



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Estrategia secuencial para el cribado de la ITBL en inmigrantes recién llegados en situación social vulnerable

Núria Serre-Delcor<sup>a,\*</sup>, Begoña Treviño-Maruri<sup>a</sup>, M. Teresa Tórtola<sup>b</sup>, Manuel Fernández-Quevedo<sup>c</sup>, Antoni Soriano-Arandes<sup>d</sup>, Inés Oliveira-Souto<sup>a</sup>, Mateu Espasa<sup>b</sup>, Israel Molina<sup>e</sup> y Carlos Ascaso<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, Hospital Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, PROSICS, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, PROSICS, Barcelona, España

<sup>c</sup> Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas, Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, Servicio de Pediatría, Hospital Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, PROSICS, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, PROSICS, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departament Fonaments Clínic, Universitat de Barcelona, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2017

Aceptado el 12 de octubre de 2017

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Inmigrantes

Infección tuberculosa latente

Prueba de tuberculina

Interferon Gamma Release Assays

Cribado

Tuberculosis

### R E S U M E N

**Introducción:** Algunos estudios indican altas prevalencias de infección tuberculosa latente (ITBL) en población inmigrante, lo que es relevante, pues el 5-10% de los casos desarrollaran una tuberculosis activa. El objetivo de este estudio es describir los resultados de una estrategia secuencial en población inmigrante recién llegada para el diagnóstico de ITBL usando la prueba de tuberculina (PT) e IGRAs.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con inmigrantes entre 6 y 35 años de edad de centros de acogida, derivados a una unidad de salud internacional entre julio de 2013 y junio de 2016. Se realizó la PT, y cuando fue  $\geq 5$  mm, se determinaron los IGRAs. La ITBL se definió como aquellos con IGRAs  $\geq 0,35$  UI/ml y radiografía de tórax normal.

**Resultados:** De los 184 casos, 138 (75,0%) eran hombres, de 23,0 años de edad. Las áreas geográficas de origen más frecuente fueron: 63 (34,2%) de Asia, 42 (22,8%) de Europa del Este y 41 (22,3%) del África subsahariana. La PT fue  $\geq 10$  mm en 79 (42,9%). La prevalencia de ITBL usando la estrategia secuencial fue de 33/184 (17,9%). El índice kappa de Cohen (entre PT  $\geq 10$  mm e IGRAs) fue de 0,226.

**Conclusión:** Basar el diagnóstico de la ITBL tan solo en la PT puede representar una sobreestimación. Algunos estudios demuestran que el cribado secuencial sería el más coste-efectivo, y ello parece más evidente en las poblaciones vacunadas con BCG.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Sequential strategy for the LTBI screening of newly-arrived immigrants in vulnerable social situations

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Some studies indicate high prevalences of latent tuberculosis infection (LTBI) in the immigrant population, which is relevant because 5-10% of cases will develop active tuberculosis. The objective of this study is to describe the results of a sequential strategy in the newly-arrived immigrant population for the diagnosis of LTBI using the tuberculin skin test (TST) and IGRAs.

**Methods:** A retrospective descriptive study was carried out with immigrants between 6 and 35 years of age from shelters, referred to an international health unit between July 2013 and June 2016. The TST was performed and when it was  $\geq 5$  mm, IGRAs were conducted. LTBI was defined as an IGRAs  $\geq 0.35$  IU/ml and normal chest X-ray.

#### Keywords:

Immigrants

Latent tuberculosis infection

Tuberculosis skin test

Interferon Gamma Release Assays

Screening

Tuberculosis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: n.serre@vhebron.net (N. Serre-Delcor).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.010>

0213-005X/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

**Results:** Of the 184 cases, 138 (75.0%) were men, 23.0 years of age. The most common geographical areas were: 63 (34.2%) from Asia, 42 (22.8%) from Eastern Europe and 41 (22.3%) from sub-Saharan Africa. The TST was  $\geq 10$  mm in 79 cases (42.9%). The prevalence of LTBI using the sequential strategy was 33/184 (17.9%). Cohen's Kappa index (between TST  $\geq 10$  mm and IGRAs) was 0.226.

**Conclusion:** Basing LTBI screening on the TST alone could give rise to an overestimation. Some studies show that sequential screening would be the most cost-effective; this seems most evident in BCG-vaccinated populations.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

De acuerdo con datos oficiales, el número de residentes legales en España ha aumentado de 748.953 en 1999 a 4.424.409 en 2017<sup>1</sup>. Algunos estudios en población inmigrante presentan prevalencias de infección tuberculosa latente (ITBL) que oscilan entre el 5 y el 72% en función de la zona de procedencia o del test utilizado<sup>2</sup>. Prevalencia que tiende a ser superior a la observada en la población general. Se estima que un 23% de la población mundial tiene ITBL, la mayoría en África y en Asia<sup>3</sup>.

El diagnóstico precoz de la ITBL es importante, porque el 5-10% de los casos pueden desarrollar una tuberculosis activa<sup>4</sup>, lo que supone un problema para la salud individual, pero también un reto de salud pública. Una revisión publicada recientemente determinaba que en países desarrollados el cribado de la ITBL en inmigrantes provenientes de África y Asia era coste-efectiva<sup>3</sup>. Además, dado que la prevalencia de TB resistente y multirresistentes (MDR) es mayor en inmigrantes (16,5 y 9,1%, respectivamente) en relación a la población autóctona (7,6 y 2,8%, respectivamente), el cribado todavía parece más justificado<sup>5</sup>. Los protocolos en inmigrantes aconsejan el estudio de la ITBL en aquellos que provienen de zonas con alta incidencia ( $\geq 20$  casos por 100.000)<sup>6</sup>. Para ello la mayoría de guías incluyen la realización de la prueba de tuberculina (PT), una radiografía (Rx) de tórax cuando la PT es positiva, y solo en algunas se aconseja la determinación del interferón-gamma o IGRAs<sup>6</sup>.

La PT se basa en una respuesta celular retardada donde células T expuestas previamente a micobacterias son atraídas al lugar donde se inyecta la solución antigénica y liberan linfocinas. Estas producen una induración local debido a fenómenos de vasodilatación, edema, depósitos de fibrina y la atracción de otras células inflamatorias<sup>7</sup>. Una limitación de la PT es su baja especificidad por contener antígenos comunes a otras micobacterias, por lo que puede dar falsos positivos en personas vacunadas con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o bien infectadas por otras micobacterias<sup>8</sup>. También puede dar falsos negativos en personas con alteraciones en la inmunidad celular<sup>9</sup>. Además, tiene el inconveniente de precisar dos visitas médicas para su realización y de la posible variabilidad que puede haber en su lectura dependiendo del observador.

Los IGRAs (Interferon Gamma Release Assays) han demostrado mayor especificidad que la PT. Se basan en la respuesta de las células T del individuo infectado de TB frente a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* con la producción de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) específico. Son test automatizados, por lo que no están sujetos a lecturas subjetivas del observador y tienen menos interferencias inmunológicas (con otras micobacterias o con la vacuna de la BCG)<sup>6</sup>. En algunos laboratorios puede disponerse del resultado en 24 h, aunque normalmente tarda unos días. Además puede detectar, con la ayuda de los controles internos, la falta de respuesta en pacientes anérgicos<sup>10</sup>. Los inconvenientes son su elevado precio, así como las condiciones que se necesitan en el transporte, procesamiento y conservación de la muestra<sup>6</sup>. Otro reto es el

funcionamiento de ambas técnicas en los niños de temprana edad (< 5 años) por su inmadurez inmunológica<sup>10</sup>.

En el año 2013 se inició un proyecto de colaboración entre la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional de Vall d'Hebron-Drassanes (Barcelona, España) y entidades sociales (públicas o privadas) que dan acogida a inmigrantes en situación social de vulnerabilidad (solicitantes de asilo, menores no acompañados, jóvenes vulnerables, etc.). Este programa incluía una primera revisión de salud a todos aquellos casos que lo solicitaran, junto a actividades de educación para la salud. El objetivo de este estudio es describir los resultados de una estrategia secuencial para el diagnóstico de ITBL (usando PT e IGRAs) en inmigrantes recién llegados que viven en centros de acogida.

