

Evolución del resultado positivo del QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) y características asociadas en trabajadores sanitarios con infección tuberculosa latente en un hospital terciario

Shirley Luna-Sánchez⁽¹⁾; María Teresa del Campo Balsa⁽²⁾; Ignacio Mabillo Fernández⁽³⁾; Jaime Esteban Moreno⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Médico Interno Residente de Medicina del Trabajo*. Servicio de Salud Laboral y Prevención. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

⁽²⁾Especialista en Medicina del Trabajo. Servicio de Salud Laboral y Prevención. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

⁽³⁾Unidad de Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Investigación del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

⁽⁴⁾Especialista en Microbiología. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

*Actividad de investigación del programa MIR de Medicina del Trabajo de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia:

Shirley Luna-Sánchez.

Servicio de Salud Laboral y Prevención.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Avenida de los Reyes Católicos 2. Ciudad Universitaria.

28040 Madrid. España.

Teléfono: 915504800 (Ext: 3259).

E-mail: lunasshirley@gmail.com

Resumen: Los test de liberación del Interferón Gamma complementan o reemplazan a la prueba de tuberculina (PT) en el diagnóstico de infección latente tuberculosa (ILT), pero son objeto de controversia debido a sus posibles reversiones. Nuestro objetivo es describir la evolución del QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) tras un resultado positivo en trabajadores sanitarios con ILT y los factores posiblemente relacionados con la persistencia, o no, del resultado en un periodo de seis años. Analizamos los datos de 46 trabajadores, de

La cita de este artículo es: S Luna Sánchez. Evolución del resultado positivo del QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) y características asociadas en trabajadores sanitarios con infección tuberculosa latente en un hospital terciario. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2016; 25: 220-229

EVOLUTION OF QUANTIFERON®-TB GOLD IN TUBE (QFT-GIT) POSITIVE RESULT AND ASSOCIATED FEATURES FROM HEALTH CARE WORKERS WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN A TERTIARY HOSPITAL.

Abstract: The Interferon Gamma release assays complement or replace the tuberculin skin test (TST) for diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI), but are currently in controversy due to its reversions possibility. Our goal is to describe the evolution of QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) following a positive result in healthcare

ellos 60,9% mujeres, siendo los grupos más frecuentes enfermeros, médicos y auxiliares de enfermería. 32,6% pertenecían a departamentos considerados de alto riesgo, 26% reportaron quimioprofilaxis previa. Observamos reversión del QFT-GIT en un 32,6% de ellos. Encontramos menor riesgo significativo de reversión en relación a un mayor resultado de la PT en milímetros, sin relación significativa entre reversiones y quimioprofilaxis. Es importante continuar investigando para resolver los interrogantes relacionados con las posibles reversiones del QFT-GIT.

Palabras Clave: Trabajadores sanitarios, QuantiFERON TB-Gold in Tube, Infección tuberculosa latente, Ensayos de Liberación de Interferon gamma.

Fecha de recepción: 23 de noviembre de 2016

Fecha de aceptación: 19 de diciembre de 2016

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de Salud Pública; en el año 2015 se estimaron 10,4 millones de casos nuevos a nivel mundial y fue causa de muerte de 1,4 millones de personas⁽¹⁾. En España el año 2014 se notificaron 5 018 casos de TB, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 10,8 casos por 100 000 habitantes, por lo cual se incluye en el grupo de países con baja incidencia⁽²⁾.

En aproximadamente 30% de las personas expuestas al *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) algunos bacilos no se eliminan, permaneciendo en una condición que no les permite replicarse ni producir enfermedad, generándose así la infección latente tuberculosa (ILT), en este grupo, si la respuesta inmune está alterada, los bacilos inactivos pueden recuperar su capacidad de replicación y causar posteriormente una tuberculosis activa (aproximadamente en un 5% a 10% de los casos)⁽³⁻⁵⁾. Se define clásicamente a la ILT como un estado de respuesta inmune persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de TB activa o alteraciones en la radiografía de tórax^(6,7).

workers with LTBI and possible related factors to the persistence, or not, of the result in a period of six years. We analyzed data from 46 workers, 60.9% of them women, the most common groups were nurses, doctors and nursing assistants, 32.6% of them belonged to considered high risk departments, and 26% reported previous chemoprophylaxis. We found 32.6% QFT-GIT reversions and less significant reversion risk in relation to a higher result of TST in millimeters, without significant relation between reversiones and chemoprophylaxis. It is important to continue researching to resolve questions related to possible QFT-GIT reversions.

Key words: Healthcare workers, QuantiFERON TB-Gold in Tube, latent tuberculosis infection, Interferon-gamma release assays.

Durante su actividad laboral, los trabajadores sanitarios son un grupo susceptible de infección por *M. tuberculosis*, siendo importante descartar la existencia de ILT e identificar a aquellos que podrían beneficiarse de la quimioprofilaxis para evitar la progresión a una enfermedad activa, y que en este caso, se conviertan en fuente de contagio de infección nosocomial⁽⁸⁻¹²⁾. Por estos motivos se han desarrollado guías para la prevención de la transmisión de *M. tuberculosis* en centros sanitarios, recomendando revisiones periódicas de estos trabajadores basadas en la evaluación de riesgos^(10,13) y categorizando a los servicios de alto riesgo dentro de cada institución⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Acompañando a la anamnesis, al examen físico y a la exclusión de TB activa, hasta hace algunos años el diagnóstico de ILT se apoyaba en una prueba de Mantoux o prueba de tuberculina (PT); actualmente en muchos países esta prueba se complementa o ha sido reemplazada por los tests de liberación del Interferon Gamma, del inglés *Interferon-gamma release assays* (IGRA)^(11,13), que son pruebas sanguíneas in vitro de la respuesta inmune mediada por células y miden la liberación del Interferon Gamma tras la estimulación por antígenos

únicos para *M. tuberculosis*. Dos IGRA están actualmente disponibles en varios países: el QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT-GIT) (Qiagen, Germany) y el T Spot® TB (Oxford Immunotec Ltd, Reino Unido)^(4,16,17).

Dentro de las ventajas de los IGRA respecto a la PT destacan su alta sensibilidad y especificidad; presentan para el diagnóstico de ILTB, una especificidad mayor al 95%, una sensibilidad mayor al 80%⁽⁴⁾, y para el diagnóstico de TB un valor predictivo negativo que supera el 98%⁽¹⁷⁾. Además su resultado no varía por la vacunación con BCG ni por infecciones causadas por la mayoría de micobacterias no tuberculosas, no requieren una cita para la lectura de resultados y no estimulan la respuesta positiva de IGRA posteriores. Dentro de sus desventajas se encuentran su reproductibilidad variable, pues se ha descrito variabilidad en relación con factores como el manejo de la muestra previamente y durante el análisis, variabilidad en el propio individuo y variabilidad en el mismo y diferentes laboratorios^(9,11-14,18).

Los IGRA actualmente son objeto de controversia debido a su proporción de conversiones y reversiones^(8,9,11,13). Se ha descrito que con mayor probabilidad las reversiones de los IGRA ocurren en aquellos que tuvieron resultados con valores ligeramente superiores al umbral diagnóstico^(9,13) y en mayor proporción en aquellos con un perfil discordante (PT negativa con IGRA positivo)⁽⁹⁾. El objetivo principal de nuestro estudio es describir la evolución del QFT-GIT tras un resultado positivo en trabajadores sanitarios con ILTB y los factores posiblemente relacionados con la persistencia o no de este resultado positivo, en el contexto de un país con baja incidencia de TB.

Nuestros objetivos secundarios son:

- Describir factores personales/sociodemográficos (edad, sexo, país de origen, vacunación con BCG, tabaquismo), en relación con el QFT-GIT y sus posibles reversiones.
- Describir factores laborales asociados de los trabajadores sanitarios con QFT-GIT positivo y sus posibles reversiones (áreas de trabajo de mayor riesgo, categoría laboral, antigüedad en el puesto y como trabajador sanitario).
- Describir el porcentaje de trabajadores que recibieron quimioprofilaxis, su duración, cumplimiento y los motivos de incumplimiento.

Material y Métodos

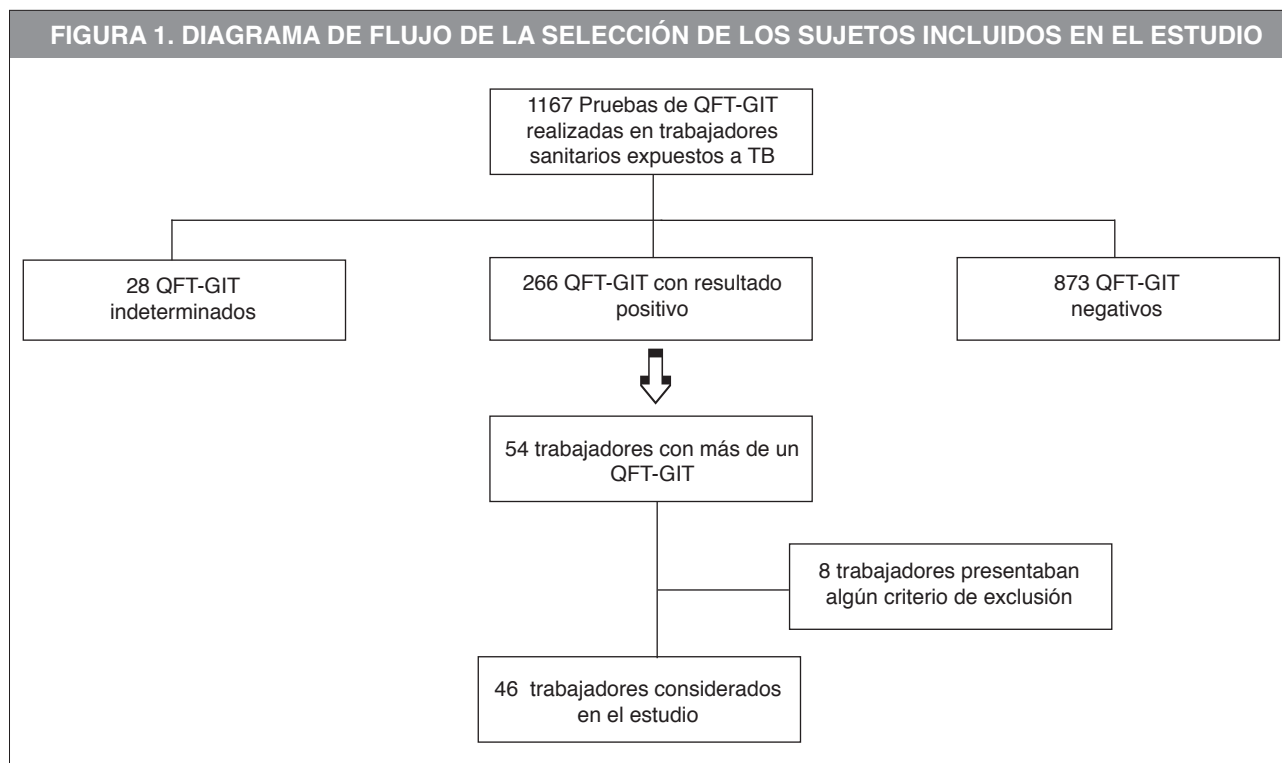
En este estudio analítico, longitudinal y retrospectivo se recogieron datos socio-demográficos, laborales y clínicos de las historias clínico-laborales y de los reconocimientos médicos realizados a trabajadores sanitarios con riesgo de ILTB, con al menos una prueba realizada de QFT-GIT a partir de un primer resultado positivo, como parte de sus reconocimientos médicos (según los protocolos correspondientes a sus riesgos laborales) o estudios de contacto, realizados en el Servicio de Salud Laboral y Prevención del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz durante 6 años (específicamente entre enero del 2010 y marzo del 2016), valorando sus controles clínicos y analíticos posteriores en el mismo período.

El Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz es un hospital terciario de Madrid, que cuenta con 2813 trabajadores y 737 camas; con un promedio anual de 46,6 casos de TB (21-58 casos por año) para el período de este estudio, diagnosticados mediante cultivo y/o PCR para *M. tuberculosis*.

Consideramos como criterios de inclusión el pertenecer al grupo de trabajadores sanitarios con riesgo de exposición laboral a TB, basado en la evaluación de riesgos laborales, y tener al menos una prueba realizada de QFT-GIT a partir de un primer resultado positivo en un reconocimiento médico o en un estudio de contacto. Fueron criterios de exclusión el diagnóstico de TB activa o en el pasado, antecedente de alguna patología que afecte su estado inmunitario (infección por VIH, cáncer), embarazo o tratamiento con corticoides o inmunosupresores o tener datos incompletos en su historial clínico laboral. Todos los sujetos del estudio autorizaron su participación mediante consentimiento informado.

Analizamos variables cualitativas y cuantitativas, dentro de las variables cualitativas incluimos: género, vacunación con BCG auto-reportada, país de nacimiento, antecedentes de tabaquismo (consumo actual o previo), antecedentes laborales (puesto de trabajo y servicio al que pertenecen), contacto (laboral o no) con enfermos de tuberculosis, quimioprofilaxis con Isoniacida (INH) 300 mg/día durante 6 meses y cumplimiento terapéutico o causas de incumplimiento, reversión del QFT-GIT (es decir cambio de resultado de la prueba de positivo

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA SELECCIÓN DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO



a negativo) y diagnóstico de enfermedad tuberculosa pulmonar hasta el cierre del estudio .

Para la categorización de los servicios de alto riesgo, según la evaluación de riesgos laborales realizada por el Servicio de Salud Laboral y Prevención de nuestro hospital, los departamentos considerados en este grupo fueron: Alergología, Anatomía Patológica, Anestesiología, Cirugía Torácica, Cuidados Intensivos, Medicina Interna, Microbiología, Neumología y Urgencias.

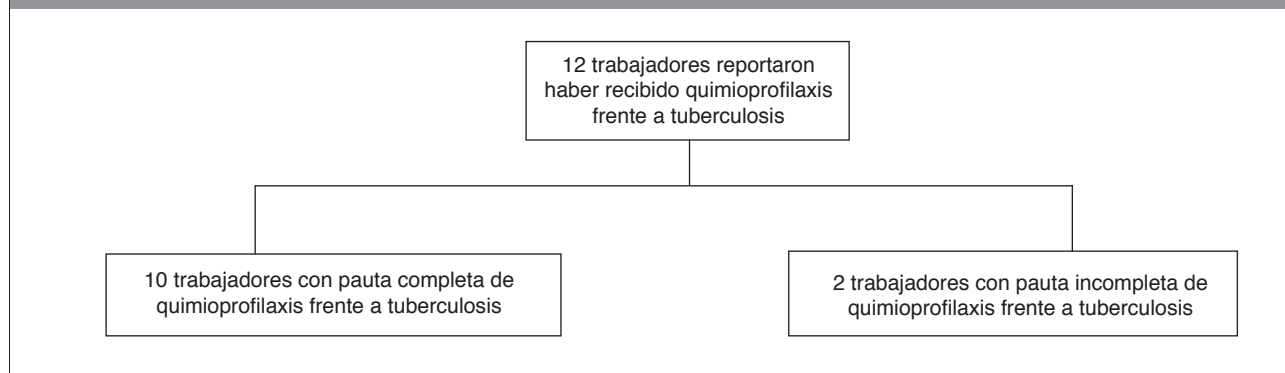
Entre las variables cuantitativas incluimos: edad, tiempo de residencia en España en caso de tener otro país de origen (en meses), número de cigarrillos consumidos al día (<5, 6-10, 11-20, >20), tiempo transcurrido desde el inicio del hábito tabáquico (en años), antigüedad en el puesto de trabajo actual y como trabajador sanitario (en meses), duración de la quimioprofilaxis (en meses), resultado de la PT clasificada de acuerdo a la induración en milímetros (5-9,9 mm, 10-14,9 mm y 15 mm o más) y tiempo transcurrido entre el primer QFT-GIT positivo y el siguiente control del mismo o posterior (en semanas). El QFT-GIT es una prueba ELISA en sangre total que usa péptidos de 3 antígenos del *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7)^(8,12,17), en el laboratorio de nuestro hospital se realiza siguiendo las recomendaciones del

fabricante (Qiagen, Germany) para el desarrollo del procedimiento y la lectura del resultado, que se da de forma cualitativa como prueba positiva, negativa o indeterminada, considerando positiva aquella con resultado > 0,35 tras la realización del algoritmo suministrado por el fabricante basado en los resultados obtenidos con el tubo problema y los tubos controles (positivo y negativo) para cada muestra⁽¹⁹⁾.

Realizamos un análisis descriptivo de las variables estudiadas y modelos de regresión logística para estudiar las asociaciones de la reversión del QFT-GIT y otras variables consideradas en el estudio.

Resultados

Durante los seis años comprendidos en el período de este estudio en trabajadores sanitarios, se realizaron 1167 pruebas de QFT-GIT solicitadas por el Servicio de Salud Laboral al Servicio de Microbiología Clínica, de aquellas con resultado positivo se realizó más de una prueba en 54 trabajadores y tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión resultaron 46 trabajadores cuyos datos se han analizado (Figura 1).

FIGURA 2. DIAGRAMA DE FLUJO EN RELACIÓN A LA QUIMIOPROFILAXIS FRENTE A TUBERCULOSIS EN EL GRUPO DE ESTUDIO**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PUESTOS DE TRABAJO EN EL GRUPO DE ESTUDIO**

Puesto de trabajo	n	Porcentaje (%)
Enfermero	14	30,4
Médico	11	23,9
Auxiliar de Enfermería	9	19,6
Técnico de Radiología	3	6,5
Limpiador	3	6,5
Técnico de Anatomía Patológica	2	4,3
Técnico de Laboratorio	1	2,2
Farmacéutico	1	2,2
Celador	1	2,2
Informador	1	2,2

En el grupo de estudio un 60,9% (n=28) fueron mujeres y 39,1% (n=18) varones, siendo 42,6 años (24-57 años) el promedio de edad para la fecha del primer QFT-GIT positivo.

Un 43,5% (n=20) reportaba haber recibido la vacuna BCG. En cuanto al país de origen en su mayoría fueron españoles 87% (n=40), los seis trabajadores restantes procedían de Rumanía, Marruecos, Perú, