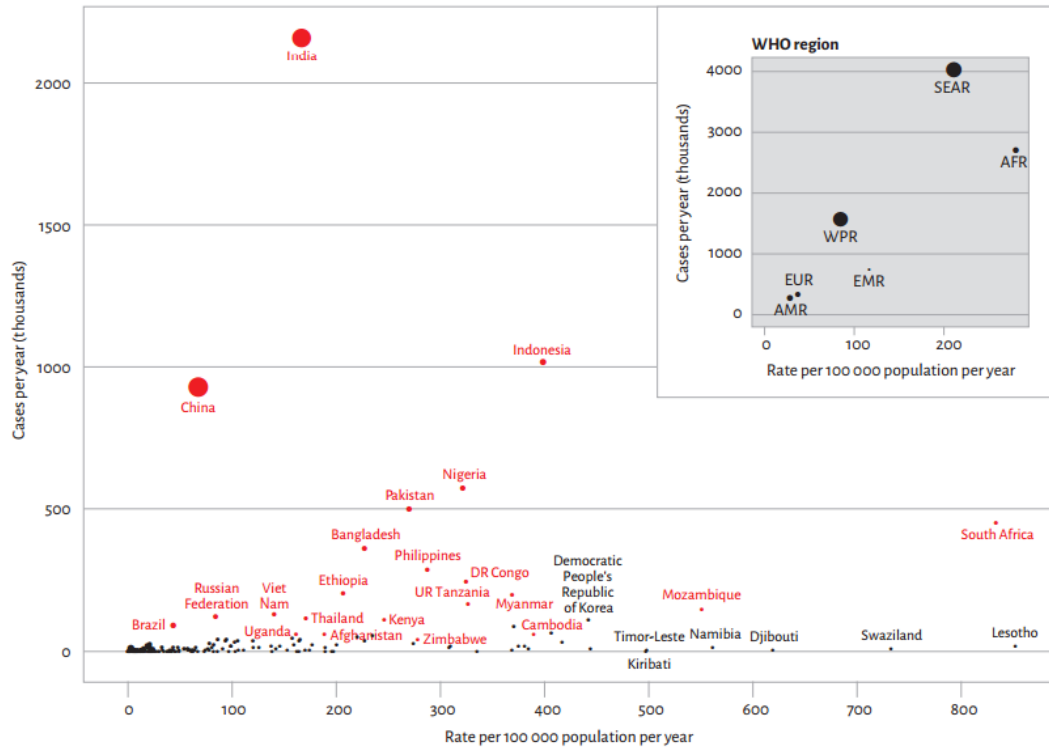


Figura 2. Casos y tasas de incidencia de tuberculosis según grupo de edad y sexo en Castilla y León, 2014. Informe epidemiológico sobre la tuberculosis en Castilla y León, año 2014

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra

Edad	Media	DS
	42,50	18,56
	N	%
Sexo		
Hombre	30	39,5%
Mujer	46	60,5%
País de origen		
España	68	89,5%
Latinoamérica	4	5,3%
Unión Europea	2	2,6%
Marruecos	2	2,6%
Nivel de estudios		
Sin estudios	7	9,5%
Primarios	32	43,2%
Estudios superiores	36	46,8%
Nivel económico		
TS001	1	1,3%
TS002	23	30,3%
TS003	28	36,8%
TS004	23	30,7%
Tipo de contacto		
Esporádico	12	16%
Asiduo	38	50,7%
Conviviente	25	33,3%
Grado de riesgo		
Alto riesgo	40	53,3%
Bajo-medio riesgo	35	46,7%
Baciloscopia caso índice		
Positiva	40	54,1%

Negativa	34	45,9%
Cultivo caso índice		
Positivo	65	85,5%
Negativo	9	12,2%
Vacunación BCG		
Sí	41	53,9%
No	35	46,1%

Tabla 2. Factores asociados a infección latente en los casos de la muestra

	Infección latente		
	Media	DS	
Edad	43,37	21,38	
	No	Sí	P
Sexo			
Hombre	46,9	16%	0,073
Mujer	53,1	74%	NS
Estado de vacunación			
Sí	53%	55,60%	0,835
No	46,90%	44,40%	NS
Nivel de estudios			
Sin estudios	2,00%	22,20%	0,006
Estudios primarios	40,50%	48,10%	
Estudios superiores	57,50%	29,60%	
País de origen			

España	95,90%	77,80%	0,067
Latinoamérica	2%	11,10%	NS
Unión Europea	0%	7,40%	
Marruecos	2%	3,70%	
Nivel económico			
TSI 001	0%	3,70%	0,009
TSI 002	18,75%	51,90%	
TSI 003	45,80%	22,20%	
TSI 004	35,40%	22,20%	
Grado de riesgo			
Alto	47%	65,30%	0,128
Medio-bajo	23,00%	14,70%	NS
Baciloscopia			
Positiva	45%	61,10%	0,027
Negativa	55%	38,90%	
Tipo de contacto			
Conviviente	26,50%	46,20%	0,042
Asiduo	61,20%	30,80%	
Esporádico	12,20%	23%	
Resistencia a H			
Resistente	4,10%	24%	0,009
No resistente	93,90%	76%	
Cultivo caso índice			
Positivo	83,70%	96%	0,125
Negativo	16,30%	4%	NS

Tabla 3. Proporción de resultados positivos para prueba de Mantoux estratificada en mm y QuantiFERÓN en función del antecedente de vacunación, grado de riesgo y caso índice bacilífero

	PPD > 5 mm			PPD >10 mm			PPD >15 mm			QF		
	N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	p
Vacunación con BCG												
Sí	25	65,8%	0,038	24	68,6%	0,018	17	68%	0,085	16	55,2%	0,628
NO	13	34,2%		11	31,4%		8	32%	NS	13	44,8%	NS
Riesgo												
Alto	19	51,4%	0,734	18	52,9%	0,951	12	50%	0,691	18	64,3	0,217
Bajo-medio	18	48,6%		16	47,1%		NS	12	50%	NS	10	
Caso índice bacilífero												
Sí	25	69,4%	0,01	24	72,7%	0,004	19	82,6%	0,001	20	74,1%	0,022
NO	11	30,6%			27,3%		4	14,4%		7	25,9%	

Tabla 4. Concordancia entre Mantoux y QuantiFERÓN

QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QF)	Mantoux (PPD)		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	24	5	29
Negativo	14	32	46
Total	38	37	75

