



ORIGINAL

Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el QuantiFERON-TB[®] gold in-tube

C. Salinas^{a,*}, A. Ballaz^a, R. Diez^a, J. Iza de Pablo^b,
I. Pocheville^c y U. Aguirre^d

^a Servicio de Neumología, Hospital Galdakao, Galdakao, Bizkaia, España

^b Servicio de Atención Primaria, Hospital Galdakao, Galdakao, Bizkaia, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Cruces, Cruces, Bizkaia, España

^d Unidad de Investigación Hospital Galdakao-CIBERESP, Galdakao, Bizkaia, España

Recibido el 13 de agosto de 2010; aceptado el 30 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Infección latente
tuberculosa;
Niños y adolescentes;
Pruebas de interferón
gamma en sangre

Resumen

Objetivo: Comparar el comportamiento de la prueba de la tuberculina (PT) y el QuantiFERON TB[®] gold in-tube (QFT-GIT) en una población infantil integrada por contactos.

Material y métodos: Estudio con recogida de datos prospectivo realizado en un distrito sanitario del País Vasco (España) de 300.000 habitantes, en niños y adolescentes (edad < 17 años) reclutados en un estudio de contactos durante un periodo de casi 3 años. El estudio incluyó la prueba de la tuberculina (PT), realizada con la técnica de Mantoux (con 2-TU de PPD RT23 con Tween 80), y el QFT-GIT simultáneamente y la recogida de datos demográficos y clínicos.

Resultados: Entre los 160 niños incluidos, el 14% tenía una PT positiva (≥ 5 mm) y 11% un QFT-GIT positivo. La concordancia entre las pruebas fue del 95-96%, dependiendo del punto de corte de la PT elegido y fue mayor en los niños no vacunados (100%) y en los niños menores de 5 años (100%). Se observó una asociación significativa entre el resultado positivo de ambas pruebas con la exposición en el domicilio. El uso del QFT-GIT en el cribado de la infección tuberculosa latente supondría reducir entre el 28-34% de tratamientos preventivos con respecto al cribado convencional con la PT.

Conclusiones: El comportamiento del QFT-GIT fue comparable a la PT en la identificación de niños con infección tuberculosa por lo que podría potencialmente reemplazar a la PT.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Carlos.salinassolano@osakidetza.net (C. Salinas).

KEYWORDS

Latent TB infection;
Children and
adolescents;
Gamma-interferon
blood test

Study of contacts in children and adolescents using the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube

Abstract

Objective: To compare the results of the Mantoux Tuberculin Test (TT) and the QuantiFERON TB® Gold In-Tube (QFT-GIT) in a population of children and adolescents with TB contacts.

Material and methods: A prospective study using data collected on children and adolescents (< 17 years) from a Health District of 300,000 inhabitants in the Basque Country (Spain) recruited into a TB contact study over a period of almost three years. The study included performing the Tuberculin Test using the Mantoux technique (with 2-TU of RT-23 PPD RT23 and Tween 80), and the QFT-GIT simultaneously, and collecting the demographic and clinical data.

Results: Of the 160 children included in the study, 14% had a positive TT (≥ 5 mm) and 11% a positive QFT-GIT. There was 95%-96% agreement between the tests, depending on the TT cut-off point chosen, and was higher in non-vaccinated children (100%) and in children less than 5 years-old (100%). A significant relationship was observed between a positive result for both tests with exposure in the home. The use of QFT-GIT in the screening of latent TB infection could reduce preventive treatments by 28%-34% compared with conventional screening with the TT.

Conclusions: The behaviour of QFT-GIT was comparable to the TT in identifying children with a tuberculosis infection; therefore it could potentially replace the TT.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En países con baja incidencia de tuberculosis (TB) la identificación y el tratamiento de las personas con infección tuberculosa latente (ITL) constituye una medida esencial para el control de la TB¹.

Hasta ahora, la prueba de referencia para el diagnóstico de la ITL ha sido la prueba de la tuberculina (PT). Sin embargo, la PT contiene limitaciones en la sensibilidad y particularmente en su especificidad, pudiendo dar lugar a resultados falsos positivos por reacciones cruzadas con la vacuna BCG y las micobacterias ambientales, que conllevaría la prescripción de tratamientos innecesarios². Presenta además dificultades operativas importantes, como la de ser manejada por personal experimentado y necesitar dos visitas para obtener el resultado.

Recientemente, se están utilizando nuevas técnicas de diagnóstico de la ITL, entre las que destacan las pruebas basadas en la detección del interferón γ (IGRA) liberada por células T tras ser estimuladas con dos antígenos del *M tuberculosis*: *early secreted antigenic target 6* (ESAT-6); *culture filtrate protein 10* (CFP-10) y TB7.7 (RV 2654). Estos antígenos son transcritos en la región de diferencia 1, que es una región genómica específica del *M tuberculosis* y ausente en la BCG y la mayoría de las micobacterias ambientales^{3,4}.

Un beneficio potencial de las IGRA deriva de su alta especificidad, cuyo uso implicaría la reducción de tratamientos innecesarios comparado con la PT. Las IGRA tienen además otras ventajas logísticas importantes respecto a la PT, como requerir una sola visita para su conclusión y proporcionar resultados no subjetivos.

Hasta la fecha se han comercializado dos tipos de IGRA, el QuantiFERON-TB® gold (y su nueva versión QuantiFERON-TB® gold in-tube [QFT-GIT] y el T-SPOT.TB® [T-Spot]).

Se han recomendado dos estrategias básicas para el cribado de la ITL con IGRA: *a*) el uso exclusivo de la IGRA reemplazando a la PT⁵, y *b*) el uso combinado de la PT y el QFT-GIT (la PT para el cribado inicial y una IGRA para confirmar los casos con PT positiva⁶), con variantes ajustadas a situaciones epidemiológicas y clínicas concretas⁷. La experiencia del uso de IGRA en niños es más limitada que en adultos y su inclusión en las guías clínicas está siendo más prudente. Recientemente, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) han publicado un documento de consenso en relación con el diagnóstico de la TB en edad pediátrica que incluye un apartado con el uso de las IGRA en el cribado de la ITL, aunque recomendando la PT como prueba de elección⁸.

En este estudio se comparó el comportamiento de la PT y del QFT-GIT en niños y adolescentes en contacto con enfermos de TB.

Material y métodos

Se trata de un estudio con una recogida de datos prospectivo, llevado a cabo en un distrito sanitario del País Vasco (España) con una población de 300.000 habitantes y con una incidencia de TB de 14 casos por 100.000 habitantes en 2008. Se incluyó a personas menores de 17 años reclutadas consecutivamente en una investigación de contactos expuestas a enfermos de TB pulmonar con baciloscopia positiva en esputo. En este distrito el estudio de contactos corre a cargo del servicio de neumología del hospital de referencia (Hospital de Galdakao), que desarrolla su actividad en las consultas externas del propio hospital y en otros 5 centros periféricos dando cobertura a toda la población. Los niños menores de 7 años con sospecha de ILT fueron derivados al servicio de enfermedades infecciosas de pediatría

del Hospital de Cruces-Baracaldo para completar el estudio. De cada niño se recogieron datos demográficos, datos clínicos, antecedente de la vacuna BCG (basada en la inspección de la cicatriz característica), y datos relacionados con su caso índice, como el estado bacteriológico en esputo y la proximidad y ámbito del contacto.

La selección de contactos para el estudio se hizo conforme a las recomendaciones del «Programa de control de la tuberculosis del País Vasco» y que sigue el modelo de los «círculos concéntricos» clasificando los contactos en tres categorías⁹: a) cerrados: individuos que comparten el mismo domicilio o están expuestos diariamente al caso índice por un espacio de tiempo ≥ 6 h en lugares cerrados; b) asiduos: los expuestos diariamente < 6 h en lugares cerrados, y c) ocasionales: individuos con una exposición menor que en el círculo anterior. En los contactos expuestos a casos índices bacilíferos fueron seleccionados para el estudio sistemáticamente todos los individuos pertenecientes a los círculos 1.º y 2.º. Cuando en el 2.º círculo se encontró una elevada prevalencia de infección o casos secundarios de TB se extendió el estudio al 3.º círculo. El estudio comprendió dos etapas. En la primera (coincidente con la fecha de diagnóstico del caso índice) se realizaron simultáneamente las pruebas del QFT-GIT y la PT a todos los contactos. En la segunda etapa (de 6-8 semanas después de la primera) se repitieron las pruebas si habían sido inicialmente negativas y si el periodo transcurrido desde la finalización de la exposición con el caso índice fue inferior a 8 semanas. En este trabajo se han analizado los resultados de la primera etapa.

Para la PT se utilizó la técnica del Mantoux (con 2-TU de PPD RT23 con Tween 80) y su resultado fue evaluado 48 a 72 h después por personal experimentado, siendo considerada positiva una induración ≥ 5 mm independientemente de la BCG. Todos los niños con una PT positiva fueron sometidos a una radiografía de tórax y otras pruebas complementarias cuando hubo una sospecha de TB.

La prueba del QFT-GIT se realizó conforme a las instrucciones del fabricante. Se introdujo 1 ml de sangre directamente en tres tubos heparinizados: un control negativo que contenía sólo heparina, 1 tubo con un mitógeno (phitoemaglutinina) y 1 tubo con los antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB7.7 (Rv2654). Cada tubo fue agitado varias veces hasta conseguir una mezcla homogénea. En un plazo no superior a 2 h desde la extracción sanguínea los tubos fueron introducidos en una incubadora a 37°C. Tras 24 h de incubación, los tubos fueron centrifugados y se recogió el plasma. La cantidad de IFN- γ se midió mediante la prueba *enzymelinked immunosorbent* (ELISA) con reactivos incluidos en el kit. El resultado se consideró positivo cuando el IFN- γ fue $\geq 0,35$ U/ml después de restarle el control negativo. El resultado se consideró indeterminado con IFN- $\gamma \leq 0,35$ U/ml (después de restarle el control negativo) y el IFN- γ del mitógeno menos el del control negativo fue $\geq 0,50$ IU/ml y/o con IFN- $\gamma > 0,8$ U/ml en el control negativo.

Análisis estadístico

La concordancia entre las pruebas del QFT-GIT y la PT se calculó usando el estadístico kappa (κ). Las diferencias de las frecuencias fueron evaluadas por la prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis univariado y multivariado para evaluar

Tabla 1 Características demográficas de la población (n = 160)

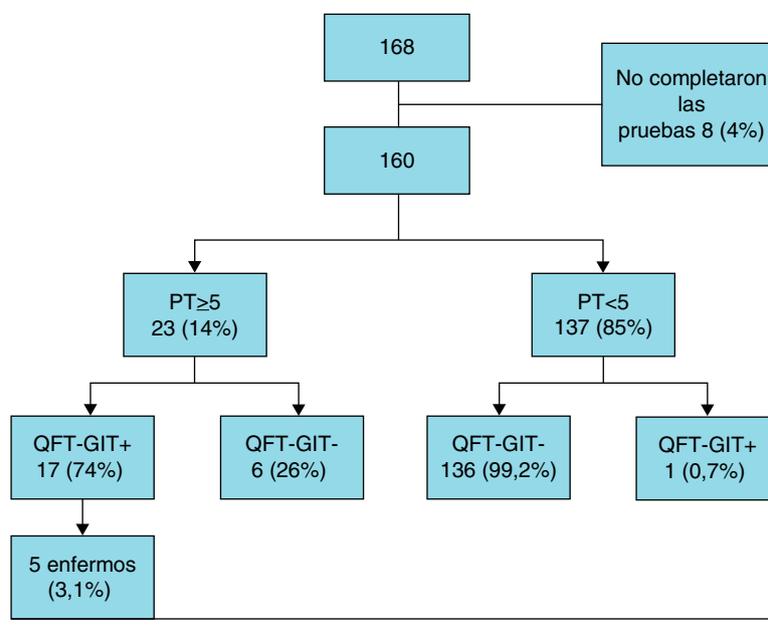
	N.º	%
Sexo		
Varón	96	60
Mujer	64	40
Edad		
Media (DS)	4,5	
≤ 5	50	31,2
> 5 y ≤ 8	72	45
> 8	38	23,7
País		
Autóctono	138	86,2
Extranjero	22	13,7
BCG		
Sí	146	91,2
No	8	5
Desconocido	6	3,7
Ámbito del contacto		
Domicilio	31	19,3
Escolar	115	71,8
Otros	14	8,7
Proximidad contacto		
Cerrado	54	33,7
Asiduo	51	31,8
Ocasional	55	34,3

potenciales factores de riesgo asociados con los resultados del QFT-GIT y la PT. Se calculó el área bajo la curva ROC para valorar la capacidad discriminativa del modelo final. Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SAS versión 9.2. La significación estadística fue definida por $p \leq 0,05$.

Resultados

Entre marzo de 2007 y diciembre de 2009 fueron enrolados un total de 168 niños y adolescentes pertenecientes a contactos de enfermos con TB pulmonar con baciloscopia positiva en esputo confirmada en cultivo. Ocho de ellos no completaron las pruebas y se excluyeron del estudio. La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los 160 individuos incluidos en el estudio. Noventa y seis sujetos fueron varones (60%), la edad media fue de 7,0 años (DS 4,5-9,6 años) y 22 (13,7%) nacieron en países con altas tasas de TB. Se constató la cicatriz de la BCG en 146 niños (91,2%). La exposición al *Mycobacterium tuberculosis* se produjo en el ámbito escolar en el 71,8% de los casos (115/160).

Entre los 160 participantes que completaron las pruebas, el 14% (23/160) tuvo la PT positiva (induración ≥ 5 mm) y 11% (18/160) el QFT-GIT positivo. Entre los participantes con PT positiva 24% (6/23) fue QFT-GIT negativo, mientras que el 0,7% (1/137) de los participantes con PT negativa tuvo el QFT-GIT positivo (fig. 1). Hubo 5 casos de TB activa (3%) con PT y QFT-GIT, ambos positivos en todos ellos.



PT: Prueba de la tuberculosis. QFT- GIT: QuantiFERON TB® gold in-tube.

Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 2 Concordancia del QuantiFERON TB® gold in-tube (QFT-GIT) con dos puntos de corte de la prueba de la tuberculosis

Concordancia	QFT-GIT+ (n = 18)	QFT-GIT- (n = 142)	Total
<i>PT</i>			
≥ 5	17 (94,45%)	6 (4,23%)	23
< 5	1 (5,55%)	136 (95,77%)	137
<i>PT</i>			
≥ 10	16 (88,88%)	4 (2,82%)	20
< 10	2 (11,12%)	138 (97,18%)	140
Índice kappa entre PT con punto de corte de 5 mm y QFT-GIT (IC del 95%) = 0,805 (0,67, 0,94)			
Índice kappa entre PT con punto de corte de 10 mm y QFT-GIT (IC del 95%) = 0,821 (0,68, 0,96)			
Puntos de corte			
Concordancia	PT > 5		PT > 10
Total	153/160 (95,62%)		154/160 (96,25%)
Positivo	17/23 (73,91%)		16/20 (80,00%)
Negativo	136/137 (99,27%)		138/140 (98,57%)

PT: prueba de la tuberculosis.

La concordancia global entre la PT y el QFT-GIT fue del 95,6% ($\kappa = 0,80$) utilizando un punto de corte de la PT ≥ 5 mm y del 96,2% ($\kappa = 0,82$) con una PT ≥ 10 mm (tabla 2). En la tabla 3 se recoge el índice κ con puntos de corte de la PT de ≥ 5 mm y ≥ 10 mm, y según diferentes condiciones. En no vacunados y en niños menores de 5 años la concordancia fue del 100% ($\kappa = 1$).

La proporción de niños con QFT-GIT positivo fue del 85% (11/13) para una PT ≥ 15 mm, del 71% para PT entre 10-15 mm y del 33% (1/3) para una PT entre 5-10 mm. La concentración media de IFN- γ en sangre fue significativamente mayor en los enfermos con una TB activa (9,82 U/ml) que en los niños con ILT no enfermos (5,34 U/ml) ($p = 0,0015$). En el análisis multivariante el ser

contacto en el domicilio fue la única variable asociada con un QFT-GIT positivo (OR = 9,5; IC del 95%, 3,32-27,64) y con una PT positiva (OR = 10,98; IC del 95%, 4,12-29,23) (tabla 4).

Las recomendaciones vigentes en el País Vasco en edad pediátrica establecen la indicación de un tratamiento preventivo en todos los contactos con una PT ≥ 5 mm, con independencia del antecedente vacunal si el caso índice fue una TB pulmonar con baciloscopia positiva en esputo. Siguiendo este criterio, si utilizáramos el QFT-GIT para el cribado de la ITL como alternativa a la estrategia convencional con la PT se reduciría en un 28% el número de tratamientos preventivos, aplicando el QFT-GIT como única prueba, y en un 34%, aplicando el QFT-GIT en combinación con la PT (tabla 5).

Tabla 3 Concordancia entre el QuantiFERON TB® gold in-tube y la prueba de la tuberculina según diferentes condiciones de los contactos (n = 160)

	Total (n = 160)	PT \geq 5n (κ) 0,8	PT \geq 10n (κ) 0,82
<i>País</i>			
Autóctonos	138	0,78	0,79
Extranjero	22	0,88	0,88
<i>Edad</i>			
\leq 5	50	1	1
> 5 y \leq 8	72	0,80	0,86
> 8	38	0,69	0,75
<i>Sexo</i>			
Varón	96	0,73	0,75
Mujer	64	0,92	0,92
<i>BCG</i>			
Sí	146	0,78	0,80
No	8	1	1
Desconocido	6	1	1
<i>Ámbito del contacto</i>			
Domicilio	31	0,81	0,79
Escolar	115	0,76	0,82
Otros	14	0,63	0,63
<i>Proximidad contacto</i>			
Cerrado	54	0,84	0,89
Asiduo	51	0,79	0,48
Ocasional	55	0,74	0,81

BCG: vacuna de la enfermedad de tuberculosis (Bacilo Calmette-Guerin); κ : índice kappa; N: frecuencia; PT: prueba de la tuberculina.

Discusión

Los resultados obtenidos con el QFT-GIT en este estudio fueron comparables a los de la PT, con un acuerdo entre ambas superior al 95% (coeficiente κ de 0,80) y la misma correlación con factores de exposición. Además de esto, no se observaron resultados indeterminados y la vacuna BCG impactó en la PT, lo cual explicaría algunos casos con discrepancia PT positivo, QFT-GIT negativo.

La sensibilidad de las IGRA para el diagnóstico de la ITL en niños no está bien establecida^{3,4} y su uso, especialmente en menores de 5 años, está sometido a mayores restricciones que en adultos.

En España existen muy pocos datos sobre el uso del QFT-GIT en población pediátrica ya que la mayoría de los estudios están realizados en adultos con T-SPOT^{10,11}.

Debemos destacar el buen rendimiento del estudio de contactos en la identificación de casos nuevos de TB activa (3%) y la alta proporción de enfermos entre los infectados. De hecho, el 24 y el 18% de los niños con resultado positivo del QFT-GIT y de la PT, respectivamente, tenían una TB activa, ratificando el alto riesgo de progresión de infección a enfermedad en niños¹² y la mayor especificidad del QFT-GIT para el diagnóstico de la TB.

Los 5 casos con TB activa contaron con PT y QFT-GIT positivos, soportados además en sólidas respuestas en ambas pruebas (induración media de la PT de 15 mm, nivel medio de IFN- γ 9,5 U/ml). El nivel de IFN- γ fue significativamente mayor en enfermos con TB activa que en

niños con infección tuberculosa no enfermos, lo que indica una relación entre la intensidad de la respuesta del IFN- γ y la probabilidad de enfermar, ya constatada en otros trabajos^{13,14}.

El comportamiento de ambas pruebas fue similar en lo que respecta a su asociación con factores de exposición. El ser contacto en el propio domicilio se asoció independientemente con el riesgo de tener un resultado positivo del QFT-GIT y la PT.

Sin embargo, la proximidad del contacto estratificado en tres categorías no fue un predictor de riesgo con ninguna prueba posiblemente por la interferencia sobre los contactos no cerrados de otros factores de más peso no controlados en el estudio (como la duración total de la exposición o el grado de infecciosidad del caso índice).

En nuestro estudio la concordancia global entre la PT y el QFT-GIT fue del 95,6% ($\kappa = 0,80$), con diferencias entre los vacunados ($\kappa = 0,78$) y no vacunados ($\kappa = 1$). Tan sólo hubo 7 casos discrepantes (4,5%): 6 con discrepancia PT positiva/QFT-GIT negativo y 1 con discrepancia PT negativa/QFT-GIT positivo. Es infrecuente encontrar tan buenos resultados en la concordancia entre niños vacunados¹⁵⁻²². En un reciente estudio realizado en Cataluña la concordancia entre la PT y el QFT-GIT en el grupo de niños expuestos a enfermos con TB fue muy pobre tanto en no vacunados ($\kappa = 0,24$) como en vacunados ($\kappa = 0,08$).

Diversas guías clínicas recomiendan el uso preferente de la PT en el cribado de la ITL en niños menores de 5 años,

Tabla 4 Análisis univariante y multivariante de los factores relacionados con los resultados de la prueba de la tuberculina y del QuantiFERON TB® gold in-tube (QFT-GIT)

A. Análisis univariante						
	QFT-GIT- (n = 142)	QFT-GIT+ (n = 18)	p	PT+ (n = 23)	PT- (n = 137)	p
Sexo			0,92			0,65
Hombre	85 (88,5%)	11 (11,4%)		15 (15,6%)	81 (84,3%)	
Mujer	57 (89%)	7 (10,9%)		8 (12,5%)	5 (87,5%)	
Edad			0,52			0,04
≤ 5	46 (92%)	4 (8%)		4 (8%)	46 (92%)	
> 5 y ≤ 8	64 (88,9%)	8 (11,1%)		9 (12,5%)	63 (87,5%)	
> 8	32 (84,2%)	6 (15,7%)		10 (26,3%)	28 (73,6%)	
BCG			0,14			0,21
Sí	130 (89%)	16 (10,9%)		21 (14,3%)	125 (85,6%)	
No	8 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	8 (100%)	
Desconocido	4 (66,6%)	2 (33,3%)		2 (33,3%)	4 (66,6%)	
Origen			0,07			0,09
Autóctono	125 (90,5%)	13 (9,4%)		17 (12,3%)	121 (87,6%)	
Extranjero	17 (77,2%)	5 (22,7%)		6 (27,7%)	16 (72,7%)	
Proximidad contacto			0,06			0,026
Cerrado	44 (81,4%)	10 (18,5%)		13 (24%)	41 (75,9%)	
Asiduo	49 (96%)	2 (3,9%)		3 (5,8%)	48 (94,1%)	
Ocasional	49 (89%)	6 (10,9%)		7 (12,7%)	48 (87,2%)	
Ámbito del contacto			< 0,001			< 0,001
Domicilio	20 (64,5%)	11 (35,4%)		14 (45,1%)	17 (54,8%)	
Escolar y otros	122 (94,5%)	7 (5,4%)		9 (6,9%)	120 (93%)	
B. Análisis multivariante						
	QFT-GIT			PT		
	OR (IC 95%)	p		OR (IC 95%)	p	
Edad				—	—	
Proximidad contacto			—			—
Ámbito del contacto		0,001			0,001	
Domicilio	10,98 (4,12-29,9)			9,58 (3,31-27,6)		
Escolar y otros	Referencias			Referencias		

IC: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; PT: prueba de la tuberculina.

teniendo en cuenta su mayor riesgo de progresión a una TB activa y una hipotética menor sensibilidad de las IGRA además de una mayor incidencia de resultados indeterminados en este grupo²³. La excelente concordancia entre la PT y el QFT-GIT en menores de 5 años en nuestro estudio ($\kappa = 1$) y la ausencia de resultados indeterminados contradicen, sin embargo, esta hipótesis.

La vacuna BCG justificaría algunos casos con discrepancia PT positiva/QFT-GIT negativo en nuestro estudio considerando el diferente comportamiento de la PT y de la concordancia entre las pruebas en vacunados y no vacunados. Esta idea estaría además respaldada por el hallazgo de la mayor proporción de QFT-GIT positivos con induraciones de la PT solidamente positivas ($PT \geq 15$ mm) que entre los

Tabla 5 Pacientes diagnosticados de infección tuberculosa latente que reciben quimioprofilaxis aplicando diferentes estrategias

Estrategia	Criterio	Pacientes derivados al tratamiento (%) ^a	Variación en la proporción (%) de tratamientos ^b
Sólo PT	≥ 5 mm	18 (12)	
Sólo QFT-GIT	QFT-GIT+	13 (8,5)	↓ 28%
PT y QFT-GIT en dos pasos	PT ≥ 5 mm y QFT-GIT+	12 (7,5)	↓ 34%

^a Quimioprofilaxis en los pacientes con QFT-GIT+ que tienen una PT ≥ 5 mm.

^b Variación en la proporción de tratamientos derivados con las estrategias con QFT-GIT comparada con la estrategia con PT.

reactores positivos con induraciones más débiles (5-14 mm), lo que indica algunos falsos positivos de la PT en este último grupo.

Sin embargo, el impacto de la BCG sobre la PT pudo ser más limitado que el esperado. Según un reciente metanálisis² en niños menores de 11 años vacunados una sola vez y antes del primer año de vida (que es el procedimiento habitualmente empleado en el País Vasco), cabría esperar hasta un 21% de falsos positivos de la PT, mientras que en nuestra cohorte el total de contactos con PT positiva sólo alcanzó el 11% (excluidos los casos de TB activa).

Además de la BCG, la discrepancia entre la PT e IGRA podría atribuirse a una sensibilización previa por *Mycobacterium avium* (*M. avium*), de alta prevalencia en el País Vasco²⁴ como ha sido constatada en un estudio reciente en Cataluña¹¹, o a una antigua infección TB ya depurada, que por diferencias en la respuesta inmunológica medida por cada prueba sería detectada por la PT pero no por el QFT-GIT²⁵. Esta hipótesis estaría apoyada en la excelente concordancia observada en los niños más jóvenes, en quienes la probabilidad de una infección previa es temporalmente menor, y por la asociación de la PT positiva con la edad constatada en el análisis univariante.

En ausencia de una prueba de oro para el diagnóstico de la ITL no es posible, sin embargo, asegurar que los casos con PT positivo y QFT-GIT negativo corresponden a falsos positivos de la PT y no a falsos negativos, especialmente aquellos con induraciones de la PT ≥ 15 mm, que son predictoras de progresión a una TB activa¹² y raramente estarían justificadas por la BCG (salvo en niños revacunados)² ni por una sensibilización al *M. avium*.

Uno de los beneficios potenciales de las IGRA radica en la reducción de tratamientos preventivos como consecuencia de su mayor especificidad comparada con la PT. Según nuestros resultados, la opción de reemplazar la PT por el QFT-GIT o la aplicación de la estrategia combinada (cribado inicial con PT y confirmación con QFT-GIT de los casos PT positivo) conllevaría una reducción del 28 y el 34% de tratamientos preventivos, respectivamente, comparada con la estrategia convencional (con solo la PT). Por el contrario, el riesgo de utilizar las IGRA como prueba determinante del tratamiento sería la exclusión de posibles falsos negativos del QFT-GIT. Esta hipótesis implicaría una mayor incidencia de TB activa entre los individuos con PT positivo, QFT-GIT negativo, no tratados. Hasta ahora, en los pocos estudios longitudinales que han evaluado el valor pronóstico de las IGRA y la PT los resultados son contradictorios, dependiendo de la tasa de TB del lugar, las características de la población y el IGRA utilizado^{14,26-29}. En lo que respecta a niños, un estudio de contactos realizado en Turquía²⁹ encontró un valor predictivo similar de casos de TB con ELISPOT y con la PT, con una pequeña proporción de casos de progresión a TB activa no identificados con la IGRA pero sí con la PT. Por el contrario, en otros trabajos (en adultos) el QFT-GIT identificó mejor que la PT a los infectados que desarrollaron una TB activa, ninguno de ellos con una discrepancia basal PT+/QFT-GIT-^{14,26}. Igualmente, en nuestra cohorte de contactos, integrada por niños y adultos, ninguno de los 144 contactos con resultados PT positivo, QFT-GIT negativo, no tratados ha enfermado de TB tras un período medio de seguimiento de 2 años (datos no publicados).

A diferencia de otros autores, no hemos encontrado resultados indeterminados del QFT-GIT a pesar de haber sido interpretados con los criterios más estrictos. Esta es una cuestión importante que se debe considerar, en cuanto que se ha utilizado el elevado número de resultados indeterminados como una limitación del uso de IGRA en niños³. En un reciente estudio se observó un 25% de resultados indeterminados con el QFT-GIT en niños inmunocompetentes y hasta el 66% en inmunodeficientes²³. Las diferencias entre los distintos estudios podrían explicarse por una suma de factores, como son el criterio utilizado para definir un resultado indeterminado, el diseño del estudio y las características de la población incluida.

Nuestro estudio tiene limitaciones que debemos considerar. Primera, el tamaño de la muestra es reducido, sin embargo, el haber incluido de forma consecutiva a la inmensa mayoría de los casos elegibles contribuye a generalizar los resultados. Segunda, la elevada concordancia demostrada entre la PT y el QFT-GIT nos ha impedido analizar más profundamente el significado de las discrepancias entre ambas pruebas. Tercera, la vacunación con BCG se determinó mediante la constatación de la cicatriz característica, aunque de uso habitual, este método puede inducir a errores de interpretación.

En conclusión, el QFT-GIT puede potencialmente reemplazar a la PT en la detección de la ITL en contactos en edad pediátrica, especialmente en niños vacunados en BCG y en contextos con alta prevalencia en sensibilización al *M. avium*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Thoracic Society. Targeted tuberculin and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-247.
2. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacterias. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1192-204.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Ares of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340-54.
4. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with assays. *J Infect Chemother*. 2009;15:143-55.
5. Mazurek G, Jereb J, Lobue P. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection: United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-15):49-55.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 22 March 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
7. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro I, Vidal R, Esteban J, Blanquer, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:255-74.

8. Moreno-Pérez D, Andres Martin A, Altet Gomez N, Escribano Montaner A, Gomez-Pastrana D, Baquero-Artigao F, 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;73:143–67.
9. Programa de prevención y control de la tuberculosis. Grupo de trabajo de tuberculosis. Documento de Consenso. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Mayo de 2001.
10. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Milá C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:168–71.
11. Latorre I, De Souza-Galvao ML, Ruiz Manzano J, Lacombe A, Prat C, Altet M, et al. Evaluating the non-tuberculosis mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J*. 2010;35:338–42.
12. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99:131–8.
13. 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.
14. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S. A predictive value of a whole blood IFN- γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1164–70.
15. Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama T, et al. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1179–87.
16. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford Jr JM, et al. Comparison of a whole blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect*. 2007;54:267–76.
17. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using QuantiFERON-TB Gold. *Pediatrics*. 2009;123:30–7.
18. Tsisouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z, et al. Results of a tuberculosis-specific IFN- γ assay in children at risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:939–41.
19. Hesselting AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009;64:840–6.
20. Winje BA, Oftung F, Korsvold GE, Mansaker T, Ly IN, Harsstad 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.
21. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari CH, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:510–4.
22. Bergamini B, 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;123:419–24.
23. Hausteiner T, Ridout DA, Hartley JC, Urvashi Thaker P, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon- γ assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:669–73.
24. Villate J, Ibañez B, Cabriada V, Pijoan JI, Taboada J, Urkaregi A. Analysis of latent tuberculosis and *Mycobacterium avium* infection data using mixture models. *BMC Public Health*. 2006;6:240–6.
25. Mori T, Harada N, Higuchi K. Waning of the specific interferon- γ response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1021–5.
26. Higuchi K, Kondo SH, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, Harada S. Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. *J Infect*. 2009;58:352–7.
27. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries J, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT Test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Medicine*. 2007;4:1061–70.
28. Kik SV, Franken WPJ, Mensen M, Cobelens FGJ, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J*. 2010;35:1346–53.
29. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efee S, Aslan Y, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon- γ biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*. 2008;149:777–86.