

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA I
GINECOLOGIA

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.

NURIA DIEZ MONGE

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 28 de juliol de 2011 davant un tribunal format per:

- Dr. Juan García de Lomas Barrionuevo
- Dr. Juan Ruiz Manzano
- Dra. Neus Altet Gómez
- Dra. Julia Colomer Revuelto

Va ser dirigida per:

Dra. Amparo Escribano Montaner

Dr. José Antonio Benítez Domínguez

©Copyright: Servei de Publicacions
Nuria Diez Monge

I.S.B.N.: 978-84-370-8796-2

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia



TESIS DOCTORAL

**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**

**Presentada por NURIA DIEZ MONGE,
para optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad
de Valencia.**

Dirigida por:

Prof^a. Dra. D^a.AMPARO ESCRIBANO MONTANER

Dr.D. JOSÉ ANTONIO DOMÍNGUEZ BENÍTEZ

Valencia, 2011

VNIVERSITAT VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia



D^a.Amparo Escribano Montaner, Profesora titular del Departamento de Pediatria, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, y D.José Antonio Domínguez Benítez Doctor en Biología por la Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICAN que,

D^a Nuria Diez Monge, Licenciada en Medicina y Cirugía, con título de Médico Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo que con el título “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 ”, presenta para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Valencia a 10 de Noviembre de 2010.

Prof^a. Dra. Amparo Escribano Montaner

Dr. José Antonio Domínguez Benítez

A mi familia,
a Carlos, Mario y Pablo.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, también amigos, Amparo Escribano y Jose Domínguez por todo lo que me han enseñado, su confianza en mis posibilidades tantas veces puesta de manifiesto, y su estímulo constante en los momentos críticos.

A Empar Giner, por su disponibilidad inmediata, paciencia, quehacer en los colegios, organización, manejo impecable de la base de datos y sus innumerables horas de trabajo dedicadas a este fin.

A Carlos, por estar a mi lado.

A Mario, mi gran pequeño, por colaborar en los colegios cuando apenas sonreía, y respetar o no el ordenador tantas veces en mi regazo.

A Pablo, mi pequeño pequeño, por perdonarme los paseos tanto en mi barriga, como de momento, desde el exterior.

A Toni Salazar por pensar en todo, y al resto de los integrantes de la sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia, por su apoyo, ayuda y compañía.

A la incansable y dispuesta Carmen, y al resto de enfermeros del equipo Yulema, Lorena y Pedro.

A mis antiguos compañeros del CS. República Argentina, a Lola y Manolo, por su comprensión y permisividad durante el trabajo de campo y a todo el personal de enfermería, por su altruismo en ese trabajo “extra” de muchas tardes.

A Irene y Alicia, por su colaboración y su complicidad.

A Irene por continuar este proyecto, y superar las adversidades.

A mis amigos, por escucharme en tantas ocasiones hablar de este trabajo, siempre con el mismo entusiasmo, cuidarme a los niños (Nieves, Fabiola, Elvira), ayudarme con el ordenador, sugerirme ideas..etc

A los niños y sus padres, por su colaboración imprescindible, por los buenos momentos, por su candidez y por ser la alegría de la vida.

“La tisis ataca de preferencia a los hombres poco velludos de color de piel entre pálido y rojizo, como la de los garbanzos, ojos azules, escápulas prominentes y abundantes pituitas”

Tratado de las epidemias .Hipócrates

ÍNDICE

INDICE.....	VII
ABREVIATURAS.....	XVI
I. INTRODUCCIÓN.....	3
1 .-Historia de la Tuberculosis.....	3
2 .-Epidemiología.....	4
2.1. Situación del a tuberculosis en el mundo.....	4
2.1.1.- Distribución geográfica y tasas por países.....	4
2.2.- Tuberculosis en Europa.....	7
2.3.- Tuberculosis en España.....	9
2.3.1.- La lucha antituberculosa en el siglo XX.....	9
2.3.2.- Cambios en la España del siglo XXI y situación actual.....	12
2.4.- Tuberculosis en la Comunidad Valenciana.....	14
2.5.-Indicadores epidemiológicos de infección tuberculosa: Prevalencia, incidencia y Riesgo Anual de Infección.....	16
3 .- Tuberculosis en condiciones especiales.....	18
3.1.- Tuberculosis y SIDA.....	18
3.2.- Tuberculosis e inmigración.....	20
3.2.1.-Epidemiología de la tuberculosis en los países receptores de inmigrantes.....	20
3.2.2.- Impacto de la inmigración en la incidencia de tuberculosis en España y en la Comunidad Valenciana	20
3.2.3.-Peculiaridades de la tuberculosis en la población inmigrante.....	21
3.3.-Tuberculosis resistente	22

4	.-<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	24
	4.1.- Características microbiológicas.....	24
	4.2.- Etiopatogenia	24
	4.2.1.- Reservorio y mecanismo de transmisión	24
	4.2.2.- Factores de riesgo de infección y de enfermedad	25
5	.- Micobacterias no tuberculosas o ambientales	25
	5.1.- Características microbiológicas.....	25
	5.2.- Situación en España y Europa.....	26
	5.3.- Manifestaciones clínicas.....	27
	5.4.- Diagnóstico.....	27
	5.4.1.- Sensitinas “in vitro” frente a <i>M .avium</i>	28
6	.- Prueba de tuberculina	28
	6.1.- Técnica, lectura e interpretación.....	29
	6.2.- Efecto <i>booster</i> o empuje y conversión tuberculínica.....	31
	6.3.- Indicaciones	32
	6.4.- Falsos positivos y falsos negativos.....	33
7	.- Historia natural de la tuberculosis	35
	7.1.- Estadios básicos en la historia natural de la enfermedad en los niños.....	35
	7.2.- Definición de “caso” de tuberculosis.....	36
8	.- Tuberculosis infantil: la dificultad en el diagnóstico	37
	8.1.- Sospecha diagnóstica basada en la epidemiología.....	37
	8.2.- Manifestaciones clínicas.....	37
	8.3 - Limitaciones de la Prueba de Tuberculina.....	38
	8.4 - Pruebas de imagen.....	38

8.5 - Diagnóstico microbiológico.....	40
9 .- La vacunación antituberculosa.....	41
9.1.- Eficacia y protección antituberculosa	41
9.2.- Estrategias de vacunación a nivel internacional.....	42
9.3.- Vacunación en España.....	42
10 .- Inmunodiagnóstico basado en la liberación de Interferon-gamma...	43
10.1.- Fundamento y técnicas disponibles. QuantiFERON Gold, QuantiFERON Gold In Tube y T-SPOT.TB.....	43
10.2.- Papel de los IGRAs en el diagnóstico de la infección o enfermedad tuberculosa.....	47
10.3.- Ventajas de los IGRAs respecto a la prueba de tuberculina.....	48
10.4.- Recomendaciones de uso.....	49
11 .- Tratamiento de la tuberculosis en el niño.....	50
11.1.- Tratamiento de la exposición a tuberculosis.....	50
11.2.- Tratamiento de la infección tuberculosa latente.....	50
11.3.- Tratamiento de la enfermedad tuberculosa.....	52
12 .- Medidas de prevención de la TB	52
12.1.- Estudio convencional de contactos.....	53
12.2.- Consideraciones epidemiológicas en la tuberculosis infantil.....	54
II. -HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	55
III. - OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS.....	59

IV. - MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
1 .- Diseño del estudio.....	65
1.1.- Estudio observacional longitudinal de cohorte prospectiva.....	65
1.2.- Estudio observacional caso-control anidado en la cohorte	65
1.3.- Estudio observacional descriptivo de la determinación <i>in vitro</i> de respuesta a antígenos específicos de <i>M. tuberculosis</i> y de micobacterias ambientales.....	65
1.4.- Lugares de ejecución	65
2 .- Metodología de la primera fase del estudio (año 2007).....	66
2.1.- Documentación oficial e información previa.....	66
2.2.- Colegios seleccionados.....	66
2.3.- Sujetos del estudio: Criterios de inclusión y exclusión.....	67
2.4.- Cuestionario de autocumplimentación.....	67
2.5.- Prueba de tuberculina.....	68
2.5.1.- Preparación del material.....	68
2.5.2.- Realización en los colegios.....	68
2.5.3.- Lectura e interpretación.....	69
2.6.- Valoración clínico-radiológica de los niños con prueba de tuberculina ≥ 5 mm y tratamiento pautado.....	70
2.7.- Estudio de contactos.....	72
2.8.- Análisis estadístico.....	72
2.8.1.- Cálculo del tamaño muestral	72
2.8.2.- Soporte informático.....	73
2.8.3.- Análisis descriptivo.....	73
2.8.4.- Asociación entre variables.....	74
2.9.- Cálculo de los indicadores epidemiológicos.....	74

2.9.1.- Prevalencia de infección tuberculosa.....	74
2.9.2.- Prevalencia de enfermedad tuberculosa.....	74
2.9.3.- RAI método indirecto.....	75
3 .- Metodología de la segunda fase de estudio (año 2008).....	75
3.1.- Documentación oficial e información previa.....	75
3.2.- Sujetos del estudio. Criterios de inclusión/exclusión.....	75
3.3.- Instrumentalización.....	76
3.4.- Cálculo de los indicadores epidemiológicos.....	76
3.4.1.- Incidencia acumulada de infección tuberculosa.....	76
3.4.2.- Incidencia de enfermedad tuberculosa.....	77
3.4.3.- RAI método directo.....	77
4 .- Estudio caso-control anidado en la cohorte.....	77
4.1.- Realización del QFT-G-IT.	77
4.1.1.- Niños incluidos	77
4.1.2.- Extracción y procesamiento de las muestras.....	77
4.1.3.- Interpretación de los resultados.....	79
4.2.- Cálculo de los indicadores epidemiológicos.....	79
4.2.1.- Prevalencia de infección tuberculosa según el QFT-G-IT....	79
4.2.2.- Prevalencia de infección tuberculosa según el QFT-G-IT y las lesiones radiológicas.....	79
4.2.3.- RAI indirecto en función del QFN-G-IT.....	80
4.2.4.- Índice kappa.....	80
5 .- Estudio observacional descriptivo sobre la determinación <i>in vitro</i> de la respuesta a antígenos específicos de <i>M. tuberculosis</i> mediante el T-SPOT.TB y de <i>M.avium</i> mediante la técnica ELISPOT.....	

5.1.- Niños incluidos en el estudio del T-SPOT.TB y sensitinas de <i>M. avium</i>	81
5.2.- Recogida y procesamiento de las muestras.....	81
5.3.- Interpretación de los resultados.....	82
6 .- Aspectos éticos y financiación.....	84
V. -RESULTADOS	87
1 .- Primera fase del estudio (Año 2007).....	89
1.1.- Sujetos del estudio.....	89
1.2.- Características de los niños incluidos en el estudio.....	90
1.2.1.- Género, edad y origen.....	90
1.2.2.- Estado vacunal.....	92
1.2.3.- Asistencia a guardería.....	93
1.3.- Características de los padres.....	93
1.3.1. Edad y origen.....	93
1.3.2. Situación laboral.....	94
1.3.3. Nivel de estudios	95
1.4.- Convivientes en el hogar.....	96
1.5.- Antecedentes de exposición de los niños a la tuberculosis.....	97
1.6.- Interpretación de la Prueba de Tuberculina.....	97
1.7.- Valoración neumológica y tratamiento de los niños con PT \geq 5mm	97
1.8.- Estudio de Contactos.....	98
1.9.- Indicadores epidemiológicos:.....	99
1.9.1.- Prevalencia de infección tuberculosa en los niños de 6 años.....	99
1.9.2.- Prevalencia de enfermedad tuberculosa en los niños de 6	

años.....	99
1.9.3.- RAI indirecto a los 6 años.....	99
1.10.- Asociación entre las variables sociodemográficas recogidas.....	100
2 .- Segunda fase del estudio (Año 2008).....	105
2.1.- Sujetos del estudio.....	105
2.1.1.- Tasa de participación	105
2.2.- Características de la población seleccionada	106
2.3.- Interpretación de la Prueba de Tuberculina.....	106
2.4.- Valoración neumológica y tratamiento de los niños con PT \geq 5mm	107
2.5.- Estudio de Contactos.....	107
2.6.- Indicadores epidemiológicos:.....	108
2.6.1.- Prevalencia de infección tuberculosa en niños de 7 años..	108
2.6.2.- Prevalencia de enfermedad tuberculosa en niños de 7 años.....	109
2.6.3.- RAI indirecto a los 7 años	109
3 .- Cohorte común de ambas fases del estudio (Años 2007-2008).....	109
3.1.- Tasa de participación.....	109
3.2.- Asociación entre las variables sociodemográficas recogidas	111
3.3.- Indicadores epidemiológicos.....	115
3.3. 1.- Incidencia acumulada de infección tuberculosa	115
3.3.2.- Incidencia de enfermedad tuberculosa	115
3.3.3.- RAI indirecto en la cohorte.....	115
3.3.4.- RAI directo	115
4 .- Estudio caso-control anidado en la cohorte.....	117
4.1. - Test del QuantiFERON-TB Gold In Tube	117

4.1.1.- Número de participantes.	117
4.1.2.- QuantiFERON-TB Gold In Tube, diagnóstico clínico y estado vacunal.....	117
4.1.3- QuantiFERON-TB Gold In Tube y año del estudio.....	118
4.1.4.- Indicadores epidemiológicos según QuantiFERON-TB Gold In Tube.....	118
4.1.4.1.- Prevalencia a los 7 años.....	118
4.1.4.2. -RAI indirecto.....	119
4.1.5.- Concordancia entre la Prueba de Tuberculina y QuantiFERON-TB Gold In Tube. Índice kappa.....	119
4.1.6.- Asociación entre resultado del QuantiFERON-TB Gold In Tube y las variables analizadas.....	121
5 .- Determinación <i>in vitro</i> de la respuesta a antígenos específicos de <i>M. tuberculosis</i> mediante el T-SPOT.TB y de MNT.....	121
5.1.- Número de participantes.	121
5.2.- Resultados del test T-SPOT.TB	121
5.3.- Resultados del test de las sensitinas de <i>M. avium</i>	121
VI. DISCUSIÓN.....	125
1 .- Punto de corte de la prueba de tuberculina.....	127
2 .- Prevalencia de infección tuberculosa: global en no vacunados y en vacunados.....	128

3	.- Incremento de la prevalencia del año 2007 al 2008. Efecto <i>booster</i>	132
4	.- RAI indirecto y RAI directo o incidencia acumulada. Discordancia con el RAI indirecto.....	135
5	.- Prevalencia de enfermedad.....	137
6	.- Estudio de contactos.....	138
7	.- Análisis bivariante.....	139
8	.- Aplicabilidad del Quanti-FERON TB Gold In Tube en el diagnóstico de infección tuberculosa y de enfermedad.....	141
9	. Aplicabilidad del Quanti-FERON TB Gold In Tube en el cálculo de los indicadores epidemiológicos	147
10	.- Utilidad de las sensitinas de MNT en los niños con PT positiva y Quanti-FERON TB Gold In Tube negativo.....	148
VII.	CONCLUSIONES	151
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	155
IX.	ANEXOS	195
	Anexo 1.- Relación de colegios seleccionados.....	199
	Anexo 2.- Carta a los coordinadores de los Centros de Salud de Valencia.....	201
	Anexo 3.- Cartas a los Directores de los Colegios.....	205
	Anexo 4.- Carta de información a los padres. Primer año 2007.....	209
	Anexo 5.- Cuestionario de autocumplimentación y consentimiento	

informado.....	213
Anexo 6.- Anmmesis y exploración de los niños con PT ≥ 5mm.....	217
Anexo 7.- Resultado negativo en la prueba de tuberculina.....	218
Anexo 8.- Resultado positivo en la prueba de tuberculina.....	219
Anexo 9.- Carta para la realización del Estudio de contactos en Atención Primaria.....	221
Anexo 10.- Carta de información a los padres. Segundo año 2008.....	223
Anexo 11.- Filiación y consentimiento informado. Segundo año 2008...	227
Anexo 12.- Carta de información a los padres colegio donde se realizó el QFT-G-IT	229
Anexo 13. Filiación y consentimiento informado donde se realizó el QFT-G-IT.....	233

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AAE	Asociación Antituberculosa Española
AAP:	American Academy of Pediatrics
ATS:	American Thoracic Society
BAAR:	Bacilos ácido alcohol resistentes
BCG:	Bacilo de Calmette-Guerin
CC.AA:	Comunidades Autónomas
CDC:	Centers for Disease Control
CFP 10:	Culture Filtrate Protein 10
CSRAV:	Centro de Salud República Argentina de Valencia
CSPV:	Centro de Salud Pública de Valencia
CV:	Comunidad Valenciana
EC:	Estudio de contactos
ECDC	European Center of Disease Prevention and Control
EDO:	Enfermedad de Declaración Obligatoria
EIA:	Enzimoimmunoanálisis
ELISPOT:	Enzimoimmunospot
EMB:	Etambutol
ERS:	European Respiratory Society
ESAT6:	Early Secretory Antigen Target-6
FDA:	Food and Drug Administration

hab:	Habitantes
IC:	Intervalo de confianza
IFN:	Interferón
IGRA:	IFN- γ release assays
INE:	Instituto Nacional de Estadística
INH:	Isoniacida
ITL:	Infección Tuberculosa Latente
K:	Kappa
MA:	Micobacterias Ambientales
ml:	Mililitro
MNT:	Micobacterias No Tuberculosas
mm:	Milímetros
MSC:	Ministerio de Sanidad y Consumo
NICE:	National Institute for Clinical Excellence
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio (razón de ventajas)
PAS:	Ácido para-amino-salicílico
PCR:	Reacción en cadena de la Polimerasa
PHA:	Fitohemaglutinina
PMIT:	Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis
PPD:	Derivado Proteico Purificado
PT:	Prueba de tuberculina

QFT-G:	QuantiFERON Gold ,
QFT-G-IT:	QuantiFERON-TB Gold In Tube
QP:	Quimioprofilaxis
PZA:	Pirazinamida
RAI:	Riesgo Anual de Infección
RMP:	Rifampicina
Rx:	Radiografía
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
SIP:	Sistema de Información Poblacional
SM:	Estreptomicina
TB:	Tuberculosis
TCAR:	Tomografía Computerizada de Alta Resolución
TDO:	Tratamiento Directamente Observado
UICTER:	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enf.Respiratorias
UE:	Unión Europea
UI:	Unidades Internacionales
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP :	Valor predictivo positivo

I.- INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.- Historia de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad conocida desde la antigüedad y ha constituido una de las principales plagas de la humanidad. El caso más remoto conocido es un esqueleto de un hombre joven, que vivió unos 5000 años a.C, con lesiones de Pott dorsal, encontrado en una tumba de Heidelberg, en 1907¹.

La primera descripción escrita de la TB humana, se encuentra en el Rig Veda (2000-1500 a.C), donde aparece bajo el nombre de *Yaskma*². Fue descrita por Hipócrates (460-277 a.C) que la denominó *tisis*, que significa consunción.

En Europa, durante los siglos XV y XVI se convirtió en epidemia en las ciudades más empobrecidas, en donde una de cada cuatro muertes se atribuían a ella denominándola la *gran plaga blanca*, en referencia a la palidez de los enfermos y para distinguirla de la peste negra o bubónica. Los colonos europeos llevaron la enfermedad a América², llegando a ser en el siglo XIX, en los Estados Unidos, la primera causa de mortalidad.

En la actualidad y en el comienzo del siglo XXI, sigue siendo la enfermedad infecciosa más importante en todo el mundo, tanto por su mortalidad y morbilidad, como por el impacto económico que provoca³.

El microorganismo causal de la TB, *Mycobacterium tuberculosis*, fue aislado por Robert Koch en Alemania en 1882. Desde ese momento la extensión reconocida de la enfermedad la convirtió en un problema para las autoridades sanitarias, de forma que las medidas adoptadas para su control son, todavía hoy, un aspecto fundamental de la Sanidad Pública³.

2.- Epidemiología

2.1.- Situación de la tuberculosis en el mundo.

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* y que, cada año, alrededor de 9 millones de personas desarrollan la enfermedad, de las cuales cerca de 2 millones fallecen⁴. De los 9 millones de casos anuales, aproximadamente un millón (11%) corresponde a niños menores de 15 años⁴. El 75% de los casos pediátricos se concentran en, tan sólo, 22 países en vías de desarrollo que, en conjunto, suponen el 80 % de la incidencia total de TB a nivel mundial. Estos países se denominan *high-burden countries* y desde el año 2000, reciben una especial atención por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En los países desarrollados, el porcentaje de casos que afectan a niños oscila entre el 3% y más del 25%⁴.

La situación mundial de la TB es un fiel reflejo del profundo desequilibrio económico y social que existe entre los países pobres y ricos, ya que el 90% de los casos se desarrollan en países subdesarrollados. Por este motivo, en 1993 la OMS declaró el estado de emergencia internacional frente a la TB, estableciendo nuevas estrategias para conseguir el control global de la enfermedad, centradas en el tratamiento y en la detección de los casos. En esta línea, en el año 2006 se pone en marcha la *Stop TB Strategy*, en donde se establecen medidas para reducir la incidencia y la prevalencia de la TB, con unos niveles concretos de aplicación hasta el 2015. Entre los propósitos de esta estrategia figura la generalización de la aplicación de la terapia directamente observada (TDO) de calidad, que tiene como objetivo alcanzar unos porcentajes de cumplimiento terapéutico superiores al 85%, en la TB pulmonar con baciloscopia positiva. En países desarrollados como el nuestro, se estima que el cumplimiento debe situarse por encima del 95%, aunque el alcance global de la TDO es sólo del 20%.⁵

2.1.1. - Distribución geográfica y tasas por países

La OMS, ha establecido las siguientes regiones geográficas:⁵

- AFR WHO: African Region (África)

- AMR WHO: Region of the Americas (América)
- EMR WHO: Eastern Mediterranean Region (Magreb y Oriente Próximo)
- EUR WHO: European Region (Europa)
- SEAR WHO: South-East Asia Region (Sudeste Asiático)
- WPR WHO: Western Pacific Region (Pacífico Occidental)

En ellas, así como en los *high burden countries* los casos estimados de mortalidad, prevalencia e incidencia quedan reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Casos estimados de mortalidad, prevalencia, e incidencia en las distintas regiones de la OMS, en 2008⁵.

	CASOS NOTIFICADOS 2008	MORTALITY*			PREVALENCE			INCIDENCE	
		POBLACIÓN	MEDIA	BAJA	ALTA	MEDIA	BAJA	ALTA	MEDIA
Paises de alta prevalencia	4 246 251 879	1 065 865	878 777	1 515 671	8 890 291	7 611 821	11 596 165	7 541 660	7 076 649
AFR	804 865 016	385 055	323 496	554 236	3 809 650	3 429 910	4 473 415	2 828 485	2 685 695
AMR	919 896 357	29 135	24 186	41 611	221 354	181 300	345 426	281 682	264 584
EMR	584 354 906	115 137	78 633	195 852	929 166	702 873	1 342 886	674 585	601 842
EUR	889 169 869	55 688	44 905	76 173	322 310	250 661	539 714	425 038	398 508
SEAR	1 760 485 706	477 701	321 234	804 372	3 805 588	2 745 818	5 884 647	3 213 236	2 841 409
WPR	1 788 176 627	261 770	170 216	466 350	2 007 681	1 336 179	3 623 886	1 946 012	1 706 148
Global	6 746 948 481	1 324 487	1 090 085	1 667 321	11 095 750	9 607 465	13 307 187	9 369 038	8 877 248

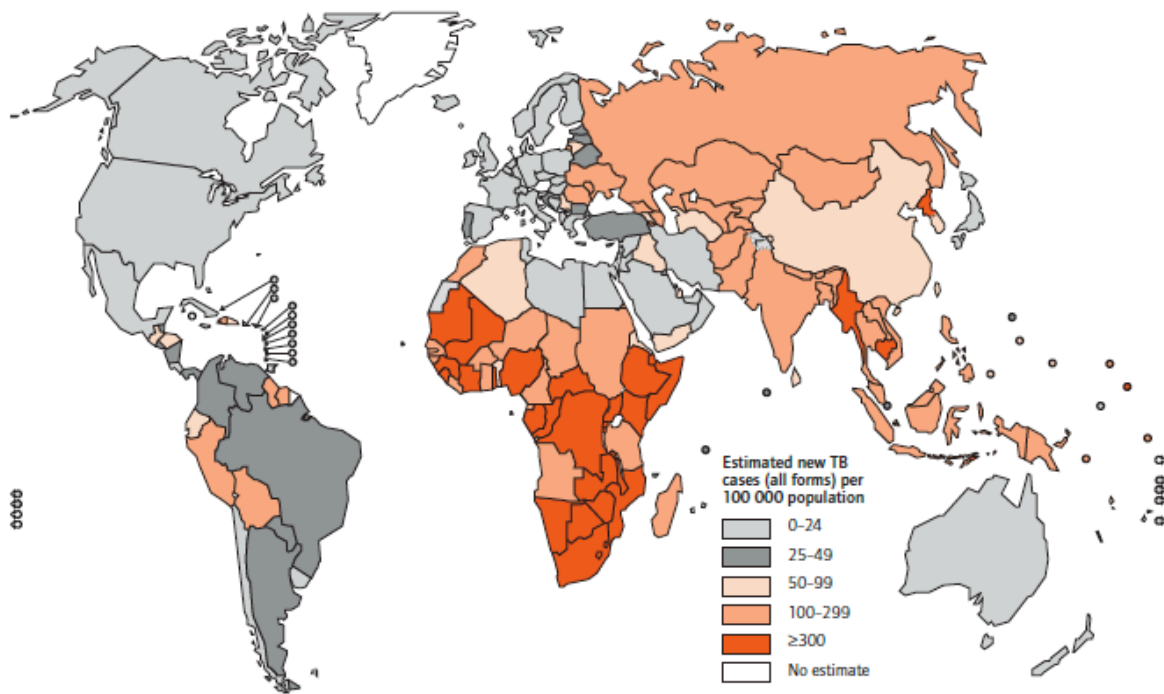
Como en los países en vías de desarrollo gran parte de la población vive en condiciones de extrema pobreza, no es extraño que la TB se concentre principalmente en ellos, donde sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes.

En la figura 1, se recoge la incidencia estimada y su distribución por países. Por debajo de 25 casos por 100.000 habitantes (hab.), sólo se encuentra América del Norte, Europa Occidental, Australia, Japón, y algunos países de Sudamérica, el Magreb y Oriente Próximo; mientras que superan los 300 casos por 100.000 hab. países de África y del Sur de Asia.

Al mismo tiempo, en algunos países la TB se considera una enfermedad emergente, atribuyendo este hecho a diferentes factores como el incremento

demográfico, su asociación a nuevas enfermedades como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los deficientes programas de control y los desplazamientos de la población⁶. Todo esto, junto a la resistencia a los fármacos y a la diseminación de la enfermedad a partir de pacientes con infección latente, constituyen las causas más importantes de la pandémica situación epidemiológica actual.

,Figura 1. Mapa de la incidencia estimada de la tuberculosis en el mundo en 2008.OMS Global Tuberculosis Control Report 2009⁵



Se consideran países de incidencia baja de TB aquellos cuya tasa anual de casos notificados es menor de 10 casos por 100.000 hab., aunque a efectos prácticos, en el informe sobre el control de la TB en Europa, también se incluyen los que tienen una tasa anual < 20 casos por 100.000 hab.⁷ y una cifra de Riesgo Anual de Infección (RAI) < 0.2%.

Los países de incidencia media serían aquellos cuya tasa anual se sitúa entre 20-99 casos por 100.000 hab. y la cifra de RAI entre 0,2-1%, y serían de incidencia alta, los que presenta tasas de incidencia superiores a 100 casos por 100.000 hab. y una cifra de RAI >1%⁷⁻⁸.

2.2.- Tuberculosis en Europa.

Según la OMS, en 2008, en los 52 países que constituyen la Región de Europa, la incidencia estimada de TB era de 425.308 casos, lo que constituye el 5% de la incidencia total mundial⁵. Europa, a su vez, queda dividida por la OMS, en tres zonas claramente diferenciadas: Europa occidental, Europa-central y Europa oriental, cuyas tasas de incidencia en 1999, eran respectivamente de 13, 44 y 86 casos/100.000 hab.⁹

Europa occidental forma parte de la subregión *High-income countries*, que engloba a los países con las menores tasas de incidencia de todo el mundo y en donde, en su mayoría, la enfermedad se ha convertido en un padecimiento de personas mayores. En esta subregión, al igual que ocurre en Europa central, la prevalencia de resistencias a fármacos anti-tuberculosos de primera línea es escasa lo que, junto a la tendencia favorable de la incidencia, refleja en general, un buen funcionamiento de los programas de control¹⁰.

En Europa oriental, la mala situación socioeconómica y el deterioro de los programas de control, tuvieron como consecuencia, entre 1995 y 1999, un aumento del 50% en la incidencia de TB, siendo de especial importancia los altos niveles de fármaco-resistencia registrados^{5,10}.

Dado que la Unión Europea (UE), la constituyen los países que forman parte de las 3 subregiones previamente expuestas, la incidencia de TB/país es muy heterogénea, tal como puede observarse en la tabla 2, donde se muestra la tendencia desde el año 2003 al 2007¹¹. Las menores tasas de incidencia, inferiores a 6 por 100.000 hab., se registran en Chipre, Finlandia, Grecia y Holanda. Las mayores cifras se recogen en Rumania (118 casos por 100.000 hab.), Lituania (71.3 por 100.000 hab.) y Letonia (55.1 por 100.000 hab.). Desde el 1 de Enero de 2008, el *European Center for Disease Prevention and Control*

(ECDC) y la oficina regional de la OMS en Europa (WHO/Europe), coordinan conjuntamente, las actividades de la lucha antituberculosa en Europa¹¹⁻¹².

Por lo que se refiere a los casos pediátricos, representan el 4% del total de los notificados (incluyendo tanto los nacidos en Europa como los inmigrantes), y han permanecido estables a lo largo de la última década¹¹.

Tabla 2. Incidencia de tuberculosis en los países de la UE del año 2003 al 2007¹¹

PAÍS	2003		2004		2005		2006		2007		% cambio de tasa medio anual
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	
Austria	980	12.1	1,061	13.0	999	12.1	873	10.5	874	10.5	-3.1%
Bélgica	1,117	10.8	1,198	11.5	1,107	10.6	1,127	10.7	1,028	9.7	-2.4%
Bulgaria	3,263	41.7	3,232	41.5	3,302	42.7	3,232	42.0	3,052	39.8	-1.1%
Chipre	35	4.8	30	4.1	37	4.9	37	4.8	42	5.3	3.4%
República Checa	1,162	11.4	1,057	10.3	1,007	9.8	973	9.5	871	8.4	-7.2%
Dinamarca	393	7.3	385	7.1	422	7.8	377	6.9	391	7.2	-0.2%
Estonia	623	46.0	594	44.0	519	38.6	455	33.9	487	36.3	-5.4%
Finlandia	412	7.9	331	6.3	361	6.9	299	5.7	313	5.9	-6.1%
Francia	6,098	9.8	5,514	8.8	5,374	8.6	5,336	8.4	5,588	8.8	-2.6%
Alemania	7,166	8.7	6,542	7.9	6,020	7.3	5,402	6.6	5,020	6.1	-8.4%
Grecia	620	5.6	774	7.0	769	6.9	681	6.1	659	5.9	2.0%
Hungría	2,582	25.5	2,340	23.2	1,964	19.5	1,894	18.8	1,752	17.4	-9.0%
Irlanda	407	10.2	432	10.6	450	10.8	458	10.7	478	10.9	1.8%
Italia	4,518	7.8	4,220	7.3	4,137	7.1	4,387	7.4	4,527	7.6	-0.6%
Letonia	1,726	74.2	1,610	69.6	1,443	62.7	1,328	58.0	1,255	55.1	-7.1%
Lituania	2,821	81.7	2,514	73.2	2,574	75.4	2,559	75.4	2,408	71.3	-3.2%
Luxemburgo	54	12.0	31	6.8	37	8.0	33	7.0	39	8.1	-5.3%
Malta	7	1.8	19	4.7	25	6.2	30	7.4	38	9.3	61.4%
Holanda	1,321	8.1	1,344	8.3	1,155	7.1	1,021	6.2	960	5.9	-7.7%
Polonia	10,124	26.5	9,493	24.9	9,280	24.3	8,593	22.5	8,616	22.6	-3.9%
Portugal	4,148	39.7	3,854	36.7	3,573	33.9	3,423	32.3	3,127	29.5	-7.2%
Rumanía	31,039	142.8	31,034	143.1	29,289	135.4	27,319	126.5	25,491	118.3	-4.5%
Eslovaquia	983	18.3	705	13.1	760	14.1	730	13.5	682	12.6	-7.8%
Eslovenia	293	14.7	263	13.2	278	13.9	215	10.7	218	10.8	-6.7%
España	7,467	17.8	7,766	18.2	7,820	18.0	8,029	18.2	7,767	17.3	-0.6%
Suecia	408	4.6	461	5.1	559	6.2	497	5.5	491	5.4	4.9%
Reino Unido	7,220	12.1	7,609	12.7	8,317	13.8	8,498	14.0	8,417	13.8	3.4%
Total	97 329	19.8	94 727	19.1	91 877	18.5	88,113	17.7	84,917	16.9	-3.8%

2. 3.- Tuberculosis en España

2.3.1.- La lucha antituberculosa en el siglo XX

El primer grupo organizado que intenta luchar contra la TB en España surge en Valencia, en 1900, impulsado por los Dres. Francisco Moliner y Vicente Peset. Se denomina *Liga Española contra la Tuberculosis y de Socorro a los Tísicos Pobres*, y su máximo empeño fue lograr que el gobierno promulgara la *Ley Protectora de los Tísicos Pobres*.¹³

En 1903 nace la *Asociación Antituberculosa Española*^{2, 14} (AAE) que, en 1904, por una Real Orden de 17/6/04, tras lograr englobar todas las Luchas Antituberculosas provinciales y locales, se orienta fundamentalmente a propiciar la higiene frente a la TB a través de campañas de propaganda, en las que trataba de instruir a la población sobre cómo evitar el contagio, hervir la leche, usar escupideras y no escupir en el suelo, o ventilar las habitaciones². En esta lucha de la AAE los instrumentos básicos de trabajo eran el Dispensario, para diagnosticar y dar consejo, y el Sanatorio, para desarrollar tareas de posible cura y aislamiento.

En 1924 el gobierno de Primo de Rivera crea el *Real Patronato de la Lucha Antituberculosa*², de iniciativa privada pero dotado de unos mínimos presupuestos destinados fundamentalmente a Dispensarios, Sanatorios y personal cualificado en fisiología.

En 1931 el primer gobierno republicano disuelve el *Real Patronato* de Primo de Ribera, y estataliza la lucha antituberculosa, que experimenta entonces un gran impulso llegando, en 1934, a contar con 66 dispensarios (lo que venía a suponer un centro por cada 357.000 hab.) y a conseguir que, de 133 muertes por TB por 100.000 hab. en 1930, se pasara a 101/100.000 hab., en 1935¹³.

En el año 1936, por Decreto-Ley de 20/12/36 se vuelve a la situación de 1931 creando un organismo autónomo, tutelado por el Estado el *Patronato Nacional*

Antituberculoso, con el objetivo utópico de hospitalizar a todos los tuberculosos, meta inalcanzable ya que su número se estimaba en 300.000 pacientes,

Superada la Guerra Civil, se entra en una primera etapa cargada de penuria, frustración y sufrimiento, que dió paso a una posterior, caracterizada por una progresiva industrialización, urbanización y mejora de la sanidad.¹⁵

Los primeros quimioantibióticos antituberculosos empleados fueron el ácido para-amino-salicílico (PAS) (1949), la estreptomycin (SM) y la isoniacida (INH), en 1952¹. Con ellos cambia radicalmente el panorama de la TB, como puede observarse en la tabla 3, reduciéndose drásticamente la letalidad de la enfermedad en los Sanatorios.

Tabla 3. Mortalidad proporcional por TB pulmonar en varias ciudades españolas y en España (1900-94)¹⁵

Años	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
1940									5,5
1960	3,82	2,44	2,14	5,83	3,4	2,42	0,9	2,71	2,6
1970	1,55	0,92	0,71	1,36	1,54	0,77	0,27	1,33	1,1
1980	0,57	0,45	0,23	0,73	0,25	0,31	0,16	0,52	0,5
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

Las medidas gubernamentales dirigidas a encauzar la lucha antituberculosa recibieron un nuevo impulso con la puesta en marcha, en 1965, del *Plan Nacional de Erradicación de la TB* que acabó abandonándose en 1973¹⁶.

La Ley General de Sanidad de 1986, crea las *Áreas de Salud*, lo que supone una mayor calidad de los registros de Vigilancia Epidemiológica.

A mediados de los años 80 se produce en España, junto al resto de los países desarrollados, un claro aumento en la incidencia, el resurgimiento de la tuberculosis¹⁶, como consecuencia de los movimientos migratorios, de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁷⁻¹⁸, del agrupamiento en los núcleos urbanos de personas con problemas sociales y de la insuficiencia de recursos destinados al control de la enfermedad. A mediados de los años noventa, la Vigilancia de la Tuberculosis, se regula por el Real Decreto 2210/1995 que crea la denominada *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*; incorpora a la meningitis tuberculosa como enfermedad de declaración obligatoria (EDO), acuerda una definición de caso para toda España¹⁹, establece la declaración individual de los casos con un conjunto mínimo de datos, siguiendo las recomendaciones publicadas por la OMS para los países de la UE²⁰, y elabora un protocolo de actuación para la prevención y control de la enfermedad¹¹. Posteriormente, para mejorar la vigilancia de la TB, a finales de 2002, se acuerda la inclusión de todas las formas de TB en la lista de enfermedades de notificación nominal.

En el año 1996 se pone en marcha el *Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT)*²¹, con la colaboración de la Unidad de Investigación en Tuberculosis del Instituto de Salud Carlos III de Madrid y de 13 Comunidades Autónomas (CCAA): Andalucía, Asturias, Galicia, Castilla la Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana (CV), Extremadura, Galicia, Murcia, La Rioja, País Vasco, Ceuta y Melilla, que supusieron en su conjunto casi un 67% de la población Española. La finalidad del proyecto fue, por una parte, conocer la incidencia y la práctica clínica de todas las formas de TB en las áreas participantes, y servir de base para el diseño y mejora de los planes de actuación, así como para la identificación de casos, profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

En ese momento la incidencia global estimada de todas las formas de TB era de 38.51 casos por 100.000 hab. y los casos bacilíferos de 13.86/100.000 hab¹⁸. Sin embargo, existía la sospecha de un cierto grado de sub-notificación de casos, y se desconocían algunos aspectos fundamentales como la incidencia de pacientes bacilíferos o el

porcentaje de coinfectados por el VIH; por ello, en el proyecto comentado, se incorporaron procedimientos de búsqueda activa de casos en diversos registros. Desde entonces, la incidencia de TB ha ido disminuyendo de forma progresiva hasta la actualidad²².

2.3.2.- Cambios en la España del siglo XXI y situación actual

En la actualidad, en España, las cifras de incidencia de TB, no son acordes a nuestro nivel de desarrollo, siendo el 2º país de Europa occidental, con las tasas de incidencia más altas, después de Portugal^{11, 23}. Además el patrón epidemiológico difiere del resto de Europa occidental en, al menos, dos aspectos: mayor afectación de las personas jóvenes y mayor impacto del VIH en este grupo de edad, sobre todo en los varones^{21, 24}. Por otro lado, la todavía modesta importancia de la inmigración en algunas zonas de España²⁵, se contrarresta por el gran incremento que este grupo poblacional está suponiendo en otras CC.AA, como por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, donde se pasó de una tasa en inmigrantes del 14.9/100.000 hab. en el año 2000, al 34.5/100.000 hab., en el 2004^{21, 26}, o en la CV donde se pasó de un 8% en el año 2000 a casi el 30% en el 2008²⁷.

Este aumento de la inmigración en la última década, está modificando sustancialmente las características de los enfermos de TB, por lo menos en algunas zonas de España, propiciando un patrón epidemiológico, ya conocido desde hace años en Europa Occidental, con porcentajes muy elevados de casos que afectan a pacientes de distintas procedencias .

Otros nuevos colectivos a tener en cuenta, aunque de menor peso que la inmigración, son los viajeros a países de renta baja, cooperantes y niños adoptados provenientes de países con una alta prevalencia de TB²⁸.

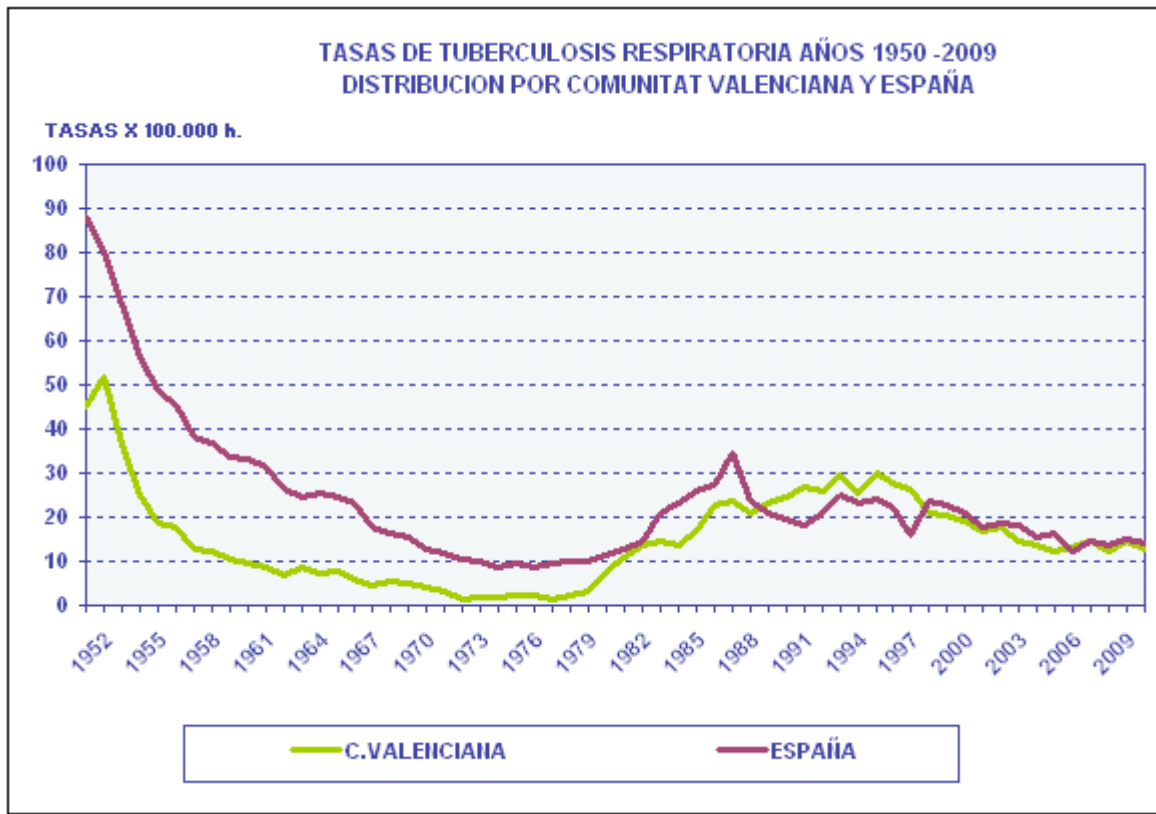
Según los últimos datos del Centro Nacional de Epidemiología, correspondientes a 2009, la TB se sitúa como la tercera EDO en incidencia, sólo superada por la gripe y la varicela.

En datos absolutos, por CC.AA, Cataluña encabeza la lista de casos detectados de tuberculosis (1.342), seguida de cerca por Andalucía (838), Madrid (770), Valencia (648) y Galicia (605). En cambio, en relación al número de habitantes, Ceuta con 28 enfermos y un ratio de 40.39 casos por 100.000 hab. y Melilla con 22 enfermos (32.67/100000 hab.), se sitúan en el primero y segundo lugar, y Galicia (22.31) y La Rioja (20.16), en el tercero y cuarto, respectivamente.

2.4.-Tuberculosis en la Comunidad Valenciana

La TB en la CV se comporta, en líneas generales, de forma similar al resto de España. En la figura 2, se comparan los datos de TB respiratoria en España y en la CV desde mediados del siglo XX hasta nuestros días.

Figura 2. Tasas de TB respiratoria en España y en la CV desde mediados del siglo XX.



La TB presenta una tendencia descendente, que se ha mantenido desde 1998 a pesar de un repunte de las tasas en 2006²⁹ y 2008²⁷. Desde el año 2002 y para la CV en su conjunto, las tasas de TB respiratoria se mantienen por debajo de 15 casos por 10⁵ hab. Las tasas por provincias, reflejan tendencias similares a las mostradas en el conjunto de la CV. siendo en Castellón y Valencia superiores a las de Alicante desde los años 80.

El resumen del número de casos y sus características, en 2007 y 2008, se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Resumen del número de casos en 2007 y 2008 en la CV y sus características^{27, 30}

	Año 2007	Año 2008
Casos totales declarados	661	773
Tasa total por 100.000 hab	14.1	16.1
Tasa en < 4 años por 100.000 hab. y en el grupo de 5 a 14 años	10.2% 2%	16.8% 6.3%
Tasa TB bacilífera	7.3%	7.6%
Media de edad	40.3 años	39.7 años
Proporción de Hombres	61.3%	62.9%
Prevalencia de coinfección VIH	13%	10.6%
Proporción de casos en inmigrantes con estancia < 5 años/proporción total extranjeros	22.7%/ 34.2%	21.9% 37.8%
Contacto previo con casos de TB	17.1%	16%
Baciloscopia positiva (todas las TB)	52.2%	47.1%
Cultivo positivo (todas las TB)	80.7%	77.7%
Confirmación microbiológica	83.6%	80.7%
Resistencia a IHN primaria	3.4%	5.9%
Tasa de multirresistencia	-	7%
Tiempo de demora en el diagnóstico (mediana en días)	11 días	

Por lo que respecta a la distribución por grupos de edad, la TB mantiene un perfil similar a lo largo de los años con las tasas más elevadas en los adultos jóvenes, sobre todo entre los hombres de 25 a 44 años, y las más bajas en el grupo de edad de 5 a 14 años.

Paralelamente al descenso en las tasas de TB en los últimos años, se está produciendo un aumento progresivo de los casos registrados en la población extranjera, pasando del 2.7% de todos los casos notificados en el año 1998, al 37.8 % en el año 2008, lo que equivale a una tasa de 39.9/100.000 hab., referida al total de la población inmigrante censada en la CV. Este aumento podría ser reflejo del incremento sustancial en el número de inmigrantes empadronados en la CV, que, entre el año 2000 y el 2008, se multiplicó por 5.42, pasando de 156.207 a 847.330³¹.

La estancia media en nuestro país del 58 % de los inmigrantes diagnosticados de TB en 2008, era menor a 5 años y los países que aportaron mayor número de casos, fueron Bolivia, Rumanía Ecuador, Marruecos y Pakistán

En el año 2006 se puso en funcionamiento la *Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA)*³². Este sistema de información recoge los datos generados en los laboratorios de microbiología de los hospitales valencianos integrados, y cuyo objetivo es detectar, en un tiempo oportuno, la circulación de los distintos agentes etiológicos, así como definir patrones de resistencia a los diferentes antimicrobianos.

Esta búsqueda activa, ha podido tener influencia en el aumento de la tasa de TB registrada en el año 2006 en la CV²⁹.

2.5.- Indicadores epidemiológicos en la infección tuberculosa: Prevalencia, Incidencia y Riesgo Anual de Infección

El método más accesible para identificar la infección tuberculosa en estudios de cribado es la prueba de tuberculina (PT), con la que podemos calcular la prevalencia y la incidencia.

La **prevalencia** de infección tuberculosa a una determinada edad, se valora por el número de individuos que presentan una reacción positiva en la PT, lo que indica que en el pasado o recientemente, han estado en contacto con una fuente de contagio^{28, 33}.

La **incidencia** de infección tuberculosa, mide el número de individuos que se infectan o reinfectan en el plazo de un año. Para calcularla es necesario repetir la PT a los mismos individuos en el intervalo de un año^{28, 33}. Con esta metodología obtenemos la incidencia acumulada.

En 1969, la *Unidad de Investigación para la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias* (UICTER) desarrolló un índice conocido como RAI³⁴⁻³⁶. El RAI es la probabilidad que tiene un individuo de infectarse o re-infectarse en el período de un año y se obtiene, matemáticamente, a partir de la prevalencia de infección³⁷. 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 comunidad³⁸. Este parámetro permite vigilar la tendencia de la infección, siendo difícil de obtener en comunidades donde la interpretación de la PT puede estar interferida por la vacunación con Bacilo de Calmette Guerin (BCG), o por infecciones con micobacterias no tuberculosas (MNT). Es deseable por tanto, que la población estudiada esté libre de individuos vacunados con BCG y evitar así, la confusión por el efecto empuje^{34, 39}.

En la mayoría de los países desarrollados el RAI es menor de 0.1%⁴⁰. Un descenso o elevación del RAI, puede considerarse como el indicador más precoz de disminución o aumento de la TB en una comunidad, permitiendo valorar el impacto de determinadas medidas de control⁴¹.

Para algunos autores, cuando existe un Registro Nominal de casos de TB, es preferible vigilar la tendencia de la endemia a través de otros indicadores, como la tasa de casos de TB, la de enfermos bacilíferos y la tasa de meningitis tuberculosa en menores de 5 años de edad²⁸. Sin embargo, tanto el *Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España*⁴², como expertos internacionales⁴³, 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.

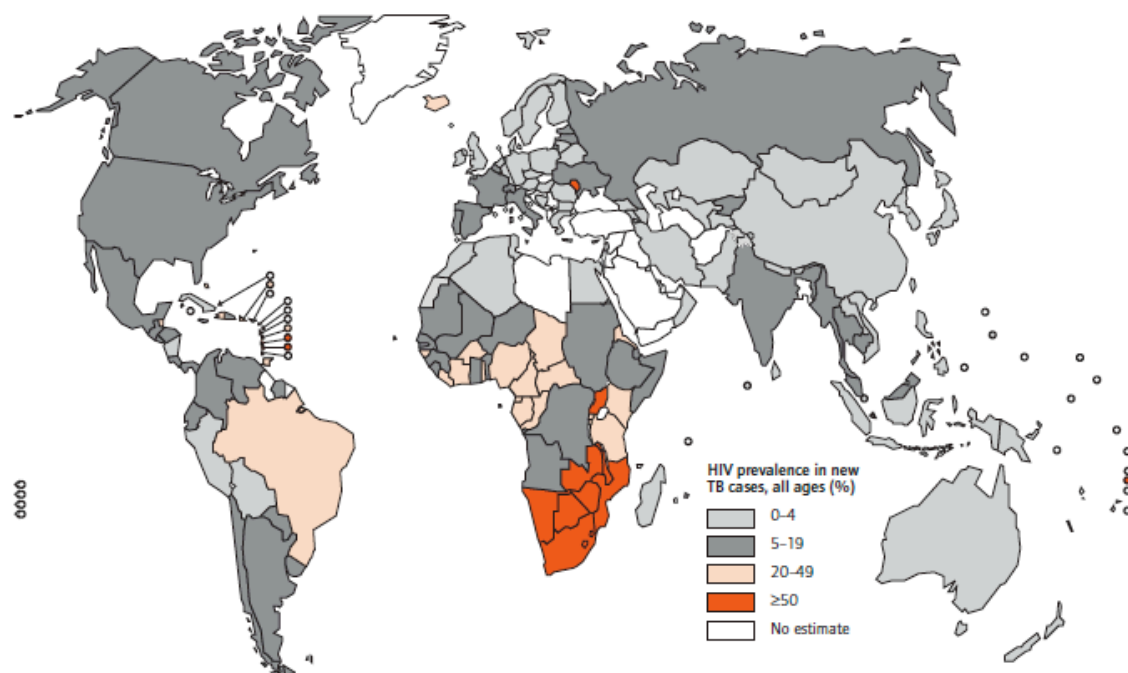
3.- Tuberculosis en condiciones especiales

3.1.- Tuberculosis y SIDA

La pandemia del VIH surgió como problema de salud en la década de los 80 interaccionando en gran medida con la TB. Por un lado la TB es la infección oportunista más frecuente en un paciente VIH y la principal enfermedad que define el estadio SIDA. A su vez, la infección VIH aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa entre los individuos infectados con *M. tuberculosis*⁴⁴.

En el momento actual según datos de la OMS de 2008⁵, de los 9,4 millones de casos incidentes estimados, 1.2-1.6 millones (lo que equivale al 13-16%) ocurrieron en pacientes VIH, de los cuales un 78% están ubicados en la Región de África y un 13% en la Región de sudeste Asiático. La prevalencia de nuevos casos de VIH por países, en 2008, se puede observar en la figura 3.

Figura 3. Prevalencia de nuevos casos de TB/VIH en el mundo, en 2008. OMS Global Tuberculosis Control Report 2009



En los países desarrollados la coinfección es poco frecuente, ya que la mayoría de los infectados con TB superan los 50 años, y la infección por VIH es mayor entre los adultos jóvenes. En cambio en en la CV donde la TB afecta en mayor medida a pacientes de menor edad, la coinfección, en el año 2008, aún suponía un 10.6%²⁷. Aún así, estas cifras son cláramente inferiores a las obtenidas en el estudio PMIT¹⁸, donde se evidenció un 17.7% de enfermos coinfectados, siendo la influencia del VIH tan importante en el grupo de edad de 25 a 44 años que, al eliminarlo del análisis, la curva específica por edad se desplazaba hacia los mayores de 74 años, tal y como ocurre en el resto de los países de Europa occidental¹⁸.

La epidemia del SIDA ha sido, probablemente, hasta hace muy poco tiempo, el principal factor de riesgo asociado a la evolución de la TB y su descenso ha ido paralelo con el de la TB a partir del año 1994. Así quedó reflejado en un estudio realizado en el área sur de Sevilla en la década de los 90⁴⁵, donde se observó un claro declive en los casos de TB-SIDA a partir del año 1995, del tal forma que en año 1999 suponían menos de la

mitad, con una tasa de 4.13/100.000 hab. El amplio acceso al tratamiento antirretroviral de alta actividad, incluso para grupos marginales como reclusos y adictos a drogas, ha determinado claramente este declive, de manera que la tendencia de la TB actual parece ser independiente de la infección por el VIH⁴⁶.

3.2.- Tuberculosis e inmigración

3.2.1.- Epidemiología de la tuberculosis en los países receptores de inmigrantes

Los movimientos migratorios han modificado la epidemiología de la TB, puesto que junto a los individuos que migran se traslada también el bacilo tuberculoso. Países como Inglaterra, Canadá, Holanda y EE.UU. han observado que la proporción de inmigrantes en una determinada área, explicaría el número de sus casos de TB, independientemente del riesgo que suponen la deprivación social y la edad⁴⁷⁻⁴⁹.

En los países industrializados se observa, durante los últimos años, que mientras los casos de TB en la población autóctona siguen una curva descendente, los que se presentan en la población inmigrante aumentan o se mantienen constantes, con lo que se produce un enlentecimiento en la curva descendente de incidencia, cuando no un aumento⁵⁰⁻⁵¹. Por este motivo, intentar conseguir el control en la población inmigrante se ha convertido en una prioridad para los países desarrollados, aunque sorprende la disparidad que existe en las recomendaciones que propugnan los diversos países⁵²⁻⁵⁵.

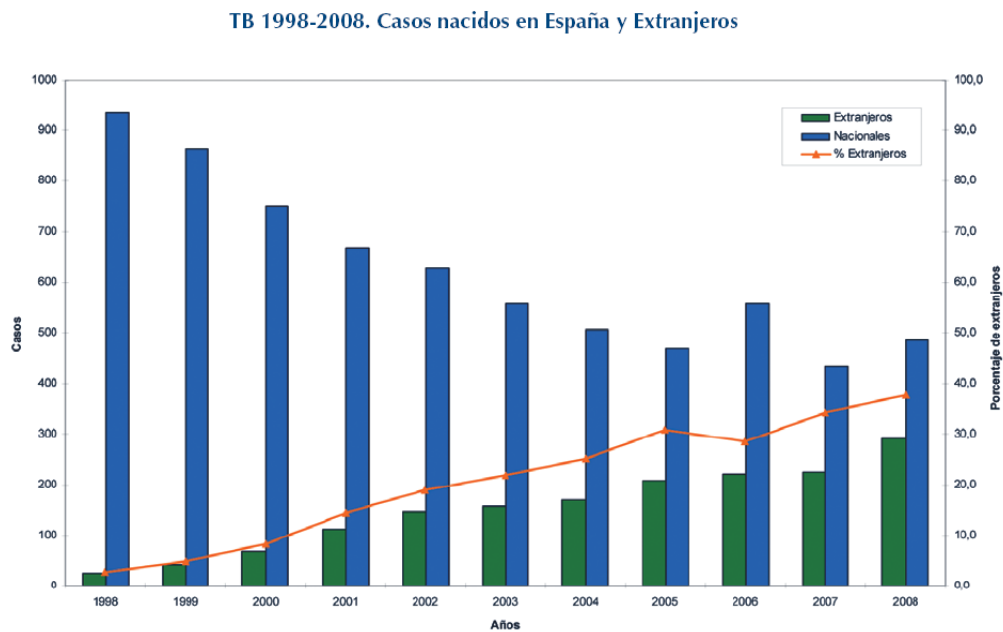
3.2.2.- Impacto de la inmigración en la incidencia de la tuberculosis en España y en la Comunidad Valenciana

En España, según cifras aportadas en 2007 por el Instituto Nacional de Estadística (INE)³¹, el número de residentes extranjeros era de aproximadamente 4.526.522, lo que supone el 10% de la población española. La inmigración progresiva a nuestro país procede de países pobres, en los que las tasas de TB son muy superiores a las registradas en nuestro entorno. Factores como la mala alimentación, el hacinamiento en la vivienda, la precaria situación socioeconómica y muchas horas de trabajo, a veces con gran esfuerzo

físico, podrían favorecer la reactivación de la enfermedad adquirida la mayoría de las veces en el país de origen⁵⁶.

La inmigración en España, por distintas causas⁵⁷ no adquiere importancia hasta el año 2000, por lo que sus efectos no empiezan a observarse hasta muy recientemente⁵⁸. Ordobás et al²⁶ en un estudio epidemiológico sobre TB, llevado a cabo en la Comunidad de Madrid entre los años 1996 y 2004, observaron que la proporción de casos en personas nacidas fuera de España pasó del 5.2% al 35.1%, con tasas en general superiores a 50 casos por 100.000 hab., mientras que la incidencia en la población nacida en España siguió una tendencia decreciente⁵⁹. Lo mismo ha sucedido en la CV²⁷, como vemos en la figura 4.

Figura 4. Evolución de las tasas de TB en los nacidos en España y extranjeros en la CV²⁷



Aún así, la importancia en nuestro país de este fenómeno, depende de las regiones geográficas, encontrando grandes diferencias dentro de una misma comunidad, provincia o incluso ciudad, habitualmente relacionadas con el origen y número de inmigrantes de cada región. En el año 2004 el porcentaje de TB en inmigrantes fue de 28.8% en Cataluña, de 25.2% en la CV y de sólo 4.5% en Galicia, lo que refleja esta disparidad⁶⁰.

En cuanto a la TB infantil, la proporción de casos en inmigrantes recientes (menos de 5 años de estancia en España) a esta edad fue del 21.7% en 2008²⁷.

3.2.3.- Peculiaridades de la tuberculosis en los inmigrantes

Con los actuales flujos migratorios, la TB cruza fronteras hacia los países desarrollados, fenómeno que empieza a ser conocido como TB importada^{7, 61}. El momento de llegada de los emigrantes⁶², no parece influir en el número de nuevos casos aportados, ya que acaban presentando la enfermedad preferentemente en los primeros 5 años de su llegada, lo que se constata en múltiples publicaciones tanto nacionales⁶³⁻⁶⁶, como internacionales⁶⁷⁻⁶⁹. El diagnóstico se produce con mayor frecuencia en torno a los 2-3 años, en probable relación con las condiciones de debilitamiento a las que se somete, en muchos casos, esta población en el país receptor⁵⁸. Aún así, no hay que descartar la posible aparición posterior de casos, ya que en este grupo la tasa de infección se mantiene elevada en relación con la población autóctona, durante más de 10 años⁷⁰⁻⁷¹.

Por otro lado hay que tener en cuenta tanto la incidencia de TB en el país de origen del inmigrante, que condiciona la probabilidad de haber sido infectado⁶, como su edad, ya que dicha probabilidad es acumulativa en el transcurso del tiempo⁴⁸.

De cualquier forma, hay una constante discrepancia sobre cómo intervenir para controlar la TB en este colectivo, llegando a la conclusión de que la detección temprana de casos y la identificación de los factores de riesgo asociados, serían los determinantes de la necesidad de quimioprofilaxis (QP).

3.3.-Tuberculosis resistente

El desarrollo de resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos representa un serio problema para el control global de la enfermedad.

Se denomina **resistencia primaria o inicial** a aquella que presentan las cepas aisladas de pacientes que nunca recibieron tratamiento antituberculoso, y que obedece al contagio con cepas resistentes. La **resistencia adquirida o secundaria**, sería la consecutiva

a un tratamiento antituberculoso incorrecto. En este caso, la resistencia se desarrolla en el curso de tratamientos inadecuados, ya sea por una mala adherencia, errores en el tratamiento o incluso por malabsorción intestinal. También influyen factores derivados de la pobreza en países de baja renta, como la falta de acceso al tratamiento o el mal estado de los fármacos. Desde el punto de vista clínico, la resistencia se sospecha en todo caso de fracaso del tratamiento inicial, o de recaída tras completar el mismo (WHO/UICTER, 2008).

Se denomina ***Tuberculosis Multirresistente*** (TB-MDR, por sus siglas en inglés), a la que es resistente a INH y rifampicina (RMP), se acompañe, o no, de resistencia a otro u otros fármacos y ***Tuberculosis con Resistencia Extendida*** (TB-XDR, por sus siglas en inglés) a la TB que presenta resistencias a INH y RMP, a una quinolona y a una droga inyectable de los fármacos de segunda línea.

La TB resistente puede darse tanto en pacientes nuevos como previamente tratados. En los pacientes que no han recibido tratamiento previo la resistencia es adquirida directamente por contagio a partir de otros enfermos portadores de la misma.

No hay que olvidar, el impacto que sobre las resistencias frente a *M. tuberculosis* puede suponer la TB en población inmigrante. Así, en algunos estudios realizados en Europa⁷²⁻⁷³, la mayoría de las multirresistencias se presentaban en los inmigrantes. Los procedentes de países con altas tasa de multiresistencia, traen consigo los microorganismos resistentes, lo que contribuye a aumentar la incidencia de estos casos en el país de acogida.

La transmisión de la TB entre población inmigrante y autóctona no es un problema menor, sea cual sea su direccionalidad. En un estudio publicado recientemente, realizado en la Comunidad de Madrid, se ha evidenciado que un 18,4% de los casos de TB están producidos por cepas comunes a ambas poblaciones⁷⁴. Esta bidireccionalidad también se ha demostrado mediante epidemiología molecular⁷⁵⁻⁷⁶.

4.- *Mycobacterium tuberculosis*

4.1.- Características microbiológicas.

Las micobacterias son bacilos no esporulados, inmóviles, Gram positivos, aerobios estrictos. Comparadas con otras bacterias tienen un contenido lipídico excepcionalmente más alto, lo que les confiere muchas de sus propiedades, como la resistencia a la desecación, alcohol, álcalis, algunos desinfectantes y ácidos⁷⁷. Su crecimiento es lento, debido al prolongado tiempo de duplicación (12 a 18 horas para *M. tuberculosis*). Según las especies varía entre 3 a 8 semanas⁷⁸. Es el agente causal de la TB humana y puede diferenciarse de otras micobacterias por la morfología de las colonias y la prueba de niacina. La tinción de Ziehl-Neelsen es la más eficaz para ponerlo de manifiesto³.

La secuencia genómica completa ha sido determinada recientemente.

El término *M. tuberculosis complex* incluye a *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* (subtipos I y II), *M. bovis bacilo de Calmette-Guérin (BCG)* y *M. microti*⁷⁹. De ellos, el último, aunque es una especie bien establecida, no es patógeno para los seres humanos.

4.2.- Etiopatogenia

4.2.1.- Reservorio, y mecanismo de transmisión

El principal reservorio del bacilo tuberculoso es el ser humano. La infección a partir del ganado vacuno, que es en la actualidad el único reservorio animal, ha desaparecido en gran parte del mundo, tras las medidas de esterilización de la leche y el control de la enfermedad en dichos animales⁷⁷.

El bacilo se trasmite a través de las gotitas de Pflüger eliminadas por un enfermo tuberculoso bacilífero³. Los pacientes con TB cavitada apenas liberan microorganismos con la respiración tranquila; la mayoría se expulsan al hablar, toser o estornudar. Las grandes partículas producidas por la tos caen al suelo a los pocos segundos; en cambio, las partículas menores se evaporan casi instantáneamente formando los núcleos gúticulares

que contienen los bacilos que, al ser tan ligeros, no se depositan en las superficies y permanecen suspendidos en el aire hasta que son eliminados por la ventilación⁸⁰.

Si las partículas mayores son inhaladas quedan atrapadas en la vía aérea alta y no llegan a los alveolos, por lo que tienen poca importancia en la diseminación de la TB. Sin embargo, los núcleos gúticulares de Wells son suficientemente pequeños para atravesar las vías respiratorias altas y los bronquios, y llegar a los alveolos.

4.2.2.- Factores de riesgo de infección y de enfermedad

El grado de contagiosidad de los pacientes es muy variable. Depende de la extensión de la enfermedad (por el número de bacilos disponibles para la transmisión), de la capacidad del paciente para generar gotitas de aerosol, de la duración e intensidad de la exposición^{37, 81}, del estado inmunitario del sujeto receptor y de la edad⁸²⁻⁸⁵. En los países en vías de desarrollo, el 80% de las infecciones se produce antes de los 15 años.

Es importante el tiempo de exposición, su duración; el nivel de hacinamiento familiar, del centro de estudio o trabajo; las costumbres familiares respecto a compartir habitación y crianza, incluso las condiciones climáticas ya que, en las zonas frías, las personas tienden a congregarse en espacios cerrados.

En la infancia, los factores de riesgo para la progresión de infección a enfermedad son^{82, 86} la edad (siendo el primer año de vida el de mayor riesgo), coinfección con el VIH, terapia inmunosupresora, malnutrición, enfermedades crónicas como diabetes, insuficiencia renal o respiratoria, y la presencia de lesiones antiguas no tratadas en la radiografía (Rx.) de tórax⁸⁷.

5.-Micobacterias no tuberculosas o ambientales.

5.1.- Características microbiológicas

Las MNT, son bacilos Gram positivos, ácido alcohol resistentes, aerobios, con un comportamiento variable en lo que se refiere a su velocidad de crecimiento,

requerimientos nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática, sensibilidad a la temperatura y resistencia a los fármacos antituberculosos⁸⁸. Hasta el momento, se conocen 142 especies y 11 subespecies⁸⁹, pero debido a dificultades para su individualización se suelen englobar con el nombre de *complejo o complex*.

Las MNT ambientales o atípicas (MA), se encuentran ampliamente distribuidas en el medioambiente y pueden aislarse en el agua o sus sistemas de conducción, la tierra, animales domésticos y salvajes, en la leche y en otros alimentos⁹⁰. La distribución 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 locales⁹¹.

La transmisión persona a persona es rara⁹². El mecanismo de adquisición más aceptado es la aerosolización⁹³, aunque también puede transmitirse por ingestión del agua, como en el caso de *M. avium*. 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 incidencia⁹¹ que, en los últimos años se reconocen como patógenos emergentes⁹⁴⁻⁹⁵.

5.2.- Situación en España y en Europa

En España, en un estudio llevado a cabo durante el periodo 1976-1996⁹⁶, 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 4 últimos años de estudio.

Además las MNT que actualmente causan con mayor frecuencia enfermedades en el ser humano en nuestro país 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 medio⁸⁸.

En Europa, en un estudio publicado en 2004⁹⁷, en el que intervinieron 14 países, se aprecia también un incremento en el número de aislamientos en el tiempo, siendo las especies más frecuentemente detectadas *M. avium complex*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M.*

kansasii y *M. fortuitum*. Estos hallazgos concuerdan con los encontrados en otras zonas, como Ontario en Canadá⁹⁸.

5.3.- 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^{83, 91}. También pueden cursar de forma asintomática⁹⁹.

La linfadenitis es la manifestación más frecuente en el niño^{88, 100}, en especial en los menores de 5 años. En los últimos años se ha observado un aumento de las mismas¹⁰¹⁻¹⁰² coincidiendo con un descenso en el número de adenitis tuberculosas¹⁰⁰. Sin embargo, en la infancia, las micobacteriosis pulmonares son poco frecuentes, o quizás están infradiagnosticadas⁸³. Los niños con SIDA, inmunodeficiencias congénitas, fibrosis quística y bronquiectasias, tiene mayor riesgo de contraerlas⁹¹.

5.4.-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. Lo más comúnmente aceptado es considerar dominante a la que presente 6 ó mas mm que la otra^{28, 83}. Aún así la especificidad es baja, al evidenciarse reacciones cruzadas entre las distintas micobacterias, incluida *M. tuberculosis*^{99, 103}.

El cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se aceptan como el *gold standard* en el diagnóstico de la infección por MNT¹⁰⁴⁻¹⁰⁵, aunque en niños las muestras son difíciles de obtener. La visualización de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR),

permite sospechar que se pueda tratar de una MNT, pero para el diagnóstico se necesita su tipificación. Actualmente los cultivos en medios líquidos como el radiométrico BACTEC, sobre todo el BACTEC-NAP (inhibidor selectivo del crecimiento de *M. tuberculosis*), reducen mucho el tiempo de crecimiento de las colonias⁸³. La identificación de las especies aisladas puede realizarse mediante pruebas bioquímicas, cromatografía, hibridación con sondas específicas y técnicas de biología molecular^{99, 106}.

El diagnóstico clínico de micobacteriosis pulmonar también es difícil y se basa en los criterios propuestos por la American Thoracic Society (ATS)⁹⁹. En las linfadenitis, forma más frecuente de expresión en la infancia -como ya habíamos comentado-, la PT puede ser positiva en el 20-60% de los casos según las distintas series¹⁰⁷, y aunque habitualmente el tamaño de la induración suele ser menor de 10mm, en algún estudio hasta un 50% pueden ser iguales o superiores a 15 mm¹⁰⁸.

5.4.1.-Sensitinas *in vitro* frente a *M. avium*

Actualmente existen en el mercado preparados de sensitinas, para su utilización *in vitro* frente a MNT, usados en investigación, que evalúan la sensibilización a estas bacterias mediante estimulación de células T de sangre periférica y revelado mediante técnicas inmunológicas, como el ELISPOT. Al igual que las sensitinas cutáneas, las utilizadas *in vitro* no son antígenos purificados, sino que contienen antígenos comunes de género, por eso, 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*¹⁰⁹.

6.- Prueba de tuberculina

El diagnóstico de infección tuberculosa se realiza con la PT o intradermorreacción de Mantoux. Es una prueba muy valiosa para el diagnóstico de enfermedad en niños y adolescentes^{84, 110-111} y se basa en la reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) que

produce la infección por *M. tuberculosis*, contra determinados componentes antigénicos del microorganismo llamados tuberculinas.

Se han utilizado diversas variedades de tuberculinas y distintas técnicas de aplicación. Actualmente se usan derivados protéicos purificados (PPD), el primero de los cuales fue obtenido por la Dra. Seibert, por lo que se denomina PPD-S. El lote 49.608 es el considerado por la OMS como tuberculina Patrón Internacional y se utiliza sólo para la estandarización y comparación de resultados con las otras tuberculinas^{83, 87}.

La PPD- RT23 es una tuberculina fabricada por el *Nacional Institute of Serology of Denmark*, elegida por la OMS para poder utilizarla de forma universal. Es la más usada en Europa y gran parte del mundo. Estudios epidemiológicos determinaron que para el Patrón Internacional (PPD-S) y con la técnica de Mantoux, la dosis que presentaba mayor especificidad y sensibilidad es la de 5 unidades internacionales (UI). La dosis de la PPD - RT23, bioequivalente a ésta es aproximadamente de 2 UI^{42, 87, 112}. El relativo pequeño tamaño de las proteínas constituyentes de la PPD es la razón por la que no sensibiliza a las personas no expuestas a micobacterias, a pesar de repetirse la prueba⁸³⁻⁸⁴.

La PT es un instrumento muy valioso y determinante de la actitud terapéutica posterior. Es el método más empleado para el diagnóstico de la infección y de la enfermedad en los niños, ya que en ellos los cultivos tienen una sensibilidad muy baja.

6.1.- Técnica, lectura e interpretación

En España según la Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2008 para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis⁸⁷ y el grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)¹¹³, la prueba se efectúa con 2 UI [0.1mililitros(ml)], PPD RT-23 estabilizada con Tween 80, que se inyecta por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo, con una aguja de calibre 26. Se debe producir una pápula de 6-10mm^{42, 112}.

La lectura de la intradermorreacción de Mantoux, se efectúa a las 48-72 horas tras su administración^{83, 114}. La reacción que aparece en las primeras 24 horas suele ser la

respuesta de los neutrófilos y macrófagos a la sustancia, e indica que el sistema inmune del individuo está reaccionando, no que haya habido contacto con el bacilo. Tras 48 horas, si hubo contacto, se produce una induración, que es lo que debe valorarse. Por tanto, no se debe tener en cuenta el eritema. El diámetro del área indurada debe medirse de forma perpendicular al eje del antebrazo y anotarse en milímetros (mm)¹¹⁵. La ausencia de induración se refleja como induración cero (0mm). La induración con vesiculación o necrosis, se interpretará siempre como positiva sea cual sea su tamaño^{84, 116-117}.

La interpretación de la PT no es universal; existen recomendaciones, según las distintas Sociedades respiratorias^{42, 87, 118} y/o pediátricas⁸⁵, dependiendo del país¹¹⁷ y del riesgo de desarrollar TB activa de la población sobre la que la aplicamos. Así pues, cuando estamos ante un paciente con mayor riesgo de enfermedad tuberculosa, nos interesa que la PT tenga mayor sensibilidad por lo que el límite inferior de positividad se establece en 5mm, considerando positiva una induración $\geq 5\text{mm}$. En cambio, cuando el paciente tiene un riesgo bajo, nos interesa aumentar su especificidad elevando el dintel, con lo que se considera positiva una induración $\geq 15\text{mm}$.

Según el protocolo conjunto de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y de la SEIP publicado en 2010⁸⁵, coincidente con el del Ministerio de Sanidad y Consumo¹¹⁸(MSC), se consideran los siguientes criterios:

1. Induración $\geq 5\text{mm}$ en:

- Niños en contacto íntimo con el caso índice o sospechoso de TB.
- Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica.
- Niños en situaciones de inmunodepresión o infección por el VIH.
- Niños con conversión de la prueba de la PT previamente negativa.

2. Induración $> 10\text{mm}$ en cualquier otro caso incluido el niño inmigrante, viajero y el cribado de niños sanos, independientemente de existir antecedentes de vacunación con BCG.

De esta manera se trata de identificar al niño y al adolescente con riesgo de IT, pudiéndose beneficiar de un tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad.

Se debe recordar que la PT, no se negativiza tras la QP o el tratamiento de la TB

6.2.- Efecto empuje o *booster* y conversión tuberculínica.

El efecto *booster* o efecto empuje, se refiere al incremento del diámetro de induración de la PT debido a una estimulación en la respuesta inmune celular provocada por un segundo test, en ausencia de una nueva infección¹¹⁹. Se produce en los individuos vacunados con BCG¹²⁰⁻¹²³, en infectados con MNT^{122,124} y en las infecciones remotas, en las que se debilita la capacidad de respuesta a la PT con el transcurso del tiempo⁸³.

El efecto es máximo si el intervalo entre los 2 test es de 1 y 5 semanas¹²¹, y es mucho menos frecuente si el test se repite a las 48 horas, o más allá de los 60 días del anterior¹²¹, aunque puede detectarse uno o más años tras una PT negativa previa^{122, 125}. La importancia de este fenómeno es que puede hacer catalogar erróneamente al individuo como convertor por infección reciente.

Se define como conversión o viraje tuberculínico, al resultado de una PT positiva debida a una infección por *M. tuberculosis*, por MNT, o por vacunación con BCG¹¹⁹.

Para distinguir el efecto *booster* de una conversión, hay que considerar: la clínica del paciente, el tamaño de la induración obtenida en el segundo test (o su incremento respecto al primero) y el valor predictivo positivo (VPP) del segundo test.¹¹⁹.

Se considera conversión, a un segundo test ≥ 10 mm, o a un incremento de, al menos, 6mm. respecto al primero¹²⁶. Se han sugerido otros criterios alternativos como incrementos de 10 mm¹²⁶⁻¹²⁷, de 12 mm¹²⁸⁻¹²⁹, de 15 mm¹²⁷ ó de 18 mm¹³⁰, aunque estos últimos se aplican en poblaciones de alta prevalencia de efecto *booster*.

A efectos prácticos, la SEPAR entiende por conversión tuberculínica a la que tiene lugar en un periodo máximo de 2 años desde que existe constancia de un test anterior negativo⁸⁷.

De cualquier modo, siempre hay que tener en cuenta, el riesgo de la persona a la que se realiza el test, según se trate de un estudio de contactos, *screening*, o bien si la

zona en la que vive se considera de alta o baja prevalencia de TB. Por todo ello, es muy difícil considerar un solo punto de corte para definir la conversión¹¹⁹. Si se usa un punto de corte alto, resultará más específico y apropiado en vacunados con BCG o en aquellos que viven en zonas endémicas para MNT. Para aumentar la sensibilidad en determinados supuestos, como contactos o niños o adolescentes inmunodeprimidos, el dintel debería ser más bajo, al igual que en los casos en los que previamente se han constatado 2 ó más PT negativas, especialmente si ya se midió el efecto *booster*¹¹⁹.

Aún así hay muy pocos estudios longitudinales, que midan el riesgo de TB en pacientes en los que se ha considerado que presentan un efecto *booster*¹²⁰.

6.3.- Indicaciones

Las recomendaciones para la realización de la PT en niños y adolescentes según el protocolo de la SENP-SEIP⁸⁵ se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. Indicaciones de la Prueba de tuberculina en niños y adolescentes⁸⁵

Indicaciones de la PT	
<i>Realización de una PT inmediata si:</i>	<i>PT anual:</i>
Niño que convive con un caso confirmado o sospechoso de tuberculosis activa (estudio de contactos)	Infectados por el VIH
Hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de enfermedad tuberculosa	Adolescentes en prisión
Inmigrante o adoptado procedente de países con alta endemia de tuberculosis.	Niños que viven en comunidades con marginación social
Niños viajeros procedentes de zonas endémicas y contacto sustancial con población nativa (recomendable después de 10 semanas del regreso)	
Previo al inicio del tratamiento con fármacos inmunosupresores, corticoesteroides o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.	

En el caso de los niños inmigrantes y adoptados, será obligado realizar una PT en el primer examen de salud, independientemente de su situación vacunal con la BCG⁷.

Si se sospecha por diferentes causas un resultado falsamente negativo, debe repetirse la prueba cuando se haya normalizado la situación¹³¹.

6.4.- Falsos positivos y falsos negativos

Los factores que pueden determinar resultados falsamente positivos y negativos se recogen en la tabla 6.

Tabla 6. Falsos positivos y negativos de la Prueba de tuberculina¹³²:

PT	
Falsos Positivos:	
Infecciones por MNT	
Vacunación con BCG	
Transfusión de sangre (concentrado de linfocitos o factor de transferencia) de donantes reactivos positivos	
Error en la lectura	
Infección en el punto de inyección o hematoma local	
Falsos Negativos:	
Factores relacionados con el individuo:	Factores relacionados con la técnica
Periodo ventana: 4-12 semanas (entre exposición y positivización)	Almacenamiento inadecuado
TB diseminada o con afectación de las serosas (miliar, meníngea, etc)	Antígeno empleado caducado o inadecuado
Infecciones Coinfección con VIH Infecciones virales (sarampión, paperas, varicela, gripe) Infecciones bacterianas (fiebre tifoidea, lepra, brucelosis, tífus, tos ferina) Infecciones fúngicas (blastomycosis)	Diluciones o inyecciones incorrectas
Vacunaciones con virus vivos en los dos últimos meses (sarampión, parotiditis, rubéola, polio oral, varicela, fiebre amarilla y vacuna tifoidea oral)	Lectura incorrecta
Terapia inmunosupresora y corticoidea	Inexperiencia
Enfermedades neoplásicas de órganos linfoides.	Error de lectura
Alteraciones metabólicas: insuficiencia renal crónica	Error de transcripción
Malnutrición: depleción proteica grave.	
Edades extremas de la vida (0 a 3 meses y mayores de 60-65 años)	
Situaciones de "stress": cirugía, quemados graves.	
Sarcoidosis	

7.- Historia natural de la infección tuberculosa

Tras la exposición al bacilo tuberculoso, el sistema inmunitario celular de la mayoría de las personas (90%) consigue controlar la infección. Se trata de individuos sin manifestaciones clínicas, radiológicas o bacteriológicas de TB, que sólo presentan una PT positiva⁸³. Es lo que se denomina *infección tuberculosa*.

Si tras la infección, se desarrolla la enfermedad, lo que suele ser mas frecuente en los 5 años siguientes, se considera que el individuo presenta una *primoinfección tuberculosa*. En este caso, sólo un 5% de las personas manifiestan algún tipo de síntomas inespecíficos en las primeras fases del contacto.

Un 10% de las personas inicialmente infectadas, pueden desarrollar con los años la denominada *tuberculosis post-primaria, o secundaria*, producida por reactivación de los bacilos acantonados desde la primoinfección (*tuberculosis postprimaria por reactivación endógena*), o por reinfecciones posteriores (*tuberculosis postprimaria por reinfección exógena*).

7.1.- Estadios básicos en la historia natural de la enfermedad en los niños

La infección y la enfermedad tuberculosa constituyen dos aspectos evolutivos de un mismo problema sanitario. El grupo de trabajo de Tuberculosis de la SEIP¹¹³, propone la siguiente clasificación:

1. **Exposición a tuberculosis, sin evidencia de infección:** Existe contacto reciente y sustancial (>4h diarias) con un adulto enfermo o sospechoso; la PT es negativa y el paciente está asintomático, sin signos clínicos y con una Rx de tórax normal.
2. **Infección tuberculosa latente (ITL)** (término que sustituye en la actualidad al clásico “infección tuberculosa sin enfermedad”): Se refiere al niño, con o sin contacto reciente conocido con una persona bacilífera, con una PT positiva, sin síntomas ni signos clínicos, y con una Rx. de tórax normal^{110, 114}.
3. **Enfermedad tuberculosa:** Existe, o no, contacto reciente conocido con una persona bacilífera; la PT es positiva; la clínica es sugestiva, aunque a veces pueden

estar asintomáticos, y la Rx. de tórax habitualmente contiene imágenes compatibles con TB.

La probabilidad de que una ITL se transforme en enfermedad tuberculosa varía según la edad, siendo del 43 % el primer año de vida, del 24% entre 1 y 5 años y del 15% entre los 11 y 15 años¹³³.

7.2.- Definición de “caso” de tuberculosis

Un caso de TB confirmada es aquel en que se identifica *M. tuberculosis* en las muestras clínicas procedentes del paciente que está siendo evaluado. En los niños esta confirmación es muy poco frecuente y, además, en los países industrializados, es común diagnosticar la enfermedad en niños asintomáticos a través de la realización de un estudio de contactos (EC), o del uso de tecnologías más avanzadas y sensibles¹³⁴.

El *International Standards for Tuberculosis Care*¹³⁵, establece unos criterios, a aplicar en las zonas donde la TB no es endémica, para considerarlo caso:

1. Contacto conocido con un caso índice adulto.
2. PT positiva, como evidencia de infección tuberculosa.
3. Signos compatibles con TB en la Rx de tórax.

En España, dado que en muchas ocasiones la fuente infectante del niño es desconocida, la SEIP¹¹³ no considera imprescindible su existencia, denominando *enfermedad tuberculosa* a la presencia de una PT positiva, clínica (aunque a veces pueden estar asintomáticos), y Rx de tórax con imágenes compatibles de TB, con o sin contacto reciente conocido con una persona bacilífera.

El diagnóstico de TB extrapulmonar se basa en la existencia de cultivos positivos para *M. tuberculosis* en alguna muestra clínica, histología compatible, fuerte evidencia clínica y la decisión del clínico de instaurar un curso completo de tratamiento antituberculoso⁸³.

Otros criterios aportados para el diagnóstico son Rx. compatible con baciloscopia positiva; presencia de granulomas, sobre todo si son caseificantes y contienen BAAR; cifra de adenosin deaminasa elevada en cualquier líquido biológico y PT positiva⁸³.

8.- Tuberculosis infantil: dificultades en el diagnóstico.

El abordaje diagnóstico de la TB en el niño, debe apoyarse en la evaluación conjunta de criterios epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, radiológicos, microbiológicos o/y histopatológicos. Dadas las dificultades que se encuentran a todos estos niveles, es fundamental el abordaje individualizado en cada paciente¹³⁶.

8.1.-Sospecha diagnóstica basada en la epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, hasta en un 30 -50% de los casos la fuente de infección es desconocida, lo que dificulta la sospecha diagnóstica. Esto sucede pese a que la infección suele ser reciente en el tiempo, y el número de contactos al que se ve expuesto un niño suele ser menor que en los adultos³.

8.2.- Manifestaciones clínicas

En la práctica clínica, las dificultades diagnósticas se centran en la ausencia de síntomas y en su escasa especificidad, sobre todo cuando éste se realiza tras un EC.

En la mayoría de los casos, la TB infantil se produce por progresión a partir de una TB primaria, siendo la forma clínica más frecuente la afectación gangliopulmonar (hasta un 75%), lesión que al principio, no suele estar en contacto con la vía aérea y tiene una población bacilar baja. Las manifestaciones clínicas en este caso, varían según la edad. Los lactantes (80-90%) y adolescentes, suelen tener mayor expresividad clínica que los niños de edad escolar, en los que a menudo (50-60%) la enfermedad es silente¹³⁷⁻¹³⁸.

Los síntomas más frecuentes son la tos, fiebre persistente durante más de dos semanas, la pérdida de peso o la detención de la curva ponderal, y la anorexia^{134, 139}.

Existen, asimismo, síndromes de hipersensibilidad tuberculosa como la queratitis flictenular, el eritema nodoso o el eritema indurado de Bazin^{83, 132}.

La *TB extrapulmonar* se da con mayor frecuencia en niños que en adultos, siendo la forma de presentación más habitual la linfadenitis, principalmente la que afecta a los ganglios submandibulares y cervicales anteriores, lo que ocurre en un 25-35% de los casos. En ella, sobre todo si afecta a menores de 5 años, se debe plantear el diagnóstico diferencial con las MNT⁸⁵.

La *TB miliar* suele ocurrir entre los 3 y 6 meses posteriores a la primoinfección, por diseminación hematogena⁸⁵. La *meningitis tuberculosa* es la forma más grave y, junto a la TB miliar, la más frecuente en niños pequeños¹⁴⁰. En cambio la *TB postprimaria* afecta más a los mayores de 10 años¹⁴¹⁻¹⁴².

8.3- Limitaciones de la Prueba de Tuberculina

En cuanto al diagnóstico inmunológico la PT puede ser negativa en los niños inmunodeprimidos, en las formas graves de la enfermedad, y durante el proceso infeccioso inicial, el denominado *periodo ventana*, entre las primeras 1 a 12 semanas, durante el cual aún no se ha desarrollado la reacción de hipersensibilidad. La negatividad de la PT y/o de los nuevos métodos diagnósticos basados en la liberación de IFN- γ , que posteriormente se comentarán, no excluyen el diagnóstico de infección o enfermedad tuberculosa.

8.4- Pruebas de imagen

Respecto a las limitaciones del diagnóstico por la imagen, a pesar de que en la Rx. de tórax se deben evidenciar los cambios fisiopatológicos producidos, éstos no siempre son patentes, o son difíciles de delimitar.

En la *primoinfección tuberculosa*, por ejemplo, el complejo primario (foco parenquimatoso y reacción linfática regional) puede ser tan pequeño que no dé imágenes detectables en la Rx. de tórax convencional, incluso en casos en los que existe aislamiento

del bacilo en el aspirado gástrico¹⁴³. Posteriormente pueden verse ya adenopatías hiliares, signo característico de la TB infantil. Para detectarlas es muy útil la proyección lateral que debe practicarse siempre que se sospeche la enfermedad, ya que aumenta la precisión diagnóstica de la TB infantil^{17, 144-145}.

En estadios más tardíos de la enfermedad, el foco parenquimatoso va a hacerse visible en forma de infiltrado neumónico o bronconeumónico. La expresión radiológica típica de la *TB miliar* son imágenes de pequeños nódulos homogéneos, diseminados por ambos campos pulmonares.

En los niños mas pequeños (<5 años), el mayor tamaño proporcional de las adenopatías respecto a los bronquios, puede producir su compresión que, si es parcial, por mecanismo valvular, va a traducirse radiológicamente en un atrapamiento aéreo en el segmento o lóbulo obstruido y, si es total, en un colapso del lóbulo o segmento afectado¹⁴⁶.

Por último, las formas cavitadas, propias de la *TB tipo adulto*, son muy raras en la infancia, aunque podrían darse en adolescentes, lactantes, o inmunodeficientes, por falta de control de la infección¹³⁴.

Varios estudios han demostrado la utilidad de la Tomografía Computerizada de Alta Resolución (TCAR) pulmonar en los casos en los que la Rx. de tórax convencional ofrece dudas diagnósticas, ya que permite evidenciar áreas de infiltración o/y consolidación, cavitaciones o calcificaciones, no detectadas en ella¹⁴⁷. Sus inconvenientes son, además de su mayor irradiación, que requiere sedación en los pacientes más pequeños e inyección de contraste. El rendimiento de la técnica es alta, ya que hasta en el 60% de los niños asintomáticos, sobre todo si son menores de 4 años, con PT positiva, y Rx. de tórax interpretada como normal, permite detectar ganglios linfáticos intratorácicos (hiliares). Sin embargo, no hay estudios en niños con infección pero sin enfermedad aparente, que relacionen los resultados de la TCAR con la confirmación microbiológica de TB, o con la eficacia posterior del tratamiento¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

8.5- Diagnóstico microbiológico

Desde el punto de vista del diagnóstico microbiológico, la confirmación bacteriológica mediante aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo es, en muchas ocasiones, difícil. La sensibilidad es baja, y depende generalmente del tipo de muestra recogida, ya que en la infancia son frecuentes las formas paucibacilares y cerradas¹⁵¹⁻¹⁵². La de mayor rentabilidad se obtiene del cultivo del jugo gástrico (dado que los niños pequeños no saben expectorar voluntariamente). Debe recogerse en 3 días consecutivos, antes de que la peristalsis del estómago vacíe las secreciones deglutidas durante la noche. Suele realizarse con el niño ingresado, aunque hay estudios que han valorado la recogida ambulatoria¹⁵³. La sensibilidad oscila entre un 30 a 40%¹⁵⁴, bajando a un 20- 35% cuando sólo hay adenopatías hiliares. En un estudio¹⁵⁴ prospectivo, controlado y ciego, realizado en España en 139 niños con sospecha de TB y edades entre 1 mes y 15 años, el cultivo procedente del aspirado gástrico mostró una sensibilidad del 32.6% y la baciloscopia sólo del 13%.

El cultivo de otros medios biológicos, no supera la rentabilidad del jugo gástrico. En concreto la del lavado broncoalveolar varía entre un 10.5% y un 20.7%¹⁵⁵⁻¹⁵⁶; la del aspirado nasofaríngeo 23.9%¹⁵⁷ - 29.7%¹⁵⁸, y la del aspirado nasofaríngeo tras la inducción de esputo con suero fisiológico, varía entre un 15-20% según el número de muestras^{157, 159}, aunque podría ser una alternativa cuando el niño no está ingresado.

Otros métodos diagnósticos son las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos que, debido a su coste, se utilizan en circunstancias concretas, esencialmente en la implantación de un tratamiento y no como pruebas confirmatorias. Las técnicas basadas en la PCR y posterior hibridación en tira de nitrocelulosa, permiten distinguir -en un único análisis- entre las diferentes especies de micobacterias a partir de un cultivo y, -en algunos casos-, también directamente desde una muestra clínica⁷⁹. La ventaja es que detectan la presencia de *M. tuberculosis* en unas 7-8 horas. La principal desventaja, es que si no hay bacilos en la muestra o existen inhibidores, no se puede detectar, y se pueden obtener resultados falsos positivos por contaminación del laboratorio⁸³.

9.- La vacunación antituberculosa

La vacuna BCG, es hoy en día la más antigua aún utilizada. Fue desarrollada entre 1906 y 1919, tras la atenuación *in vitro* de *M. bovis*, y fue utilizada por primera vez en 1921, por Calmette y Guérin¹⁶⁰.

Se administra por vía intradérmica, en dosis de 0.1ml, 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.

9.1.- Eficacia y protección antituberculosa

La eficacia de la BCG ha sido cuestionada durante décadas, variando desde el 80% inicialmente, al 59%, 10 a 15 años después de la vacunación⁸². Según Fine¹⁶¹, la eficacia protectora en adultos varía desde 0 al 80%, lo que se explica por las diferencias existentes en las distintas poblaciones testadas, y en la exposición y reactividad cruzada con las micobacterias ambientales, que pueden enmascarar o inhibir la protección inducida por la BCG. Un meta-análisis realizado para valorar esta eficacia¹⁶² concluye que esta variabilidad es multifactorial, debida a la propia heterogenicidad de los estudios evaluados, a la falta de estandarización metodológica estadística, a la distinta inmunogenicidad de las diferentes sub-cepas de la vacuna y a la exposición variable a las micobacterias ambientales en las diferentes áreas¹⁶². Sin embargo, la protección que confiere ante las formas graves de la enfermedad en la infancia, está bien establecida (TB miliar y/o meníngea)¹⁶¹. Un estudio reciente¹⁶³ muestra que en niños vacunados expuestos en el domicilio a un adulto bacilífero, la reducción del riesgo de infección es del 24% en comparación con niños no vacunados, siendo aún mayor en niños con escara vacunal. Aún así y a pesar de las altas tasas de vacunación en los países en vías de desarrollo, no se ha logrado descender en ellos la incidencia de la enfermedad por su escaso efecto en la prevención de la TB pulmonar del adulto¹⁶⁴.

9.2.- Estrategias de vacunación a nivel internacional

Las estrategias de vacunación difieren en los diferentes países del mundo¹⁶⁵. La OMS recomienda, en los de alta prevalencia o alto riesgo de contraer TB, vacunar tan pronto como sea posible, a todos los recién nacidos⁴. No se recomienda revacunar.

El uso restringido de esta vacuna en los países europeos, con elevados recursos económicos, se debe a las bajas tasas de incidencia tuberculosa que se dan en la mayoría de ellos, aunque algunos, como Francia y Finlandia, pese a sus tasas bajas, sigan manteniendo coberturas vacunales elevadas (85 y 89% respectivamente, en 2004)¹⁶⁶.

Según una publicación reciente¹⁶⁷, en Europa en 12 países la vacuna se administra al nacimiento y, en 4 de ellos, se revacuna una o varias veces más. Cinco países vacunan a los niños en el momento de ingresar en la escuela y en 10, sólo se hace 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%.

Según las recomendaciones de la UICTER¹⁶⁸ y la OMS¹⁶⁹ para pasar de un programa de vacunación universal a otro destinado a grupos de riesgo, se deberían contar con un eficiente sistema de notificación en la zona y al menos uno de los siguientes supuestos:

- incidencia media anual de casos bacilíferos < 5/100.000 hab.
- tasa media anual de meningitis en niños menores de 5 años <1/10 millones de hab.
- RAI < 0.1%.

9.3.- Vacunación en España

A juicio del *Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis*⁴², en España la vacunación sistemática no está justificada, debiendo ofertarla de forma individualizada sólo a niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos

irreductibles⁴², o a aquellos que vayan a viajar a países de alta endemia durante periodos de tiempo prolongados⁸³.

En España, la vacunación con BCG fue suprimida del calendario vacunal oficial en la década de los 80, aunque este cese no se produjo por igual en las distintas CC.AA. Actualmente sólo se administra en el País Vasco¹⁷⁰. Su cese no parece haber repercutido en un aumento de la incidencia de TB en España, según los resultados de un estudio realizado en el Hospital La Paz de Madrid¹⁷¹ durante los años 1987-1997. Del mismo modo, en Navarra, la vacunación neonatal con BCG, que venía efectuándose desde hacía tres décadas, fue suspendida en 1993. Esta medida se acompañó de un plan de vigilancia epidemiológica y de detección precoz de la infección tuberculosa, que ha permitido comprobar que la incidencia de la enfermedad no ha aumentado desde entonces¹⁷².

En estos momentos, debido a la inmigración, un porcentaje elevado de la población infanto-juvenil procedente de países extranjeros, está vacunada en nuestro país.

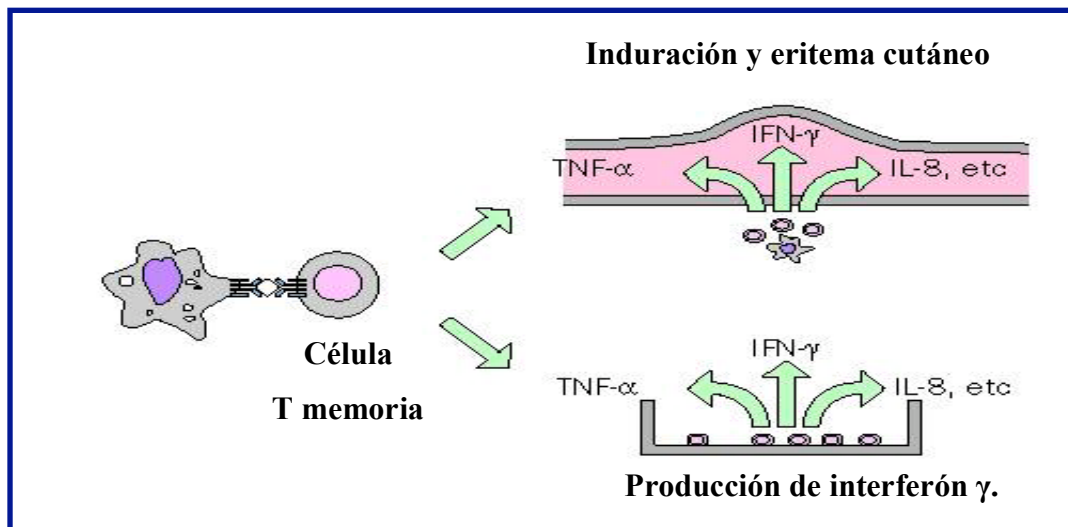
10.- Inmunodiagnóstico basado en la secreción de IFN- γ

10.1.-Fundamento y técnicas disponibles. QuantiFERON Gold, QuantiFERON Gold In Tube y T-SPOT.TB

El IFN- γ producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, es la citoquina efectora clave en el control de la infección micobacteriana, mediante la activación de los macrófagos infectados con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- α . Estas citoquinas, limitan el crecimiento y multiplicación de las micobacterias y también el desarrollo de la inmunidad protectora contra *M. tuberculosis*¹⁷³. Para valorar esta respuesta inmunitaria celular, se han desarrollado diversos métodos de cuantificación utilizando diferentes antígenos micobacterianos, para estimular las células T sensibilizadas y para detectar *in*

in vitro la liberación del IFN- γ , seguida de la detección del IFN- γ producido, mediante técnicas de enzimo-inmuno análisis (EIA) y enzimo-inmunospot (ELISPOT)¹⁷⁴. En la figura 5 se observa, en la parte superior, un esquema de la infiltración perivascular linfomonocitaria mediada por los linfocitos T sensibilizados en la PT y, en la parte inferior, las células mononucleares de la sangre periférica estimuladas *in vitro* con los antígenos micobacterianos en las técnicas basadas en la detección de IFN- γ .

Figura 5. Base inmunológica de la prueba de tuberculina y los IGRAs¹⁷⁵.



La primera generación de QuantiFERON fue aprobada en EE.UU por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2001. En estas primeras fases de experimentación se utilizó la PPD como estimulador de los linfocitos, pero al ser una mezcla compleja de antígenos, varios estudios realizados desde entonces han puesto de manifiesto problemas de especificidad¹⁷⁶⁻¹⁷⁷.

Tras el conocimiento de la secuencia genómica de *M. tuberculosis*, se aislaron antígenos que son expresados de forma específica por el complejo *M. tuberculosis*. Los principales están codificados en una región genómica, la *región de diferenciación 1*, y son la *early secretory antigen target-6* (ESAT6) y la *culture filtrate protein 10* (CFP10). Estos

antígenos no están presentes en la gran mayoría de micobacterias ambientales, excepto en *M. marinum*, *M. szulgai* y *M. kansasii*, ni tienen reactividad cruzada con los antígenos de la vacuna BCG, (figura 6) por lo que parecen tener una mayor especificidad para la detección de la infección por *M. tuberculosis*^{175, 178-179} y en el diagnóstico de la TB activa 175, 178-180

Figura 6: Presencia de los antígenos ESAT6 y CFP10 en las distintas micobacterias

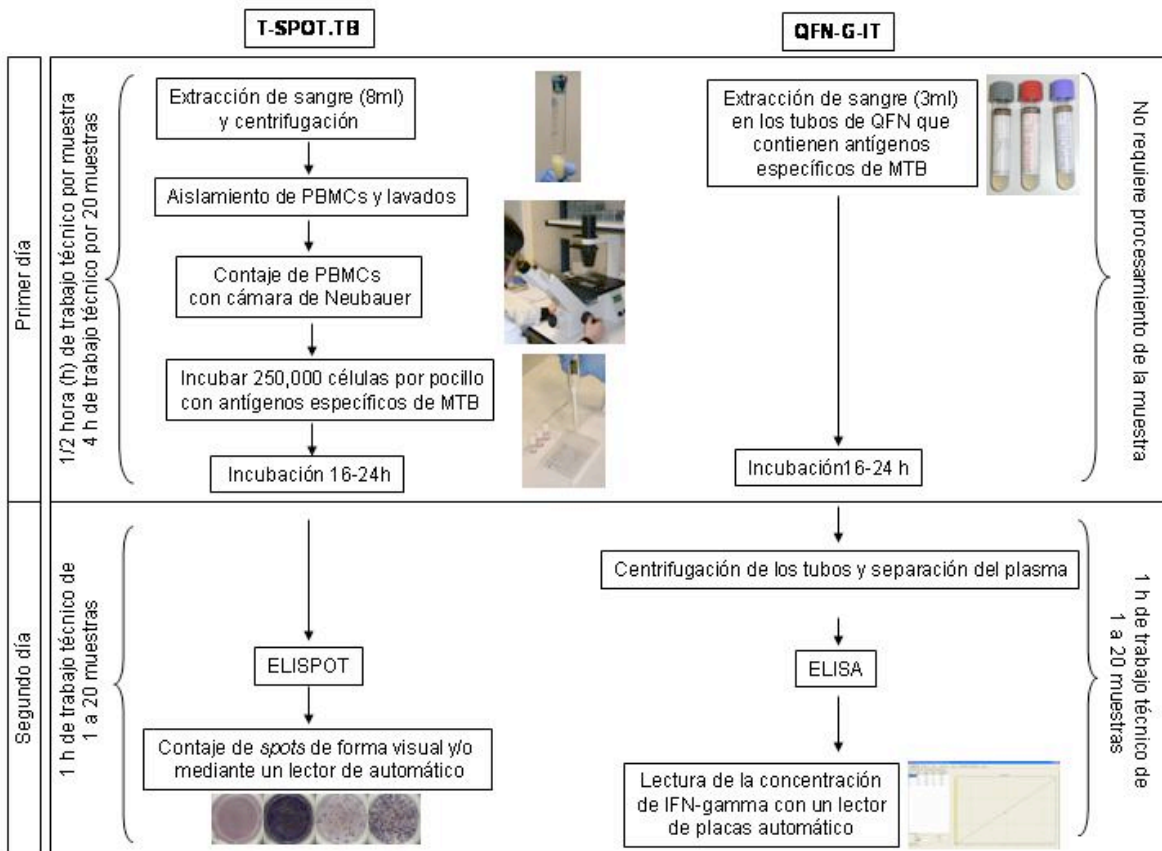
Tuberculosis complex	Antígenos		Micobacterias no tuberculosas	Antígenos	
	ESAT	CFP		ESAT	CFP
<i>M tuberculosis</i>	+	+	<i>M abcessus</i>	-	-
<i>M africanum</i>	+	+	<i>M avium</i>	-	-
<i>M bovis</i>	+	+	<i>M branderi</i>	-	-
BCG substrain			<i>M celatum</i>	-	-
gothenburg	-	-	<i>M chelonae</i>	-	-
moreau	-	-	<i>M fortuitum</i>	-	-
tice	-	-	<i>M gordonii</i>	-	-
tokyo	-	-	<i>M intracellulare</i>	-	-
danish	-	-	<i>M kansasii</i>	+	+
glaxo	-	-	<i>M malmoense</i>	-	-
montreal	-	-	<i>M marinum</i>	+	+
pasteur	-	-	<i>M oenavense</i>	-	-
			<i>M scrofulaceum</i>	-	-
			<i>M smegmatis</i>	-	-
			<i>M szulgai</i>	+	+
			<i>M terrae</i>	-	-
			<i>M vaccae</i>	-	-
			<i>M xenopi</i>	-	-

En esto se fundamenta el QuantiFERON Gold (QFT-G), (aprobado para su uso por la FDA en el año 2004), el QuantiFERON Gold In Tube (QFT-G-IT) (Cellestis Ltd., Carnegie, Victoria, Australia) y el T-SPOT.TB (Oxford Inmunotec, Reino Unido). Sin embargo hay que tener en cuenta las diferencias metodológicas de estos test. El QFT-G y QFT-G-IT estimulan los linfocitos presentes en muestras de sangre total con los antígenos ESAT-6, CFP-10 y, en el caso del QFT-G-IT, también el TB7.7. La estimulación se realiza de forma conjunta, con los 2 ó 3 antígenos, y se determina la presencia de IFN- y mediante la técnica de enzimoimmunoanálisis o ELISA, mientras que el T-SPOT.TB requiere una separación previa

de las células mononucleares para su estimulación con los antígenos ESAT.6 y CFP-10 por separado, y se determina la presencia de IFN- γ mediante ELISPOT. La diferencia entre QFT-G, y QFT-G-IT consiste en que, éste último, incorpora un nuevo antígeno, el TB7.7 (codificado en el segmento genómico RD11), y que la incubación con los antígenos se hace directamente en el tubo de recogida de la sangre. En cambio, en la versión previa, se recogía la sangre, se mezclaba con los antígenos y se incubaba en unas placas de microtiter.

Estas 3 técnicas se denominan genéricamente con el acrónimo de IGRAs (IFN- γ release assays) y pueden dar un resultado positivo (elevada producción de INF- γ), negativo o indeterminado. Incluyen un control positivo, la fitohemaglutinina (PHA), que detecta la capacidad de las células T para producir IFN- γ , de tal forma, que si la respuesta al mitógeno, o a los antígenos, fuera negativa, el test no se podría considerar negativo tras la estimulación de *M. tuberculosis*. 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. El fundamento de las técnicas se recoge en la figura 7.

Figura 7. Fundamento de las técnicas



10.2.- Papel de los IGRAs en el diagnóstico de la infección o enfermedad tuberculosa

Las importantes limitaciones existentes en los estudios publicados sobre los IGRAs hacen muy difícil comparar los resultados obtenidos y dificultan, a su vez, la extracción de conclusiones. Se han utilizado diferentes poblaciones de estudio en países con distintas prevalencias de infección tuberculosa, diferentes criterios de positividad de la PT y diferentes situaciones clínicas (TB activa, ITL o cribado); se han utilizado distintos IGRAs o las versiones de éstos^{177, 181} pero, sobre todo, falta una prueba de referencia en el diagnóstico de infección tuberculosa con la que comparar estas técnicas.

Aún así, cuando se valora la sensibilidad de los IGRAs (utilizando la enfermedad tuberculosa como marcador de infección), parece ser muy similar a la de la PT, tanto en

adultos¹⁸¹ como en niños¹⁸², mientras que la asociación con la exposición a un enfermo tuberculoso es mayor que la PT, en ambos grupos de edad¹⁸³⁻¹⁸⁷. Estudios recientes también muestran su utilidad como indicador de riesgo de progresión a TB en individuos expuestos al bacilo¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

En cuanto a la especificidad, se estima que son más específicas que la PT en el diagnóstico de la infección tuberculosa, en vacunados con BCG^{181, 183-184, 191-192} por lo que su aplicación podría reducir el número de falsos positivos, evitar tratamientos inadecuados y su posible toxicidad, y reducir costes. T-SPOT.TB ofrece un número mayor de positivos que QFN-G¹⁹²⁻¹⁹⁵. Al igual que ocurre con la PT, un resultado negativo en estos test, no permite descartar una TB activa.

10.3.- Ventajas de los IGRAs respecto a la prueba de tuberculina

La utilización de esta tecnología *in vitro*, como una prueba de laboratorio más, tiene indudables ventajas respecto a la PT que se pueden resumir en las siguientes:

- Evitan la subjetividad en la interpretación de los resultados.
- No precisan una segunda visita de lectura, así se ahorra tiempo e inconvenientes al paciente.
- Se puede disponer rápidamente de los resultados.
- Su estandarización y aplicación en el laboratorio es fácil.
- La determinación puede repetirse (no efecto *booster*).
- Mantiene la privacidad.
- Es más específica que la PT, no presenta reacción cruzada con la BCG, ni con la mayoría de las MNT.
- Tiene un control positivo, lo que resulta especialmente útil en pacientes con alteraciones en la inmunidad celular.
- Aunque el coste bruto de la prueba es más elevado (40 € frente a 1-15 € de la PT), el precio debe matizarse por la mejor relación coste-efectividad, al disminuir las horas laborales perdidas por el paciente, el importe de los

controles radiológicos y la reducción del precio cuando aumente su consumo¹⁹⁶.

10.4.- Recomendaciones de uso

El Center for Disease Control (CDC) recomienda su aplicación para estudio de contactos en las mismas circunstancias en las que se usa la PT¹⁹⁷. El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁹⁸ los propone como primer paso diagnóstico en pacientes con riesgo de ser falsos negativos en la PT, o para confirmar los resultados en pacientes con PT positiva.

En España la última normativa SEPAR, publicada en 2008⁸⁷ contempla el uso de los IGRAs en los individuos vacunados, con PT positiva, para confirmar la existencia de infección, y, en el caso de PT negativa, si el individuo es un niño en situación de riesgo o un inmunodeprimido. La SENP conjuntamente con la SEIP proponen en el año 2010 en el EC, el uso de los IGRAs, en función del riesgo de ITL, de ser contactos de alta o baja prioridad y de la existencia de inmunosupresión, considerando de **alta prioridad**¹¹⁸:

- contactos de enfermos bacilíferos,
- personas con contacto estrecho y prolongado,
- menores de 5 años e inmunodeficientes,

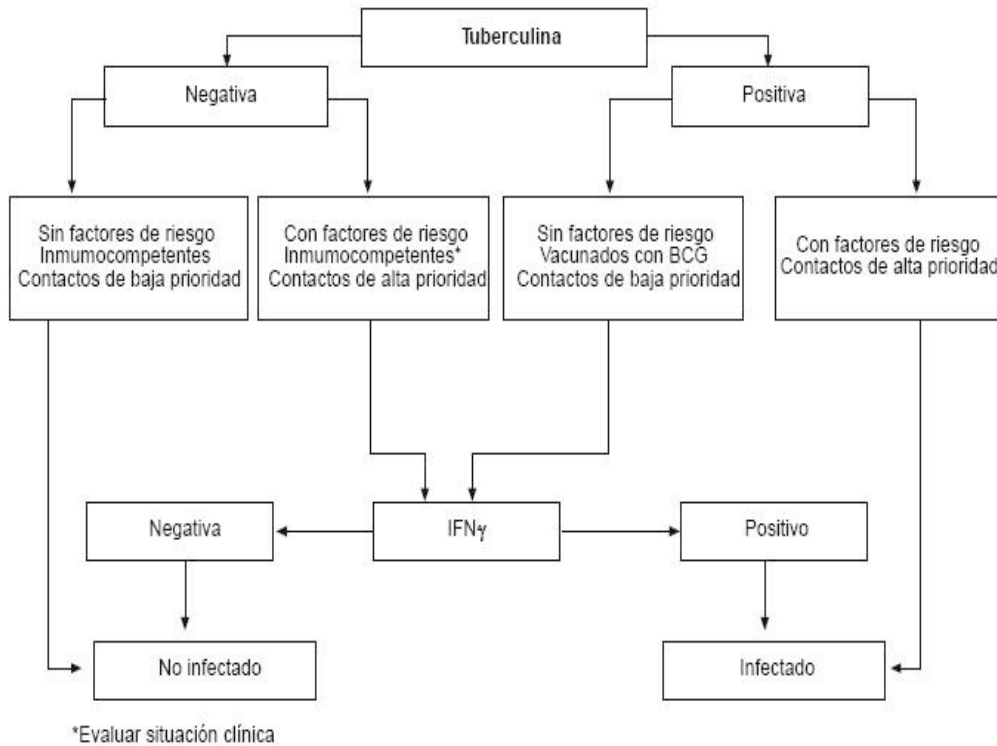
y contactos de **baja prioridad** al contacto esporádico, no diario, tal y como muestra algoritmo diagnóstico de la figura 8.

En los últimos años son múltiples los artículos que recomiendan los IGRAs como alternativa, o complemento, a la realización de la PT.

Teniendo en cuenta los datos existentes en la población pediátrica, los IGRAs deberían considerarse en los siguientes supuestos¹⁹⁹:

- Niños con **gran riesgo** de infección, sobre todo menores de 5 años e inmunodeprimidos.
- Niños con **bajo riesgo** de infección (ej. Niños sin fuente de contagio conocida que han resultado positivos en un cribado poblacional)

Figura 8. Algoritmo de utilización conjunta de la PT y los IGRAs en el diagnóstico de la infección tuberculosa⁸⁵



11.-Tratamiento de la tuberculosis en el niño

11.1.-Tratamiento de la exposición

La actitud a tomar en estos niños será dar tratamiento con INH durante 8-12 semanas, con posterior repetición de la PT²⁰⁰; si ésta es negativa, se suspenderá la QP y, si es positiva, se estudiará de nuevo al paciente para tratarlo como infección o como enfermedad tuberculosa, según proceda^{87, 131, 201}.

El tratamiento de la exposición no se recomienda de forma sistemática en la población general.⁸⁷

11.2.-Tratamiento de la ITL

El tratamiento de la ITL en niños se realiza con INH¹¹⁷, durante un mínimo de 6 meses a una dosis de 5mg/ kg/ día, según la recomendaciones de la SENP¹³², del Consenso

Español de Tuberculosis⁴² de la British Thoracic Society⁹² y la OMS²⁰². En cambio otras sociedades como la SEIP¹³¹ consideran la administración de 5-10 mg/kg/día durante 9 meses y *American Academy of Pediatrics*⁸⁰ (AAP) y la SEPAR⁸⁷, recomiendan dosis de 10 a 15 mg/kg/día. Algunos estudios de farmacocinética muestran que dosis de 5 mg/kg/día alcanzan niveles muy superiores a la concentración mínima inhibitoria²⁰³, mientras otros autores observan que los niveles alcanzados podrían ser subóptimos debido a la distinta farmacocinética en la edad pediátrica²⁰⁴⁻²⁰⁵ y que, además, los niños son menos susceptibles a los efectos tóxicos de ésta que los adultos¹³⁴.

En caso de sospechar resistencia a la INH debe utilizarse, durante 4 a 6 meses, la RMP, que tiene una eficacia similar¹¹⁶. Otras pautas aceptadas son INH + RMP durante 3-4 meses^{116, 131, 206} o INH + Pirazinamida (PZ), durante 2 meses¹¹⁶. También se pueden administrar pautas intermitentes con INH o RMP, 3 días a la semana durante un mínimo de 6 meses¹³¹.

El empleo de INH durante el tiempo adecuado, en el tratamiento de la ITL, disminuye un 50-80% el riesgo de enfermar por bacilos sensibles a la INH con una protección que se prolonga más allá de 20 años²⁰⁷. 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%²⁰⁷.

Se recomienda tratar a todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITL por los siguientes motivos:

1. Los medicamentos utilizados son seguros en este grupo de edad
2. La infección por *M. tuberculosis* es más probable que haya sido reciente
3. Los niños tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad y tienen potencialmente más años por delante para desarrollarla¹¹⁰.

Las personas infectadas que más se benefician del tratamiento de la infección son las que presentan infección reciente, los pacientes con infección por el VIH, y aquellos con lesiones residuales en la Rx. de tórax, que no han recibido tratamiento previo⁸⁷.

El tratamiento de la exposición y de la ITL se denomina actualmente QP preventiva.

11.3.- Tratamiento de la Enfermedad Tuberculosa

El tratamiento de la enfermedad tuberculosa se basa en la asociación de fármacos, administrados al mismo tiempo y durante un periodo prolongado (mínimo 6 meses)¹³². El objetivo es curar al paciente, evitar las secuelas y las recidivas de la enfermedad, impedir la aparición de resistencias a los fármacos y reducir la transmisión de la TB a otras personas⁸³.

Según la SENP¹³², el Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis⁴² y la SEIP²⁰⁸, la pauta recomendada para el tratamiento inicial es la que utiliza durante 6 meses INH y RMP, suplementada los 2 primeros meses con PZ. El tratamiento con 4 fármacos en la fase inicial, tiene como objeto prevenir el desarrollo de resistencias a la INH, cuando existe una sospecha razonable, como ocurre en población inmigrante⁷. También se aplica en formas clínicas extensas y graves, en especial en la tuberculosis tipo adulto, que desarrollan algunos niños y adolescentes. En estos casos se añade el etambutol (EMB) o la SM los 2 primeros meses. Las últimas normativas de adultos SEPAR⁸⁷ de 2008 y el Plan para la Prevención y el Control de la Tuberculosis elaborado por el MSC y un Comité de Expertos¹¹⁸ en 2008, recomiendan el inicio de la terapia con 4 fármacos, si bien el MSC refiere que, durante la fase inicial del tratamiento, se puede prescindir del etambutol si presentan baciloscopias negativas, no presentan enfermedad pulmonar extensa, formas de enfermedad extrapulmonar graves, ni infección por el VIH, o en los lugares en los que la tasa de resistencias a INH es inferior al 4%.

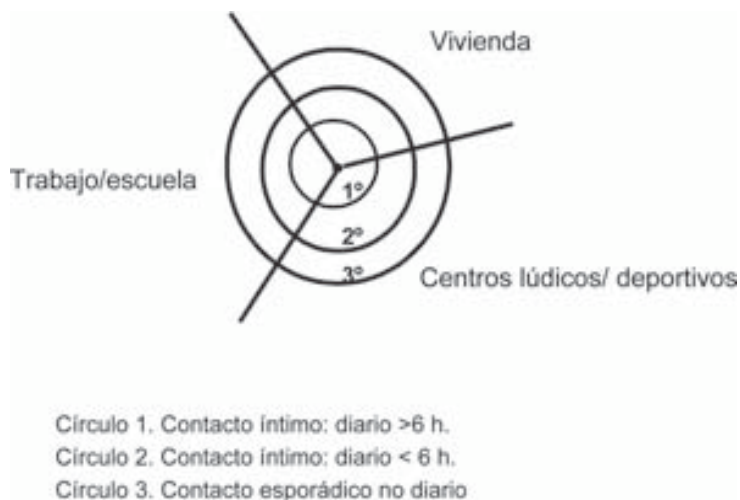
12.- Medidas de prevención y control de la tuberculosis

La estrategia básica para el control de la TB es interrumpir la cadena de transmisión del *M. tuberculosis*, para lo cual es fundamental el diagnóstico precoz de los casos de TB, especialmente de los bacilíferos²⁰⁹. Al mismo tiempo, en los países no endémicos, detectar a los infectados por *M. tuberculosis*, constituye un punto importante, al constituir éstos el reservorio de la infección.

12.1.- Estudio convencional de contactos

Los contactos de los casos de TB constituyen el grupo de riesgo más importante. El EC, realizado sistemáticamente a los convivientes, a partir de un *Caso Índice* según el esquema de círculos concéntricos (Figura 9), 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, o incluso la protección de los individuos en riesgo de transmisión que aún no han sido infectados o que están en el periodo prealérgico²¹⁰⁻²¹¹. También permite reconstruir la cadena de transmisión para identificar, siempre que se pueda el caso índice auténtico^{200, 211}.

Figura 9. Estudios de contactos. Sistema de los círculos concéntricos²¹¹⁻²¹²



Entre el 3 y el 6%²¹³ de los contactos estudiados presentan enfermedad activa en el momento del estudio, y más del 50% de los que conviven con pacientes bacilíferos están infectados²¹⁴.

En el EC no es preciso investigar el efecto *booster*, ni el antecedente vacunal, ya que las decisiones se deben basar principalmente en la reacción tuberculínica.

12.2.- Consideraciones epidemiológicas en 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^{134, 215}

Estas estrategias dependen de los recursos de los países y de su situación epidemiológica. En los países endémicos con menos recursos, el diagnóstico y tratamiento de los casos y la QP 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 o tratamiento de la exposición a pacientes bacilíferos, o la búsqueda activa de casos.

El seguimiento adecuado de la exposición tuberculosa bacilífera y el tratamiento de la ITL en los niños, facilita un control estrecho de las familias afectadas incluyendo los contactos, mejorando el control epidemiológico de la enfermedad^{8,216}. 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. De todos ellos, los segundos constituyen el grupo más expuesto, dada la relevancia que están adquiriendo debido a su importante volumen poblacional. Los niños deben encuadrarse en el grupo de riesgo al que pertenecen sus familiares con los que conviven íntimamente⁸, teniendo en cuenta que los que sufren una ITL, representan un riesgo futuro de TB.

II.- HIPÓTESIS

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. La prevalencia de infección tuberculosa en la población infantil de la ciudad de Valencia no debe ser diferente de la observada en otras poblaciones similares de España. Dado que es plausible identificar el reservorio humano de la TB a partir de la población infantil infectada en el periodo de un año, esta detección debe permitir caracterizar el perfil social y las características de los grupos familiares que van a generar los casos de enfermedad tuberculosa en el futuro.
2. Los movimientos migratorios modifican la epidemiología de la TB pues junto a los individuos que migran se traslada también el bacilo tuberculoso. Existe además la presunción, de que los casos de enfermedad aparecen más frecuentemente en inmigrantes de países donde la prevalencia es elevada, siendo mayor el riesgo durante los 5 primeros años tras la emigración. En los últimos años nuestro país ha incrementado llamativamente el número de inmigrantes procedente de esas zonas “endémicas”, lo que puede estar favoreciendo el incremento de las tasas de prevalencia de infección y/o enfermedad tuberculosa. Su valoración puede aportar nuevos datos y conducir a nuevas estrategias.
3. Las técnicas de QuantiFERON-TB Gold In Tube y T-SPOT.TB deben ser útiles en el cribado poblacional escolar, porque, al tener mayor especificidad que la PT en el diagnóstico de infección tuberculosa en pacientes previamente vacunados con BCG, o infectados por MNT, pueden reducir o eliminar los falsos positivos, evitando así la instauración de tratamientos innecesarios, con la consecuente reducción de su coste y toxicidad.
4. La aplicación de la técnica de estimulación *in vitro* con sensitinas para MNT, permite identificar las sensibilizaciones causadas por ellas y detectar algunos casos dudosos que, siendo tuberculin positivos, pueden ser catalogados de infección tuberculosa o atribuidos a vacunación con BCG.

5. El difícil diagnóstico de las infecciones por MNT puede haber infravalorado su importancia en nuestro medio. La aplicación de esta técnica puede permitir estimar una prevalencia superior a la sospechada en la población pediátrica.

III.- OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

III.1.-OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Estimar la prevalencia de infección tuberculosa, en la población infantil de 6 -7 años en la ciudad de Valencia.
2. Calcular el RAI por el método indirecto, a partir de las cifras de prevalencia.
3. Estimar la incidencia acumulada anual de infección tuberculosa, o el RAI calculado por el método directo, en los niños de este grupo de edad en la ciudad de Valencia.
4. Valorar la concordancia entre la estimación del RAI, según el método indirecto (a través de una única tasa de prevalencia) y según el método directo (a través de la incidencia acumulada).
5. Valorar la asociación entre diversas variables sociodemográficas, entre las que se incluye la inmigración, y el riesgo de presentar o desarrollar infección tuberculosa.
6. Evaluar la utilidad del QFN-G-IT y T-SPOT.TB en el diagnóstico de infección tuberculosa en población escolar sana.
7. Evaluar si la sensibilización por MNT puede ser responsable de la discordancia entre la positividad de la PT y la negatividad los IFN- γ tests.

III.2.- 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 de nuestra población respecto a la de otras poblaciones españolas.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio

1.1.- Estudio observacional longitudinal, de cohorte prospectiva

Para valorar la incidencia de infección tuberculosa se requiere la constitución de una cohorte de observación, en la que deben existir al menos, dos momentos de medición. Por este motivo, en el diseño de este estudio observacional, longitudinal y prospectivo, se han establecido dos momentos de medición, separados por un intervalo de 12 meses: una primera fase desarrollada durante el año 2007 y una segunda fase, a lo largo del año 2008.

1.2.- Estudio observacional de caso control anidado en la cohorte

Se han considerado como *casos* a los niños con PT ≥ 5 mm, detectados en el año 2007 ó 2008, y como *controles*, a una muestra de niños con PT negativa. El objetivo fue estudiar la concordancia entre el QTF-G-IT y la PT.

1.3.- Estudio observacional descriptivo sobre la determinación *in vitro* de la respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* y de MNT

En los niños con PT ≥ 5 mm y QTF-G-IT negativo, se realizó el test T-SPOT.T B y el de sensitinas a *M. avium*, con el fin de tratar de explicar las discordancias observadas entre PT y QFN-G-IT.

1.4.- Lugares de ejecución

- Colegios de Educación Primaria de la ciudad de Valencia.
- Centro de Salud Pública de Valencia.
- Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV)
- Centro de Salud República Argentina de Valencia (CSRAV).

- Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona.

2.- Metodología de la primera fase del estudio (año 2007)

2.1.- Documentación oficial e información previa

En septiembre de 2007, se contactó con la Conselleria de Educación para conocer el censo escolar de los niños que cursaban 1º de Educación Primaria y solicitar permiso para la realización del estudio en los centros escolares de la ciudad de Valencia.

2.2.- Colegios seleccionados

Una vez calculado el tamaño muestral (ver apartado 2.8.1), se procedió a realizar un muestreo aleatorio por conglomerados monoetápico y proporcional para seleccionar los colegios participantes (ámbito de actuación), con el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT, versión 3.0, y remitir esta información a la Conselleria de Educación. Tras su aceptación y permiso, se contactó telefónicamente con los Directores de los Colegios seleccionados (Anexo 1) para solicitar el listado nominal de los niños matriculados en 1º de Educación Primaria, concertar una cita para informar personalmente y por escrito sobre los objetivos del estudio (Anexo 2) y concretar el día para la realización de la PT. Toda la documentación presentada, fue redactada en las 2 lenguas cooficiales que rigen en la CV.

A su vez, se remitieron cartas informativas a todos los Coordinadores de los Centros de Atención Primaria de la ciudad de Valencia (Anexo 3), para dar a conocer a los Pediatras y Médicos de Familia, la metodología y finalidad del estudio.

Cartas similares dirigidas a los padres, así como cuestionarios de autocumplimentación sobre variables sociodemográficas, que además incluían el consentimiento informado a completar y firmar por ellos (Anexos 4-5), fueron llevadas a los colegios por los investigadores del estudio, la semana previa a la realización de la PT. En los Centros que lo solicitaron, se efectuaron charlas informativas a los padres. Los tutores de cada curso se encargaron de entregar y recoger las cartas con las

autorizaciones.