## Metodología

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo que incluía inmigrantes residentes en centros de acogida, de entre 6 y 35 años de edad, derivados a la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes (Barcelona, España) entre julio de 2013 y junio de 2016.

Se realizó una estrategia secuencial para el cribado de la ITBL. Dicha estrategia consistía en la realización de la PT a todos los casos, y en los que mostraron una induración  $\geq 5$  mm, se realizó la determinación de IGRAs. Se solicitó Rx de tórax a los casos con PT  $\geq 5$  mm o IGRAs  $\geq 0,35$  UI/ml. Se establecieron dos posibles criterios definitorios de ITBL: los casos con PT  $\geq 10$  mm y Rx tórax normal, y aquellos con IGRAs  $\geq 0,35$  UI/ml y Rx de tórax normal.

La PT fue realizada por personal de enfermería entrenado. Esta prueba consiste en la administración intradérmica, en la superficie de flexión del antebrazo, de 0,1 ml de una solución acuosa estéril preparada con el cultivo prolongado de cepas humanas de *M. tuberculosis*. Esta solución debe conservarse entre 2-8 °C. Tras la inyección, debe formarse una pápula de unos 7 mm de diámetro. Esta prueba se examina tras 48-72 h, midiéndose el diámetro de la zona indurada<sup>6</sup>.

Para los IGRAs, se realizó la prueba de QuantiFERON-TB Gold In Tube, la cual incorpora antígenos específicos de *M. tuberculosis* como el ESAT-6 (*Early Secretory Antigen Target-6*), el CFP-10 (*Culture Filtrate Protein 10*) y el TB7.7. Dicha prueba consta de 3 tubos: un tubo control negativo (que no tiene reactivos) para determinar el IFN- $\gamma$  basal; un tubo control positivo (que contiene fitohemaglutinina) para confirmar el estado inmunitario basal, y un tubo que contiene los antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7) para detectar las respuestas de las células T CD4+ a dichos antígenos. Para la realización de la prueba se extraen 3 ml de sangre y se inocula 1 ml en cada tubo y se agitan. Posteriormente se incuban los tubos durante 16-24 h en estufa a 37 °C, se centrifugan y con el plasma se realiza el ensayo de inmunoenzima para cuantificar el IFN- $\gamma$  liberado por los linfocitos del paciente. La detección se realiza de forma semiautomática, con un software específico para la emisión de los resultados.

**Criterios de inclusión:** inmigrantes procedentes de países con alta incidencia de TB ( $\geq 20$  casos por 100.000) o los casos procedente de áreas con bajas incidencias de TB pero que por el proceso migratorio o de asentamiento se considerasen de alto riesgo, con menos de 5 años de residencia en Europa y edad  $> 5$  años y  $\leq 35$  años.

**Criterios de exclusión:** los que no cumplan los criterios de inclusión, inmunodeprimidos, mujeres embarazadas, PT previa positiva o antecedentes de enfermedad tuberculosa.

Las variables recogidas fueron: sexo, fecha de nacimiento, país de nacimiento, área geográfica de origen, fecha de llegada a España, ruta migratoria, fecha de visita, síntomas referidos, PT, IGRAs y Rx de tórax.

El estudio fue realizado de acuerdo a los estándares armonizados tripartitos para una buena práctica clínica, siguiendo las regulaciones nacionales actuales (Ley 14/2007 para estudios biomédicos) y los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki. La confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio será garantizada, asegurando el cumplimiento de la Ley orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, sobre la protección de datos personales. Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética (CEIC) del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y fue dirigido de acuerdo con las guías de buena práctica clínica.

Para la descripción de los datos se usaron medidas de distribución, tendencia central (media o mediana en caso de que la desviación típica fuera  $> 20\%$ ) y dispersión (rango intercuartílico). Las variables cualitativas se compararon utilizando el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher exacto para muestras pequeñas. Para comparar variables continuas se usó el test de la t de Student o la prueba de Mann Whitney. Un valor de probabilidad inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. La concordancia entre PT e IGRAs se evaluó mediante el estadístico kappa de Cohen, que se interpretó de la siguiente forma: 0-0,2 ínfima concordancia; 0,2-0,4 escasa concordancia; 0,4-0,6 moderada concordancia; 0,6-0,8 buena concordancia; 0,8-1 muy buena concordancia. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 23.00<sup>®</sup>.

## Resultados

De los 194 casos que se incluyeron inicialmente, se excluyeron 10 casos: 6 casos asintomáticos que no realizaron la Rx de tórax a pesar de tener la PT positiva (3 con IGRAs positivos); 2 hombres portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); un hombre que en las visitas de seguimiento relató un posible antecedente de enfermedad tuberculosa, y un varón de Paquistán de 15 años, con 2 meses de residencia en España, asintomático, al que se diagnosticó una TB MDR (PT 15 mm, IGRAs positivo y una Rx con un infiltrado pulmonar del lóbulo superior derecho).

De los 184 casos incluidos, 138 (75,0%) eran hombres, con una mediana de edad de 23,0 años (IQR: 19,0-28,0). Las áreas geográficas de origen más frecuente fueron 63 (34,2%) de Asia, 42 (22,8%) de Europa del Este, 41 (22,3%) de África subsahariana, 23 (12,5%) del Norte de África y 15 (8,2%) de América (tabla 1). La mediana del tiempo de residencia fue de 2,0 meses (IQR: 1,0-9,0). En total, 137/184 (74,5%) eran solicitantes de asilo. Realizaron una ruta de migración marítimo-terrestre 80/165 (48,5%). Estaban asintomáticos 172/184 (93,5%). La PT fue  $< 5$  mm en 74 (40,2%), entre 5-9 mm en 31 (16,9%) y  $\geq 10$  mm 79 (42,9%). De los 110 con PT  $\geq 5$  mm que realizaron la determinación de IGRAs, el resultado fue positivo en 33/110 (30,0%), lo que representa una prevalencia de ITBL con la estrategia secuencial de 33/184 (17,9%) (tabla 2). El nivel de concordancia calculado con el índice kappa de Cohen fue de 0,226 para PT  $\geq 10$  mm (tabla 3).

**Tabla 1**  
Área y país de origen

Zona geográfica de origen	Casos (%)	País de origen	Casos (%)
Asia	63 (34,2)	Afganistán	4 (2,2)
		Armenia	1 (0,5)
		Bangladesh	2 (1,1)
		India	2 (1,1)
		Jordania	2 (1,1)
		Nepal	1 (0,5)
		Paquistán	22 (12,0)
		República Árabe de Siria	17 (9,2)
		Palestina	7 (3,8)
		Uzbequistán	5 (2,7)
		Rusia	6 (3,3)
		Ucrania	36 (19,6)
		Europa del Este	42 (22,8)
Costa de Marfil	1 (0,5)		
África subsahariana	41 (22,3)	Gambia	7 (3,8)
		Ghana	3 (1,6)
		Guinea Conakry	2 (1,1)
		Guinea Bissau	3 (1,6)
		Mali	10 (5,4)
		Nigeria	2 (1,1)
		República Centrafricana	2 (1,1)
		Senegal	5 (2,7)
		Sierra Leona	1 (0,5)
		Somalia	1 (0,5)
		Argelia	4 (2,2)
		Egipto	4 (2,2)
		Marruecos	15 (8,2)
Magreb	23 (12,5)	Cuba	1 (0,5)
		Chile	1 (0,5)
América	15 (8,2)	República Dominicana	1 (0,5)
		El Salvador	4 (2,2)
		Honduras	3 (1,6)
		México	1 (0,5)
		Panamá	1 (0,5)
		Venezuela	3 (1,6)

## Discusión

### Datos sociodemográficos

La muestra del estudio está compuesta en su mayoría por hombres jóvenes de Ucrania, Paquistán, Siria y Marruecos. Estas nacionalidades no coinciden exactamente con las más frecuentes en España, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), donde las procedencias más frecuentes son: Rumanía, Marruecos, Reino Unido, Italia, China y Ecuador<sup>1</sup>. Nuestra población de estudio son inmigrantes socialmente más vulnerables que residen en centros de acogida, muchos de ellos (75%) solicitantes de asilo. Según datos de la Comisión Española de Ayuda al Refugiado (CEAR) las tres nacionalidades que más frecuentemente solicitan asilo en España son: República árabe de Siria, Ucrania y Palestina<sup>11</sup>. Además, Barcelona es la quinta ciudad de Europa con más población paquistaní, por lo que es la ciudad escogida por algunos paquistaníes que buscan mejores condiciones de vida<sup>12</sup>.

El porcentaje de hombres es mayor en nuestra muestra (75%) que el publicado en la población inmigrante según el INE (51%), probablemente porque en algunas nacionalidades más frecuentes en nuestro estudio (paquistaní o maliense) la proporción de hombres suele ser mayor<sup>1</sup>. Este porcentaje sería el esperable en los solicitantes de asilo recién llegados a Europa (45-80% hombres)<sup>13</sup>.

### Prevalencia de infección tuberculosa latente

El porcentaje de ITBL usando exclusivamente la PT fue de 43%, más que el esperado en la población mundial (23%), aunque

**Tabla 2**  
Datos sociodemográficos y de prevalencia de ITBL según área de origen

	Total (n = 184)	Asia (n = 63)	África subsahariana (n = 41)	Europa del Este (n = 42)	Magreb (n = 23)	América (n = 15)
Edad, años (IQR)	23,0 (19,0-28,0)	23,0 (19,0-27,0)	21,0 (16,8-27,0)	28,0 (23,8-30,3)	20,5 (19,0-24,0)	23,0 (15,0-31,0)
Hombres, n (%)	138/184 (75,0)	51/63 (81,0)	35/41 (85,4)	25/42 (59,5)	20/23 (87,0)	7/15 (46,7)
RM marítimo-terrestre, n (%)	80/165 (48,5)	33/55 (60,0)	31/37 (83,8)	9/39 (23,1)	7/19 (36,8)	0 (0)
TR, meses (IQR)	2,0 (1,0-9,0)	2,0 (0-9,0)	7 (1,0-25,5)	1,0 (0-2,3)	10,0 (3,0-28,0)	1 (0-4,0)
PT $\geq$ 10 mm	79/184 (42,9)	21/63 (33,3)	24/41 (58,5)	20/42 (47,6)	11/23 (47,8)	3/15 (20,0)
IGRAs $\geq$ 0,35 UI/ml	33 /110 (30,0)	11/30 (36,7)	14/31 (45,2)	1/32 (3,1)	6/13 (46,2)	1/4 (25,0)
ITBL con estrategia secuencial, n (%)	33/184 (17,9)	11/63 (17,5)	14/41 (34,2)	1/42 (2,4)	6/23 (26,1)	1/15 (6,7)
Diferencia de casos de ITBL <sup>a</sup> , n (%)	79-33 (58,2)	21-11 (47,6)	24-14 (41,7)	20-1 (95,0)	11-6 (45,5)	3-1 (66,7)

IGRAs: *Quantiferon-TB Gold Test*; ITBL: infección tuberculosa latente; PT: prueba de tuberculina; RM: ruta migratoria; TR: tiempo de residencia.

<sup>a</sup> Diferencia de casos diagnosticados de ITBL usando el cribado la PT en relación al cribado secuencial usando PT e IGRAs.

**Tabla 3**  
Concordancia entre PT e IGRAs

PT	IGRAs	PT $\geq$ 10n (%)	PT $\geq$ 15n (%)
Positiva	Positivo	31 (28,2)	20 (18,2)
Negativa	Negativo	29 (26,4)	54 (49,1)
Positivo	Negativo	48 (43,6)	23 (20,9)
Negativo	Positivo	2 (1,8)	13 (11,8)
Concordancia		60 (54,5)	74 (67,3)
Kappa		0,226	0,283

similar al publicado en otros estudios con población inmigrante (19-70%)<sup>2,3</sup>. La prevalencia varió entre el 20 y el 59% en función del área de origen (África subsahariana 59%, Magreb 48%, Europa del Este 48%, Asia 33% y América Latina 20%), lo que tampoco coincide con datos publicados (Asia 28-31%, África 22% y Europa del Este 16%)<sup>3</sup>. Nuestra muestra está compuesta por inmigrantes vulnerables, muchos de los cuales han vivido en la calle, lo que puede aumentar el riesgo de TB<sup>14</sup>. La frecuencia de ITBL usando la estrategia secuencial del estudio fue del 18% (del 2 al 34% en función del área de origen), resultado dentro de los valores esperados en otros estudios similares (17-45%)<sup>15-18</sup>.

#### Concordancia e índice kappa

El porcentaje de concordancia de nuestro estudio (55%) fue inferior al de otros estudios, y nuestro índice kappa (0,2) de baja concordancia estaría dentro del rango de otras publicaciones (0,2-0,6)<sup>16,19-21</sup>. La prevalencia de ITBL disminuyó un 58% usando secuencialmente los PT e IGRAs (oscilando entre el 42 y el 95% en función del área de origen). Otros estudios similares en España, Noruega y Estados Unidos con población inmigrante (en su mayoría africanos y asiáticos) mostraron una disminución entre el 25 y el 43%<sup>16,17,21</sup>. Esta disminución de los casos de ITBL podría deberse a diferentes motivos. En primer lugar, el porcentaje de vacunación de BCG, especialmente en las zonas donde existen políticas de revacunación, como en Europa del Este (en nuestro estudio la variación fue del 95% para los casos provenientes de esta zona), aunque algunos estudios no muestran que dicha vacunación deba ser un dato determinante<sup>16,21,22</sup>. En segundo lugar, el área de origen, pues en las zonas donde la prevalencia de ITBL o TB es mayor, las pruebas serán más concordantes, como con los casos de África subsahariana<sup>21</sup>. Por último, lecturas erróneas de la PT o errores en la técnica de los IGRAs<sup>6,7</sup>.

En cualquier caso, la disminución en la prevalencia de ITBL al usar la estrategia secuencial es relevante, pues los posibles efectos secundarios por la quimioprofilaxis no son despreciables. Además, la población de nuestro estudio se encuentra en una situación social vulnerable al no disponer de un domicilio fijo a corto y mediano plazo, por lo que es difícil cumplir las visitas de un tratamiento como este. En definitiva, estos resultados apoyan la recomendación de otros estudios o instituciones de usar un cribado secuencial con PT

e IGRAs, por ser este más coste-efectiva<sup>21-24</sup>. Esta es una estrategia habitual de cribado en la que se usa en primer lugar una prueba con elevada sensibilidad y posteriormente una prueba con mayor especificidad. Otra solución sería basar el cribado exclusivamente en los IGRAs; ello dependería básicamente de las capacidades económicas del centro, al ser una prueba más costosa.

#### Tuberculosis

Se excluyó un caso de TB, lo que representaría 1/185 (0,5%). Esta prevalencia de TB activa sería similar a la observada en otro estudio en España con inmigrantes en una situación social vulnerable y cortos tiempos de residencia (< 1 año)<sup>16</sup>. Sin embargo, otro estudio en España, con inmigrantes con periodos de residencia más largos (29 meses de media), mostraba una prevalencia del 5%<sup>25</sup>. Según algunas fuentes, el riesgo de desarrollar TB en esta población perdura durante los 5-7 primeros años de residencia, tiempo en el que, supuestamente, consiguen estabilizar su vida en el país de destino<sup>2,26</sup>. Nuestro caso era una TB MDR que no refería síntomas en la primera visita, lo que apoya la indicación del cribado de la ITBL en esta población.

#### Limitaciones

En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo existen pérdidas en alguna variable: 6 casos que no realizaron Rx tórax (excluidos del análisis) y 19/184 (10%) de los que se desconocía la ruta migratoria. En segundo lugar, en la edad pediátrica la respuesta inmunológica puede variar con relación a la edad adulta, y para minimizar esta variación se excluyeron del estudio los menores de 5 años. En tercer lugar, no se dispone de datos sobre el resultado de los IGRAs en los casos con PT < 5 mm (40% de la muestra), por lo que nuestra concordancia podría estar infravalorada. En el grupo de PT = 5-9 mm solo 2/31 (6,5%) de los casos fueron positivos para IGRAs. En otros estudios con población inmigrante donde se realizó PT e IGRAs en todos los casos, la concordancia de pruebas negativas fue muy alta<sup>17,21</sup>. Por lo tanto, si hubiéramos realizado los cálculos, suponiendo que el 100% de los casos con PT < 5 eran IGRAs negativos, el índice kappa hubiera sido de 0,4, lo que correspondería a una moderada concordancia. En cuarto lugar, no disponemos de datos sobre el estado de vacunación para la BCG de la población de estudio. La vacuna de la BCG existe hace más de 80 años y es una de las más usadas en el mundo<sup>27</sup>. La OMS recomienda su administración en todos los recién nacidos sanos de países con alta incidencia de tuberculosis, alcanzando coberturas de > 80% de los niños en países donde está incluida en el programa de vacunación<sup>28</sup>. Podríamos suponer que la gran mayoría de la población del estudio está vacunada. De todas formas, registrar este dato basándonos en la memoria individual o en la existencia de cicatriz por la vacunación también tendría limitaciones, pues por un lado se basaría en el recuerdo subjetivo de cada caso y por otro lado la cicatriz puede

estar ausente en la mitad de los casos<sup>29</sup>. Por último, no existe un *gold standard* en el diagnóstico de la ITBL, por lo que no podemos afirmar que el mayor número de casos de ITBL usando la PT sean falsos positivos.

Basar el diagnóstico de la ITBL tan solo en la PT podría representar una sobreestimación respecto a la prevalencia real de ITBL. Este es un dato relevante dados los posibles efectos secundarios de la quimioprofilaxis para la ITBL. El uso de IGRAs podría mejorar esta situación por su mayor especificidad. Sin embargo, la ausencia de una prueba *gold standard* para este diagnóstico impide afirmar que el mayor número de casos usando la PT sean falsos positivos. Algunos estudios demuestran que el cribado secuencial con ambas técnicas sería el más coste-efectivo, dado el ahorro en visitas y tratamiento innecesarios, y ello parece más evidente en las poblaciones vacunadas con BCG.

## Financiación

Artículo sin financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses para la realización de este artículo.

## Bibliografía

1. Instituto Nacional de estadística (INE), 2017. Estadísticas de Migraciones 2016 [consultado 16 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/cp.2017.p.pdf>
2. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: A review. *BMC Med.* 2016;23:14–48.
3. Rein MGJ, Houben R. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;25:e1002152.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014. Tuberculosis [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/general/ltbiandactivetb.htm>
5. Salas-Coronas J, Rogado-Gonzalez M, Lozano-Serrano M, Cabezas-Fernández MT. Tuberculosis e inmigración. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:261–9.
6. Centers for disease control and prevention (CDC), 2012. Guidelines for screening for tuberculosis infection and disease during domestic medical examination for newly arrived refugees [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/tuberculosis-guidelines.html>
7. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3:2–6.
8. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993;17:968–75.
9. Selwyn PA, Sckell BM, Alcibes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA.* 1992;268:504–9.
10. Dominguez J, Latorre I. Aplicación y utilidad actual de las técnicas de interferón-gamma en el diagnóstico de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;3:15–9.
11. Comisión Española de Ayuda al Refugiado (CEAR), 2016. Informe 2016. Las personas refugiadas en España y Europa [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.cear.es/informe-cear-2016-las-personas-refugiadas-en-espana-y-en-europa/>
12. Universidad Autónoma de Barcelona RICA-Fundació CIDOB, 2005. La comunidad pakistani en España [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.anuarioasiapacifico.es/pdf/2007/Sociedad5.pdf>
13. EUROSTAT, 2016. Asylum statistics 2016 [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Asylum\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Asylum_statistics)
14. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), 2015. TB in vulnerable populations [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <http://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/programme.tuberculosis/Pages/tuberculosis.vulnerable.populations.aspx>
15. Lowenthal P, Barry PM, Flood J. High discordance between pre-us and post-us entry tuberculosis test results among immigrant children: Is it time to adopt interferon gamma release assay for preentry tuberculosis screening? *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:231–6.
16. Salinas C, Ballaz A, Diez R, Aguirre U, Anton A, Altube L. Cribado de la tuberculosis en inmigrantes adolescentes indocumentados usando el QuantiFERON®-TB Gold In-Tube. *Med Clin.* 2015;145:7–13.
17. Wilson FA, Miller TL, Stimpson JP. *Mycobacterium tuberculosis* infection, immigration status and diagnostic discordance: A comparison of tuberculin skin test and quantiferon-TB Gold In tube test among immigrants to the US. *Public Health Rep.* 2016;131:303–10.
18. Blount RJ, Tran M-C, Everett CK, Cattamanchi A, Metcalfe JZ, Connor D, et al. Tuberculosis progression rates in U.S. Immigrants following screening with interferon-gamma release assays. *BMC Public Health.* 2016;16:875. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3519-6>
19. Alvarez GG, Van Dyk DD, Davies N, Aaron SD, Cameron DW, Desjardins M, et al. The feasibility of the interferon gamma release assay and predictors of discordance with the tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in a remote aboriginal community. *PLoS ONE.* 2014;9:e111986. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111986>
20. Pavić I, Katalinić-Janković V, Čepin-Bogović J, Rešić A, Dodig S. Discordance between tuberculin Skin Test and interferon-gamma release assay in children younger than 5 years who have been vaccinated with bacillus Calmette-Guérin. *Lab Med.* 2015;46:200–6.
21. Winje BA, Oftung F, Korsvold GE, Mannsåker T, Jeppesen AS, Harstad I, et al. Screening for tuberculosis infection among newly arrived asylum seekers: Comparison of QuantiFERON® TB Gold with tuberculin skin test. *BMC Infect Dis.* 2008;8:65.
22. Martínez-Lacasa X, Font R, Gonzalez S, Sallent S, Jaen A, Lite J, et al. Utilidad del Quantiferon-TB Gold in Tube® en el cribado de la infección latente tuberculosa en personal sanitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:525–31.
23. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: What is the absolute effect of BCG and non-tuberculosis micobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1192–204.
24. Drobniowski F, Cobelens F, Zellweger JP, KNCV/EuroTB Workshop. Use of gamma-interferon assays in low- and medium-prevalence countries in Europe: A consensus statement of a Wolfheze Workshop organised by KNCV/EuroTB, Vilnius Sept 2006. *Euro Surveill.* 2007;12:E070726.2.
25. McBryde ES, Denholm JT. Risk of active tuberculosis in immigrants: Effects of age, region of origin and time since arrival in a low-exposure setting. *Med J Aust.* 2012;197:458–61.
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). Global tuberculosis report, 2016 [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2016\\_annex4.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_annex4.pdf?ua=1)
27. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2017. BCG vaccine [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/en/>
28. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016. Coverage of BCG vaccination 2015. [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: [http://gamapsserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global\\_TB\\_BCG\\_vaccination.2015.pn](http://gamapsserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_TB_BCG_vaccination.2015.pn)
29. Storgaard L, Rodrigues A, Martins C, Nielsen BU, Ravn H, Benn CS, et al. Development of BCG scar and subsequent morbidity and mortality in rural Guinea-Bissau. *Clin Infect Dis.* 2015;61:950–9.