Los médicos del estudio comprobaban, como paso previo a la realización de la PT, la adecuada cumplimentación de estos documentos, así como las posibles consideraciones de los padres. En las autorizaciones se adjuntaban los teléfonos de los responsables del estudio para aclarar cualquier duda o facilitar el contacto personal.

2.3.- Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Ante la imposibilidad de realizar la PT a la totalidad de la población y siguiendo la metodología de otros estudios, nacionales²¹⁷⁻²²¹ e internacionales²²², se eligió la franja de edad de 6 años como población de referencia. Se seleccionaron por tanto, como sujetos de estudio, a los niños nacidos en el año 2001, que cursaban 1º de Educación Primaria en la ciudad de Valencia, tanto en colegios públicos como en los privados /concertados. Se incluyeron todos los niños de 1º de Educación Primaria, de los colegios de la ciudad de Valencia seleccionados, cuyos padres o tutores firmaron el consentimiento informado.

Los niños con diagnóstico previo de enfermedad o infección tuberculosa, 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 se dejaron hacer la PT, o no acudieron a clase el día de la realización de la prueba, o el día de su lectura. En aquellos casos en los que sólo se obtuvo la autorización, sin completar el cuestionario se telefoneó a los padres para poder obtener estos datos.

2.4.- Cuestionario de autocumplimentación

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

1. Para los niños: sistema de información poblacional (SIP), teléfono, fecha de nacimiento, sexo, nacionalidad, país de nacimiento, tiempo de residencia en España, vacunado o no con BCG, asistencia a guardería, y edad en que inició esta asistencia.

2. Para los padres/tutores: edad, sexo, país de nacimiento, situación laboral (activo, pensionista, desempleado, no activo), nivel de estudios (universitarios, de instituto, primarios, sin estudios), tiempo de estancia en España, tiempo de estancia en Valencia.

3. Para otros convivientes: edad, país de nacimiento, actividad (estudia, trabaja, no activo).

4. Antecedentes de exposición a la TB. Se recogió, en los 5 años previos: contacto con personas con la enfermedad y antecedente de haber tomado, en el núcleo familiar, quimioprofilaxis. Con anterioridad a esos 5 años: padecimiento de la enfermedad por algún familiar directo, tanto de la rama paterna como materna.

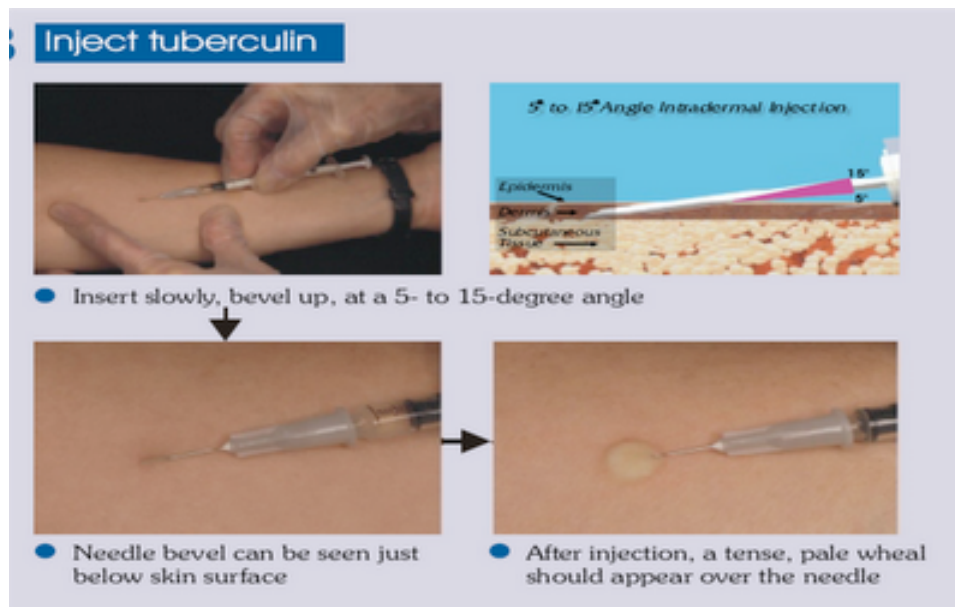
2.5.- Prueba de Tuberculina

2.5.1.- Preparación de material

El material necesario para la realización de la PT (guantes, jeringuillas, suero fisiológico, gasas estériles), se preparó en el Centro de Salud Pública de Valencia. Desde allí salían los equipos hacia los colegios.

2.5.2.- Realización en los colegios

Desde mediados de octubre a mediados de diciembre de 2007, dos equipos (siempre los mismos) compuestos por un médico/a y un enfermero/a se desplazaron a los colegios, para realizar la PT a todos los niños que cumplían los criterios de inclusión. Se aplicó la técnica estándar, utilizando 2 UI de tuberculina (0.1 ml), PPD RT-23 (Tuberculina PPD Evans, UCB Pharma, S.A. Madrid), inyectada por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo, con agujas de 26 G½ [(0.45x12.7) Becton Dickinson]. Se formó un habón entre 6-10 mm. (Figura 10). La tuberculina se transportó en neveras portátiles a 4º C.

Figura 10. Técnica de administración de la prueba de tuberculina²²³

2.5.3.- Lectura e interpretación

La lectura se efectuó siempre a las 72 horas, según la técnica de Sokal¹¹⁵. Fue llevada a cabo por un médico experimentado, uno de los 4 que formaban el equipo para la realización del Mantoux; (2 de ellos se desplazaban a los colegios para realizarla y 2 colaboraban los días en que se solapaba el momento de la inyección y el de la lectura). 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, y que se señalaba con una línea. Tras ello, se medía la distancia entre las dos líneas trazadas y se anotaba la distancia en mm.

El resultado de la prueba se entregaba en un sobre cerrado a cada niño (Anexo 6). En caso de no existir induración se anotaba 0 mm. Si el resultado era ≥ 5 mm, en ese momento, independientemente del estado de vacunación con BCG, se avisaba a los padres por teléfono, para concertar una cita lo antes posible.

En caso de que el niño no estuviera en el colegio en el momento de la lectura, se contactaba telefónicamente con los padres para preguntarles el motivo de la ausencia, y si

habían apreciado induración o enrojecimiento en el lugar de la punción. Si era así, se concertaba una cita ese mismo día para su valoración.

Se consideraron positivas las reacciones tuberculínicas que cumplieran las siguientes características¹¹⁶:

- **Cualquier medida de induración en:** inmunodeprimidos; reactores con necrosis o vesiculación en la zona de la punción.
- **Induración \geq 5mm en:** no vacunados con BCG; contactos con pacientes afectados de TB, tanto vacunados como no; convertidores de la PT.
- **Induración \geq 10mm en:** vacunados con BCG al nacer, que no presenten efecto de empuje.
- **Induración \geq 15mm en:** vacunados con BCG más de una vez.
- **Induración \geq 18 mm en:** vacunados con BCG, con efecto de empuje.

2.6.- Valoración clínico-radiológica de los niños con prueba de tuberculina \geq 5 Mm y tratamiento pautado

Los niños con PT \geq 5mm, fueron remitidos a la consulta externa de Neumología Infantil 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 7)

En la exploración física se recogió el peso, talla, estado de piel y conjuntivas, auscultación cardiopulmonar, y ausencia/presencia de adenopatías y/o hepatoesplenomegalia.

En los casos de antecedente vacunal, se recogió el momento de ésta, y se preguntó por una posible revacunación. Se comprobó la presencia o no, de cicatriz vacunal.

Se consideraron los siguientes síntomas y signos sugerentes de TB: tos o fiebre de más de dos semanas de evolución, pérdida de peso, anorexia, adenopatías, sibilancias,

menor actividad, alteración del crecimiento, hemoptisis, dolores músculo-esqueléticos^{82, 224}.

Se realizó una Rx. de tórax a todos los niños con Mantoux \geq 5 mm, en 2 proyecciones AP y lateral. Fueron valoradas siempre por un mismo radiólogo y 2 pediatras (todos ellos con amplia experiencia en el diagnóstico de TB infantil). En caso de duda, o discrepancia de criterios, se realizó una TCAR torácica.

Se consideraron como hallazgos radiológicos propios de TB pulmonar, la presencia de un 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 miliar¹⁴¹.

Tras su valoración los niños fueron catalogados en uno de los siguientes grupos, según los siguientes criterios¹¹³⁻¹¹⁴.

- **Infeción tuberculosa latente (ITL)**, definida como un niño, con o sin contacto reciente conocido con una persona bacilífera, asintomático, con PT positiva y Rx. de tórax no sugestiva de TB. Igualmente se consideraron como tales los niños con una Rx. de tórax actual compatible con una TB previa, inactiva, ya curada (por ejemplo, imágenes de granuloma o adenopatía calcificada)¹¹⁷.
- **Enfermedad tuberculosa o TB activa**, definida como un niño, con o sin contacto reciente conocido con una persona bacilífera, con PT positiva y síntomas sugestivos de TB pulmonar o extrapulmonar y/o con una Rx de tórax anormal compatible con TB.
- **TB antigua**, definida como un niño con historia clínica y tratamiento previo de una TB pulmonar o extrapulmonar, con mejoría de los síntomas/signos que condicionaron dicho tratamiento.
- **Reacción vacunal**, definida como un niño asintomático, con PT entre 5-9 mm previamente vacunado con BCG, sin contacto bacilífero conocido y Rx. de tórax no sugestiva de TB.
- **No infectado**, definido como un niño asintomático con PT negativa²²⁵.

A los niños diagnosticados de ITL se les pautó tratamiento con INH a 5mg/ kg/ día, durante 6 meses. Los niños con TB activa se trataron de forma convencional (INH, RMP y PZ durante los 2 primeros meses e INH y RMP, durante los 4 siguientes).

Antes de iniciar el tratamiento se constató la presencia/ausencia de alergias medicamentosas y/o medicación habitual y/o alteraciones hepáticas, por si fuera necesario realizar un control analítico previo no recomendado a esta edad de forma sistemática¹¹⁷. Los niños con TB activa se citaron de forma cadencial, al mes y a los 6 meses, para valorar su evolución, vigilar los posibles efectos adversos y la cumplimentación de la medicación. En los niños con ITL este control se realizó por teléfono y en colaboración con sus Pediatras de Atención Primaria.

2.7. Estudio de contactos

En todos los niños diagnosticados de ITL y TB activa, se realizó el EC en el ámbito familiar, para localizar la posible fuente de infección. Para ello se entregó, el mismo día del diagnóstico, una carta (Anexo 8) a los responsables familiares de cada uno de estos niños, dirigida a su Médico de Familia o Pediatra informándoles al respecto. En caso de detectar a algún miembro de la familia, en edad pediátrica, con PT positiva, se les realizó también un estudio radiológico y fueron valorados en la consulta de Neumología Infantil, donde se indicó tratamiento y se hizo el seguimiento oportuno.

Los casos de TB activa detectados, se comunicaron al Centro de Salud Pública correspondiente.

2.8.- Análisis estadístico

2.8.1.- Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó siguiendo los siguientes parámetros: tamaño poblacional, prevalencia de infección tuberculosa, precisión, errores α y β y sobremuestreo.

En el curso 2007-2008, según los datos facilitados por la Conselleria de Educació,

el número de niños matriculados en los 165 colegios de la ciudad de Valencia, fue de 6733, lo que constituyó el tamaño poblacional de referencia.

La prevalencia de infección tuberculosa esperada, según estudios previos recientes en niños de la misma edad en España, era de 1.16 %^{217, 220} con una precisión de $\pm 0.5\%$, un error α de 0.05, un error β de 0.2 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 y el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT, versión 3.0, el número máximo estimado de alumnos a estudiar fue de 1676 y el mínimo de 1140.

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

2.8.2.- Soporte informático

Los datos obtenidos de los cuestionarios y los resultados de las pruebas realizadas (PT, QFT-G-IT, T-SPOT.TB, sensitinas de *M. avium*, y Rx. de tórax) se introdujeron por personal de enfermería y administrativo en una base de datos diseñada al efecto con el programa informático ACCESS 97, y se analizaron con los programas SPSSWIN v.14.0 y EPIDAT.

2.8.3.- 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 o sectores 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%.

2.8.4.- 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 diferentes estimadores de proporciones (prevalencia, incidencia acumulada) se calculó el IC 95%.

2.9.- 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.

2.9.1.- 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.

2.9.2.- Prevalencia de enfermedad tuberculosa

Para calcular la prevalencia de enfermedad se dividió el número de niños considerados enfermos, entre el total de niños a quienes se realizó la prueba. Se expresó el valor en porcentaje.

2.9.3.- RAI método indirecto

Para el cálculo del RAI por el método indirecto se utilizó un modelo matemático a partir de la prevalencia de casos en la población estimados a partir de la PT.

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

P: prevalencia de infección del grupo encuestado.

n= edad media en dicho grupo al iniciar el estudio.

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 empuje o *booster*³⁹, para este cálculo, se eliminaron todos los niños vacunados de la muestra.

3.- Metodología de la segunda fase (año 2008)

3.1.- Documentación oficial e información previa

Se solicitó de nuevo, en septiembre de 2008, el permiso correspondiente a la Conselleria de Educación.

Posteriormente, se contactó telefónicamente con los Directores de los Colegios seleccionados el año anterior para solicitar el listado nominal de los niños matriculados en 2º de Educación Primaria y concertar una cita para la realización de la PT. No se remitieron de nuevo las cartas informativas, al conocer el estudio del año previo.

3.2.- Sujetos a estudio. Criterios de inclusión/exclusión

Niños matriculados en 2º de Educación Primaria en los colegios seleccionados el curso anterior.

Se siguieron los mismos criterios de inclusión/exclusión que el año anterior. En los niños tuberculín positivos, no se repitió la prueba, aunque se contabilizaron para el análisis epidemiológico y estadístico.

Se incluyeron todos los niños de los colegios seleccionados, independientemente de su participación el año previo, para poder calcular la prevalencia de infección tuberculosa. Para el cálculo del RAI directo y de la incidencia acumulada de infección y de enfermedad, sólo se contabilizaron los niños que participaron ambos años (cohorte conjunta).

3.3.- Instrumentalización

El procedimiento de actuación fue el mismo que el del año anterior, en lo que se refiere a la PT, valoración de los niños tuberculín positivos, tratamiento y estudio de EC.

La PT se realizó desde mediados de octubre a mediados de diciembre de 2008, con el mismo orden de actuación en los colegios, que el año previo. Los padres firmaron un nuevo el consentimiento (Anexo 11) y, en caso de no haber sido incluidos el año anterior, se completó la información por teléfono [se utilizó el mismo cuestionario que en el año previo (Anexo 5)].

3.4.- Cálculo de los indicadores epidemiológicos

La prevalencia de infección, de enfermedad y el RAI indirecto se calcularon siguiendo las mismas directrices que el año 2007.

3.4.1.- Incidencia acumulada de infección tuberculosa

Para calcular la incidencia acumulada de infección, se dividió el número de niños infectados (PT positiva), detectados a lo largo de un año en la cohorte, entre el número total de niños en quienes la prueba efectuada el primer año fue negativa, y que en el curso siguiente continuaban en el estudio. Se expresó el valor en porcentaje.

3.4.2.- Incidencia de enfermedad tuberculosa

Para calcular la incidencia de enfermedad, se dividió el número de niños diagnosticados como enfermos a lo largo de un año en la cohorte, entre el total de niños en quienes la prueba efectuada el primer año fue negativa. Se expresó el valor en porcentaje.

3.4.3.- RAI. Método directo

El método directo precisa del análisis de cortes de prevalencia, es decir la realización de pruebas tuberculínicas a la misma población, calculando el porcentaje de virajes durante ese periodo. Esta estimación directa equivale a la incidencia acumulada.

4.- Estudio caso-control anidado en la cohorte

4.1.- Realización del QFT-G-IT

4.1.1.- Niños incluidos

Se consideraron *casos* a todos los niños con $PT \geq 5$ mm independientemente del año del estudio y de su diagnóstico, citándolos para la realización del test QFN-G-IT. Esta prueba se llevó a cabo desde mediados de octubre a mediados de diciembre de 2008.

Se eligieron como *controles*, a un grupo de niños escolarizados en un colegio seleccionado [Centro escolar con el mayor número de alumnos (101 en total)], cuyos padres autorizaron la realización del test de QFN-G-IT. Previo a la autorización los padres de estos niños recibieron información sobre el estudio (Anexo 12) y firmaron el consentimiento para realizar la PT y el QFN-G-IT, o sólo la PT.

4.1.2. Extracción y procesamiento de las muestras

La extracción de la muestra de sangre en los *casos*, para la realización del QFN-G-IT,

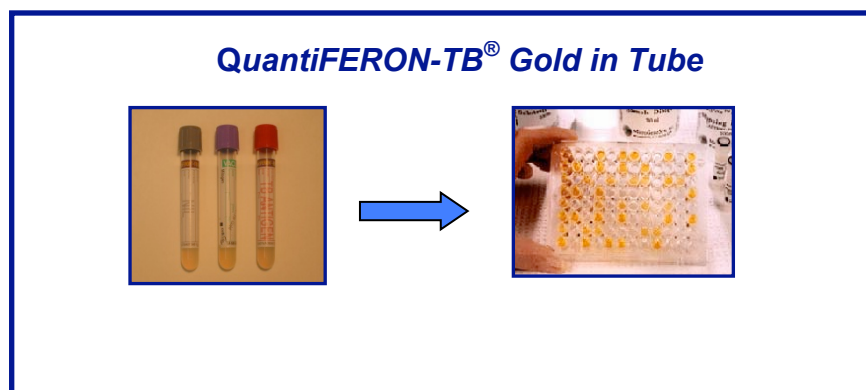
se efectuó en la mayoría de ellos, en el CSRAV entre las 72 horas de la realización de la PT, es decir, desde el día de su lectura y los 7 días siguientes. La extracción en los *controles* se hizo en su propio colegio, el mismo día de la PT.

En los niños diagnosticados en el año 2007, esta determinación se realizó un año después.

Las muestras extraídas en el colegio se transportaron, en la hora siguiente al CSRAV, a temperatura ambiente en los 3 tubos aportados por el fabricante: uno con los antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7), otro con fitohemaglutinina (control positivo) y un tercero, sólo con el diluyente de los antígenos específicos (control negativo). Cada tubo lleva heparina como anticoagulante y se recogió 1ml de sangre por tubo.

Las muestras de sangre se incubaron a 37° C entre 16-24 horas. Durante este proceso se produce la estimulación de las células T de la sangre total y liberación de IFN- γ . Posteriormente, se centrifugaron durante 15 minutos, a 2000 revoluciones por minuto y se congelaron a -30° C, entre 2-50 días, en el CSRAV hasta su transporte, en nieve carbónica, al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, donde se descongelaron las muestras, se recuperó el plasma (que se pasó mediante pipeta a un tubo más pequeño) y se determinó el IFN- γ liberado en los sobrenadantes de sangre total mediante la técnica de ELISA con anticuerpos específicos (Figura 11).

Figura11. Estimulación de la sangre total directamente en tubo y revelado mediante ELISA



Todas las muestras se procesaron el mismo día. Los investigadores de ese hospital, desconocían el resultado de la PT en los sujetos en los que se determinó el QFN-G-IT.

4.1.3.- Interpretación de los resultados

Para la determinación de los niveles de IFN- γ se empleó un *software* de análisis. Se considera que hay infección por *M. tuberculosis* si la respuesta de IFN- γ es superior a 0,35 UI/ml²²⁶. Una respuesta baja o ausencia de respuesta al mitógeno (control positivo) indica un resultado indeterminado, siempre que la respuesta de IFN- γ frente a los antígenos específicos sea negativa. Este resultado puede ser debido a insuficientes linfocitos, o a que éstos sean incapaces de generar IFN- γ .

Para la prescripción del tratamiento no se tuvo en cuenta el resultado del QFN-G-IT, tal y como hasta ahora se contempla en la mayoría de estudios^{180, 189, 227} y porque en algún caso el resultado se obtuvo de forma retrospectiva.

4.2.- Cálculo de los Indicadores epidemiológicos

4.2.1.- Prevalencia de infección tuberculosa según el QFT-G-IT

Para calcular la prevalencia de infección tuberculosa se dividió el número de niños considerados positivos en el test del QFT-G-IT, entre el total de niños incluidos en el año 2008, asumiendo que todos los niños con PT negativa hubieran sido también QFT-G-IT negativo. Se expresó el valor en porcentaje.

4.2.2. Prevalencia de infección tuberculosa según el QFN-G-IT y las lesiones radiológicas.

Para calcular la prevalencia de infección tuberculosa según el QFN-G-IT y las lesiones radiológicas se dividió la suma del número de niños considerados positivos en el test del QFT-G-IT y de los niños con lesiones radiológicas, entre todos los niños incluidos

en el año 2008, asumiendo que todos los niños con PT negativa hubieran sido también QFT-G-IT negativo. Se expresó el valor en porcentaje.

4.2.3. RAI indirecto en función del QFT-G-IT

Para el cálculo del RAI por el método indirecto se utilizó un modelo matemático a partir de la prevalencia asumida previamente en función del QFT-G-IT.

$$\text{RAI} = 1 - (1 - P)^{1/n}$$

P: prevalencia de infección del grupo encuestado según QFT-G-IT

n= edad media en dicho grupo en el año 2008.

4.2.4. Índice Kappa

Para evaluar la utilidad del test QFN-G-IT se estudió la concordancia de los resultados obtenidos con este test y la PT, mediante el estadístico kappa, que se calculó con la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Kappa} = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Po= probabilidad observada

Pe=probabilidad esperada

Se consideraron los valores Fleiss que fijan una deficiente concordancia para kappa <0.4, moderada concordancia para kappa entre 0.4 y 0.75, y excelente concordancia un kappa >0.75²²⁸.

5.- Estudio observacional descriptivo sobre la determinación *in vitro* de la respuesta a antígenos específicos de *M.tuberculosis* mediante el T-SPOT.TB y de *M. avium* mediante la técnica ELISPOT

5.1.- Niños incluidos en el estudio del T-SPOT.TB y sensitinas de *M.avium*

En todos los casos en los que se obtuvo un resultado discordante entre PT y QFN-G-IT, se propuso la realización del T-SPOT.TB para confirmar el resultado obtenido por QFN-G-IT.

También se estudió *in vitro* la presencia de células T sensibilizadas frente a sensitinas de *M.avium* (Statens Serum Institute Copenhagen, Denmark) mediante la técnica del ELISPOT. La sensitina de *M. avium* presenta antígenos presentes en otras micobacterias y han sido descritas reacciones cruzadas con *M. intracellulare* y *M. scrofulaceum*. Para realizar ambas técnicas, se telefoneó a los padres y se les citó en la fecha prefijada.

5.2.- Recogida y procesamiento de las muestras

La recogida de las muestras de sangre se realizó 3 semanas después de la obtención del resultado del QFT-G-IT (2ª semana de Enero de 2009), en el CSRAV, mediante dos tubos de heparina litio (de 5 ml cada uno) remitiéndolas, dentro de las 6 horas siguientes, al Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, donde se procesaron inmediatamente.

Las muestras se procesaron siguiendo las recomendaciones del fabricante²²⁹. En primer lugar, se recuperaron las células mononucleares de sangre periférica por la técnica de Ficoll. Después, se realizaron dos lavados mediante centrifugación de las células con medio RPMI (Invitrogen, Auckland, N.Z.). En la figura 12, se observan los linfocitos en los tubos CPT.

Figura 12: Linfocitos en los tubos CPT



Finalmente, se hizo el recuento de las células viables en microscopio invertido y con azul de tripano en cámara de Neubauer.

El ensayo requiere 2.5×10^5 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 16-20h a 37°C con 5% CO_2 . Finalmente, se reveló la presencia de células sensibilizadas mediante anticuerpos conjugados frente a IFN- γ .

5.3. Interpretación de los resultados

Los recuentos de *spots* se realizaron utilizando un lector automático de placas ELISPOT específico (Figura 13) (Lector AID Elispots Autoimmun Diagnostiks GmbH, Germany).

Figura 13. Contador de spots automático



Todas las lecturas se verificaron manualmente.

Cada *spot* corresponde a un linfocito T secretor de IFN- γ , 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.

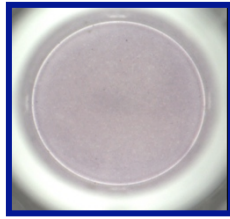
Se consideró que la muestra contenía linfocitos T efectores reactivos cuando el número de *spots* por pocillo superaba en 2 veces los presentes en el control negativo, siempre y cuando hubiera más de 6 spots en los pocillos del Panel A o Panel B. En la figura 14 se muestra una imagen de un control positivo y uno negativo.

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.

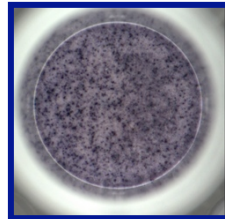
Estas consideraciones fueron las mismas para el T.SPOT-TB y para el ELISPOT del *M. avium*.

Figura 14.- Control negativo y positivo.

CONTROL NEGATIVO



CONTROL POSITIVO



6.- Aspectos éticos y financiación

El proyecto de investigación contó con el informe favorable del Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia, con fecha 31 de Enero de 2007 y 27 de febrero de 2008.

Asimismo los padres firmaron y cumplimentaron el correspondiente consentimiento informado, sin el cual no se realizó ninguna prueba (Anexo 5). Se tuvo en consideración la opinión del niño, perdiéndose 2 de ellos en el estudio, por su negativa repetida a la participación.

Este estudio ha sido financiado con:

- BECA de la Conselleria de SANITAT (Orden 23 de marzo-07) para proyectos de investigación en programas de Salud, prevención y predicción de la enfermedad para el año 2007. (DOCV núm. 5.485 de 05.04.2007). Exp. 046/2007. Resolución 31 julio de 2007. Investigadora principal: Amparo Escribano. Título: "Riesgo de infección tuberculosa en niños de 6 años en la ciudad de Valencia". Importe: 9.392 Euros. Duración: 1 año.
- BECA de la Conselleria de SANITAT (Orden de 8 de mayo de 2008) para proyectos de investigación en programas de Salud, prevención y predicción de la enfermedad para el año 2008. (DOCV núm. 5.767 de 21.05.2008). Exp: 085/2008. Resolución de 24.09/2008 (DOCV núm.5871 de 16/10/2008. Investigadora principal: Amparo Escribano. Título: "Incidencia y Riesgo de

infección tuberculosa en niños de 6 años en la ciudad de Valencia”.

Importe: 5.000 Euros. Duración: 1 año.

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

El material para la realización del T-SPOT.TB fue financiado por el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona a través de una beca de la SEPAR.

El material para la realización de las sensitinas de *M. avium* fue financiado por la Fundación del HCUV.

La cobertura de otros gastos (envío de muestras, dietas, papelería, desplazamientos), se llevó a cabo con la dotación (750 Euros) del Premio Juan Peset del Excelentísimo Ayuntamiento de Valencia, concedido por el Instituto Médico Valenciano en Marzo de 2008, por el trabajo titulado “Prevalencia de Infección tuberculosa en niños de 6 años de la ciudad de Valencia”.

V.- RESULTADOS

RESULTADOS

1.- Primera fase del estudio (Año 2007)

1.1.- Sujetos del estudio

Durante el curso 2007-2008, el número de niños entre los 6-7 años de edad, matriculados en 1º de Educación Primaria en los 165 colegios de la ciudad de Valencia, fue de 6773 niños. En los 42 colegios seleccionados, 23 privados y 19 públicos, la población diana estuvo constituida por 1693 niños. A todos ellos se les invitó a participar en el estudio.

El número de niños incluidos en el estudio (cumplimentaron el cuestionario y se les practicó y leyó la PT) fue de 1200, lo que supone una tasa de participación (PT leídas/niños invitados a participar) del 71%. No se obtuvo respuesta en 414 escolares (24.3%). De ellos, 51 (3%) completaron el cuestionario, pero no autorizaron la realización de la PT, y 28 (1.7%) entregaron el cuestionario completado y la autorización firmada pero, o no acudieron al colegio el día de la realización de la prueba o el de su lectura, o no permitieron que se la practicasen (Tabla 7).

Tabla 7.- Participación de la población

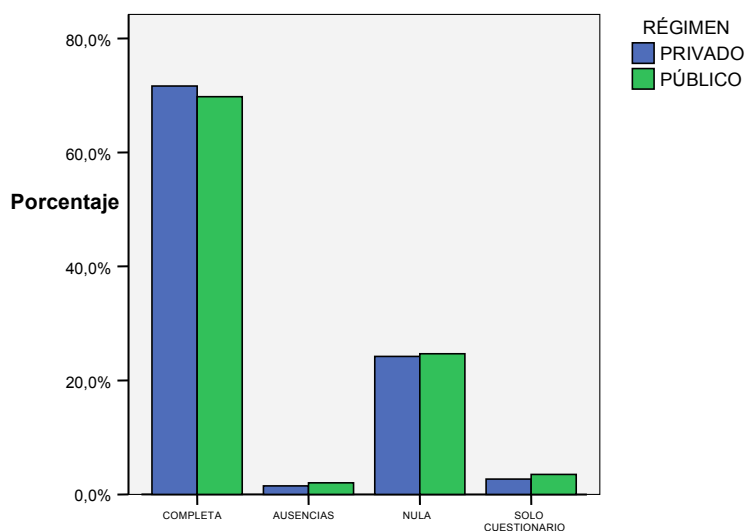
PARTICIPACION		Frecuencia	Porcentaje
RESPUESTA	COMPLETA	1200	71.0
	NULA	414	24.3
	SOLO CUESTIONARIO	51	3.0
	AUSENCIAS	28	1.7
	Total	1693	100.0

La tasa de participación respecto al total de la población de niños de 6-7 años matriculada en los colegios de la ciudad de Valencia en 1º de Educación Primaria, (6773 niños) fue del 17.82%.

El número de niños que acudía a colegios privados o concertados fue de 722 (60.2%); el resto 478 (39.8%) iba a colegios públicos.

Como se puede observar en la figura 14, la participación ha sido del 69.8% en los colegios públicos y del 71.6% en los colegios privados, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa.

Figura 15. Distribución de los niños según el tipo de colegio (público/privado)



1.2.- Características de los niños incluidos en el estudio

1.2.1.- Género, edad y origen

En la primera fase del estudio (año 2007) participaron 588 niños y 612 niñas, siendo la razón de masculinidad de 0.96. La edad media de los participantes fue de 6.35 años (desviación típica: 0.28, mínimo: 5.7, máximo: 6.9).

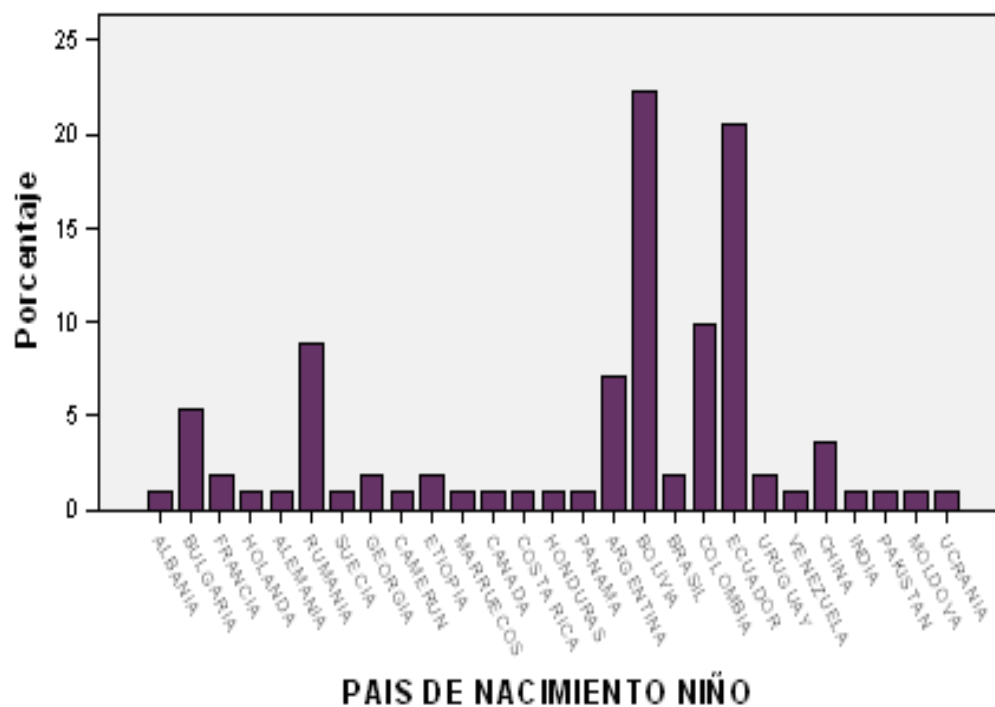
Un total de 1088 (90.7%) de los niños, habían nacido España y el resto (9.3%) eran extranjeros, predominando entre los emigrantes, los bolivianos y ecuatorianos, 2.1% y 1.9% respectivamente. El país de nacimiento de los niños se expone en la tabla 8 y figura 16.

Tabla 8. País de nacimiento de los niños

PAIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ALBANIA	1	.1
BULGARIA	6	.5
ESPAÑA	1088	90.7
FRANCIA	2	.2
HOLANDA	1	.1
ALEMANIA	1	.1
RUMANIA	10	.8
SUECIA	1	.1
GEORGIA	2	.2
CAMERUN	1	.1
ETIOPIA	2	.2
MARRUECOS	1	.1
CANADA	1	.1
COSTA RICA	1	.1
HONDURAS	1	.1
PANAMA	1	.1
ARGENTINA	8	.7
BOLIVIA	25	2.1
BRASIL	2	.2
COLOMBIA	11	.9
ECUADOR	23	1.9
URUGUAY	2	.2
VENEZUELA	1	.1
CHINA	4	.3
INDIA	1	.1
PAKISTAN	1	.1
MOLDOVA	1	.1
UCRANIA	1	.1
TOTAL	1200	100.0

La media de los años de estancia de los nacidos fuera de España fue de 3.05, con una desviación típica de 1.76 , siendo el valor mínimo de 0 años y el máximo de 6.

Figura 16. Distribución por país de origen de los niños nacidos fuera de España



1.2.2.- Estado vacunal

Tal y como se expone en la tabla 9, un 6.7% de los niños estaban vacunados con BCG, y un 91.1% no habían sido vacunados. En el 2.3% restante no se pudo conocer su estado vacunal.

Tabla 9. Vacunación con BCG

Vacunación con BCG	Frecuencia	Porcentaje %	Porcentaje válido %	Porcentaje acumulado
SI	80	6.7	6.7	6.7
NO	1093	91.1	91.1	97.8
DESCONOCIDO	27	2.3	2.3	100.0
Total	1200	100.0	100.0	

Se pudo comprobar que la vacunación con BCG estaba estrechamente ligada al país de origen, ya que en muchos de ellos se administra en el momento del nacimiento, aportando el mayor número de vacunados los siguientes países: Bolivia (22.5%), Ecuador (21%), Argentina (10%), Colombia (7.5%), Rumanía (8.7%) y Bulgaria (3.7%). En conjunto los vacunados procedentes de Latinoamérica suponían el 70%.

1.2.3. Asistencia a guardería

Tal y como se refleja en la tabla 10, el 79.1% de los niños había asistido a guardería, 16.8% no, y en el 4.1% restante este dato era desconocido. El porcentaje de los que asistieron a guardería, atendiendo a su origen, fue mayor entre los nacidos en España (81.5% frente al 55.4%).

Tabla 10. Asistencia a guardería

Asistencia a guardería	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	949	79.1	79.1	79.1
NO	202	16.8	16.8	95.9
DESCONOCIDO	49	4.1	4.1	100.0
Total	1200	100.0	100.0	

1.3.- Características de los padres

1.3.1.- Edad y origen

La media de edad de los progenitores fue de 39.44 años en los padres y de 36.79 años en las madres, con una diferencia de 5 años entre españoles y extranjeros.

En el 78% de los niños el padre era español, y en el 13.1% extranjero. En el 8.9% restante, no figuraba en la respuesta del cuestionario el tutor paterno. Las madres españolas suponen el 83.4% frente al 15.6% de las extranjeras. En el 1% restante no figuraba el tutor materno en el cuestionario.

Respecto al lugar de nacimiento de los progenitores, tal y como se observa en la tabla 11, tras España, destaca por su mayor frecuencia, Latinoamérica (7.5% de los padres y 10.2% de las madres).

Tabla 11. Región de nacimiento de los padres y madres

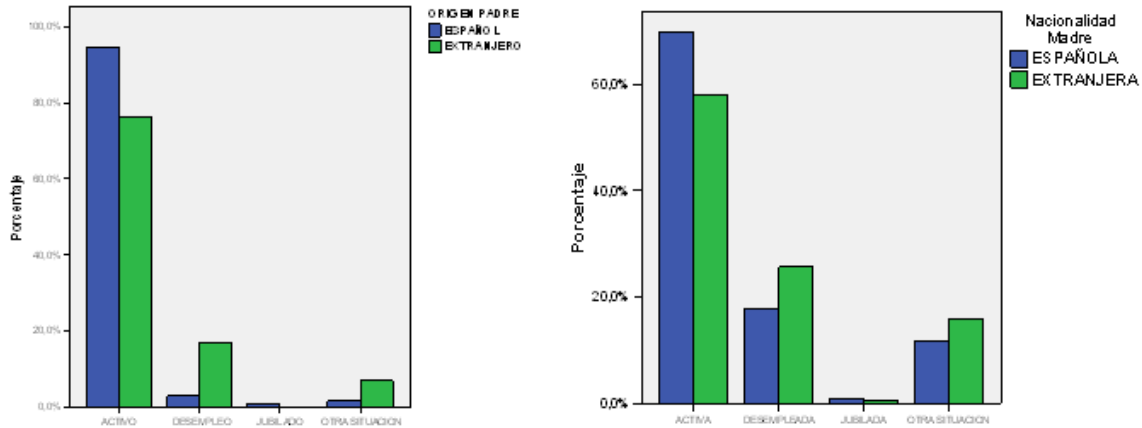
Región de nacimiento	PADRES		MADRES	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
ESPAÑA	937	78.1	1001	83.4
EUROPA OCCIDENTAL	12	1.0	11	.9
EUROPA DEL ESTE	22	1.8	23	1.9
LATINOAMERICA	90	7.5	122	10.2
AFRICA DEL NORTE	9	.8	7	.6
AFRICA SUBSAHARIANA	12	1.0	8	.7
ASIA	10	.8	13	1.1
AMERICA DEL NORTE	-	-	1	.1
CEI-RUSIA	1	.1	2	.2
Total	1093	91.1	1188	99.0
NO FIGURA TUTOR	107	8.9	12	1.0
Total	1200	100.0	1200	100.0

1.3.2. Situación laboral

Desde la perspectiva laboral, el porcentaje de activos es mayor entre los padres españoles (95.4% vs 79.9%). Los padres extranjeros presentan una mayor proporción de desempleo (11.5% vs 2.3% de los españoles). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($X^2 = 61$, $p > 0.001$) (Figura 17). La proporción de madres españolas activas es superior al de extranjeras (69.9% vs 57.9%), mientras que, en estas últimas, el porcentaje

de desempleadas es mayor (25.6% vs 17.8% de españolas). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 9.6$; $p = 0.022$) (Figura 17).

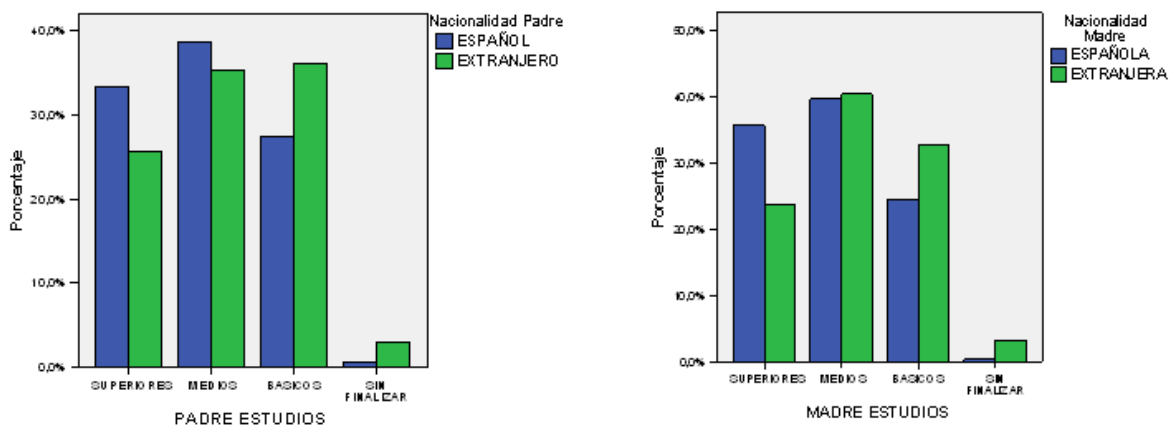
Figura 17 . Situación laboral de los padres/vs origen



1.3.3.- Nivel de estudios

La distribución según el nivel de estudios de los padres o tutores (Figura 18), difiere en la población de origen español (33.4% vs 25.6% para estudios superiores y 38.6% vs 35.3% para estudios medios), y constituye una diferencia asociada al origen estadísticamente significativa ($\chi^2 = 13.83$; $p < 0.017$).

Figura 18. Nivel de estudios de los padres/vs origen



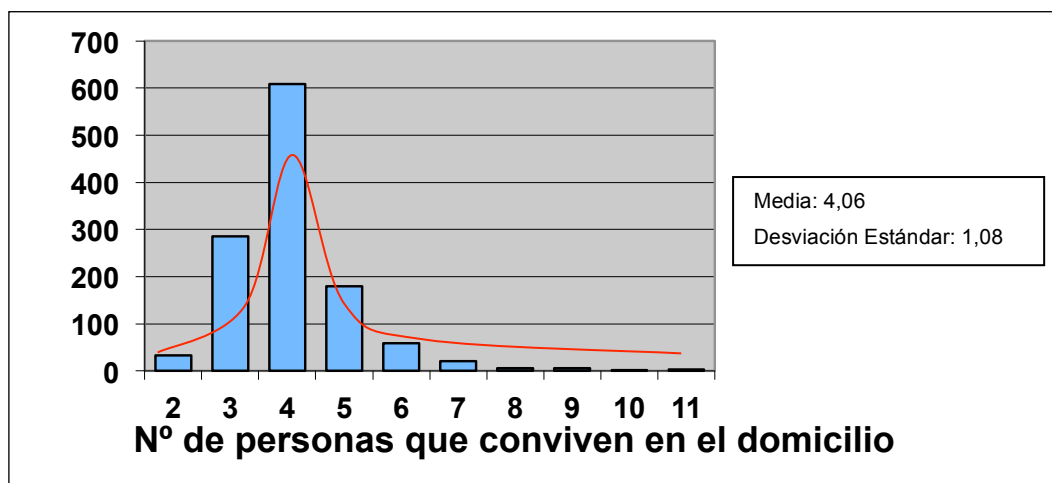
En cuanto a las madres, 35.7% de las españolas refieren tener estudios superiores frente al 23.7% de las extranjeras (Figura 18); para estudios medios los porcentajes son similares. Las diferencias en la distribución del nivel de estudios de las madres, según su origen, también son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 38.12$; $p < 0.001$)

La media de estancia de la población extranjera en España, fue de 8.17 años para los varones y 7.12 años para las mujeres.

1.4.- Convivientes en el hogar

El número de convivientes se refleja en la figura 19.

Figura 19.- Convivientes en el hogar (adultos y menores)



El 29.6% de los niños de origen español y el 39.3% de los niños de origen extranjero eran hijos únicos. El número de convivientes menores más frecuentemente observado en el domicilio de los niños españoles fue el de un solo hermano (55.7% frente al 41.1% de los niños de origen extranjero). La presencia de dos o más convivientes menores de edad, fue más frecuente en la población de origen extranjero.

Los convivientes adultos de los niños estudiados fueron mayoritariamente dos (79.81%), mientras que la convivencia con un solo adulto fue del 4.75%. La presencia de 3 o más adultos en el domicilio, alcanzó el 13.93%. En el subgrupo de niños inmigrantes, la convivencia con 3 o más adultos era mayor (34.15%) que la convivencia con 2 (56.1%).

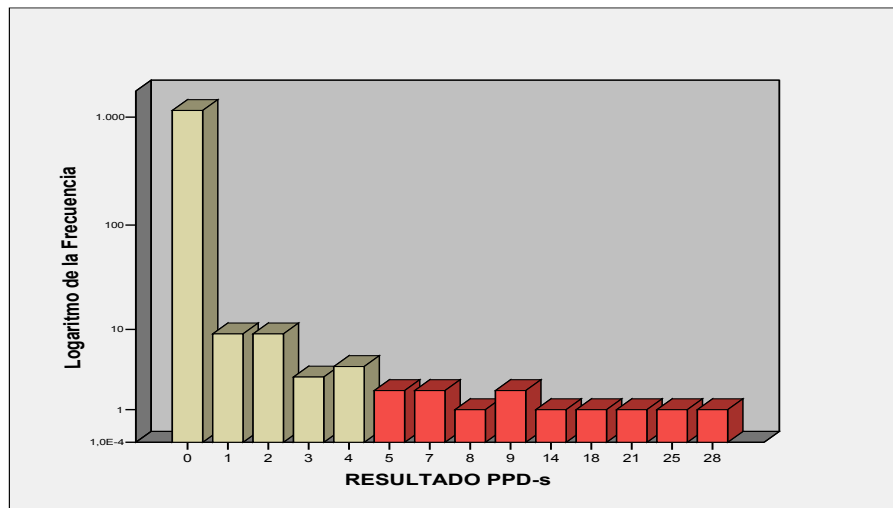
1.5.- Antecedentes de exposición de los niños a la tuberculosis

Sólo un 5.2% de los padres contestaron en el cuestionario conocer a algún enfermo con TB en los últimos 5 años, mientras que un 3.5% de los padres y un 2.5% de las madres habían tenido un familiar con TB hacía más de 5 años. Un 2.9% de los familiares de los niños había tomado QP en los últimos 5 años.

1.6.- Interpretación de la PT

Doce niños presentaron una PT ≥ 5 mm (Figura20).

Figura 20. Distribución en mm. en escala logarítmica de todos los valores hallados



El valor más frecuente fue 0 mm en 1163 niños, el máximo valor observado fue 28 mm. En el subgrupo de vacunados 75/80 tuvieron una PT < 5 mm. La media de induración en los vacunados fue de 15.8 mm y la mediana de 14 mm mientras que en los no vacunados fue de 13.9 y 9 mm respectivamente

1.7.- Valoración neumológica y tratamiento de los niños con PT ≥ 5 mm

Los 12 niños con PT ≥ 5 mm remitidos a la consulta de Neumología Infantil estaban asintomáticos en el momento de su valoración. A todos (excepto a 2 niños diagnosticados y tratados previamente de TB), se les practicó una Rx. de tórax en 2 proyecciones (frente y

perfil). Se interpretaron como normales 8 de ellas, resultando dudosas 2, que se completaron con una TCAR torácica. Una de estas exploraciones fue normal y, en la otra, se evidenció una adenopatía mediastínica calcificada y un granuloma en el lóbulo superior derecho, menor de 3 mm, sin infiltrados, ni otros signos de enfermedad activa. Se catalogaron como lesiones propias de TB antigua e inactiva, indicando QP.

Tras la valoración neumológica, 2 niños fueron diagnosticados de reacción vacunal, 2 presentaban antecedente de enfermedad tuberculosa ya tratada, y los 8 restantes se diagnosticaron de ITL, siendo uno de ellos el portador de la lesión antigua (granuloma), previamente comentada en la TCAR, que no había sido diagnosticada ni tratada previamente.

1.8. Estudio de contactos

En todos los convivientes de los 8 niños infectados se planteó un EC. En total fueron estudiadas 29 personas, 24 adultos y 5 niños, no detectándose ningún caso que pudiera constituir la fuente de infección. Cuatro familiares tenían un Mantoux positivo. En 3 de los niños diagnosticados de ITL, existía el antecedente de un familiar diagnosticado y tratado de TB, en 2 de ellos antes del nacimiento del niño. En el resto no constaba contacto conocido con ningún enfermo de TB. El resumen del EC de refleja en la tabla 12.

Tabla 12. EC realizado en los casos con PT positiva catalogadas de ITL o TB activa.

Induración	Otros familiares con PT positiva	TB Tratada previamente
28 mm	No	Abuelo paterno
21 mm	Abuela	-
18 mm	No	-
14 mm	No	
9 mm	Padre	Abuelo paterno
8 mm	Madre	-
7 mm	Madre	Padre
5 mm	No	-

1.9.- Indicadores epidemiológicos

Se han calculado los índices epidemiológicos de forma global, en el grupo de niños vacunados y no vacunados.

1.9.1.- Prevalencia de infección tuberculosa en los niños de 6 años

La prevalencia estimada de infección tuberculosa fue de 0.83% (IC 95%: 0.28-1.39). Si se tiene en cuenta el antecedente de vacunación, la prevalencia de infección en los niños vacunados (tras descartar las reacciones vacunales) fue de 3.75 % (IC95%: 0.78-10.57) y en los no vacunados del 0.64% (IC 95%: 0.12-0.17).

Si se excluyen del estudio a dos niñas con enfermedad previa ya tratada, la prevalencia global de infección sería de 0.67% (IC95%:0.16-1.17), en los no vacunados de 0.46% (IC 95%: 0.15-1.08) y en los vacunados de 4.92% (IC95%: 1.03-13.07).

1.9.2.- Prevalencia de enfermedad tuberculosa en los niños de 6 años

La prevalencia global estimada de enfermedad a los 6 años fue de 0.17% (IC 95% :0.02-0.6). Sobre el total de niños considerados como positivos o infectados, la prevalencia de enfermedad fue del 20% (IC 95%: 2.52-55.61).

1.9.3. RAI indirecto a los 6 años

Dado que todos los niños habían nacido en el año 2001 y el trabajo de campo se realizó en los meses de octubre y noviembre de 2007, la media de edad se calculó en función de la fecha de realización del Mantoux, siendo de 5.865 años.

Para el cálculo del RAI es aconsejable que la muestra esté libre de individuos vacunados con BCG. Por ello, en este estudio, se eliminaron todos los niños en los que se tenía constancia de haber sido vacunados con BCG. Según la fórmula $RAI = 1 - (1 - P)^{1/n}$, y considerando la prevalencia de infección tuberculosa en no vacunados de 0.643, el valor del RAI fue de 0.1%.

1.10.- Asociación entre las variables sociodemográficas recogidas

Al realizar el análisis bivariante, entre la presencia de una reacción positiva a la PT y las demás variables a estudio, se encontró una relación estadísticamente significativa entre esta positividad y el antecedente de vacunación con BCG, el nivel de estudios de los progenitores, y la existencia de un familiar del padre con enfermedad tuberculosa, al menos 5 años antes (Tabla 13).

Los niños vacunados con BCG, presentaron un riesgo de tener una PT positiva, 6 veces mayor que los no vacunados [OR=6.05 (IC 95%: 1.53-23.84), p=0.026].

Los hijos de padres que no habían finalizado sus estudios, tuvieron 20.7 veces más riesgo de presentar una PT positiva, que los hijos de aquellos que habían cursado estudios superiores y 49 veces más riesgo que los hijos de padres con estudios medios [OR=20.68 (IC 95%: 1.7-252.2), p=0.018, y OR=49 (IC 95%: 2.8-854.6), p=0.008]. Datos similares también se observan en las madres, ya que el hecho de no haber finalizado sus estudios, incrementó 17.8 veces el riesgo de que sus hijos presentaran una PT positiva, respecto a los de las madres con estudios superiores y 31.2 veces respecto a los de las madres con estudios medios [OR=17.81 (IC 95%: 1.64-193.1), p=0.018, y OR=31.21 (IC 95%: 2.53-385.6), p=0.007].

La existencia de un familiar del padre afecto de TB, al menos 5 años antes, se asoció a un riesgo 12.6 veces mayor de PT positiva en sus hijos [OR=12.62 (IC 95%: 3.14-50.63), p=0.0002].

Se ha observado una asociación en el límite de la significación estadística, entre las variables: “respuesta a la PT” y “origen extranjero”, tanto del niño como de la madre, con los valores de OR= 4.25, p= 0.058 y OR= 3.63, p=0.057, respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el resto de las variables sociodemográficas. En la tabla 13 se muestra el análisis bivariante entre el resultado de la PT y el resto de las variables recogidas en el cuestionario.

En el análisis multivariante se incluyeron las variables asociadas significativamente en el bivalente, pero no se encontró una relación estadísticamente significativa con ninguna de ellas.

Tabla 13. Análisis bivariante año 2007

VARIABLE	CATEGORIA	CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		ODDS RATIO [IC 95%] p
		INFECTADO	NOINFECTADO	
COLEGIO	PÚBLICO	3	475	0,65 [0,17 - 2,51] p= 0,748
	PRIVADO	7	715	
GÉNERO	MUJER	7	605	2,26 [0,58 - 8,77] p= 0,374
	VARON	3	585	
VACUNA BCG	SÍ	3	77	6,05 [1,53 - 23,84] p= 0,026
	NO	7	1086	
ORIGEN	EXTRANJERO	3	109	4.25 [1.08 - 16.67] p= 0.058
	ESPAÑA	7	1081	
REGION DE NACIMIENTO	EUROPA OCCIDENTAL	0	5	9.65 [1.12 - 83.07] p= 0.039
	EUROPA DEL ESTE	1	16	
	LATINOAMERICA	2	73	4.23 [0,86 - 20.73] p= 0.075
	AFRICA DEL NORTE	0	1	
	AFRICA SUBSAHARIANA	0	3	
	ASIA	0	6	
	AMERICA NORTE	0	1	
	CEI-RUSIA	0	4	
TIEMPO DE RESIDENCIA	EXTRANJEROS	3 MEDIA: 1.67	109 MEDIA: 3.09	DIF MEDIAS: -1.43 [-3.46 a 0.61] p=0.169
ASISTENCIA A GUARDERIA	SI	8	941	1.71 [0.21 - 13.74] p= 1
	NO	1	201	
CONVIVIENTES TOTALES		10 MEDIA: 3.20	1188 MEDIA: 3.06	DIF MEDIAS: 0.139 [-0.54 a 0.8] p=0.686
EXPOSICIÓN A ENFERMO ≤5 AÑOS	SÍ	1	61	2.05 [0.26 - 16.45] p= 0.414
	NO	9	1126	
FAMILIAR CON QP ≤5 AÑOS	SÍ	1	34	3.76 [0.46 - 30.51] p= 0.258
	NO	9	1150	
FAMILIAR PADRE ENFERMO ≥ 5 AÑOS	SÍ	3	39	12.62 [3.14 - 50.63] p= 0.0002
	NO	7	1148	
FAMILIAR MADRE ENFERMO ≥ 5 AÑOS	SÍ	0	31	p= 0.966
	NO	10	1156	

Tabla 13. Análisis bivariante año 2007 (Continuación)

VARIABLE	CATEGORIA	CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		ODDS RATIO [IC 95%] p
		INFECTADO	NO INFECTADO	
EDAD PADRE		8 MEDIA: 37,4	1067 MEDIA: 39,5	DIF MEDIAS: -2,08 [-5,98 a 1,83] p= 0,297
ORIGEN PADRE	EXTRANJERO	3	154	3,63 [0,86 – 15,33] p= 0,094
	ESPAÑA	5	931	
REGION DE NACIMIENTO PADRE	EUROPA OCCIDENTAL	0	12	
	EUROPA DEL ESTE	1	21	8,88 [0,99 – 79,32]
	LATINOAMERICA	2	88	4,24 [0,81 – 22,15]
	AFRICA DEL NORTE	0	9	
	AFRICA SUBSAHARIANA	0	12	
	ASIA	0	10	
	CEI-RUSIA	0	1	
TIEMPO RESIDENCIA PADRE	EXTRANJEROS	3 MEDIA: 4,67	154 MEDIA: 8,25	DIF MEDIAS: -3,58 [-10,69 a 3,53] p= 0,321
SITUACIÓN LABORAL PADRE	ACTIVO	7	988	p= 0,91
	DESEMPLEO	0	37	
	JUBILADO	0	9	
	OTRA SITUACIÓN	0	25	
ESTUDIOS PADRE*	SUPERIORES	2	331	20,68 [1,7 - 252,2] p=0,018
	MEDIOS	1	392	49 [2,8 – 854,6] p=0,008
	BÁSICOS	4	292	9,13 [0,91 – 91,1] p=0,060
	SIN FINALIZAR	1	8	

* La Odds Ratio está calculada tomando como categoría de riesgo estudios sin finalizar

Tabla 13. Análisis bivariante año 2007 (Continuación)

VARIABLE	CATEGORIA	CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		ODDS RATIO [IC 95%] p
		INFECTADO	NO INFECTADO	
EDAD MADRE		10 MEDIA: 33.8	1163 MEDIA: 36.8	DIF MEDIAS: -3,02 [-6,35 a 0,31] p= 0,075
ORIGEN MADRE	EXTRANJERO	4	183	3,63 [1,01 – 12,97] p= 0,057
	ESPAÑA	6	995	
REGION DE NACIMIENTO MADRE	EUROPA OCCIDENTAL	0	11	
	EUROPA DEL ESTE	1	22	7,54 [0,87 – 65,28] p= 0,067
	LATINO-AMERICA	3	119	4,18 [1,03 – 16,93] p= 0,045
	AFRICA DEL NORTE	0	7	
	AFRICA SUBSAHARA	0	8	
	ASIA	0	13	
	CEI-RUSIA	0	2	
TIEMPO RESIDENCIA MADRE	EXTRANJERAS	4 MEDIA: 3,50	180 MEDIA: 7,20	DIF MEDIAS: -3,70 [-10,21 a 2,81] p= 0,264
SITUACIÓN LABORAL MADRE	ACTIVA	7	773	p= 0,72
	DESEMPLEO	2	216	
	JUBILADA	0	8	
	OTRA SITUACIÓN	0	139	
ESTUDIOS MADRE*	SUPERIORES	3	374	17,81 [1,64 – 193,1] p=0,018
	MEDIOS	2	437	31,21 [2,53 – 385,6] p=0,007
	BÁSICOS	4	279	9,96 [0,98 – 101] p=0,052
	SIN FINALIZAR	1	7	

*La Odds Ratio está calculada tomando como categoría de riesgo estudios sin finalizar.

2.- Segunda fase del estudio (Año 2008)

2.1. Sujetos del estudio

Durante el curso escolar 2008-09, el número de niños entre los 7-8 años de edad, matriculados en 2º curso de Educación Primaria, en los 165 colegios de Valencia fue de 7090. En los 42 colegios seleccionados para el estudio en el curso anterior, los alumnos matriculados fueron 1749. A todos ellos se les invito de nuevo a participar en el estudio.

2.1.1.-Tasa de participación

El número de niños incluidos en esta segunda fase (año 2008) fue de 1077, lo que supone una tasa de participación de 61.6%. No se obtuvo respuesta en 645 (36.9%), mientras que 3 niños (0.2%) completaron el cuestionario pero no autorizaron la realización de la prueba, y los 24 restantes (1.4%) corresponden a niños con cuestionario y autorización entregados, que no acudieron al colegio el día de realización de la prueba (tabla 14).

Tabla 14. Participación de la población

PARTICIPACION		Frecuencia	Porcentaje
RESPUESTA	COMPLETA	1077	58.9
	NULA	645	35.3
	SOLO CUESTIONARIO	3	0.2
	AUSENCIAS	24	1.3
	Total	1749	100.0

La tasa de participación respecto al total de niños de 7 años (7090) fue del 15.19%. Los resultados de la segunda fase del estudio (año 2008) se refieren a 1077 niños

(59% de los invitados a participar) que cumplimentaron el cuestionario y en los que se realizó y leyó la PT.

2.2.- Características de la población seleccionada

Las características de los niños seleccionados, y las variables recogidas en los cuestionarios que completaron, se muestran de forma resumida en la tabla 16. Aunque todos estos datos han sido igualmente analizados, el objetivo de su inclusión fue exclusivamente poder calcular la prevalencia de infección tuberculosa a esa edad (7 años).

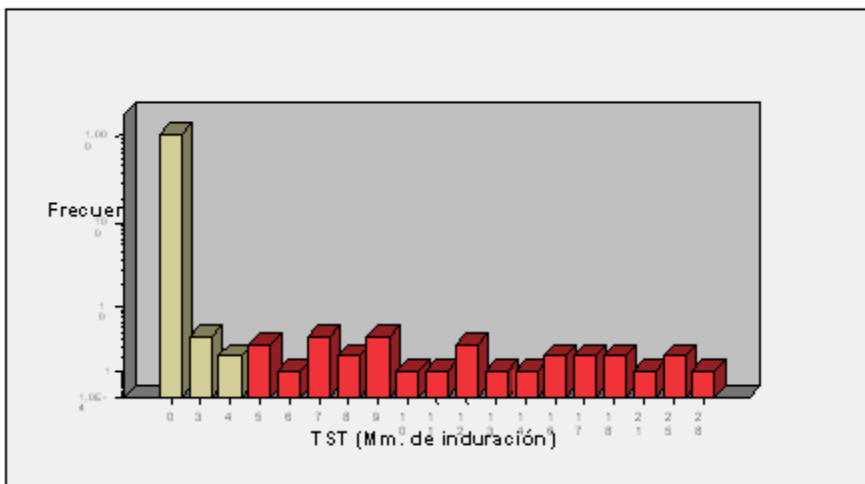
Cabe reseñar que en el transcurso del año, el aumento de la inmigración en la ciudad de Valencia, condicionó que fueran incluidos un 3.4% más de niños inmigrantes que en 2007, incremento equiparable al de vacunados, dado la procedencia habitual de los mismos, de este grupo de población.

2.3.- Interpretación de la prueba de tuberculina

El valor más frecuentemente encontrado (1032 niños) fue 0 mm, siendo el valor máximo de 28 mm (figura 21). Diecinueve niños tuvieron una PT ≥ 5 mm). En el subgrupo de vacunados 92 /109 (84.4%) tuvieron una PT <5 mm.

La media de induración en los vacunados fue de 11.9 mm y la mediana de 11 mm mientras que en los no vacunados fue de 13 y 10.5 mm respectivamente.

Figura 21. Distribución en mm. de todos los valores hallados



2.4.- Valoración neumológica y tratamiento de los niños con PT \geq 5mm

Los 19 niños con PT \geq 5 mm remitidos a la consulta de Neumología Infantil, estaban asintomáticos en el momento de su valoración. A todos (excepto a una niña diagnosticada y tratada previamente de TB), se les practicó una Rx. de tórax en 2 proyecciones (frente y perfil). Se interpretaron como normales 12 de ellas. Se consideraron patológicas 4 (3 por presentar adenopatías mediastínicas, y la cuarta, un granuloma en el lóbulo inferior izquierdo. En 2 se plantearon dudas diagnósticas, que se resolvieron realizando una TCAR torácica que fue normal.

Tras la valoración neumológica, 4 niños fueron diagnosticados de reacción vacunal, y otro tenía antecedentes de enfermedad tuberculosa ya tratada. En base a los hallazgos radiológicos, 3 fueron diagnosticados de TB pulmonar activa y los 11 restantes se diagnosticaron de ITL, uno de ellos, con una lesión antigua (granuloma) en la Rx de tórax, que no había sido diagnosticada ni tratada previamente, y que había presentado un viraje en la PT.

2.5.- Estudio de contactos

En todos los convivientes de los 13 niños infectados se planteó un EC (Tabla 15). En total fueron estudiadas 30 personas, 22 adultos y 8 niños no detectándose ningún caso que pudiera constituir la fuente de infección. La PT resultó positiva en 8 adultos, 2 de los cuales recibieron quimiloprofilaxis, por ser menores de 35 años y proceder de países de alta endemia tuberculosa. En otros 2 se realizó cultivo de esputo, siendo negativo en ambos. En una familia sus cuatro miembros tuvieron una reacción positiva a la PT, con Rx. normal. El abuelo de este niño había padecido tuberculosis unos 10 años antes de su nacimiento. De los 8 niños estudiados como contactos, 4 (50%) fueron positivos: uno había tomado quimioprofilaxis al llegar a España un año antes, otro fue catalogado de reacción vacunal (PT de 5mm) y los otros 2, de ITL. En estos últimos, se efectuaron los tests de QFN-G-IT y T-SPOT.TB, y la estimulación con sensitinas de *M. avium*, siendo las tres pruebas negativas.

Tabla 15. Resultados del EC en niños con PT positiva, catalogados de ITL o TB activa.

Induración	Otros familiares con PT positiva	TB Tratada previamente
17mm	No	No
17 mm	Madre (esputo:negativo)	
16 mm	Madre	
16 mm	Madre	
13 mm	Hermano	
12 mm	Padre, madre, hermano	Abuelo paterno (no contacto)
12 mm	No	-
12 mm	No	-
11 mm	Madre (esputo:negativo)	
10 mm	No	
9 mm	¿?	
9 mm	Madre,hermana	
7 mm	No	-

2.6.- Indicadores epidemiológicos

2.6.1.-Prevalencia de infección tuberculosa en niños de 7 años

La prevalencia global estimada de infección tuberculosa fue de 2.32% (IC95%: 1.38-3.28). Si se tiene en cuenta el antecedente de vacunación, la prevalencia de infección en los niños vacunados (tras descartar las reacciones vacunales), fue de 10.09% (IC 95%: 3.98-16.2) y en los no vacunados de 1.47% (IC 95%: 0.65-2.28).

2.6.2. Prevalencia de enfermedad tuberculosa en niños de 7 años

La prevalencia global estimada de enfermedad a los 7 años fue de 0.56% (IC 95%: 0.07-1.05) y del 24%(IC 95%: 9.35-45.13), sobre el grupo de niños con reacción positiva a la PT. Si excluyésemos del estudio a tres niñas con enfermedad previa ya tratada la prevalencia de enfermedad global sería de 0.28% (IC 95%: 0.03-0.15).

2.6.3. RAI indirecto a los 7 años

Como todos los niños habían nacido en el año 2001, y el trabajo de campo, se realizó en los meses de octubre y noviembre de 2008, la media de edad se calculó en función de la fecha de realización del Mantoux, siendo de 7.37 años.

Según la fórmula $RAI = 1 - (1 - P)^{1/n}$, y considerando la prevalencia de infección tuberculosa en los no vacunados de 1.47%, su valor fue de 0.2%(IC 95%: 0.09-0.31).

3. -Cohorte común de ambas fases de estudio (Años 2007-2008)

3.1.- Tasa de participación

En la primera fase del estudio (año 2007) participaron 1200 niños. De ellos, la PT se practicó y leyó de nuevo en el año 2008, en 826 niños que habían presentado una PT negativa el año 2007. Tras añadir los 12 niños con PT positiva, la cohorte quedó constituida por 838 niños que suponen el 68.9% de la población diana inicial (1693 niños) y el 12.37% de la global (6773 niños). Sus características demográficas, resumidas en la tabla 16, son similares a las del año 2007, de la cual formaban parte.

Tabla 16. Características de los niños incluidos en cada fase del estudio

	Año 2007	Año2008	Cohorte común 2007 y 2008
Número de participantes(%)	1200 (70.9)	1077 (61.6)	838 (69.8)*
% Niñas/niños	51/49	51.3/48.7	51.2/48.8
Edad media (desviación típica)	6.3 (0,3)	7.3 (0.3)	7.4 (0.2)
Nacidos fuera de España (%)	112 (9.3)	137 (12.7)	(8.4)
Lugar de nacimiento			
España(%)	1088 (90.7)	940 (87.3)	768(91.6)
País de media-alta prevalencia(%)	106 (8.8)	130 (12.1)	67(8)
Otros (%)	6 (0.5)	7 (0.6)	3(0.4)
Vacunados con BCG			
No (%)	1093 (91.1)	954 (88.6)	773 (82.5)
Si (%)	80 (6.7)	109 (10.1)	57(6.8)
Desconocido (%)	27 (2.3)	14 (1.3)	8(1)
Asistencia a guardería			
Si (%)	949 (79.1)	841 (78.1)	681(81.3)
No (%)	202 (16.8)	197 (8.3)	133(15.9)
Desconocido (%)	49 (4.1)	39 (3.6)	24(2.9)
Lugar de nacimiento del padre			
España (%)	936 (78.1)	790 (73.4)	660(78.7)
País de media-alta prevalencia (%)	175 (12)	166 (14.9)	98(11.7)
Otros/desconocido (%)	119 (9.9)	121 (11.7)	80(9.6)
Lugar de nacimiento de la madre			
España (%)	1001 (83.4)	853 (79.1)	707(84.4)
País de media-alta prevalencia (%)	172 (14.3)	193 (18)	110(13.3)
Otros/desconocido (%)	15 (2.3)	31(2.9)	11(2.5)

País de media-alta prevalencia : tasa de infección mayor a 20 casos por 100.000 habitantes

3.2.- Asociación entre las variables sociodemográficas recogidas

Al realizar el análisis bivalente, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de una PT positiva y el antecedente de vacunación con BCG, el nacimiento fuera de España, tanto de los niños como de la madre o el padre, la edad del padre, el nivel de estudios de los progenitores, y la existencia de un familiar del padre con enfermedad tuberculosa, al menos 5 años antes.

Los niños vacunados con BCG, presentaron un riesgo 6.9 veces mayor de presentar una PT positiva, que los no vacunados [OR=6.88 IC 95%: (2.51-18.85), p=0.001].

Los niños, cuyo padre o madre había nacido fuera de España, tuvieron respectivamente, 6.6 y 3.4 veces más riesgo de tener una PT positiva, que aquellos cuyos padres habían nacido en España [OR: 6.59 (IC 95%:2.42-17.95) p<0.001]y [OR: 3.44, (IC 95%:1.33-8.91); p=0.018]. Esta relación también se observa con el origen extranjero del niño [OR 5.44, 8(IC 95%:2.00-14.81), p=0.003].

La edad media de los padres de los niños con PT positiva, ha sido inferior a la de los padres de los niños con PT negativa en 5.51 años; (IC 95%:5.51-0.08), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.043).

Los hijos de los padres con estudios sin finalizar tuvieron 14.8 veces más riesgo de tener una PT positiva, que los hijos de los padres con estudios superiores, y 17 veces más riesgo que los hijos de los padres con estudios medios [OR=14.81 (IC 95%: 1.34-163.91), p=0.018], y [OR=16.94, (IC 95%: 1.53-187.34), p=0.021]. El hecho de que las madres no hubieran finalizado sus estudios supuso para sus hijos 14.4 veces más riesgo de tener una PT positiva, que para los hijos de madres con estudios superiores [OR= 14.39 (IC 95%: 1.30-159.2), p=0.03].

El dato de que el padre hubiera tenido un familiar con enfermedad más de 5 años antes, se asoció en sus hijos con un riesgo 11 veces mayor de tener una PT positiva [OR=11.23 (IC 95%: 3.41-37), p=0.001]. En la tabla 17 se muestra el análisis bivalente entre el resultado de la PT y resto de las variables recogidas en el cuestionario.

Tabla 17. Análisis bivariante cohorte

VARIABLE	CATEGORIA	CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		ODDS RATIO [IC 95%] p
		INFECTADO	NO INFECTADO	
COLEGIO	PÚBLICO	10	322	1,72 [0,69 – 4,27] p= 0,241
	PRIVADO	9	497	
GÉNERO	MUJER	13	416	2,10 [0,79 – 5,58] p= 0,129
	VARON	6	403	
VACUA BCG	SÍ	6	51	6,88 [2,51 – 18,85] p= 0,001
	NO	13	760	
ORIGEN	EXTRANJERO	6	64	5,44 [2,00 – 14,81] p= 0,003
	ESPAÑA	13	755	
REGION DE NACIMIENTO	EUROPA OCCIDENTAL	0	2	
	EUROPA DEL ESTE	1	10	5,81 [0,69 – 48,75] p= 0,105
	LATINO-AMERICA	4	43	5,40 [1,69 – 17,27] p= 0,004
	AFRICA SUBSAHARA	0	2	
	ASIA	0	3	
	AMERICA NORTE	0	1	
	CEI-RUSIA	1	3	19,36 [1,89 – 198,7] p=0,013
TIEMPO DE RESIDENCIA	EXTRANJEROS	6 MEDIA: 3	64 MEDIA: 3,1	DIF MEDIAS: -0,09 [-1,57 a 1,38] p= 0,899
ASISTENCIA A GUARDERIA	SI	14	667	0,91 [0,26 – 3,21] p= 1
	NO	3	130	
CONVIV. TOTALES		19 MEDIA: 2,8	819 MEDIA: 3	DIF MEDIAS: -0,19 [-0,66 a 0,27] p= 0,420
EXPOSICIÓN A ENFERMO ≤5 AÑOS	SÍ	1	39	1,11 [0,15 – 8,54] p= 0,609
	NO	18	780	
FAMILIAR CON QP ≤5 AÑOS	SÍ	1	22	2,01 [0,26 – 15,74] p= 0,414
	NO	18	796	
FAMILIAR PADRE ENFERMO ≥ 5 AÑOS	SÍ	4	19	11,23 [3,41 – 37] p= 0,001
	NO	15	800	
FAMILIAR MADRE ENFERMO ≥ 5 AÑOS	SÍ	0	18	p= 1
	NO	19	801	

Tabla 17. Análisis bivariante cohorte (Continuación)

VARIABLE	CATEGORIA	CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		ODDS RATIO [IC 95%] p
		INFECTADO	NO INFECTADO	
EDAD PADRE		16 MEDIA: 36,7	743 MEDIA: 39,5	DIF MEDIAS: -2,80 [-5,51 a -0,08] p= 0,043
ORIGEN PADRE	EXTRANJERO	8	99	6,59 [2,42 – 17,95] p= 0,000
	ESPAÑA	8	652	
REGION DE NACIMIENTO PADRE	EUROPA OCCIDENTAL	1	7	11,64 [1,28 – 105,95] p= 0,029
	EUROPA DEL ESTE	1	14	5,82 [0,68 – 49,74] p= 0,108
	LATINO-AMERICA	4	52	6,27 [1,83 – 21,51] p= 0,004
	AFRICA DEL NORTE	1	7	
	AFRICA SUBSAHARA	0	10	
	ASIA	0	9	
	CEI-RUSIA	1	0	
TIEMPO RESIDENCIA PADRE	EXTRANJEROS	8 MEDIA: 6,8	96 MEDIA: 8,4	DIF MEDIAS: -1,65 [-6,09 a 2,80] p= 0,465
SITUACIÓN LABORAL PADRE	ACTIVO	14	687	
	DESEMPLEO	1	23	2,13 [0,27 – 16,92] p= 0,399
	JUBILADO	0	6	
	OTRA SITUACIÓN	0	17	
ESTUDIOS PADRE*	SUPERIORES	4	237	14,81 [1,34 – 163,91] p= 0,028
	MEDIOS	4	271	16,94 [1,53 – 187,34] p= 0,021
	BÁSICOS	7	198	7,07 [0,70 – 71,76] p= 0,098
	SIN FINALIZAR	1	4	

*La Odds Ratio está calculada tomando como categoría de riesgo estudios sin finalizar.

Tabla 17. Análisis bivalente cohorte (Continuación).

VARIABLE	CATEGORIA	CLASIFICACIÓN SEGÚN PT		ODDS RATIO [IC 95%] p
		INFECTADO	NO INFECTADO	
EDAD MADRE		19 MEDIA: 34,9	804 MEDIA: 36,9	DIF MEDIAS: -2,05 [-4,41 a 0,31] p= 0,089
ORIGEN MADRE	EXTRANJERO	7	118	3,44 [1,33 – 8,91] p= 0,018
	ESPAÑA	12	695	
REGION DE NACIMIENTO MADRE	EUROPA OCCIDENTAL	0	7	
	EUROPA DEL ESTE	1	14	4,14 [0,50 – 30,04] p= 0,187
	LATINO-AMERICA	5	72	4,02 [1,38 - 11,74] p= 0,011
	AFRICA DEL NORTE	0	5	
	AFRICA SUBSAHARA	0	6	
	ASIA	0	12	
	AMÉRICA DEL NORTE	0	1	
	CEI-RUSIA	1	1	57,92 [3,4 – 981,4] p= 0,005
TIEMPO RESIDENCIA MADRE	EXTRANJERAS	7 MEDIA: 4	116 MEDIA: 7,7	DIF MEDIAS: -3,69 [-8,97 a 1,59] p= 0,169
SITUACIÓN LABORAL MADRE	ACTIVA	12	550	
	DESEMPLEO	6	138	1,99 [0,73 – 5,40] p= 0,230
	JUBILADA	0	7	
	OTRA SITUACIÓN	0	92	
ESTUDIOS MADRE*	SUPERIORES	3	259	14,39 [1,30 – 159,2] p= 0.030
	MEDIOS	7	311	7,41 [0,78 – 69,95] p= 0,081
	BÁSICOS	7	189	4,50 [0,48 – 42,58] p= 0,190
	SIN FINALIZAR	1	6	

*La Odds Ratio está calculada tomando como categoría de riesgo estudios sin finalizar.

3.3.- Indicadores epidemiológicos

3.3.1.- Incidencia acumulada de infección tuberculosa

La incidencia acumulada global de infección tuberculosa estimada en los niños de 7 años fue de 1.09% (IC 95%: 0.32-1.85) con una variación entre 0.78%; (IC 95%: 0.09-1.47) en los no vacunados y 5.56% ; (IC 95%: 1.16-15.39) en los vacunados.

3.3.2. - Incidencia de enfermedad tuberculosa

La incidencia global estimada de enfermedad tuberculosa en los niños de 7 años fue de 0.24% (IC 95%: 0.029-0.862).

3.3.3.- RAI indirecto

La media de edad de los niños que participaron ambos años fue de 6.37 años.

Según la fórmula $RAI = 1 - (1 - P)^{1/n}$, y considerando la prevalencia de infección tuberculosa en no vacunados de 1.681, el valor del RAI en la cohorte fue de 0.23%.

3.3.4.- RAI directo

Se han encontrado 6 niños, no vacunados, en los que la PT viró de negativa a positiva a lo largo de un año. Esto equivale a una incidencia anual de infección, en los no vacunados, de 0.78%. Esta cifra equivaldría al RAI analizado de forma directa, siendo éste casi 4 veces superior que por el método indirecto.

En la tabla 18 se recogen los diagnósticos de los niños con PT >5 mm y en la tabla 19, los indicadores epidemiológicos en las distintas fase del estudio.

Tabla 18. Resumen del diagnóstico de todos los niños incluidos en los 2 años de estudio

Diagnóstico	Año 2007	Año 2008	Cohorte
Reacción vacunal (PT \geq 5 y $<$ 10 mm)	2	6*	6
ITL	8	19*	14
TB antigua	2	3*	3
TB ganglionar actual	-	3	2
Total niños PT positivos	10	25*	19

* incluye los detectados en el primer año 2007

Tabla 19. Resumen de los índices epidemiológicos relevantes en los dos años de estudio

	Año 2007	Año 2008	Cohorte
Total niños PT positivos	10	25***	19
Prevalencia infección (PT positivos)	0.008	0.023	0.022
Prevalencia infección en vacunados	0.038	0.101	0.105
Prevalencia infección no vacunados	0.006	0.015	0.017
RAI Indirecto	0.001	0.002	0.002
RAI Directo		0.078	
Incidencia anual global			0.01
Incidencia anual vacunados			0.055
Incidencia anual no vacunados			0.078

4.- Estudio caso-control anidado en la cohorte

4.1.- Test del QuantiFERON-TB Gold In Tube

4.1.1.- Número de participantes

Los niños que presentaron una PT mayor de 5 mm, fueron 31. Doce en el año 2007 y el resto (19) en el año 2008, de los cuales 7 fueron conversiones. En todos ellos se realizó el QFT-G-IT, que también se aplicó en otros 32 niños con PT negativa que se utilizaron como grupo control (total 63 niños). Todos los controles habían participado en el primer año de estudio (2007) y fueron seleccionados de nuevo en el 2008. Dieciocho de los 63 niños, estaban vacunados y 45 no.

4.1.2.- QuantiFERON-TB Gold In Tube, diagnóstico clínico y estado vacunal

El test QFT-G-IT resultó positivo en 8 de los 31 niños con PT mayor de 5 mm, lo que supone un porcentaje del 26%. Al excluir los casos considerados como reacciones vacunales, tras su valoración clínica, este porcentaje se incremento a 32% (8/25).

Ningún niño con PT negativa obtuvo un test de QFT-G-IT positivo. No se obtuvo ningún resultado indeterminado. Tampoco se obtuvo ningún valor límite para el recomendado como positivo. (0.35UI/ml). El rango de los valores positivos estuvo entre 0.64-11.73.

Teniendo en cuenta el diagnóstico clínico, 3/9 niños con ITL vacunados (33%), y 3/10 no vacunados con BCG (30%), presentaron un test positivo del QFT-G-IT. En cambio, los 3 niños diagnosticados de enfermedad tuberculosa activa, fueron negativos en dicho test, al igual que los 6/6 (100%) niños considerados como reacciones vacunales.

De los 3 casos (3 niñas) catalogados como TB previa ya tratada, 2 (67%) tuvieron un test positivo y 1 (33%) negativo. Una de las niñas con QFT-G-IT positivo, había tenido una meningitis tuberculosa en el primer año de vida y la otra, había sido diagnosticada de TB ganglionar mediastínica un año antes. La niña cuyo resultado fue negativo había padecido la TB diseminada miliar a los 4 meses de vida.

La distribución del resultado del QFT-G-IT en función del estado de vacunación y del diagnóstico, se resume en la tabla 20.

Tabla 20. Resultado del QFN- G-IT vs estado de vacunación y diagnóstico clínico

BCG	QFT-G-IT		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
SI	3	15	18
NO	5	40	45
Total	8	55	63
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	QFT-G-IT		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
NO INFECTADO	0	32	32
REACCION VACUNAL	0	6	6
ITL	6	13	19
TB ANTIGUA	2	1	3
TB GANGLIONAR	0	3	3
Total	8	55	63

4.1.3.- QuantiFERON-TB Gold In Tube y año del estudio

En función del año del estudio, 4/8 niños con ITL del año 2007 (50%), fueron positivos, lo que ocurrió sólo en 2/11 (18.2%) de los niños del año 2008. Los niños del año 2007 con ITL, habían recibido tratamiento con INH unos 6 meses antes de la realización del QFT-G-IT, en cambio los diagnosticados el año 2008, no habían iniciado aún la QP.

4.1.4.-Indicadores epidemiológicos según QuantiFERON-TB Gold In Tube

4.1.4.1. Prevalencia a los 7 años

Asumiendo la hipotética situación de que todos los niños con PT negativa, incluidos en este estudio, hubieran tenido también un test QFT-G-IT negativo, la prevalencia de IT

en función del QFT-G-IT sería de 0.0074; (IC 95%; 0,00184-0,01302), y se incrementaría hasta 0.0111; (IC 95%;0,0044-0,01788) al añadir los 4 niños con lesiones patológicas en la Rx de tórax.

4.1.4.2.- RAI indirecto

Dado que el QFT-G-IT se realizó en la misma fecha que la PT, se tomó como edad media la utilizada para el cálculo del RAI indirecto en el año 2008, siendo de 7,37 años.

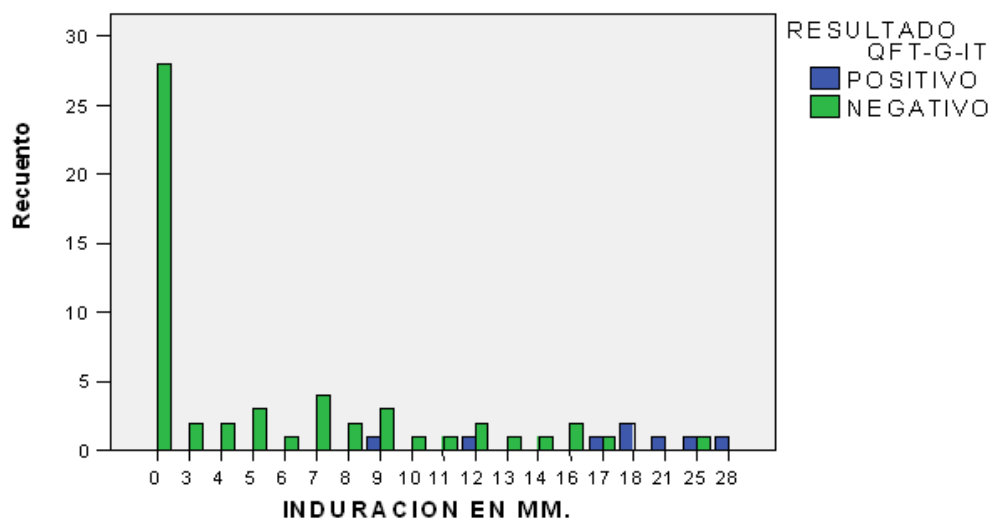
Según la fórmula $RAI = 1 - (1 - P)^{1/n}$, y considerando la prevalencia de IT según el test de QFT-G-IT de 0.0074, su valor fue 0,001 (IC 95%: 0,00024-0,00176).

Si añadimos los 4 casos QFT-G-IT negativos con lesiones radiológicas, para una prevalencia de 0,0111, el RAI sería de 0,0015 (IC95%: 0,00059-0,0024).

4.1.5.- Concordancia entre la Prueba de Tuberculina y QuantiFERON-TB Gold In Tube. Índice kappa

En la figura 22 se representan los resultados obtenidos en el test del QTF-G-IT y mm de induración de la PT.

Figura 22: Resultados del test QTF-G-IT y mm de induración de la PT



El test de QFT-G-IT sólo ha confirmado como infectados al 32% de los clasificados como infectados por la PT (≥ 5 mm en no vacunados y ≥ 10 mm en vacunados sin lesiones radiológicas) y como no infectados, al 100% de los así clasificados por la PT.

La concordancia global entre los 2 test fue del 73%, con un índice $K= 0.36$ (IC95%; 0.16-0.56). En el subgrupo de niños que no habían sido vacunados, la concordancia entre la PT y el QFT-G-IT fue del 80%, $K=0.43$ (IC95%; 0.16-0.70), mientras que en el subgrupo de niños vacunados fue del 55.6%, $K=0.23$ (IC95%; -0.027-0.48)(Tabla 21).

Tabla 21. Concordancia entre PT y QFT-G-IT. Valores de Kappa

Grupo(n)	PT (5/10mm)	QFT-G-IT		Concordancia Global %	Kappa Estadístico	Valor de p
Global	Positivo	8	17	73.02	0.36 [0.16 – 0.56]	0.0002
	Negativo	0	38			
No vacunados BCG	Positivo	5	9	80.00	0,43 [0.16 – 0.70]	0.0004
	Negativo	0	31			
Vacunados BCG	Positivo	3	8	55.56	0.23 [-0.027 – 0.478]	0.1301
	Negativo	0	7			

QFT-G-IT fue positivo en 4/5 niños con PT mayor o igual a 17mm, 1/2 con TB previa y 3/3 con ITL.

Si se hubiera utilizado el punto de corte de 10 mm. en la PT, la concordancia observada con el QTF-G-IT sería del 82.54%, mejorando el índice kappa de 0.36 (IC95%: 0.16-0.56) a 0.46 (IC 95%: 0.217- 0.719), es decir de deficiente a moderado.

4.1.6.- Asociación entre resultado del QuantiFERON-TB Gold In Tube y las variables analizadas

Dado el escaso número de niños con QFT-G-IT positivo, no se observaron asociaciones entre las variables estadísticamente significativas.

5.- Determinación *in vitro* de la respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* mediante el T-SPOT.TB y de MNT

5.1.- Número de participantes

Cumplían los criterios de inclusión (resultado discordante entre la PT positiva y el test del QFT-G-IT negativo, independientemente del antecedente de vacunación), para la realización del test T-SPOT.TB, y de las sensitinas para *M.avium*, 22 niños, de los cuales, sólo 15 aceptaron su realización. De ellos, 8 (53.3%) estaban vacunados y 7 (46.7%) no vacunados.

5.2.- Resultados del test T-SPOT.TB

No se obtuvo ningún resultado positivo. Tampoco hubo resultados indeterminados (un control al mitógeno inadecuado).

5.3.- Resultados del test de las sensitinas de *M. avium*

Teniendo en cuenta que las sensitinas no son específicas para *M.avium* y pueden tener reacción cruzada con la vacuna BCG, los resultados se exponen de forma desglosada en vacunados y no vacunados.

De los 7 niños no vacunados en los que se obtuvo la muestra, en uno el resultado fue indeterminado. Tres de los otros 6 (50%) tuvieron una respuesta positiva. Uno de estos niños había sido diagnosticado de TB activa, y los otros dos de ITL, teniendo uno de

ellos lesiones calcificadas sugestivas de granuloma, en la Rx de tórax. En cuanto a la PT, 2 tenían 7 mm de induración y otro 16 mm.

De los 8 niños vacunados en los que se obtuvo la muestra, 3 (37.5%) tuvieron una respuesta positiva. Uno de estos niños había sido diagnosticado de TB activa, y 2 de ITL. Valorando la lectura de la PT, 2 de los vacunados habían presentado una induración entre 10-15 mm y en el otro era de 16 mm. Una de las niñas diagnosticada de ITL, había presentado 4 meses antes un cuadro clínico de adenopatías cervicales compatible con una infección por *M.avium*.

Respecto al año del estudio, las 2 niñas del año 2007, en las que se realizó las sensitinas de *M.avium*, tuvieron un resultado negativo en el test, mientras que las 13 restantes del año 2008, obtuvieron 6 resultados positivos y uno indeterminado; de estos, en 5 tenían una PT que había sido negativa, en 2007.

En la tabla 22, se resumen los niños con $PT \geq 5$ mm, del conjunto del estudio es decir, año 2007 y 2008 (tanto los incluidos en la cohorte como los que participaron sólo en 2008), con el resultado de las pruebas realizadas, incluida la Rx de tórax.

Tabla 22. Resumen de los niños con $PT \geq 5$ mm, estado vacunal y resultado de todas las técnicas realizadas en el año 2007 y 2008

Año 2007	PT ¹ mm	BCG	QFT-G-IT	T.SPOT-TB	Sensitivas <i>M.avium</i>	Rx tórax
Caso 1	28	Si	+	NR	NR	Normal
Caso 2	25	No	-	NR	NR	Adenopatía
Caso 3	25	No	+	NR	NR	Milliar
Caso 4	21	Si	+	NR	NR	Normal
Caso 5	18	No	+	NR	NR	Normal
Caso 6	14	No	-	NR	NR	Normal
Caso 7	9	No	+	NR	NR	Granuloma
Caso 8	8	No	-	-	-	Normal
Caso 9	7	No	-	NR	NR	Normal
Caso 10	5	No	-	-	-	Normal
Caso 11	9	Si	-	NR	NR	Normal
Caso 12	7	Si	-	NR	NR	Normal

Tabla 22. Resumen de los niños con $PT \geq 5mm$, estado vacunal y resultado de todas las técnicas realizadas en el año 2007 y 2008(Continuación)

Año 2008 Cohorte	PT¹	PT²	BCG	QFT-G- IT	T.SPOT- TB	Sensitivas <i>M.avium</i>	Rx tórax
Caso 13	0	17	Si	-	-	-	Normal
Caso 14	0	17	No	+	NR	NR	Normal
Caso 15	0	16	No	-	-	+	Normal
Caso 16	0	12	Si	-	-	+	Normal
Caso 17	0	12	No	-	-	Indeterminado	Normal
Caso 18	0	9	No	-	-	-	Normal
Caso 19	0	9	Si	-	NR	NR	Adenopatías
Caso 20	0	8	Si	-	-	-	Normal
Caso 21	0	7	No	-	-	+	Adenopatías
Caso 22	0	7	No	-	-	+	Granuloma
Caso 23	0	6	Si	-	NR	NR	Normal
Caso 24	0	5	Si	-	-	-	Normal
Caso 25	0	5	Si	-	NR	NR	Normal
Año 2008	PT¹	PT²	BCG	QFT-G- IT	T.SPOT- TB	Sensitivas <i>M.avium</i>	Rx tórax
Caso 26	NR	18	No	+	NR	NR	Adenopatías
Caso 27	PTP	16	Si	-	-	+	Adenopatías
Caso 28	NR	13	Si	-	-	-	Normal
Caso 29	NR	12	Si	+	NR	NR	Normal
Caso 30	PTP	11	Si	-	-	-	Normal
Caso 31	PTP	10	Si	-	-	+	Normal

PT¹ :PT en el año 2007, PT²: PT en el año 2008.

NR= no realizada.

PTP =PT previa fuera del estudio.

VI.- DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1.- Punto de corte de la prueba de tuberculina

La variabilidad de criterios para la interpretación de la PT, se pone de manifiesto tanto en Normativas como la SEPAR⁸⁷, como en Consensos^{85, 131} y en otras publicaciones relevantes de la ATS¹¹⁷, AAP¹¹¹, Canadian Lung Association and Health¹²⁶, donde se plantean diferenciar distintos puntos de corte para establecer la positividad de la PT en función de los factores de riesgo del individuo y de su situación vacunal. Tan sólo en el EC, el dintel de positividad se fija en 5 mm, independientemente del estado de vacunación.

Cuando se planteó este estudio, se discutieron los criterios de positividad a utilizar, teniendo en cuenta no sólo las aportaciones de los consensos y publicaciones, sino los estudios poblacionales de cribado más recientemente publicados. La SEIP propuso, en 2003¹¹³, elegir 10 mm como punto de corte en el “cribado de niños sanos”, y 5 mm en los supuestos de: niños en contacto íntimo con casos índice o sospechosos de TB, niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica, niños en situaciones de inmunodepresión o infección por VIH, y niños con conversión de Mantoux previamente negativa. Basándonos en esta última recomendación, y considerando que lo más probable es que los niños de 6 años con reactividad tuberculínica sean convertidores recientes, y en la posibilidad de contrastar la PT con los IGRAs, se resolvió utilizar como dintel de positividad el de 5 mm.

De igual forma, se decidió valorar clínica y radiológicamente a todos los niños vacunados que presentasen una PT entre 5 mm y 10 mm., antes de considerarlos negativos. Esta misma postura la adoptan Masvidal et al²³⁰, en su estudio en el barrio de “Ciutat Vella” de Barcelona, realizando un examen similar en niños vacunados (la mayor parte inmigrantes valorados por cribado), con una PT entre 5 y 15 mm. al considerar el riesgo que suponía su procedencia mayoritaria de países de alta endemia tuberculosa, y/o su convivencia con personas que también presentan este riesgo. Esta propuesta, sin

embargo, no es compartida por otros autores²¹⁶ que sólo propugnan estos controles en pacientes con una PT \geq 10 mm.

Para los casos de niños vacunados, en los que concurre una alta tasa de exposición a la TB²³⁰, la SEIP recomendaba en 2003¹¹³ “individualizar aquellos con respuestas intermedias (11-14 mm)”, mientras que el consenso conjunto SENP-SEIP, en 2010⁸⁵, propone para este colectivo, un dintel de positividad de 10 mm., el mismo que ya planteaba la ATS¹¹⁷ en el año 2000. Con esta diversidad de planteamientos, finalmente se decidió adoptar el dintel de 5 mm en los no vacunados y de 10 mm en los vacunados, coincidiendo con la propuesta de expertos nacionales en el año 2007¹¹⁶.

Al finalizar el segundo año de nuestro estudio, aplicando estos criterios, 25 niños resultaron positivos y 6 más fueron considerados reacciones vacunales. Si se hubiera utilizado un punto de corte de 10 mm, sólo 17 niños hubieran sido positivos, y no se habrían diagnosticado 2 TB ganglionares (uno de ellos vacunado, con una PT entre 5-9 mm) y una ITL, con un granuloma residual en la Rx de tórax y un test de QFT-G-IT también positivo.

Basándonos en nuestros resultados, y aunque compartimos los nuevos criterios del consenso SEIP-SENP⁸⁵, pensamos que es recomendable valorar clínica y radiológicamente a los niños vacunados con una PT entre 5-10 mm, sobre todo en zonas con una población heterogénea y rápidamente cambiante como la nuestra.

2.- Prevalencia de infección tuberculosa: global, en no vacunados y en vacunados

A lo largo de la vida, el riesgo más bajo de infección tuberculosa se registra en la infancia entre los 5 y 10 años²³¹. En este sentido, los datos obtenidos en 2007, de **prevalencia global de infección tuberculosa en niños** de 6-7 años de edad en Valencia, es baja, de 0.83% (IC 95%: 0.28-1.39), y coincide con los resultados de otros estudios de prevalencia de TB publicados recientemente, en diferentes áreas de España, en niños de la misma edad (Tabla 23).

Tabla 23. Resultados de encuestas tuberculínicas realizadas a escolares de 6 años en los últimos 15 años en España.

Año	Región	Nº Niños incluidos	% del total de niños de 6 años	Criterio PT positiva	Prevalencia	RAI	Ref.
94-95	Barcelona	11080	-	≥ 5	0.76/ 1.11**	0.10/ 0.16**	232
97-98	Barcelona		-	≥ 5	0.54/ 0.87**		233
97-98	Guadalajara	249	15.2	> 5, ≥15 [∞]	0.4***		221
99-00	Madrid	2721	-	≥ 5	0.62*		218
99	Albacete	1251	75.4	≥ 5	0.72*	0,12	219
99	Navarra				0.28	0.045	172
00-01	Baix Empordà (Girona)	683	94.5	≥5, ≥15 [∞]	0.88		217
01-02	Baix Empordà (Girona)	677	95.5	≥5, ≥15 [∞]	0.59		217
02-03	Baix Empordà (Girona)	601	95.5	≥5, ≥15 [∞]	1.16		217
03-04	Costa del Sol (Málaga)	1191	62.4	≥5,≥10 [∞] ó 15	1.16*	0.12	234
07-08	Valencia	1200	17.88	≥5, ≥10 [∞]	0.67/ 0.83**	0.10**	235

* Se refiere a población no vacunada

** Datos incluyendo PT positivas previas

*** Población vacunada 1,4% (ninguna PT positiva en vacunados)

∞ Dintel en Vacunados

En la interpretación de las encuestas tuberculínicas efectuadas, hay que considerar también a los niños a los que no se les practica la PT por referir haber tenido una PT anterior positiva³³. Esta decisión no siempre ha sido adoptada en estudios similares

realizados en España, en población de la misma edad, en los que, o bien han sido excluidos directamente, como en el de la Costa de Sol²³⁴, o no refieren este dato, como en los efectuados en la provincia de Guadalajara²²¹ o Comunidad de Madrid²¹⁹. En nuestro caso se decidió incluirlos, tal y como recomiendan expertos nacionales³³ y como se hizo en el de Albacete²¹⁹, región del Baix Empordà (Girona)²¹⁷ y Barcelona²³², para no concurrir en un sesgo de selección.

Si se excluyeran del estudio a dos niñas con estas características (PT positiva, ya conocida, por enfermedad previa ya tratada), la prevalencia global sería de 0.67% (IC 95%: 0.16-1.17), que sólo podemos comparar con las tasas obtenidas en Barcelona en los años 1994 (0.76%) y 1998 (0.54%), entre las que se sitúa. No podemos hacerlo con el resto de trabajos porque, o bien la prevalencia se calcula sólo en no vacunados, o no reflejan este dato.

Por otra parte, al tratarse de un estudio sin precedentes en la ciudad de Valencia, los resultados no se pueden contrastar con otros previos. En nuestra provincia, sólo contamos con datos obtenidos en población pediátrica en el año 1987-88, en Sagunto²³⁶, donde se encuestaron 591 niños con un porcentaje de participación del 60.7% y un punto de corte de positividad del Mantoux de ≥ 6 mm. En él se obtuvo una prevalencia de infección del 1.18% y un RAI del 0.12%. Si en nuestro estudio, tomásemos ≥ 6 mm como criterio de positividad, la prevalencia global sería de 0.67%, que es casi la mitad de la obtenida en Sagunto, lo que concuerda con la mejoría en la situación epidemiológica de la TB en la CV en los últimos 20 años, teniendo en cuenta los datos del estudio PMIT¹⁸ y los actuales publicados en las guías de la CV^{27, 30}.

Nuestro cribado se ha llevado a cabo en niños de 6 años, edad en la que tradicionalmente se efectúan estudios poblacionales por ser el inicio de la escolarización obligatoria. Se trata así de obtener datos de la situación local de la TB, teniendo en cuenta los acusados cambios demográficos que se están produciendo en la CV y la ausencia de información reciente al respecto en nuestra población. Esto ha permitido la detención de niños infectados y enfermos, y la consiguiente instauración de un tratamiento, para curar la enfermedad, o evitar su desarrollo en el futuro.

Consideramos conveniente la realización de este tipo de estudios, de forma más o menos cadencial en la comunidad, como una actividad más en la prevención y control de la TB. Sin embargo, estamos de acuerdo en no incluir la PT de forma rutinaria en el examen de salud del niño sano y priorizar su realización en los grupos de riesgo, tal y como proponen la SENP y la SEIP⁸⁵ y expertos nacionales⁷.

La **prevalencia de infección en no vacunados** fue del 0.64% (IC 95%: 0.12-1.16) y, si excluyésemos del estudio a las dos niñas con PT positiva ya conocida, de 0.46%. Volviendo a la tabla 23, observamos que estas diferencias poco marcadas, no parecen relevantes, sobre todo si se tiene en cuenta la variabilidad anual de esa prevalencia y que pequeñas variaciones en el número de casos, pueden modificarla enormemente.

La **prevalencia de infección en vacunados** fue de 3.75 % (IC 95%: 0.78-10.57). En los últimos 15 años, sólo se conocen los datos de una población semejante en la Costa del Sol, con cifras incluso superiores (6.66%), aunque en ese estudio el punto de corte de la PT fue más específico que el nuestro (10 mm, en los niños procedentes de países de alta endemia y ≥ 14 mm, en el resto).

Volviendo a los datos obtenidos en población pediátrica en el año 1987-88, en Sagunto²³⁶, la prevalencia fue de 2.24% para un nivel de corte de ≥ 14 mm. Aún sabiendo que los puntos de corte y la metodología utilizada son distintas, podríamos concluir, que la prevalencia en esta población es más alta en la actualidad que hace 2 décadas, probablemente por el incremento que ha supuesto el colectivo de inmigrantes. No obstante el IC de la prevalencia de infección tuberculosa obtenida en los vacunados incluye el valor 2,25%, por lo que estas diferencias no serían significativas.

Es posible, que los hallazgos encontrados en la población vacunada de la ciudad de Valencia no sean extrapolables a poblaciones similares de otras zonas de España, donde el lugar de procedencia de los inmigrantes puede ser distinto, situación que podría darse incluso dentro de la misma la CV. En este sentido, en el estudio efectuado en “Ciutat Vella” de Barcelona²³⁰, sobre 699 niños (un 96% testados por cribado), la prevalencia en inmigrantes e hijos de inmigrantes, varía de 2.8% en sudamericanos a 7.5% en Filipinos,

mientras que en nuestro estudio la prevalencia en bolivianos, ecuatorianos y rumanos fue de 14.8%, 13% y 14.3% respectivamente. Con respecto a otros estudios, no se pueden realizar comparaciones por el escaso número de inmigrantes incluidos y/o porque no informan de su origen.

Los niños de origen inmigrante, presentan de forma sistemática prevalencia más elevadas que los autóctonos, lo que es concordante con los resultados previos^{7, 230, 237-238}.

Al comparar la prevalencia de infección tuberculosa global, hemos de tener en cuenta el porcentaje de vacunados (ya que en su gran mayoría los inmigrantes proceden de zonas de alta endemia y presentan unas tasas de infección tuberculosa más elevadas). Este porcentaje puede variar de forma significativa entre las distintas áreas y en los últimos años. En este sentido en Valencia, detectamos un incremento del 3.4% de niños vacunados del año 2007 al año 2008.

Podemos concluir que los niños vacunados de nuestro estudio, en su mayoría inmigrantes latinoamericanos (70%), han contribuido de forma importante a incrementar las cifras de infección tuberculosa, mucho más elevadas en este colectivo. Por ello, en los niños procedentes de países de alta endemia, debería realizarse una PT a su llegada a España, y repetirse en aquellas situaciones que favorecen el riesgo de infección⁸⁵, como viajes prolongados (más de un mes) al país de procedencia, o exposición a grupos de alto riesgo⁸.

3.- Incremento de la prevalencia del año 2007 al 2008. Efecto *booster*

La **prevalencia de IT global** en niños de 7-8 años en el año 2008, fue de 2.32% (IC95%: 1.38-3.28), lo que triplica el valor obtenido en el año 2007, de 0.83%, y que también se refleja en las tasas del grupo de edad de 5 a 14 años, de 6.6 /100.000 hab., 3 veces mayor que las de 2007³⁰. La prevalencia de IT se modificó de 0.64 % a 1.47% en niños no vacunados, y el aumento fue aún más marcado en los niños vacunados con BCG, en los que pasó de 3.75%, en 2007, a 10,09 % en 2008. Cuanto mayor es la edad del niño

inmigrante, más posibilidades tiene de tener una PT positiva²³⁹, lo que no se justifica por el hecho de que sólo haya habido un año de diferencia. Este aumento global es superior al observado en adultos de la misma área, cuyas tasas pasaron del 14.1 al 16.1/100.000 hab³⁰, y no puede atribuirse a factores de riesgo propios del entorno de los niños, muy similares a los de la población adulta, salvo al incremento de un 3.4%, constatado de población infantil inmigrante, que en esta etapa pasó del 9.3% al 12.7%. Durante el periodo del estudio, tampoco se declaró ningún brote en los colegios.

Si excluyésemos del estudio a las tres niñas con enfermedad previa ya tratada, la prevalencia de infección global a los 7 años sería de 2.04% (IC 95%: 1.15-2.94), comparable a la obtenida por Masvidal et al²³⁰ en niños de 5-10 años, de 2.1%; con esta exclusión, en los no vacunados disminuiría a 1.16% (IC 95%: 0.43-1.89), cifra más acorde con los datos publicados en niños de 6 años en la Costa del Sol²³⁴, mientras que en los vacunados se mantendría igual, 10.09 % (IC 95%: 3.98-16.21).

El aumento observado en la prevalencia podría explicarse, por un lado, por el escaso VPP de la PT en zonas con baja prevalencia de TB³⁸. La repetición de pruebas con baja probabilidad de ser positivas podrían conllevar un riesgo de potenciación, denominando así al aumento de tamaño de la induración que comporta su repetición, incluso sin haber adquirido la infección en el intervalo mediado entre ambas tal como defiende Snider²⁴⁰. Esta aseveración es muy discutible en niños, donde la repetición de la PT no repercute en su resultado⁸³, salvo si se asocian las condiciones en las que se suma el efecto *booster*. En cambio, cuanto más joven es la población estudiada, menor es la prevalencia esperada de infección y, por este motivo, más escaso es el VPP de la prueba³⁸. Por otro lado, se debe tener presente la escasa especificidad de la PT, y la posibilidad de un resultado falso positivo por la vacunación o la infección por MNT. Basándonos en estos 2 últimos supuestos, observamos en nuestro estudio, que 4/8 (50%) de las ITL en el año 2007, tuvieron un test del QFT-G-IT (prueba más específica) positiva, mientras que sólo uno de los 7 que viraron a positivo en la PT al año siguiente, tuvieron un test del QFT-G-IT positivo, lo que podría relacionarse con un efecto *booster* por la vacunación o con la infección por MNT y no tratarse de una verdadera conversión.

Así, en un estudio realizado en Chile¹²³, en 40 niños vacunados con BCG al nacimiento, sin factores de riesgo de TB, en los que se hizo la PT a los 6 años y se repitió tras un intervalo de 2 semanas, 4 tuvieron una primera PT positiva (≥ 10 mm), y de los 36 restantes, 11 respondieron en la segunda con una induración ≥ 10 mm, y un incremento de, al menos, 6 mm, lo que se relacionó con el tamaño de la cicatriz vacunal y se consideró efecto *booster*.

La interpretación de estos hechos es contradictoria, pues mientras unos autores apuntan a que la vacunación en el primer o segundo año de vida, tiene escaso valor en el efecto *booster*¹²⁰, otros consideran que el efecto de la vacuna sobre la reacción tuberculínica, no se prolonga más allá de los 3-5 años, especialmente cuando ha sido administrada en el primer año de vida^{113, 241}.

En los niños no vacunados, la interferencia con MNT podría ser la causa, del aumento de la prevalencia por efecto *booster* como apuntan diversos estudios²⁴²⁻²⁴³.

Consideramos por tanto, que en el aumento de la prevalencia, incidencia y RAI, han podido concurrir los factores previamente comentados, el bajo VPP de la PT en lugares con baja prevalencia, la baja especificidad de la PT y el efecto *booster* debido a la vacunación y/o a la infección por MNT. Por todo ello la interpretación de estos indicadores epidemiológicos debe hacerse con cautela cuando se emplea exclusivamente la PT.

Con los datos de nuestro estudio se confirmaría, que el escaso impacto de la TB en la población inmigrante, al inicio de la década actual en la ciudad de Valencia, contrasta con la evolución de la incidencia, en esta misma población, al final de ésta³⁰, y que también se está poniendo de manifiesto en otras edades de la vida (grupo de adultos jóvenes) y en otras áreas de España^{8, 237-238, 244}.

4.- RAI indirecto y RAI directo o incidencia acumulada. Discordancia con el RAI indirecto

La medición del RAI, estimado por el método indirecto, no puede interpretarse aisladamente sin relación con la prevalencia de infección^{28,38}.

Teniendo en cuenta la estimación de prevalencia de infección obtenida en no vacunados, el RAI en la ciudad de Valencia fue de 0.20 % en el año 2008 (más elevado que otras determinaciones similares a la de este estudio, tal como se observa en la tabla 24).

Tabla 24. Valores de RAI en niños de 6 años en los últimos 15 años en España

Año	Región	RAI	Ref
94-95	Barcelona	0.10/0.16*	232
99	Albacete	0,12	219
99	Navarra	0.045	172
03-04	Costa del Sol (Málaga)	0.1	234
07-08	Valencia	0.079/ 0.10*	235
08-09	Valencia (7 años)	0.20*	

* Datos incluyendo PT positivas previas.

El valor de la incidencia acumulada en no vacunados equivale al valor del RAI obtenido por el método directo y, en nuestro estudio, ha sido de 0.78% (IC 95%: 0.09-1.48). La necesidad de incluir un número suficiente de niños con PT negativa, a los cuales se les debe repetir la prueba al cabo de año, dificulta la obtención de este parámetro y por tanto la comparación con otras poblaciones.

La incidencia acumulada global de infección de los niños de 6 a 7 años fue de 1,09% (IC 95%: 0.32-1.85) [0.78% (IC 95%: 0.09-1.48) en no vacunados y 5.56% (IC 95%: 1.16-15.39)] en vacunados. En España, en la última década, sólo contamos con un valor de incidencia de IT en no vacunados (Año 2003/04, en la Costa del sol)²³⁴, de 0.75%, muy

similar al detectado en este estudio y no hemos encontrado ninguna estimación reciente en vacunados. En nuestro trabajo el valor en vacunados es 5 veces mayor que en la población no vacunada, posiblemente debido a la influencia del efecto *booster* comentado sin descartar la concurrencia en estos niños de otros factores.

A pesar de que el RAI calculado mediante el método indirecto fue del 0.2%(IC 95%: 0.09-0.31) y el RAI directo del 0.78% (IC95%: 0.09-1.48), no podemos decir que exista disparidad entre los 2 valores, dado que los IC de ambos se solapan. En cambio, en el estudio de la Costa del Sol, la diferencia entre los valores del RAI indirecto y directo (0.1 y 0.75 respectivamente) es estadísticamente significativa. Esto explica que en una publicación posterior, basándose en que el RAI no debe diferir, se propoga elevar el dintel de positividad de la PT en no vacunados a 10 mm en el segundo año de estudio²⁴⁵.

En principio, aunque el método directo pueda parecer un cálculo más real, al no ser una estimación, pequeñas variaciones en el número de virajes tuberculínicos (incluso errores en la identificación de los individuos), condicionan grandes cambios en el RAI obtenido de esta forma; es posible, además, que el RAI y la incidencia de infección no sean indicadores completamente equiparables²²⁰, más aún si consideramos que una parte de las conversiones podría explicarse por el posible efecto *booster*, ya que la exposición previa a las MNT, puede condicionar la respuesta inmunológica a la PPD.

En cambio, el RAI obtenido por el método indirecto, es posible compararlo con otros estudios, al ser el que se utiliza habitualmente en ellos, es de obtención menos costosa, posibilita analizar más cohortes y ver la tendencia en una comunidad. En nuestro estudio, el RAI obtenido por este método, calculado a partir de la prevalencia de infección en niños de 7 años, fue de 0.2%, lo que supone un incremento, respecto al de 2007 en niños de 6 años, del 50%, con la misma justificación que el aumento de la prevalencia.

La incidencia verdadera de infección varía probablemente con el tiempo; puede disminuir, aumentar o incluso ser una mezcla de descensos y exacerbaciones, por lo que el cálculo del RAI puede mostrar estos mismos resultados³⁸. Es posible, además, que tenga más valor la variación del RAI en la misma población si el intervalo de tiempo entre las mediciones es mayor (no sólo un año). (Caminero JA, "Comunicación personal" Julio 2009).

En este sentido la prevalencia de infección tuberculosa en el año 1998 fue variable, de 0.4% en niños de 6 años en la provincia de Guadalajara²²¹, y de 1.88% (4.7 veces más) en niños de 7 años. En el Baix Empordà²¹⁷, pasó de 0.59% en 2002, a 1.16% en 2003. Esta alta variabilidad en una misma área, entre niños de 6 y 7 años en el primer caso y niños de 6 años, de 2 cohortes, -con sólo un año de diferencia- en el segundo, podría deberse a cambios endémicos o a ondas del bacilo, teniendo en cuenta que las variables que definían las características de los niños eran similares. De hecho, si observamos desde el año 2002, las tasas de la enfermedad en España, aunque la tendencia ha sido decreciente, existen oscilaciones (ondas bienales).

Si analizamos un estudio realizado en 2009 en Valencia en niños de 12 a 16 años aplicando nuestra misma metodología²⁴⁶, también se observan diferencias en la prevalencia de IT en función de la edad, siendo a los 12, 13 y 14 años de un 3.35%, 5.24% y 3.64% respectivamente, lo que supone un incremento del 43.5% en los niños de 12 a 13 años. Estas variaciones podrían atribuirse a la falta de especificidad de la PT, lo que conllevaría resultados falsos positivos, que podrían corroborarse con los IGRAs.

5.- Prevalencia de enfermedad

La prevalencia global estimada de enfermedad tuberculosa **a los 6 años**, fue de 0.17% (IC95% 0.02-0.6) sobre el total de la población analizada, y del 20% (IC95%: 2.52-55.61), sobre el total de niños considerados infectados (PT positiva). Esta prevalencia es superior a la de otros estudios, como el de Barcelona en 1994-95 en no vacunados (que fue del 0.11% sobre la población global analizada y del 10.2% sobre el total de los positivos), o el de la Costa del Sol, en 2003 (0.11% sobre la población analizada y 9.5 % sobre el total de los positivos), si bien, en este último, no se incluían las TB previas. En nuestro caso, si éstas no se hubieran considerado, la prevalencia hubiera sido del 0%, ya que no encontramos enfermos nuevos en el primer corte. En los estudios de Albacete, en 1999 y del Baix Empordà, entre 2000, 2001 y 2002, tampoco encontraron enfermos.

La prevalencia global estimada de enfermedad **a los 7 años** fue de 0.56% sobre el total de la población analizada, y del 24% sobre el total de niños considerados como positivos o infectados, muy superior también a la descrita previamente. Esto podría deberse a la inclusión de los niños con enfermedad previa y al hecho de realizar Rx. de tórax a todos los que presentaban una induración ≥ 5 mm, lo que ha aumentado el número de casos diagnosticados. Aún así, si excluyésemos las TB previas, la prevalencia, sobre el total de la población, sería de 0.28%, también mas elevada que en estudios previos.

De todo ello se deduce que la prevalencia de enfermedad en la ciudad de Valencia es mayor que en otras partes de España, y se ha incrementado entre el año 2007 y 2008, siendo difícil extraer conclusiones por la discrepancia de nuestros datos con los de otros estudios.

6.- Estudio de contactos

Hay estudios que avalan el elevado rendimiento de estos cribados, que permiten no sólo identificar el caso índice, cortando así la cadena epidemiológica, sino también diagnosticar y tratar otros casos nuevos y prevenir la infección en grupos de riesgo^{87, 144, 214, 247}.

En nuestro estudio, se indicó en los familiares de todos los casos de ITL y enfermedad tuberculosa, y no se identificó ningún caso que constituyera la fuente de infección, ni en 2007, ni en 2008, lo que contrasta con los resultados de otros cribados. Así, en el efectuado en el barrio de “Ciutat Vella” de Barcelona²³⁰, se encuentra un caso índice entre los 3 niños que diagnostican de enfermedad tuberculosa, y ninguno, entre los niños diagnosticados de ITL. En el estudio de Albacete²¹⁹ detectan la fuente infecciosa en 9 niños (11%) con ITL, y en el de la Costa del Sol²²⁰, en 21 de los niños estudiados (14.3%)²¹⁴.

En cambio, sí que se observó en ellos un porcentaje elevado de PT positivas (25.4%), requiriendo administrar QP a todos los niños y a 2 adultos menores de 35 años.

En el primer año de nuestro estudio, 3 de los 8 niños diagnosticados de ITL, tenían antecedentes de un familiar con TB previa (en 2 de ellos, antes del nacimiento de los niños), y uno un abuelo con el que había convivido en su país de origen. Esta información no podemos contrastarla con otras series, al no ser un dato recogido en ellas.

Pese a no haber descubierto el caso índice, consideramos imprescindible en nuestro medio el EC, puesto que entre los objetivos para el control de la enfermedad en los países desarrollados se encuentra la búsqueda activa de casos⁸ y tratar la ITL, incluso en los niños con bajo riesgo¹³⁴.

7.- Análisis bivariante

Diversos estudios destacan la correlación entre el riesgo incrementado de **PT positiva y vacunación antituberculosa**^{180, 248-250}. En este sentido, los niños vacunados de nuestro estudio tuvieron 6 veces mayor riesgo de presentar una PT positiva, que los no vacunados (OR=6.05; (IC 95%: 1.53-23.84) p=0.026). En un metaanálisis publicado en 2006²⁵¹, la vacunación con BCG, antes del año de edad, incrementa un 8.5%, el riesgo de un resultado falso positivo en la PT, siendo del 2.6% para un dintel de positividad de 15 mm, riesgo que asciende a casi 42% si la vacunación se ha efectuado a partir del primer año, para un dintel de 10 mm y, a la mitad, para un dintel de 15 mm. En otro estudio efectuado en pacientes sin contacto conocido²⁵², los sujetos vacunados con BCG, incluyendo los que lo fueron en la infancia, tienen mayor probabilidad de tener una PT positiva. Este aumento del riesgo también se observa en niños menores de 5 años estudiados en San Diego (California)²⁵³, apuntando como explicación el efecto *booster*, o las propias características de este colectivo, como haber nacido en países de alta endemia, viajar a dichos países, convivir o ser visitados por personas que pertenecen a grupos de riesgo.

Por lo que respecta a la correlación entre **tasas de infección o enfermedad tuberculosa y nivel socioeconómico**, en nuestro estudio, la agrupación con el nivel de

estudios paternos/maternos, revela una relación estadísticamente significativa. De hecho, los hijos de padres que no habían finalizado sus estudios tuvieron 20.7 veces mayor probabilidad de presentar una PT positiva, que los hijos de aquellos que habían cursado estudios superiores, y 49 veces más que los hijos de padres con estudios medios [OR=20.68; IC 95%: (1.7-252.2), p=0.018, y OR=49; IC 95%: (2.8-854.6), p=0.008]. Lo mismo ocurría con las madres.

Otros estudios, avalan este supuesto como el EC realizado en Estambul (Turquía), publicado recientemente, en el que observan un incremento del riesgo, estadísticamente significativo, para una PT o ELISpot positivo cuando el nivel de estudios de los padres es menor¹⁶³. En otro estudio, realizado en Canadá sobre población inmigrante²⁵⁴, observan que pertenecer a una clase social baja, medida a través del nivel educativo era, entre otros (mayor edad y procedencia de países de mas de 100 casos/100.000 hab.), un factor de riesgo de desarrollar TB. En España, en un cribado, efectuado en 1999-00, en niños de 6 años, en la Comunidad de Madrid²¹⁸, también se apreció mayor riesgo de IT en los hijos de padres con estudios elementales (0.94 vs 0.24 en padres y 1.04 vs 0.33 en madres), respecto a los hijos de padres con estudios universitarios, que sin embargo no se observó en Albacete²¹⁹, en el año 1992, si bien la población era más homogénea que la que habita en la Comunidad de Madrid, o en la ciudad de Valencia.

En cuanto a los **antecedentes de exposición tuberculosa**, no encontramos explicación a la fuerte correlación detectada en nuestro estudio (12.6 veces mayor) entre “existencia de un familiar del padre afecto de TB, al menos 5 años antes” y PT positiva en sus hijos [OR=12.62 IC 95%: (3.14-50.63), p=0.0002], todos ellos ya de 6 años de edad o más, y sin haber detectado ningún foco infeccioso actual en el EC. La única posibilidad sería que, en el caso de los inmigrantes, dicho foco se encontrara en el país de origen y mantuviera así la cadena de transmisión familiar.

Cuando se analizan las relaciones entre las variables, en la cohorte de niños que participaron los 2 años de estudio, se encontró un mayor número de asociaciones estadísticamente significativas, que podría explicarse por la mayor proporción de niños

con PT positiva que incrementarían el numerador, mientras que existiría una reducción del denominador, debido al menor número de participantes en ambos años

En esta población, hubo diferencias en cuanto al **origen de los padres**; los niños, cuyo padre o madre había nacido fuera de España, tuvieron respectivamente, 6.6 y 3.4 veces más riesgo de tener una PT positiva, que aquellos cuyos padres habían nacido en nuestro país (OR: 6.59 IC 95%: 2.42-17.95 ; $p < 0.001$) y (OR: 3.44, IC 95%: 1.33-8.91; $p = 0.018$) y, obviamente, existía también relación con el **origen extranjero del niño** (OR 5.44, IC 95%: 2.00-14.81; $p = 0.003$). Estas diferencias, aunque no significativas, también se observan en el estudio de Masvidal et al²³⁰ tanto entre los inmigrantes y autóctonos (4.7% vs 3.2%), como entre los hijos de autóctonos y de inmigrantes, pero ya nacidos en España (5 % vs 2.2%).

En un estudio realizado en Montreal (Canadá), en adultos jóvenes, se observó que los hijos de padres procedentes de países de alta endemia tuberculosa, presentaban un 8% más de reacciones positivas a la PT, que aquellos cuyos padres procedían de países con baja endemia¹²⁰. En el estudio de San Diego (California)²⁵³ ocurre algo similar, siendo mayor la positividad tuberculínica en los niños nacidos fuera de EEUU y en los hijos de inmigrantes, con significación estadística en el análisis bivariante pero no en el multivariante, lo que podría atribuirse a los factores ya comentados.

Remarcamos por ello, que el control y prevención de la TB exige conocimiento de los cambios epidemiológicos para adaptar los programas de prevención y control a las nuevas necesidades de la población.

8.- Aplicabilidad del Quanti-FERON TB Gold In Tube en el diagnóstico de infección tuberculosa y de enfermedad

El diagnóstico de IT se basa en la positividad de la PT y, recientemente también de los IGRAs, aunque ambas técnicas no son equiparables. En nuestro estudio, de los 25 niños con resultado positivo en la PT, sólo 8 (32%) presentaron un test del QFT-G-IT

positivo. En cambio, todos los niños testados con PT negativa, tuvieron un resultado negativo en el test de QFT-G-IT.

Esta baja correlación entre la positividad del QFT-G-IT y de la PT (≥ 5 mm en no vacunados y 10 mm en vacunados), podría indicar una mayor sensibilidad de la PT para diagnosticar infección, en el *screening* en niños²²⁵, o bien una mayor especificidad del test de QFT-G-IT como señalan otros estudios^{180, 227, 248}. En este sentido, son varias las publicaciones^{249, 255-258}, que reflejan una mejor concordancia (medida a través del estadístico Kappa) entre la PT y el QFT-G-IT, cuando se incrementa el dintel de positividad de la PT. Por ello, en nuestro estudio, si se hubieran considerado 10 mm como punto de corte tanto en vacunados como en no vacunados, la concordancia observada con el QFT-G-IT pasaría del 73% al 82,54%, elevando el índice kappa de 0.36 (IC95%: 0.16-0.56) a 0.46 (IC 95%: 0.217- 0.719), con lo que su valoración pasaría de deficiente a moderada.

Hemos observado también que la mayoría de los resultados positivos del QFT-G-IT se han dado en aquellas PT que presentaban las mayores induraciones (resultados positivos en 4 de las 5 PT mayores de 17 mm). Este hecho también se ha descrito en otras publicaciones^{256, 259}.

Por otro lado, apreciamos mayor concordancia en el subgrupo de niños no vacunados [K=0.43; (IC95%, 0.16-0.70)], que en el de vacunados [K=0.23 (IC95%, -0.027-0.48)], circunstancia también observada en otros estudios, tanto en niños con sospecha de ITL o TB activa^{194, 227, 260} como en adultos^{176, 249, 261}. Esto se debe a la mayor especificidad de los IGRAs²⁶², ya que un resultado positivo en estos tests, es independiente de la vacunación con BCG^{180-181, 184, 194, 248, 263}. Además, en diferentes estudios, los IGRAs se correlacionan mejor con la proximidad de la exposición a la fuente de infección^{190, 256}, y en los grupos menos expuestos, los resultados positivos para la PT son mayores que para los IGRAs¹⁸¹.

Aún así, la falta de un test de referencia para el diagnóstico de infección tuberculosa, dificulta la comparación entre las nuevas pruebas diagnósticas, en este caso el QFT-G-IT y la PT, ya que no puede saberse con certeza el número de resultados falsos positivos y/o negativos de ambas pruebas. También hay que tener en cuenta los mm de

induración considerados como dintel de corte positivo para la PT, así como los diferentes factores que pudieran influir e incrementar su induración.

Como se observa en la tabla 25, hasta la fecha un número limitado de estudios comparan QFT-G-IT con la PT en niños y sólo dos de estos son de cribado.

Tabla 25. Comparación de los resultados de la PT y QFT-G-IT en niño. Modificada de Domínguez et al²⁶⁴

Estudio, año	País	Población	N	BCG %	Tests	Número de positivos (%)	% concordancia QFT-G-IT vs PT	Ref .
Nakaola 2006	Nigeria	EC	161	36	PT (5mm) QFN-G-IT	31.6 39.8		183
Dogra 2007	India	Sospecha TB o ITL	105	82	PT(10mm) QFN-G-IT	9.5 10.5		265
Detjen 2007	Alemania	TB activa	28	14.2	PT (5mm) QFN-G-IT	100 93	92.9	266
Connell 2008	Australia	Sospecha TB o ITL	100	47	PT (5mm) QFN-G-IT	60 29	75 (0.5)	225
Winje 2008	Noruega	Cribado	511	46.2	PT (5mm) QFN-G-IT	100 9		242
Domínguez 2008	España	Cribado EC	125	68	PT (5mm) QFN-G-IT	85.8 37.3	47.2(0.12)	194
Lighter 2009	EEUU	EC TB activa	207	36	PT(10mm) QFN-G-IT	56 15.2	0.17 0.31 (no BCG)	227
Tsiouris 2006	South África	EC (actual o previo)	184	72.3	PT (5mm) QFN-G-IT	100 33.3	0.52	255
Kampman 2009	Reino Unido	TB activa ITL	209	68	PT (15mm) QFN-G-IT	43.5 38.3	78.5	182
Chun 2008	Korea	EC	42	100	PT(5mm) QFN-G-IT	62 19	57.1 (0.19)	263

En el llevado a cabo en Noruega²⁴², en escolares de 14-15 años de edad, de 511 niños con una PT positiva, sólo 44 (9%) mostraron un resultado positivo en el test del QFT-G-IT, si bien en este país, está documentada la incidencia de MNT, y parte de los resultados discordantes se atribuyeron a esa infección. En otro realizado en Barcelona en niños no vacunados¹⁹⁴, el QFT-G-IT fue negativo en el 60.4% de los niños con PT positiva.

Resultados similares han sido descritos por Lighter et al²²⁷ y por Connel et al²²⁵ en sendos estudios llevados a cabo en Nueva York y Australia respectivamente, para valorar en un EC el QFT-G-IT en la ITL. En el primero, 88 (77%) de los niños menores de 18 años con PT positiva, 54 (61%) de los cuales estaban vacunados, tuvieron un QFT-G-IT negativo. En el 2º, de los 37 PT positivos, 24 (65%) tenían un contacto domiciliario, y hasta 26 (70%) tuvieron un IGRA negativo.

Estos resultados discordantes entre la positividad de la PT y los IGRAs, dependen de la situación epidemiológica de la zona estudiada, de la incidencia o prevalencia de la TB, de las MNT y del número de individuos vacunados. La concordancia observada en los distintos estudios es mayor en los niños con gran riesgo de infección^{225,183, 255, 265} y menor en los de *screening*, en los colegios de zonas o países de baja o moderada prevalencia^{194, 242} o en poblaciones con bajo riesgo como por ejemplo, estudiantes universitarios^{179, 267}. Las discordancias se pueden explicar por las diferencias existentes en la sensibilidad y especificidad entre los IGRAs y la PT. La PT presenta inferencias en sus resultados por las MNT y la vacunación, detecta indistintamente infección reciente o antigua, no negativizándose a pesar de un correcto tratamiento de la infección o la enfermedad. Sin embargo en la mayoría de la población pediátrica la infección debe considerarse de adquisición reciente.

No hay que olvidar que la PT y los IGRAs exploran aspectos diferentes de la respuesta inmunitaria, por lo que sus resultados pueden variar (resultado positivo para una prueba y negativo para la otra). La PT mide la respuesta inflamatoria *in vivo*, inducida por varios mediadores, a múltiples antígenos de la PPD, mientras que los IGRAs miden la producción *in vitro* de IFN- γ por linfocitos circulantes del paciente a la estimulación con antígenos específicos de *M. tuberculosis*¹⁷⁴⁻¹⁷⁵. Las células T, detectadas por técnicas *in vitro*, corresponden a células efectoras que han entrado en contacto reciente con el antígeno y que liberan IFN- γ cuando se re-exponen nuevamente a él. En cambio, las células T memoria, efectoras de la reacción tuberculínica, persisten mucho tiempo después de la desaparición de *M.tuberculosis*, son relativamente quiescentes y, probablemente, liberan menor cantidad de IFN- γ durante el corto periodo de exposición al

antígeno en el estudio *in vitro*. Se ha hipotetizado que en un individuo, la cantidad de células T efectoras está directamente relacionada con la carga bacteriana²⁶⁸, por lo que también es plausible que el modelo de respuesta, a nivel de IFN- γ , sea diferente en caso de infección o de enfermedad tuberculosa^{183, 269}.

El QFT-G-IT no ha detectado los 3 casos de enfermedad tuberculosa descubiertos a raíz del estudio, a pesar de haber mostrado mayor sensibilidad que la PT en el diagnóstico de enfermedad activa en el niño²⁶⁵ en un estudio en la India (país de elevada prevalencia). En Australia, en niños diagnosticados de TB, Connel et al²²⁵ obtienen 8/9 (89%) y 9/9 (100%) resultados positivos usando el QFT-G-IT y el T.SPOT-TB respectivamente. Kampmann et al¹⁸² encuentran una sensibilidad similar, PT del 83% vs 80% del QFT-G-IT, en 25 niños con cultivo confirmado para TB. En cambio otros autores^{194, 225, 227} observan una menor sensibilidad en la enfermedad tuberculosa frente a la PT.

A pesar de que los IGRAs se concibieron como test diagnóstico de infección tuberculosa, se están usando en el diagnóstico de enfermedad activa, basándose en el argumento de que para sufrir una enfermedad tuberculosa, hay que estar infectado por bacilos tuberculosos²⁷⁰. Aún así el papel de los IGRAs en el diagnóstico de enfermedad es limitado, ya que miden la respuesta inmunitaria del huésped y no la presencia de microorganismos^{174-175, 271}, consideración que también es válida para la PT. La infección difiere de la enfermedad en el número de bacterias presentes, en la duración y periodo de exposición y en la respuesta inmune^{182, 184}. Si recordamos la historia natural de la TB, para desarrollar enfermedad tiene que existir una infección previa y un fallo de la respuesta inmune (es decir del IFN- γ) incapaz de contenerla. Por eso, ya son varios los estudios que obtienen falsos negativos en los IGRAs en pacientes con enfermedad tuberculosa, confirmada con cultivo^{182, 266, 272}. Además, en los niños con enfermedad grave, la disminución de los linfocitos T, o la alteración de su función, pueden ser responsables de estos falsos negativos. Otro factor implicado podría ser la heterogeneidad de los estudios en la población pediátrica, donde el grupo se selecciona por “sospecha de TB activa”^{261, 265, 273}.

En nuestro estudio el QFT-G-IT fue positivo en 2 de los 3 niños con TB previa ya tratada, y en 1 de los 2 niños con lesiones antiguas compatibles con TB. En este aspecto, Lighter et al²²⁷ encuentran tests QFT-G-IT negativos en 5 niños menores de 18 años, asintomáticos, vacunados con BCG, con granulomas en su Rx. de tórax. Dado el escaso tamaño muestral, es difícil extraer conclusiones y se necesitarían más estudios que evaluaran la respuesta de los IGRAs tras el tratamiento.

En España, el Consenso de la SENP-SEIP⁸⁵ recomienda, que la PT siga siendo el test de elección en el cribado de ITL, y que los IGRAs se utilicen para incrementar la especificidad, o para aumentar la sensibilidad, en caso de inmunosupresión o sospecha de respuesta reducida a la PT. Esta actuación en 2 pasos (realización previa de la PT y, en función de los resultados, estudiar los IGRAs), ha sido propuesta también en otros países¹⁹⁹. Para aplicarla, hay que valorar la posibilidad de que el QFN-G-IT se vea influenciado por la realización previa de la PT. Leyten et al²⁷⁴ realizaron, en 51 adultos sanos (46 con contacto previo o actual con TB y 5 pacientes con TB curada) el QFN-G-IT el mismo día que la PT, repitiéndolo a las 72 horas, el día de la lectura, sin encontrar viraje de negativo a positivo. Asimismo, Richeldi et al²⁷⁵ practican inicialmente, en 70 niños, una PT y un QFN-G, repitiendo el QFN-G entre 8 a 11 semanas después. De los 51 niños cuyo QFN-G había sido negativo, en 1 viró a positivo, y de los 10 cuyo resultado había sido indeterminado, otro viró también a positivo, lo que atribuyen, al tratarse de niños de riesgo, a una probable infección. Concluyen que la administración previa de PT, no induce resultados falsamente positivos en la determinación de IFN- γ . Resultados similares son encontrados con la técnica ELISPOT, en repetidas ocasiones²⁷⁶, en pacientes de riesgo y con un seguimiento de hasta 2 años. En cambio Chol Choi et al²⁵⁷ observan un incremento en los valores de los IGRAs obtenidos entre 2 a 4 semanas, tras la realización de la PT y en sujetos cuyo resultado había sido positivo para la PT. Van Zyl-Smith et al²⁷⁷ no observa incremento el día 3 y sí a partir del día 7 y Nasser et al²⁷⁸ sólo lo encuentra a las 6 semanas de la PT y para el QFT-G-IT.

En nuestro estudio no obtuvimos resultados indeterminados en los IGRAs teniendo en cuenta que entre los niños participantes no hubo ninguno con inmunosupresión. Otros

estudios realizados en niños²⁶⁰, muestran un número variable de resultados indeterminados, en función de la edad del niño²⁶¹ (mayor porcentaje en los de menor edad) y de la presencia de enfermedad suyaente inmunosupresora .

Los resultados del test T-SPOT.TB, no aumentaron la sensibilidad global de los IGRAs al no obtener ningún resultado positivo que sumar al los del QFN-G-IT, si bien debemos tener en cuenta que solo participaron o se incluyeron niños con PT positiva y QFN-G-IT negativo. Otros estudios encuentran una sensibilidad mayor en el diagnóstico de infección con el T-SPOT.TB^{194, 261} que con el QFN-G-IT.

9. Aplicabilidad del Quanti-FERON TB Gold In Tube en el cálculo de los indicadores epidemiológicos

Con los IGRAs se podría calcular de forma más real el RAI y la prevalencia de infección, al ser una técnica más específica. Además, en el cribado, tal como sugieren algunos autores²⁶⁴, y nuestros propios resultados, se deben interpretar con cautela, los resultados positivos de la PT, dada la posible influencia de las MNT.

Al calcular la prevalencia de infección a los 7 años basándonos en los resultados del QFT-G-IT, se comprueba una reducción de la misma de 2.32 a 0.0074; IC 95%; (0.00184-0,01302), que se incrementa hasta 0.0111; IC 95%;(0.0044-0.01788) al añadir los 4 niños con lesiones patológicas en la Rx de tórax.

El valor del RAI (calculado por el método indirecto) a los 7 años, fue 0.001 (IC 95%: 0.00024-0.00176), que también asciende hasta 0.0015 (IC95%: 0.00059-0.0024) al añadir los 4 niños con lesiones patológicas en la Rx de tórax

Estos resultados dispares al utilizar ambas técnicas, y con valores muy inferiores de prevalencia cuando se utiliza el QFT-G-IT, parecen acordes con la mayor especificidad de los IGRAs y plantean la necesidad de realizar más estudios que permitan evaluar estas diferencias, conocer la evolución de los niños con IGRAs positivos y negativos, el VPP y el VPN de estos test y saber cómo actuar en la práctica clínica, evitando el empleo de

quimioprofilaxis innecesarias. En este sentido Bakir et al¹⁸⁹ y Diel et al¹⁹⁰ concluyen que en un EC, tanto la PT como los IGRAs, muestran un buen VPP para desarrollar la enfermedad y, por otro lado, Higuchi et al²⁷⁹ también en un EC realizado en Japón, encuentran un excelente VPN, dado que de 84 adolescentes de 15-16 años de edad con PT positiva y QFT-G negativo, que no recibieron QP, ninguno había desarrollado la enfermedad a los 3.5 años de seguimiento.

En los estudios poblacionales de *screening* la PT muestra ventajas con respecto a los IGRAs, al ser la logística más sencilla y más económica. Para mejorar la especificidad utilizado los IGRA, la realización de una actuación en 2 pasos, como en nuestro estudio, podría ser muy ventajosa.

10. Utilidad de las sensitinas de MNT en los niños con PT positiva y Quanti-FERON TB Gold In Tube negativo

En los países desarrollados la baja tasa de prevalencia de IT y el cese, en algunos, de la vacunación con BCG, ha propiciado un mayor número de niños susceptibles a la infección por MNT, debido a la falta de inmunidad colateral²⁸⁰.

Las infecciones asintomáticas por *M. avium* y otras MNT son habituales²⁸¹ y, probablemente, se adquieren durante la niñez^{28, 250}. En nuestra zona, se estima que entre un 20-50% de los niños con una PT entre 5-10 mm, esta reacción podría deberse a una infección por MNT²⁸. Por este motivo, en nuestro estudio, se trató de evaluar el porcentaje de resultados positivos a la PT que podría ser causado por las MNT, utilizando sensitinas de *M. avium*, el agente patógeno más común de esta especie en nuestro medio. Entre las posibles limitaciones, debíamos contemplar el escaso tamaño muestral, la vacunación en la mitad de los niños testados, y la todavía dudosa significación de la positividad de estas técnicas, dado que la mezcla de antígenos que contienen, podría favorecer la aparición de reacciones cruzadas con otras especies micobacterianas, incluso frente al propio *M. tuberculosis*¹⁰⁹.

El test de sensitinas se efectuó en 15 niños con PT positiva y QFT-G-IT negativo, 7 de los cuales no estaban vacunados. En este subgrupo, 3 niños resultaron positivos, uno diagnosticado de TB activa, y otros 2 catalogados como ITL. De los 8 vacunados el test fue positivo en 3, uno de ellos diagnosticado de TB activa, y 2 de ITL.

Como hemos comentado, las sensitinas de *M. avium*, podrían tener reacción cruzada con *M. tuberculosis*, tal como observó Lein et al¹⁰⁹ en 24 de 27 pacientes adultos con TB confirmada por cultivo, que fueron positivos tras la estimulación con sensitinas de *M. avium*. Esta reactividad cruzada podría también explicar la positividad del test en 2 niñas diagnosticadas de TB activa (una de ellas vacunada) y en otro niño con un granuloma en su Rx. de tórax. Como hasta el momento, el diagnóstico de TB activa en el niño se apoya en la presencia de signos radiográficos compatibles con la enfermedad (adenopatías, por ejemplo) y PT positiva, tampoco se puede descartar en ellos, la existencia de una infección por MNT.

Mazurek et al¹⁷⁶ llegan a atribuir a la reactividad cruzada frente a los antígenos de las MNT, la discordancia existente entre los resultados positivos de la PT y negativos del QFT-G-IT, en la 1/5 parte de los individuos no vacunados estudiados por ellos. Latorre et al²⁸², han publicado recientemente que el 47.6% (10/21) de los niños con PT positiva y T-SPOT.TB negativo, testados por sospecha de ITL o por cribado, tenían un resultado positivo tras la estimulación de sensitinas de *M. avium*.

Como ya hemos comentado, la interpretación de estos resultados debe tener en consideración la reactividad cruzada entre los antígenos micobacterianos. Tampoco se puede excluir la posibilidad de que, en algunos casos, se detecte una sensibilización de las células T por antígenos de *M. tuberculosis*, diferentes a los que contiene el QFT-G-IT o T-SPOT.TB (ESAT6, CFP.10 y TB7.7.), y que se trate, en realidad, de un resultado falso negativo de los test de liberación de IFN- γ . Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los niños testados tuvieran bajo riesgo de infección (salvo los inmigrantes de zonas de alta endemia), y que se trata de un cribado, no apoya este último supuesto. Por otra parte, la utilidad de las sensitinas para descartar falsos positivos de la PT, se ha visto limitada por el escaso tamaño muestral del que partíamos. En nuestra serie dado que de los 6 niños

positivos, 2 tenían TB activa y otro un granuloma en la Rx. de tórax, sólo podríamos atribuir esta infección a 1 niño, no vacunado, y a otros 2 vacunados, uno de ellos con clínica compatible (linfadenitis), unos meses antes.

Por tanto la estimulación con sensitinas de *M. avium* ha resultado positiva en un 40% de los resultados discrepantes valorados entre la PT y los IGRAs, aunque por las peculiaridades de la técnica y la reactividad con los antígenos micobacterianos, no se puedan extraer conclusiones definitivas.

VII.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las cifras de prevalencia de infección tuberculosa detectadas en la ciudad de Valencia en niños de 6 y 7 años de edad, son bajas y similares a las obtenidas en otras poblaciones de España. Estos datos apoyan la postura actual de no incluir la PT como examen adicional en el control de salud del niño sano.
2. Los niños de 6 a 7 años de edad, de la ciudad de Valencia, con mayor probabilidad de presentar una PT positiva son: los vacunados con BCG, los inmigrantes y/o hijos de inmigrantes, los hijos de padres con un nivel educativo bajo, y los que han tenido un familiar afecto de tuberculosis en los 5 años previos.
3. La mayor prevalencia de infección o enfermedad tuberculosa en los niños vacunados con BCG, se explica por su mayoritaria procedencia de países de alta endemia tuberculosa y, por ello, con especial vulnerabilidad frente a esta infección. Este colectivo debería ser objeto de estrategias concretas de prevención.
4. Las cifras de prevalencia de infección o enfermedad tuberculosa en los niños vacunados con BCG son mayores que las obtenidas hace 20 años en un área similar de la provincia de Valencia.
5. La técnica QFN-G-IT sólo ha confirmado un el 30% de los resultados positivos en la PT, acorde a otros estudios previos de cribado.
6. La concordancia entre los resultados de la PT y el QFN-G-IT es mayor cuando se eleva el dintel de corte de la PT.
7. La vacunación con BCG no parece influir en el resultado del QFN-G-IT, lo que perfila a este test como una buena alternativa a la PT
8. La estrategia en 2 pasos (realización de la PT y, en según su resultado y situación clínica, el QFN-G-IT), es una opción recomendable en el cribado de infección tuberculosa en la población pediátrica.

9. La estimulación *in vitro* con sensitinas de *M. avium* en los niños con PT positiva y QFN-G-IT negativo, detecta en un 40% sensibilización a MNT.
10. Los resultados parecen indicar que las infecciones por MNT están presentes en nuestro medio, si bien la falta de especificidad de las sensitinas de *M. avium*, la dificultad de aplicarlas al total de la población estudiada, y el diseño de nuestro estudio no ha permitido estimar su prevalencia.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Sauret Valet J. La tuberculosis a través de la historia. Madrid: Rayma; 1990.
2. Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis y su historia. Barcelona: Fundación Uriach 1838; 1992.
3. Starke JR. Tuberculosis En: Krugman. Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, editores. 10ª Edición. España: Harcourt; 1999. p. 571-604.
4. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis en children (WHO/HTM/TB 2006.371)
5. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. World Health Organization (WHO/HTM/TB/2009.426.).
6. Alcaide Megias J, Altet Gómez MN, de Souza Galvao ML, Jiménez Fuentes MA, Milá Auge C, Solsona Peiró J. Búsqueda activa de tuberculosis en inmigrantes en Barcelona. Arch Bronconeumol. 2004; 40:453-8.
7. Altet Gómez MN, Alcaide Megias J. La tuberculosis en niños inmigrantes: dificultades y recomendaciones. An Pediatr (Barc). 2005; 62(Supl 1):1-5.
8. 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.
9. EuroTB (In VS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1999. March. 2002.

10. Díez Ruiz-Navarro M. La tuberculosis en los albores del siglo XXI. Rev Esp Salud Publica. 2003;77:183-7.
11. Hollo VA-G, A. Ködmön, C. Manissero, D. Tuberculosis in the EU and EEA/EFTA countries- What is the latest data telling us? Eurosurveillance. 2009;14(11).
12. Jakab Z. Tackling tuberculosis: progress made and challenges remaining for the European Union. Euro Surveill. 2008 Mar 18;13(12).
13. Lobo Barrero, A. Aspectos sociales de la Tuberculosis en el siglo XX. Disponible en :http://www.neumosenfermeria.org/AAA/cadiz/paginas_secundarias/TEXTOS/aspectos_sociales_de_la_tubercul.htm Citado 22/05/2010
14. Sauret J. La cura sanatorial de la tuberculosis. Enf Emerg. 2001; 3(4):199-205.
15. Anaut S. Luces y sombras en la lucha médico-social contra la tuberculosis. Una mirada retrospectiva sobre la tuberculosis en Pamplona (Siglo XX). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/ANALES/textos/vol22/n2/salud1a.html> .Citado 20/05/2010
16. Zhang B, Lun WH, Cheng J, Zhao LF, Li XW, Han N, et al. [Specific T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis protein ESAT-6 in Chinese HIV positive individuals.]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2008 Jun;22(2):124-6.
17. Caminero JA, Cayla JA, Lara N. Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991-1999. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Mar;7(3):236-42.

18. Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2000; 114:530-7.
19. Centro Nacional de Epidemiología. Definiciones de caso y formularios de notificación a nivel central de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo 1996.
20. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 1996 May; 9(5):1097-104.
21. 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.
22. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t38/p604/a2000/l0/&file=0300001.px> Citado: 8/03/2010
23. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349).
24. Rodríguez Valín E. Situación actual de la tuberculosis en España: Incidencia y mortalidad desde 1995. Características de los casos de tuberculosis y meningitis tuberculosa declarados en 2000. *Bol Epidemiol Sem* 2001; 9:293-6.

25. Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A, Del Campo V, Felpeto I, Garet E, González-Fernández A. Tendencias seculares en la morbilidad y costes de hospitalización por tuberculosis en Galicia. *Galicia Clin* 2009;70(1):19-24.
26. Ordobás Gavín M, Cañellas Llabrés S, Garcia Fernández C, García Comas L, Gutiérrez Rodríguez MA, Rodero Garduño I, García Gutierrez J, Ramirez Fernández R, Rodríguez Artalejo F. Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Incidencia en personas extranjeras y españolas durante el periodo 1996-2004. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81:597-604.
27. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunidad Valenciana. Año 2008. Informe de Salud Nº: 115. Generalitat Valenciana. 2009.
28. Alcaide Megias J, Altet Gomez MN, Canela i Soler J. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr*. 2000 Nov; 53(5):449-57.
29. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunidad Valenciana. Año 2006. Informe de Salud Nº: 99. Generalitat Valenciana. 2007.
30. Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Informe de Tuberculosis Comunidad Valenciana. Año 2007. Informe de Salud Nº: 109. Generalitat Valenciana. 2008.
31. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm. Citado 8/03/2010

-
32. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/inf_redmiva_2007t1.pdf Citado 3/02/2010
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 Apr;76 (2):114-21.
35. Alvarez Guisasola F, Franch Nadal J, Diego Dominguez F, Alvarez Torices JC, Alvarez Fernandez JL. ¿Qué medidas epidemiológicas son útiles en la valoración de la enfermedad tuberculosa? Rev Sanid Hig Publica (Madr). 1990 Sep-Oct;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. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmisión of tubercle bacilli. Its Trend in an human populatios. Selected papers. 1971;13:5-103.
38. Rieder H. Annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Eur Respir J. 2005;25(1):181-5.
39. 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.
40. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1990 Mar;65(1):6-24.

41. Rouillon A. The Mutual Assistance Programme of the IUATLD. Development, contribution and significance. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1991 Dec;66(4):159-72.
42. Grupo de trabajo sobre tuberculosis del FISS. Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España. Med Clin(Barc). 1992;98:24-31.
43. Styblo K. Epydemiology of tuberculosis. Selected Papers. 1995;24:40-62.
44. Glynn JR. Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. Br Med Bull. 1998; 54(3):579-93.
45. Campos Rodríguez F, Muñoz Lucena F, Umbría Domínguez S, Reyes Núñez N, de la Cruz Moron I, Nogales Pérez MC. Evolución de la incidencia de la tuberculosis en el Área Sur de Sevilla en la década de los noventa. Arch Bronconeumol. 2002; 38:214-20.
46. Balagué M, Orcau A, Sánchez P, Tortajada C, Caylà JA. Epidemiología actual de la Tuberculosis en España: hacia una mejor vigilancia y control. Agència de Salut Pública de Barcelona. 2002. Disponible en:http://www.seimc.org/control/revi_Micobac/Epitbc.htm. Citado:2/02/2010
47. Menzies D. Tuberculosis crosses borders. Int J Tuberc Lung Dis. 2000 Dec;4(12 Suppl 2):S153-9.
48. Rose AM, Watson JM, Graham C, Nunn AJ, Drobniewski F, Ormerod LP, et al. Tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. Thorax. 2001 Mar;56(3):173-9.
49. Schneider E, Laserson KF, Wells CD, Moore M. Tuberculosis along the United States-Mexico border, 1993-2001. Rev Panam Salud Publica. 2004 Jul;16(1):23-34.

50. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in western Europe. *Bull World Health Organ.* 1993; 71(3-4):297-306.
51. Caminero JA. Tratamiento de la infección tuberculosa en inmigrantes. Posición en contra. *Enf Emerg.* 2004;6(274-6).
52. Dowdle WR. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989 Apr 21;38 Suppl 3:1-25.
53. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002 Apr;19(4):765-75.
54. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J.* 1994 Aug;7(8):1545-53.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity among U.S.-born and foreign born populations- United States, 2000. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51:101-4.
56. Sanchez Gascon F, Bernabeu Mora R. Inmigración y tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2003 Jan;39(1):5-7.
57. Caminero JA, Inmigración y tuberculosis a escala mundial. *Enf Emerg.* 2001 3:121-2.

-
58. Sanz- Peláez O, Caminero Luna JA, Pérez Arellano L. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. 2006. Med Clin (Barc). 2006 ;126(7):259-69.
59. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas, Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Arch Bronconeumol. 2009; 45(3):139-44.
60. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección.Xeral de Saúde Pública. Guías de Saúde. Pública. Serie II: Sección Tuberculose: Informe 6. Tuberculose en Galicia. Ano 2004. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es/> Citado:7/02/2010
61. Valles X, Sánchez F, Panella H, García De Olalla P, Jansa JM, Cayla JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. Med Clin (Barc). 2002 Mar 23;118(10):376-8.
62. Hernández Sanfrancisco MT, Díaz Portillo J, Sánchez Romero JM, Pérez Fernández A, Vadillo Andrade J. Prevalencia de infección tuberculosa en la población de inmigrantes en Ceuta, España Rev Esp Salud Publica. 2001;75:551-8.
63. Ruiz Manzano J. Tuberculosis e inmigración. Med Clin (Barc). 2000 Feb 26;114 (7):257-8.
64. Vázquez Torres MC, Otero Pulme A. Tuberculosis en inmigrantes: Intervalo desde la llegada a España hasta el diagnóstico de la infección. Med Clin (Barc). 2004;122:796.
65. Diz S, López-Vélez R, Gómez E, Gómez Manpaso E, Moreno L, Fortún J, et al. Evolución de la tuberculosis con confirmación microbiológica en población inmigrante. Enf Infecc Microbiol Clin. 2004;22:25.

-
66. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: Diferencias clínicoepidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:315-8.
67. Chin DP, DeRiemer K, Small PM, de Leon AP, Steinhart R, Schechter GF, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S. -born and foreign-born persons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1797-803.
68. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med*. 2002 May 9;346(19):1453-8.
69. Diel R, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol*. 2004 Jul;42(7):2952-60.
70. Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2004 Apr;10(4):736-9.
71. Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, Onorato IM, Castro KG. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*. 1997 Jul 23-30;278(4):304-7.
72. Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995-1997: the central link. *Eur Respir J*. 2000 Aug;16(2):200-2.

-
73. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):587-93.
74. Inigo J, Garcia de Viedma D, Arce A, Palenque E, Alonso Rodriguez N, Rodriguez E, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007 Jan;45(1):63-9.
75. Borrell S, Espanol M, Orcau A, Tudo G, March F, Cayla JA, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Aug 4.
76. Alonso Rodriguez N, Chaves F, Inigo J, Bouza E, Garcia de Viedma D, Andres S, et al. Transmission permeability of tuberculosis involving immigrants, revealed by a multicentre analysis of clusters. *Clin Microbiol Infect*. 2009 May;15(5):435-42.
77. Muñoz FM, Starke JR. Tuberculosis (*Micobacterium tuberculosis*) En: Nelson, Tratado de Pediatría. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Editores. 17ªEd. Madrid: Elsevier ; 2004.p. 958-72.
78. Micobacterias en: Fraser-Paré. Diagnóstico de las enfermedades del Tórax. . 4 ed. Madrid: Panamericana; 2002.p 534-62
79. Ausina V, Ruiz J, Prat C, J D. Tuberculosis. En: Medicina Interna. Farreras-Rozman 16ª edición. 2008.p 2340-50.
80. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA. eds. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Madrid: Médica Panamericana. 27ª Ed. 2007.p:735-56.

-
81. Rieder HL. Epidemiologic basis of Tuberculosis control. (1ª Ed). Paris:International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
82. Corrigan DL, Paton JY. Tuberculosis in children. *Breathe*. 2007;2:351-63.
83. 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
84. Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, Martínez Fernández MR. Tuberculosis. En: *Pediatría Extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para Atención Primaria*. Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollan J editores. 4ªEd. Madrid: Ergon; 2008. p443-9
85. Moreno-Pérez D, Andrés A, Altet N, Baquero-Artigao F, Escribano A, Gómez-Pastrana D, González R, Mellado MJ, Rodrigo-Gonzalo-de-Liria C, Ruiz MJ. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica.Documento de consenso de la Asociación Española de Pediatría. . *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(4):283.e1-.e14.
86. Ampofo KK, Saiman L. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Ann*. 2002 Feb;31(2):98-108.
87. 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.
88. Baquero-Artigao F. Infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc)*. 2005 May;62(5):458-66.
89. Enzéby JP. List of Prokaryotic names with Standing in nomenclature-Genus *Mycobacterium*. Disponible en: www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html Citado 20/07/2008.

-
90. Pedley S, Bartram J, Rees G, Dufour A, Contuvo J, editors. Pathogenic mycobacteria in water: A guide to public health consequences, monitoring and management. London: World Health Organization. 2004.
91. Altet Gómez M. Micobacterias no tuberculosas: ¿una infección emergente? *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(3):185-8.
92. 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.
93. Holland SM. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Med Sci*. 2001 Jan;321(1):49-55.
94. Griffith D, Wallace R. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections. En Rose B, editor. *UpToDate*. Wellesley: UpToDate;. 2004.
95. García J, Palacios J, Sánchez A. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:206-19. 2005.
96. Martin Casabona N, Rossello Urgell J. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el periodo 1976-1996. *Med Clin (Barc)*. 2000 Nov 18;115(17):663-70.
97. 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 Oct;8(10):1186-93.
98. Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997 2003. *Thorax*. 2007 Aug;62(8):661-6.

99. 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 Feb 15;175(4):367-416.
100. 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.
101. Vu TT, Daniel SJ, Quach C. Nontuberculous mycobacteria in children: a changing pattern. *J Otolaryngol*. 2005 Jun;34 Suppl 1:S40-4.
102. Howell N, Heaton PA, Neutze J. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis affecting New Zealand children 1986-95. *N Z Med J*. 1997 May 9;110(1043):171-3.
103. Giron RM, Domingo D, Buendia B, Anton E, Ruiz-Velasco LM, Ancochea J. Micobacterias no tuberculosas en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005 Oct;41(10):560-5.
104. Lindeboom JA, Prins JM, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Kuijper EJ. Cervicofacial lymphadenitis in children caused by *Mycobacterium haemophilum*. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 1;41(11):1569-75.
105. Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Kuijper EJ, Lindeboom JA, Prins JM, Claas EC. *Mycobacterium haemophilum* and lymphadenitis in children. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jan;11(1):62-8.
106. 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.

107. Albright JT, Pransky SM. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Apr; 50(2):503-14.

108. 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 Nov 15;33(10):1786-8.

109. 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 Jul;6(4):606-9.

110. Pediatrics Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(4):1175-201.

111. American Academy of Paediatric. Tuberculosis. En: Pickering LK editor. Report of the Committee on infectious diseases, 27ª ed. Elk Grove Village: IL. 2006.p.736-57.

112. Alcaide J, Altet MN, Batalla J, Plans P, Taberner JL, Salleras L, et al. Estudio comparativo de la sensibilidad cutánea humana a 2 y 5 unidades internacionales de la tuberculina PPD RT 23 con Tween 80. *Med Clin (Barc).* 1992 Oct 31; 99(14):525-8.

113. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:582-5.

114. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95.
115. Sokal J. Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl Med.* 1975;4:501-2.
116. Altet N. Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en 2007. *Bol Pediatr.* 2007;47(Supl.2):29-37.
117. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 2):S221-47.
118. 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>.
- Citado 20/01/2010
119. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):15-21.
120. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med.* 1994 Feb 1;120(3):190-8.

121. Cauthen GM, Snider DE, Jr., Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jun;149(6):1597-600.
122. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Jr., Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Apr;119(4):587-97.
123. 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 Aug;7(8):578-81.
124. 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 Jul;120(1):59-65.
125. Bass JA, Jr., Serio RA. The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Apr;123(4 Pt 1):394-6.
126. Canadian Thoracic Society. Canadian Tuberculosis Standards. Canadian Lung Association. Ottawa. 1996.
127. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Sep;142(3):725-35.
128. Stead WW, To T, Harrison RW, Abraham JH, 3rd. Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1987 Dec;107(6):843-5.
129. Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1987 Dec;107(6):837-42.

130. De March Ayuela P. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:815-20. 1990.
131. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 64(1):59-65.
132. Grupo de trabajo "Tuberculosis Infantil" de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Pediatr (Barc)*. 1998; 48(1):89-99.
133. Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. *J Infect*. 2004 Jan;48(1):13-22.
134. 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 May 15;173(10):1078-90.
135. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2006:26-7.
136. Oliva Hernández C, Callejón Callejón A, Marrero Pérez CL. Novedades en tuberculosis. En: *II Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2005.
137. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994 Jul;94(1):1-7.
138. Correa AG. Unique aspects of tuberculosis in the pediatric population. *Clin Chest Med*. 1997 Mar;18(1):89-98.

-
139. 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 Nov;118(5):e1350-9.
140. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child*. 2000 Oct;83(4):342-6.
141. Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS. Pulmonary tuberculosis in children. *Semin Roentgenol*. 1993 Apr;28(2):158-72.
142. Treatment of tuberculosis: guidelines for National Programmes. Geneva, Switzerland:WHO;2003. Document WHO/CDS/TB 2003.313 o adolescentes.
- .
143. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel ED, Smuts NA, Scott FE, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Mar;14(3):189-94.
144. Loeffler AM. Pediatric tuberculosis. *Semin Respir Infect*. 2003 Dec;18(4):272-91.
145. 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.
146. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselning AC, Donald PR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004 Nov;34(11):886-94.
147. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Apr; 168(4):1005-9.

148. Gómez-Pastrana D, Caro P, Torronteras R. Tomografía computerizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. Arch Bronconeumol. 1996; 32:500-4.
149. Gómez-Pastrana D. Ponencia: diagnóstico de la tuberculosis pulmonar An Pediatr (Barc) 2007; 66(Supl 2):45-521.
150. Delacourt C, Mamou Mani T, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D et al. Computed tomography wiht normal chest radiograph in tuberculous infection. Arch Dis Chile. 1993;69:430-2.
151. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Some current concepts on childhood tuberculosis. Indian J Med Res. 2004 Oct;120(4):387-97.
152. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2004 May;8(5):636-47.
153. Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, Cole B, Hopewell PC. Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. Pediatrics. 1998 Oct; 102(4):E40.
154. Gómez-Pastrna D, Torronteras R, Caro P, Andres A, Navarro J. Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. An Pediatr (Barc). 2000;53:405-11.
155. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 1992 Sep;11(9):735-8.

-
156. Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatr.* 2000 Sep;37(9):947-51.
157. Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, Musoke P, Cooke RP, Parry CM, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2007 Aug;92(8):693-6.
158. Franchi LM, Cama RI, Gilman RH, Montenegro-James S, Sheen P. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in nasopharyngeal aspirate samples in children. *Lancet.* 1998 Nov 21;352(9141):1681-2.
159. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet.* 2005 Jan 8-14;365(9454):130-4.
160. Lienhardt C, Zumla A. BCG: the story continues. *Lancet.* 2005 Oct 22-28;366(9495):1414-6.
161. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet.* 1995 Nov 18; 346(8986):1339-45.
162. Caminero J. Guía de la tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UCITER) París-Francia, Febrero 2003.
163. 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 Oct 22-28;366(9495):1443-51.

164. World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79(4): 27-38.
165. World Health Organization. Disponible en :http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm
Citado: 8/10/2009
166. World Health Organization. Reported estimates of BCG coverage. 2005. Disponible en :
http://www.who.int/inmunization_monitoring/en/global_summary/timeseries/tscoverag_ebcg.htm. Citado: 8/10/2009
167. Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. Euro Surveill. 2006;11(3):6-11.
168. 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. Tubercle and Lung Disease. 1994; 75: 179-81. Tuber Lung Dis. 1994;75:179-81.
169. 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 Citado 20/06/2010.
170. Martín Montañes C, Iglesias Gozalo MJ, Gómez. A. Tuberculosis En: Manual de Vacunas en Pediatría. 4ª Ed. Comité asesor de vacunas de la AEP. 2008. p.583-97.

-
171. Sanchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F, Borque C, Garcia-Miguel MJ, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Jan;21(1):49-53.
172. Bernaola Iturbe E, Barricarte Gurrea A, Urtiaga Domínguez M, Hernández Lagunas T, Toroba Álvarez L. Brote epidémico de tuberculosis. *An Pediatr (Barc).* 2001;55(1):25-9.
173. Hirsch CS, Toossi Z, Othieno C, Johnson JL, Schwander SK, Robertson S, et al. Depressed T-cell interferon-gamma responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. *J Infect Dis.* 1999 Dec;180(6):2069-73.
174. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000 Sep 23;356(9235):1099-104.
175. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004 Dec;4(12):761-76.
176. 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 Oct 10;286(14):1740-7.
177. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 1;34(11):1449-56.

-
178. 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 Mar;163(4):824-8.
179. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jul 1;170(1):59-64.
180. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1168-73.
181. 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 Mar 6;146(5):340-54.
182. 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 Feb 5;33(6):1374-82.
183. Nakaoka H, Lawson L, B. S, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1383-8.
184. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005 Jun 8;293(22):2756-61.

-
185. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Roversi P, Deeks J, et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 1;170(3):288-95.
186. 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 Nov; 9(11):1242-7.
187. Souza Galvao M. Utilidad de las técnicas basadas en la detección de IFN-gamma. Una herramienta en salud pública. *Enf Emerg*. 2006(8):163-8.
188. 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 Feb;40(2):704-6.
189. 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 Dec 2;149(11):777-87.
190. 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 Feb 14;177(10):1164-70.
191. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):831-9.

192. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 30;149(3):177-84.
193. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest.* 2007 Jun;131(6):1898-906.
194. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Jan;15(1):168-71.
195. 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 Jul;28(1):24-30.
196. Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest.* 2007 May;131(5):1424-34.
197. 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 Dec 16;54(RR-15):49-55.
198. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Available from <http://www.nice.org.uk/page.asp?o=CG033NICEguideline> Actualizado Marzo 2006. Citado 20/05/2008

199. 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 May; 33(5):956-73.
200. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:441-51.
201. Herranz M, Bernaola E. Características de la enfermedad tuberculosa en la infancia. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol30/sup2/suple9a.html>. 2007. Citado: 13/10/2009
202. Treatment of tuberculosis: guidelines for National Programmes. Geneva, Switzerland:WHO;2003. Document WHO/CDS/TB 2003.313. 2003.
203. Roy V, Tekur U, Chopra K. Pharmacokinetics of isoniazid in pulmonary tuberculosis- a comparative study at two dose levels. *Indian Pediatr.* 1996 Apr;33(4):287-91.
204. Donald PR, Sirgel FA, Venter A, Parkin DP, Seifart HI, van de Wal BW, et al. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 15;39(10):1425-30.
205. Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning PB, van Helden PD, et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005 Jun;90(6):614-8.
206. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child.* 1998 Feb;78(2):169-71.

207. Internatioanl 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 WHO.1982; 60:555-64. .
208. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sodiedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc). 2007;66(6):597-602.
209. Enarson DA. World tuberculosis control: how far have we to go? Int J Tuberc Lung Dis. 2000 Dec;4(12 Suppl 2):S219-23.
210. CDC. Guidelines for the Investigations of contacs of Persons with infectious Tuberculosis Recommendations for the National Tuberculosis Controllers Associations and CDC. MMWR Recomm Rep 2005; 16; 54(RR-15):1-47
211. 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.
212. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad Valenciana Área de Epidemiología. Guía para la vigilancia y el control de la Tuberculosis. Generalitat Valenciana. 2007.
213. 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.
214. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, J S. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 1996;32(85-99).

215. 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 Dec;9(12):1305-13.
216. Carceller A LM. Prevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. *An Pediatr(Barc)*. 2005;62:207-9.
217. Plaja Roman P PRE, Aguilar Hernández F, Aleña Torrent F, Casellas García J, Jou Soles I, Medina Roig M. Infección tuberculosa en la población de 5 años de edad en la comarca del Baix Empordà (Girona). *An Pediatr(Barc)*. 2005;62:597-8.
218. Ordobás Gavín M FRS, 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.
219. Haro M, Vizcaya M, Andicoberry Martínez MJ, Cebrian Villodre E, Chocano de la Encarnacion H, García NAvarro I, et al. Evolución de la prevalencia e la infección tuberculosa en la población escolar de 6 años en Albacete. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(5):221-5.
220. Del Río Camacho G. Prevalencia, Incidencia y Riesgo anual de infección de Tuberculosis en una población escolar mediterranea. Málaga: Universidad de Málaga; 2006.
221. Urbina torija JR, García Salazar MP, Ruiz Pérez R, Cecilia Villamor A, Martínez Pérez JA, J SM. Prevalencia de la infección tuberculosa en el medio escolar de Guadalajara. *Gac Sanit*. 2000;14(2):110-6.

222. Gounder CR, Driver CR, Scholten JN, Shen H, Munsiff SS. Tuberculin testing and risk of tuberculosis infection among New York City schoolchildren. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):e309-15.
223. Disponible en: <http://enfermeria-acm.blogspot.com/>. Citado: 30/01/2010.
224. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO report. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.371). 2006.
225. 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.
226. Cellestis Web page. QuantiFERON-TB Gold in Tube test manufacturer's instructions. Disponible en: <http://www.cellestis.com> Citado: 20/02/2010.
227. 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 Jan;123(1):30-7.
228. Escuela Nacional de Sanidad (ENS). Instituto de Salud Carlos III- Ministerio de Ciencia e Innovación. Royo Bordonada MA, Damián Moreno J."Método Epidemiológico". Madrid: ENS- Instituto de Salud Carlos III. Octubre 2009.
229. Oxford Inmunotec Web page. T.SPOT-TB test manufacturer's instructions. Disponible en : <http://www.oxfordimmunotec.com>. Citado: 20/02/2010.
230. Masvidal Aliberch RM, Miguel Gil B, Vall Mayans M, Zabaleta del Olmo E, Carnero Olmedo E, C RdIRR-M. 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.

231. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Mar;8(3):278-85.

232. Villalbi JR, Galdos-Tanguis H, Cayla JA, Casanas P, Ferrer A, Nebot M. Tuberculosis infection and disease among schoolchildren: the influence of the HIV epidemic and of other factors. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Feb;53(2):112-7.

233. Galdos Tangüis H, Caylá JA, Jansá JM, García de Olalla P, MT B. La tuberculosis en Barcelona. Informes correspondientes a los años 1990-1999. Servicio de Epidemiología. Instituto Nacional de Salud Pública. Barcelona.

234. 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 de tuberculosa en una población escolar mediterránea(con y sin vacunación antituberculosa) *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):75-80.

235. Giner Ferrando E, Diez Monge N, Alonso Romero Y, Escribano Montaner A, Roig Sena J, Salazar Guiral C, et al. Prevalencia de infección tuberculosa en niños de 6 años de la ciudad de Valencia. *Bol Epidemiol Sem*. 2007;15(21):241-4.

236. Casanova Matutano C, Sanz Murciano C, Pérez Martín M, Piqueras Altabella R, Ariño Huerta R, Simón Gurumeta E, et al. Tuberculosis infection in Sagunto: infection indicators and study of tuberculine-positive children contacts. *Gac Sanit*. 1989;3(14):502-6.

237. Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *Eur Respir J*. 2009 Nov;34(5):1180-9.
238. 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 Feb;117(2):e148-56.
239. CarcellerA, MH L. Tuberculosis en una zona de gran incidencia y con elevado porcentaje de inmigrantes. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(2):185-96.
240. Snider DE, Jr., Cauthen GM. Tuberculin skin testing of hospital employees: infection, "boosting," and two-step testing. *Am J Infect Control*. 1984 Dec;12(6):305-11.
241. Bustos LozanoG, Calderín Marreno M, Sanz López N ea. Comparación de la reactividad tuberculínica entre los niños y adolescentes vacunados con BCG al nacimiento y los no vacunados en una zona básica de salud de Leganés(Madrid). *An Pediatr (Barc)*. 1994;41(6).
242. Winje BA, Oftung F, Korsvold GE, Mannsaker T, Ly IN, 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.
243. 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 Apr;14(4):477-80.
244. Espinosa Arévalo M VGR, Gayoso Diz. La prueba de tuberculina en los controles del niño sano. ¿Debemos cambiar nuestra práctica? *An Pediatr(Barc)*. 2006;65(3):225-8.

245. Del Río Camacho G, Perea-Milla E, Romero González J, Pérez Frías J. Interpretation of a serial Mantoux test taking into account the annual risk of tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):196-200.
246. Giner Ferrando E, Mialdea López I, Diez Monge N, Escribano Montaner A, Roig Sena J, Soriano Llinares L, et al. Prevalencia y riesgo de infección tuberculosa en niños de 12 a 16 años en la ciudad de Valencia. 2009;17(20):229-33.
247. Grupo de trabajo de la SEPAR. Recomendaciones SEPAR: Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:170-5.
248. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jul 1;170(1):65-9.
249. 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.
250. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Taranger J, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. II. A study of preschool children. *Tubercle.* 1991 Mar;72(1):37-42.
251. 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.

252. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):804-9.
253. Besser RE, Pakiz B, Schulte JM, Alvarado S, Zell ER, Kenyon TA, et al. Risk factors for positive mantoux tuberculin skin tests in children in San Diego, California: evidence for boosting and possible foodborne transmission. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):305-10.
254. 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 Oct 3;163(7):823-8.
255. 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 Aug;10(8):939-41.
256. 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 Jul;28(1):16-23.
257. Choi JC, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination on whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest*. 2008;133(6):1415-20.
258. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection- analysis of discordant results, when compared to tuberculin skin test. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2665.
259. 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 May;60(2-3):102-5.

260. Bergamini BM, Losi M, Vaienti 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 Mar;123(3):e419-24.

261. 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 Apr 22;367(9519):1328-34.

262. Hesseling AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Zhu X, et al. Highly discordant T-cell responses in individuals with recent household tuberculosis exposure. *Thorax.* 2008;doi:10.1136/thx.2007.085340.

263. Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung GY, Lee TJ, Kim KH, et al. The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Dec;62(4):389-94.

264. Domínguez J, Latorre I, Altet N, Mateo L, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, et al. Interferon-gamma-release assays to diagnose TB infection in immunocompromised individual. *Expert Rev Resp Med.* 2009;3(3):309-27.

265. 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.

266. 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 Aug 1;45(3):322-8.
267. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, Olden D, Clancy A, Ravn P, et al. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999 Nov;6(6):934-7.
268. Seder RA, Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol*. 2003 Sep;4(9):835-42.
269. Latorre I, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, Lacoma A, Prat C, Fuenzalida L, et al. Quantitative evaluation of T-cell response after specific antigen stimulation in active and latent tuberculosis infection in adults and children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Nov;65(3):236-46.
270. Menzies D. Using tests for latent tuberculous infection to diagnose active tuberculosis: can we eat our cake and have it too? *Ann Intern Med*. 2008;148(5):398-9.
271. Lange C, Pai M, Drobniowski F, Migliori GB. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly? *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1250-3.
272. 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 Jan;123(1):38-43.

273. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*. 2006 Jul;61(7):616-20.
274. Leyten EM, Prins C, Bossink AW, Thijsen S, Ottenhoff TH, van Dissel JT, et al. Effect of tuberculin skin testing on a *Mycobacterium tuberculosis*-specific interferon-gamma assay. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1212-6.
275. Richeldi L, Bergamini BM, Vaianti F. Prior tuberculin skin testing does not boost QuantiFERON-TB results in paediatric contacts. *Eur Respir J*. 2008 Aug;32(2):524-5.
276. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Roversi P, Fabbri LM, Lalvani A. Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax*. 2006 Feb;61(2):180.
277. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peparah 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 Jul 1;180(1):49-58.
278. Naseer A, Naqvi S, Kampmann B. Evidence for boosting *Mycobacterium tuberculosis*-specific IFN- γ responses at 6 weeks following tuberculin skin testing. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1282-3.
279. Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology*. 2007 Jan;12(1):88-92.
280. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Nov;18(11):968-70.

281. von Reyn CF, Horsburgh CR, Olivier KN, Barnes PF, Waddell R, Warren C, et al. Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Dec;5(12):1122-8.

282. Latorre I, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, Lacoma A, Prat C, Altet N, et al. Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J*. 2010;35:338-42.

IX.- ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS.

- Anexo 1.- Relación de colegios seleccionados
- Anexo 2.- Carta a los coordinadores de los Centros de Salud de Valencia
- Anexo 3.- Cartas a los Directores de los Colegios
- Anexo 4.- Carta de información a los padres. Primer año 2007
- Anexo 5.- Cuestionario de autocumplimentación y consentimiento informado
- Anexo 6.- Anamnesis y exploración de los niños con $PT \geq 5Mm$.
- Anexo 7.- Resultado negativo en la prueba de tuberculina.
- Anexo 8.- Resultado positivo en la prueba de tuberculina.
- Anexo 9.- Carta para la realización del Estudio de contactos en Atención Primaria
- Anexo 10.- Carta de información a los padres. Segundo año 2008.
- Anexo 11.- Filiación y consentimiento informado. Segundo año 2008
- Anexo 12.- Carta de información a los padres colegio donde se realizó el QFT-G-IT segundo año 2008
- Anexo 13. Filiación y consentimiento informado donde se realizó el QFT-G-IT

Anexo1. Relación de colegios seleccionados

Nº COLEGIO	CENTRO	DIA MANTOUX	RÉGIMEN	Nº AULAS	Nº ALUMNOS
2	ACADEMIA JARDIN	05/11/2007	PRIV	1	28
9	AVE MARIA DE PENYA-ROJA	27/11/2007	PRIV	2	51
17	CENTRO ESTUDIOS EUROPA	12/11/2007	PRIV	1	25
20	CIUDAD ARTISTA FALLERO	19/11/2007	PUB	2	43
21	CIUDAD DE BOLONIA	23/10/2007	PUB	1	23
22	CLARET	16/11/2007	PRIV	1	25
26	COMUNITAT VALENCIANA	27/11/2007	PUB	1	15
32	ELISEO VIDAL	27/11/2007	PUB	2	46
33	ENGEBA	13/11/2007	PRIV	2	50
37	ESCUELAS PIAS-MALVARROSA	13/11/2007	PRIV	2	50
40	EXPLORADOR ANDRES	12/11/2007	PUB	1	25
41	FAUSTO MARTINEZ	06/11/2007	PUB	1	19
43	FERNANDO DE LOS RIOS	23/10/2007	PUB	1	25
45	GASPAR GIL POLO	22/10/2007	PUB	1	24
47	GUADALAVIAR	12/11/2007	PRIV	2	58
48	HERMES SOC COOP VAL	09/11/2007	PRIV	1	25
52	IVAF-LUIS FORTICH	06/11/2007	PUB	1	20
57	JESUS MARIA-FUENSANTA	23/10/2007	PRIV	2	28
66	LICEO CORBI	26/11/2007	PRIV	2	50
67	LLUIS GUARNER	19/11/2007	PUB	2	50
79	MAX AUB	16/11/2007	PUB	2	50
81	MERCURIO	16/11/2007	PRIV	1	25
82	MESTALLA	12/11/2007	PUB	2	47
84	MIQUEL ADLERT I NOGUEROL	12/11/2007	PUB	2	44
93	NTRA SRA DEL ROSARIO	23/11/2007	PRIV	1	25
94	NUESTRA SEÑORA DEL SOCORRO	09/11/2007	PRIV	1	22
96	PABLO NERUDA	23/10/2007	PUB	3	73
97	PADRE CATALA	20/11/2007	PUB	3	69
99	PIO XII	22/10/2007	PRIV	3	74
108	PUREZA DE MARIA	06/11/2007	PRIV	3	75
118	SALESIANOS-SAN JUAN BOSCO	20/11/2007	PRIV	4	102
120	SALVADOR TUSET	13/11/2007	PUB	2	40
122	SAN FERNANDO	20/11/2007	PUB	1	19
126	SAN JOSE-MADRES ESCOLAPIAS	05/11/2007	PRIV	3	85
127	SAN JUAN BOSCO	16/11/2007	PRIV	2	32
135	SANT ISIDRE	30/11/2007	PUB	1	25
138	SANTA MARIA	23/10/2007	PRIV	2	50
140	SANTIAGO APOSTOL	16/11/2007	PRIV	1	24
141	SANTIAGO APOSTOL	17/12/2007	PRIV	1	15
152	TRAFALGAR	13/11/2007	PRIV	2	50
160	EL AVE MARIA	26/11/2007	PRIV	2	50
162	LLUIS DE SANTANGEL	19/11/2007	PUB	2	48

Anexo 2. Carta a los coordinadores de los Centros de Salud de Valencia

A/ COORDINADOR/A:

Estimado Compañero/a:

Me dirijo a ti, para informarte de un proyecto que se va a llevar a cabo desde la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico de Valencia y la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia, que cuenta con el apoyo de la Conselleria de Educación, para que lo comuniques a los miembros de tu equipo.

El título del proyecto es: “Riesgo de infección tuberculosa en niños de 6 años de la ciudad de Valencia”.

Queremos valorar la incidencia, prevalencia y el riesgo anual de infección. También se estudiarán distintas variables sociodemográficas que pueden influir en el desarrollo de la infección, tales como hacinamiento dentro de la vivienda, nivel socio-económico, asistencia previa a guarderías, lugar de nacimiento y tiempo de residencia en España si procede.

El estudio consiste, previa obtención de los consentimientos oportunos, en realizar un Mantoux a 1700 niños de 42 colegios de la ciudad de Valencia, representativos de toda la población infantil de 1º curso de primaria de nuestra ciudad. El resultado, que se leerá a las 72 horas, se dará a los padres en un sobre cerrado, recomendándoles que lo den a conocer a su pediatra habitual. A los niños con Mantoux positivo, se les citará 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.

A los familiares de los niños con Mantoux positivo se les citará en el Centro de Salud Pública de Valencia, desde donde se coordinará el estudio correspondiente.

De las actuaciones realizadas se emitirá un informe para que sea entregado a los médicos y pediatras correspondientes.

A los padres se les dará una charla en el colegio (si lo solicita la dirección del centro docente), junto con una hoja informativa del proyecto, un cuestionario, y el consentimiento informado, animándoles a que participen en el estudio.

Muchas gracias por tu colaboración.

Para cualquier eventualidad, no dudes en llamar a:

- Dra. Nuria Diez. Tel. 65 666 57 35
- Dra. Empar Giner. Tel. 96 318 48 19
- Dr. Javier Roig. Tel. 96 318 48 20
- Dra. Amparo Escribano. Tel. 96 388 76 54
- Dr. Antonio Salazar. Tel. 96 318 48 04

Valencia, 19 de Octubre de 2007

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA



Fdo. José Luis Fabado Agustí

A/ COORDINADOR/A:

Estimat Company/a:

Em dirigisc a tu, per a informar-te d'un projecte que es va a portar a terme des de la Unitat de Pneumologia Infantil de l'Hospital Clínic de València i la Secció d'Epidemiologia del Centre de Salut Pública de València, que compta amb el suport de la Conselleria d'Educació, perquè ho comuniques als membres del teu equip.

El títol del projecte és: "Risc d'infecció tuberculosa en xiquets de 6 anys de la ciutat de València".

Volem valorar la incidència, prevalència i el risc anual d'infecció. També s'estudiaran distintes variables sociodemogràfiques que poden influir en el desenvolupament de la infecció, tals com apilotament dins de la vivenda, nivell socioeconòmic, assistència prèvia a guarderies, lloc de naixement i temps de residència a Espanya si procedix.

L'estudi consistix, prèvia obtenció dels consentiments oportuns, a realitzar un Mantoux a 1700 xiquets de 42 col·legis de la ciutat de València, representatius de tota la població infantil de 1r curs de primària de la nostra ciutat. El resultat, que es llegirà a les 72 hores, es donarà als pares en un sobre tancat, recomanant-los que ho donen a conèixer al seu pediatre/a habitual. Als xiquets amb Mantoux positiu, se'ls citarà 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.

Als familiars dels xiquets amb Mantoux positiu se'ls citarà en el Centre de Salut Pública de València, des d'on es coordinarà l'estudi corresponent.

De les actuacions realitzades s'emetrà un informe perquè siga entregat als metges i pediatres

Als pares se'ls donarà una xarrada en el col·legi (si ho sol·licita la direcció del centre docent), junt amb un full informatiu del projecte, un qüestionari, i el consentiment informat, animant-los que participen en l'estudi.

Moltes gràcies per la teua col·laboració.

Per a qualsevol eventualitat, no dubtes a telefonar a:

- Dra. Nuria Diez Tel. 65 666 57 35
- Dra. Empar Giner. Tel. 96 318 48 19
- Dr. Javier Roig. Tel. 96 318 48 20
- Dra. Amparo Escribano. Tel. 96 388 76 54
- Dr. Antonio Salazar. Tel. 96 318 48 04

València, 19 d'Octubre del 2007

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA



Sig. José Luis Fabado Agustí

*Anexo 3. Carta a los Directores de los Colegios***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 6 años de la ciudad de Valencia”, en el que participan el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia, la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Valencia y el Ayuntamiento de la ciudad, y que cuenta con el apoyo de la Conselleria de Cultura, Educación y Deportes. 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 Primero de Educación Primaria, seleccionada por muestreo aleatorio por conglomerados, que ha seleccionado 43 colegios de los 167 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, en realizar la prueba de la tuberculina (intradermorreacción de Mantoux) a los niños de Primero de Primaria. 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.

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 colegio para la realización de las pruebas, junto a la autorización por escrito para participar en el estudio.

La prueba se repetirá al año siguiente a todos los niños en los que el resultado sea negativo.

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 la segunda quincena del mes de abril y todo el mes de mayo, periodo en que contactaremos con Vd. para presentarlo al Consejo Escolar y ultimar los detalles logísticos en el centro que dirige.

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

Valencia, 19 de Octubre del 2007

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALÈNCIA



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 6 anys de la ciutat de València", en el que participen el Servei de Pediatria de l'Hospital Clínic Universitari de València, la Secció d'Epidemiologia del Centre de Salut Pública de València i l'Ajuntament de la ciutat, i que compta amb el suport de la Conselleria de Cultura, Educació i Esports. Este estudi ha sigut aprovat pel Comité Ètic d'Investigació Clínica del citat hospital.

Per a la realització de l'estudi, s'ha obtingut una mostra representativa dels alumnes de Primer d'Educació Primària, seleccionada per mostratge aleatori per conglomerats, que ha seleccionat 43 col·legis dels 167 que s'ubiquen en la ciutat de València, estant el centre que vosté dirigix entre els seleccionats.

L'estudi consistix, prèvia obtenció dels consentiments dels responsables familiars oportuns, en realitzar la prova de la tuberculina (intradermorreacció de MANTOUX) als xiquets de Primer de Primària. 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.

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

La prova es repetirà a l'any següent a tots els xiquets en què el resultat siga negatiu.

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 la segona quinzena del mes d'abril i tot el mes de maig, període en què contactarem amb vosté per a presentar-lo al Consell Escolar i ultimar els detalls logístics en el centre que dirigix.

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

València, 19 d'Octubre del 2007

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA



Sig. José Luis Fabado Agustí

Anexo 4. Carta de información a los padres. Primer año 2007

PADRES DEL ALUMNO/A:

CLASE

COLEGIO: SANTIAGO APOSTOL

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 primer curso de Educación Primaria 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 disminución de los casos de tuberculosis entre los adultos jóvenes, aconsejan conocer el impacto que estos cambios han podido producir en la población infantil.

Para poder llevar a cabo esta investigación necesitamos su autorización para efectuar a su hijo/a la prueba de Mantoux durante el horario escolar el día 12/17/2007

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 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 infectado, lo citaremos en la consulta de Pediatría del Hospital Clínico en la misma carta en la que les comunicamos el resultado de la prueba, al objeto de que sea estudiado y en su caso administrada a la mayor brevedad la medicación preventiva que evite el desarrollo de la enfermedad, si procede.

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 la autorización y el cuestionario que adjuntamos a esta carta y la entregue en el colegio 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. 656 665 735

Agradeciéndole su colaboración reciba un atento saludo.

Valencia, 16 de Octubre de 2007

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA



Fdo. José Luis Fabado Agustí

PARES DE L'ALUMNE/A:

CLASSE

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 primer curs d'Educació Primària 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 disminució dels casos de tuberculosi entre els adults jòvens, aconsellen conéixer l'impacte que estos canvis han pogut produir en la població infantil.

Per a poder dur a terme esta investigació necessitem la seua autorització per a realitzar al seu fill/a 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.

En cas de detectar-se un xiquet/a infectat/da, el citarem en la consulta de Pediatria de l'Hospital Clínic en la mateixa carta on li comuniquem el resultat de la prova, a fi de que siga estudiat i en el seu cas administrada a la major brevetat la medicació preventiva que evite el desenvolupament de la malaltia, si s'escau.

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 l'autorització i el qüestionari que adjuntem a esta carta i l'entregue en el col·legi 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 656 665 735

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

València, 16 d'Octubre de 2007

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA



Sig: José Luis Fabado Agustí

Anexo 5. Cuestionario de autocumplimentación y consentimiento informado



*Riesgo de infección tuberculosa en niños de 6 años
de la ciudad de Valencia.*

1. DATOS DEL NIÑO/A

Nº. SIP:

	Día	Mes	Año			
Fecha Nacimiento:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Nacionalidad	<input type="text"/>			Nacido en España	<i>Sí</i>	<i>No</i>

Si el niño/a no nació en España

País de Nacimiento	<input type="text"/>
Tiempo de residencia en España	<input type="text"/> años

Vacunado con BCG		
<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No sé</i>

¿Asistió a Guardería	
<i>Sí</i>	<i>No</i>

Si fue a Guardería ¿a qué edad?	
<input type="text"/> Años	

2. Información de los padres o tutores que conviven con el niño/a en el domicilio durante la mayor parte de la semana.

PADRE				MADRE			
Edad	Nacionalidad			Edad	Nacionalidad		
años	<input type="text"/>			Años	<input type="text"/>		
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			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			
Si procede de otro país				Si procede de otro país			
Años de estancia en España				Años de estancia en España			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			
Años de estancia en Valencia				Años de estancia en Valencia			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			

3. Información de los convivientes, menores de 18 años, en el domicilio sin contar al niño

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

Sexo: H / M (Hombre ó Mujer)

4. Información de los convivientes mayores de 18 años, en el domicilio sin contar los padres.

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

5. Información sobre la posible exposición al contagio.

Señale, por favor, si algún familiar directo padeció tuberculosis hace más de 5 años.

PADRE				MADRE			
Abuelos	Padres	Hermanos	Otros	Abuelos	Padres	Hermanos	Otros

¿Conoce Vd. personalmente algún enfermo de tuberculosis en los últimos 5 años?

SI	NO
----	----

¿Algún miembro de la familia recibió medicación preventiva para la tuberculosis en los últimos 5 años?

SI	NO
----	----

AUTORIZO LA PRUEBA DE MANTOUX DE MI HIJO/A:

Nombre del hijo

Nombre del padre o madre:.....

FIRMA

PERSONA CON LA QUE CONTACTAR EN CASO NECESARIO

Nombre:	Teléfono:	Horario:
---------	-----------	----------



Risc d'infecció tuberculosa en xiquets de 6 anys a la ciutat de València

1. DADES DEL XIQUET/A

Núm. SIP:

	Día	Mes	Any		
Data Naixement:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Nacionalitat	<input type="text"/>			Nascut/da a Espanya	<input type="text"/> Sí <input type="text"/> No

Si el xiquet/a no nascut a Espanya

País de Naixement	<input type="text"/>
Temps de residència a Espanya	<input type="text"/> anys

Vacunat amb BCG

<input type="text"/> Sí	<input type="text"/> No	<input type="text"/> No sé
-------------------------	-------------------------	----------------------------

¿Assistí a Guarderia?

<input type="text"/> Sí	<input type="text"/> No
-------------------------	-------------------------

Si anà a Guarderia ¿a quina edat?

<input type="text"/> Anys

2. Informació dels pares o tutors que conviuen amb el xiquet/a en el domicili durant la major part de la setmana.

PARE				MARE			
Edat	Nacionalitat			Edat	Nacionalitat		
anys	<input type="text"/>			anys	<input type="text"/>		
Situació laboral				Situació laboral			
En actiu	Aturat	Jubilat	Altres	En actiu	Aturat	Jubilada	Altres
Estudios realizados				Estudios realizados			
Universitat	Institut	Col legi	Cap	Universitat	Institut	Col legi	Cap
Profesió o activitat laboral principal				Profesió o activitat laboral principal			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			
Si procedeix de altre país				Si procedeix de altre país			
Anys de estada en España		<input type="text"/>		Anys de estada en España		<input type="text"/>	
Anys de estada en Valencia		<input type="text"/>		Anys de estada en Valencia		<input type="text"/>	

3. Informació dels convivents, menors de 18 anys, al domicili sense comptar el xiquet.

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

Sexe: H / D (Home ó Dona)

4. Informació dels convivents, majors de 18 anys, en el domicili sense comptar els pares.

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

5. Informació de la posible exposició al contagi.

Asenyle, per favor, si algún familiar directe patí tuberculosi fa mes de 5 anys.

PARE				MARE			
laïos	Pares	Germans	Altres	laïos	Pares	Germans	Altres

¿Coneix Vd. personalment algún malalt de tuberculosi en els darrers 5 anys?

SI	NO
----	----

¿Algún membre de la familia rebé medicació preventiva per a la tuberculosi en els darrers 5 anys?

SI	NO
----	----

AUTORICE LA PROVA DE MANTOUX DEL MEU/A FILL/A:

Nom del FILL/A

Nom del pare o mare:.....

SIGNATURA

PERSONA AMB QUI PODER CONTACTAR EN CAS DE NECESSITAR-HO:

Nom:	Telèfon:	Horari:

Anexo 6 . Anamnesis y exploración de los niños con PT ≥ 5mm.

SIP: Teléfono de contacto:

Apellidos: Nombre

Colegio:

Fecha del Mantoux. Fecha lectura: mm.

Vacunado: Dónde:

Antecedentes Familiares:

Contacto con algún paciente con enfermedad.

Antecedentes Personales:

Alergias medicamentosas. Medicación habitual.

Problemas hepáticos:

Historia previa de TB, o tratamiento.

Mantoux previo: Fecha:

Hospitalizaciones previas:

Inmigración desde áreas de alta endemia.

Signos y síntomas:

Tos, sibilancias, fiebre, pérdida de peso, alteración crecimiento, anorexia, menor actividad, hemoptisis, dolor músculoesquelético, adenopatías, cambios de personalidad

Exploración:

Peso: Talla. Estado General:

Piel /Conjuntivas: ACP:

Adenopatías: Abdomen:

Rx de Tórax:

TC:

Quantiferon TB Gold in Tube:

T.SPOT.TB:

Sensitivas de *M.avium*

Tratamiento:

Estudio de Contactos:

Anexo 7. Resultado negativo en la prueba de tuberculina.

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

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.

Dr./ra.

Núm./Nº Col·legiat/Colegiado:

Anexo 8. Resultado positivo en la prueba de tuberculina.

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 telefonos: Dr. Salazar 659 82 90 31 o Dra. Díez 656 66 57 35

Reciba un cordial saludo.

Estimats pares/tutors:

Per la present els comuniquo 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. Díez 656 66 57 35

Reba una cordial salutació.

Dr./ra.

Núm./Nº Col·legiat/Colegiado:

Anexo 9. Carta para la realización del EC 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 6 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 6 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

Anexo 10. Carta de información a los padres. Segundo año 2008.

PADRES DEL ALUMNO/A:

CURSO: «AULA» COLEGIO:

Distinguido/a Sr./Sra.:

Este es el segundo año en que nos dirigimos a usted, para informarle y solicitar su colaboración en la investigación sobre infección tuberculosa en los niños de segundo curso de Educación Primaria de la ciudad de Valencia, según un proyecto desarrollado por el Centro de Salud Pública de Valencia y la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico Universitario, que se está llevando a cabo durante los meses de Octubre, Noviembre y Diciembre.

El pasado año, gracias a la colaboración prestada, obtuvimos un porcentaje de participación excelente (70.6%) y unos resultados que permitieron conocer que la tasa de infección tuberculosa en Valencia no está aumentando y es similar a la de la población infantil española.

Sin embargo, al ser la tuberculosis una enfermedad de evolución lenta, para poder evaluar con mayor exactitud el riesgo de infección en una población, es necesario conocer los posibles cambios producidos a lo largo de un año. Por ello, recurrimos de nuevo a usted solicitando su autorización para efectuar a su hijo/a la prueba de Mantoux (o de tuberculina), tanto si tuvo ocasión de participar el pasado año, como si no.

Este test consiste en inyectar debajo de la piel, con una aguja fina, una pequeña cantidad (2 unidades, 0,1 ml.) de PPD-s (Proteína Purificada Derivativa Estándar), en la cara anterior del antebrazo. La posible reacción local es valorada 72 horas después.

En general, la mayoría de los niños no tendrán ningún tipo de reacción (resultado negativo) a las 72 horas. En un pequeño porcentaje (5 -7%) podrá aparecer un enrojecimiento o ligera hinchazón (resultado positivo) 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 prueba se puede repetir sin riesgo alguno y no puede causar reacción alérgica, 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 gran experiencia en su realización y larga dedicación a este tipo de estudios.

Este año tenemos además la posibilidad de corroborar este resultado, mediante un test diagnóstico, mucho más fiable (Quanti-FERON TB IN TUBE), que ofrecemos efectuar a los niños que participan. Para ello se precisa extraer una muestra de sangre venosa (5ml), que

será efectuada por personal sanitario experto, en el colegio de su hijo/a durante el horario escolar, el mismo día que la prueba de Mantoux: el próximo

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 1-10 años. Cuando se detecta en un niño, puede poner de manifiesto la existencia en su entorno de algún adulto afectado por la enfermedad.

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, 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, con el objeto de localizar la posible fuente de infección y proceder a su tratamiento.

Le solicitamos rellene la autorización que adjuntamos a esta carta, marcando con una cruz la opción que autorice, y la entregue en el colegio de su hijo/a. Debemos recordarle que **sin la autorización escrita no será practicada la prueba de Mantoux, ni la extracción sanguínea** bajo ninguna circunstancia. No hay ningún inconveniente si sólo deciden aceptar la realización de la prueba de la tuberculina.

Si Vd. necesita 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. | 656 665 735 |

Agradeciéndole su colaboración, reciba un atento saludo.

Valencia, 14 de Octubre de 2008

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA



Fdo. José Luis Fabado Agustí

PARES DE L'ALUMNE/A:

CURS: «AULA»

«COGNOMS _____ NOM _____»

COL·LEGI:

Distingit/da Sr./Sra.:

Este és el segon any en què ens dirigim a vosté, per a informar-li i sol·licitar la seua col·laboració en la investigació sobre infecció tuberculosa en els xiquets de segon curs d'Educació Primària de la ciutat de València, segons un projecte desenvolupat pel Centre de Salut Pública de València i la Unitat de Pneumologia Infantil de l'Hospital Clínic Universitari, que s'està duent a terme durant els mesos d'Octubre, Novembre i Desembre.

El passat any, gràcies a la col·laboració prestada, vam obtindre un percentatge de participació excel·lent (70.6%) i uns resultats que van permetre conèixer que la taxa d'infecció tuberculosa a València no està augmentant i és semblant a la de la població infantil espanyola.

No obstant, al ser la tuberculosi una malaltia d'evolució lenta, per a poder avaluar amb major exactitud el risc d'infecció en una població, és necessari conèixer els possibles canvis produïts al llarg d'un any. Per això, recorrem novament a vosté sol·licitant la seua autorització per a efectuar al seu fill/a la prova de Mantoux (o de tuberculina), tant si va tindre ocasió de participar el passat any, com si no.

Este test consistix a injectar davall de la pell, amb una agulla fina, una xicoteta quantitat (2 unitats, 0,1 ml.) de PPD-s (Proteïna Purificada Derivativa Estàndard), en la cara anterior de l'avantbraç. La possible reacció local és valorada 72 hores després.

En general, la majoria dels xiquets no tindran cap tipus de reacció (resultat negatiu) a les 72 hores. En un xicotet percentatge (5 -7%) podrà aparéixer un enrogiment o lleugera induració (resultat positiu) en la zona d'injecció, que serà valorat pel personal mèdic de l'estudi. La positivitat de la prova indica contacte amb el germen productor de la tuberculosi, la qual cosa es coneix com a infecció tuberculosa.

La prova es pot repetir sense cap risc i no pot causar reacció al·lèrgica, ni provocar cap problema que afecte la salut del xiquet. És, per tant, absolutament segura i serà realitzada per personal mèdic i d'infermeria amb gran experiència en la seua realització, i llarga dedicació a este tipus d'estudis.

Enguany tenim a més, la possibilitat de corroborar este resultat per mitjà d'un test diagnòstic, molt més fiable (Quanti-FERON TB *IN TUBE*), que oferim efectuar als xiquets que participen. Per a això fa falta extraure una mostra de sang venosa (5ml), que serà

efectuada per personal sanitari expert, en el col·legi del seu fill/a durant l'horari escolar, el mateix dia que la prova de Mantoux: proper

La infecció tuberculosa no significa el que comunament coneixem per "Tuberculosis". La infecció és un procés natural de contagi que podria evolucionar a malaltia en un període de 1-10 anys. Quan es detecta en un xiquet, pot posar de manifest l'existència en el seu entorn d'algun adult afectat per la malaltia.

En cas de detectar-se un xiquet positiu, al mateix temps que se li comunica este resultat per carta, se li citaria en la consulta de Pneumologia Pediàtrica de l'Hospital Clínic per a ser valorat per un especialista, i iniciar, si és el cas, 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 òmpliga l'autorització que adjuntem a esta carta, marcant amb una creu l'opció que autoritze, i l'entregue en el col·legi del seu fill/a. Hem de recordar-li que **sense l'autorització escrita no serà practicada la prova de Mantoux, ni l'extracció sanguínia** davall cap circumstància. No hi ha cap inconvenient si decidixen acceptar la realització de la prova de la tuberculina.

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

- Dra. Empar Giner. Tel.: 96 318 48 19
- Dr. Javier Roig. 96 318 48 20
- Dr. Antonio Salazar. 96 318 48 04
- Dra. Nuria Diez. 656 665 735

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

València, 14 d'Octubre del 2008

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA



Sig. José Luis Fabado Agustí

Anexo 11. Filiación y consentimiento informado. Segundo año



*Riesgo de infección tuberculosa en niños de 7 años
de la ciudad de Valencia.*

1. DATOS DEL NIÑO/ANº. SIP:

	Día	Mes	Año			
Fecha Nacimiento:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>			
Nacionalidad	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>			Nacido/a en España	<i>Sí</i>	<i>No</i>

Si el niño/a no nació en España

País de Nacimiento	<input style="width: 95%; height: 20px;" type="text"/>
Tiempo de residencia en España	<input style="width: 40%; height: 20px;" type="text"/> años

Vacunado/a con BCG		
<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No sé</i>

NOTA: En España la BCG (vacuna contra la tuberculosis) no está incluida en el calendario vacunal, salvo que haya nacido en el País Vasco.

AUTORIZO LA PRUEBA DE MANTOUX DE MI HIJO/A:

Nombre del hijo/a:

Nombre del padre o madre: _____

FIRMA

PERSONA CON LA QUE CONTACTAR EN CASO NECESARIO

(De 9 a 13 y de 15 a 17 horas, preferentemente).

Nombre:	Teléfono:	Horario:
---------	-----------	----------



Risc d'infecció tuberculosa en xiquets de 6 anys a la ciutat de València

1. DADES DEL XIQUET/A

Núm. SIP:

	Dia	Mes	Any			
Data Naixement:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Nacionalitat	<input type="text"/>			Nascut/da a Espanya	<i>Sí</i>	<i>No</i>

Si el xiquet/a no ha nascut a Espanya

País de Naixement	<input type="text"/>
Temps de residència a Espanya	<input type="text"/> anys

Vacunat amb BCG		
<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No sé</i>

NOTA: A Espanya la BCG (vacuna contra la tuberculosi) no està inclosa en el calendari vacunal, llevat que haja nascut en el País Basc.

AUTORITZE LA PROVA DE MANTOUX DEL MEU/A FILL/A:

Nom del FILL/A:

Nom del pare o mare: _____

SIGNATURA

PERSONA AMB QUI PODER CONTACTAR EN CAS DE NECESSITAR-HO:

(De 9 a 13 i de 15 a 17 hores, preferentment).

Nom:	Telèfon:	Horari:
------	----------	---------

*Anexo 12 . Carta de información a los padres del colegio donde se realizó el QFT-G-IT
Segundo año 2008.*

PADRES DEL ALUMNO/A:

CURSO: 2PRIA

Distinguido/a Sr./Sra.:

Este es el segundo año en que nos dirigimos a usted, para informarle y solicitar su colaboración en la investigación sobre infección tuberculosa en los niños de segundo curso de Educación Primaria de la ciudad de Valencia, según un proyecto desarrollado por el Centro de Salud Pública de Valencia y la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico Universitario, que se está llevando a cabo durante los meses de Octubre, Noviembre y Diciembre.

El pasado año, gracias a la colaboración prestada, obtuvimos un porcentaje de participación excelente (70.6%) y unos resultados que permitieron conocer que la tasa de infección tuberculosa en Valencia no está aumentando y es similar a la de la población infantil española.

Sin embargo, al ser la tuberculosis una enfermedad de evolución lenta, para poder evaluar con mayor exactitud el riesgo de infección en una población, es necesario conocer los posibles cambios producidos a lo largo de un año. Por ello, recurrimos de nuevo a usted solicitando su autorización para efectuar a su hijo/a la prueba de Mantoux (o de tuberculina), tanto si tuvo ocasión de participar el pasado año, como si no.

Este test consiste en inyectar debajo de la piel, con una aguja fina, una pequeña cantidad (2 unidades, 0,1 ml.) de PPD-s (Proteína Purificada Derivativa Estándar), en la cara anterior del antebrazo. La posible reacción local es valorada 72 horas después.

En general, la mayoría de los niños no tendrán ningún tipo de reacción (resultado negativo) a las 72 horas. En un pequeño porcentaje (5 -7%) podrá aparecer un enrojecimiento o ligera hinchazón (resultado positivo) 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 prueba se puede repetir sin riesgo alguno y no puede causar reacción alérgica, 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 gran experiencia en su realización y larga dedicación a este tipo de estudios.

Este año tenemos además la posibilidad de corroborar este resultado, mediante un test diagnóstico, mucho más fiable (Quanti-FERON TB IN TUBE), que ofrecemos efectuar a los

niños que participan. Para ello se precisa extraer una muestra de sangre venosa (5ml), que será efectuada por personal sanitario experto, en el colegio de su hijo/a durante el horario escolar, el mismo día que la prueba de Mantoux: el próximo día.....

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 1-10 años. Cuando se detecta en un niño, puede poner de manifiesto la existencia en su entorno de algún adulto afectado por la enfermedad.

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, 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, con el objeto de localizar la posible fuente de infección y proceder a su tratamiento.

Le solicitamos rellene la autorización que adjuntamos a esta carta, marcando con una cruz la opción que autorice, y la entregue en el colegio de su hijo/a. Debemos recordarle que **sin la autorización escrita no será practicada la prueba de Mantoux, ni la extracción sanguínea** bajo ninguna circunstancia. No hay ningún inconveniente si sólo deciden aceptar la realización de la prueba de la tuberculina.

Si Vd. necesita 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. 656 665 735

Agradeciéndole su colaboración, reciba un atento saludo.

Valencia, 14 de Octubre de 2008

EL DIRECTOR DE SALUD PÚBLICA DE VALENCIA



Fdo. José Luis Fabado Agustí

PARES DE L'ALUMNE/A:

CURS: 2PRIA

Distingit/da Sr./Sra.:

Este és el segon any en què ens dirigim a vosté, per a informar-li i sol·licitar la seua col·laboració en la investigació sobre infecció tuberculosa en els xiquets de segon curs d'Educació Primària de la ciutat de València, segons un projecte desenvolupat pel Centre de Salut Pública de València i la Unitat de Pneumologia Infantil de l'Hospital Clínic Universitari, que s'està duent a terme durant els mesos d'Octubre, Novembre i Desembre.

El passat any, gràcies a la col·laboració prestada, vam obtindre un percentatge de participació excel·lent (70.6%) i uns resultats que van permetre conèixer que la taxa d'infecció tuberculosa a València no està augmentant i és semblant a la de la població infantil espanyola.

No obstant, al ser la tuberculosi una malaltia d'evolució lenta, per a poder avaluar amb major exactitud el risc d'infecció en una població, és necessari conèixer els possibles canvis produïts al llarg d'un any. Per això, recorrem novament a vosté sol·licitant la seua autorització per a efectuar al seu fill/a la prova de Mantoux (o de tuberculina), tant si va tindre ocasió de participar el passat any, com si no.

Este test consistix a injectar davall de la pell, amb una agulla fina, una xicoteta quantitat (2 unitats, 0,1 ml.) de PPD-s (Proteïna Purificada Derivativa Estàndard), en la cara anterior de l'avantbraç. La possible reacció local és valorada 72 hores després.

En general, la majoria dels xiquets no tindran cap tipus de reacció (resultat negatiu) a les 72 hores. En un xicotet percentatge (5 -7%) podrà aparèixer un enrogiment o lleugera induració (resultat positiu) en la zona d'injecció, que serà valorat pel personal mèdic de l'estudi. La positivitat de la prova indica contacte amb el germen productor de la tuberculosi, la qual cosa es coneix com a infecció tuberculosa.

La prova es pot repetir sense cap risc i no pot causar reacció al·lèrgica, ni provocar cap problema que afecte la salut del xiquet. És, per tant, absolutament segura i serà realitzada per personal mèdic i d'infermeria amb gran experiència en la seua realització, i llarga dedicació a este tipus d'estudis.

Enguany tenim a més, la possibilitat de corroborar este resultat per mitjà d'un test diagnòstic, molt més fiable (Quanti-FERON TB *IN* TUBE), que oferim efectuar als xiquets que participen. Per a això fa falta extraure una mostra de sang venosa (5ml), que serà efectuada per personal sanitari expert, en el col·legi del seu fill/a durant l'horari escolar, el mateix dia que la prova de Mantoux: proper dimarts **2 de desembre**.

La infecció tuberculosa no significa el que comunament coneixem per "Tuberculosis". La infecció és un procés natural de contagi que podria evolucionar a malaltia en un període de 1-10 anys. Quan es detecta en un xiquet, pot posar de manifest l'existència en el seu entorn d'algun adult afectat per la malaltia.

En cas de detectar-se un xiquet positiu, al mateix temps que se li comunica este resultat per carta, se li citaria en la consulta de Pneumologia Pediàtrica de l'Hospital Clínic per a ser valorat per un especialista, i iniciar, si és el cas, 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, amb l'objecte de localitzar la font d'infecció i procedir al seu tractament.

Li sol·licitem òmpliga l'autorització que adjuntem a esta carta, marcant amb una creu l'opció que autoritze, i l'entregue en el col·legi del seu fill/a. Hem de recordar-li que **sense l'autorització escrita no serà practicada la prova de Mantoux, ni l'extracció sanguínia** davall cap circumstància. No hi ha cap inconvenient si només decidixen acceptar la realització de la prova de la tuberculina.

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. Tel.: 96 318 48 19
- Dr. Javier Roig. 96 318 48 20
- Dr. Antonio Salazar. 96 318 48 04
- Dra. Nuria Diez. 656 665 735

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

València, 14 d'Octubre del 2008

EL DIRECTOR DE SALUT PÚBLICA DE VALÈNCIA



Sig. José Luis Fabado Agustí

Anexo 13: Filiación y consentimiento informado del colegio donde se realizó el QFT-G-IT



Riesgo de infección tuberculosa en niños de 7 años de la ciudad de Valencia.

1. DATOS DEL NIÑO/A

Nº. SIP:

	Día	Mes	Año			
Fecha Nacimiento:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Nacionalidad	<input type="text"/>			Nacido/a en España	<i>Sí</i>	<i>No</i>

Si el niño/a no nació en España

País de Nacimiento	<input type="text"/>
Tiempo de residencia en España	<input type="text"/> años

Vacunado/a con BCG

<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No sé</i>
-----------	-----------	--------------

NOTA: En España la BCG (vacuna contra la tuberculosis) no está incluida en el calendario vacunal, salvo que haya nacido en el País Vasco.

Marque con una cruz la opción elegida:

- AUTORIZO LA PARTICIPACIÓN COMPLETA (PRUEBA DE MANTOUX Y QUANTIFERON)
- SÓLO AUTORIZO LA PRUEBA DEL MANTOUX
- NO AUTORIZO LA PARTICIPACIÓN EN NINGUNA PRUEBA

Nombre del hijo/a:

Nombre del padre o madre: _____

FIRMA

PERSONA CON LA QUE CONTACTAR EN CASO NECESARIO

(De 9 a 13 y de 15 a 17 horas, preferentemente).

Nombre:	Teléfono:	Horario:
---------	-----------	----------



Risc d'infecció tuberculosa en xiquets de 7 anys a la ciutat de València

1. DADES DEL XIQUET/ANúm. SIP:

	Dia	Mes	Any			
Data Naixement:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Nacionalitat	<input type="text"/>			Nascut/da a Espanya	<i>Sí</i>	<i>No</i>

Si el xiquet/a no ha nascut a Espanya

País de Naixement	<input type="text"/>
Temps de residència a Espanya	<input type="text"/> anys

Vacunat amb BCG		
<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No sé</i>

NOTA: A Espanya la BCG (vacuna contra la tuberculosi) no està inclosa en el calendari vacunal, llevat que haja nascut en el País Basc.

Marque amb una creu l'opció elegida:

- AUTORITZE LA PARTICIPACIÓ COMPLETA (PROVA DE MANTOUX I QUANTIFERON)
- NOMÉS AUTORITZE LA PROVA DEL MANTOUX
- NO AUTORITZE LA PARTICIPACIÓ EN CAP PROVA

Nom del FILL/A:

Nom del pare o mare: _____

SIGNATURA

PERSONA AMB QUI PODER CONTACTAR EN CAS DE NECESSITAR-HO:

(De 9 a 13 i de 15 a 17 hores, preferentment).

Nom:	Telèfon:	Horari:
------	----------	---------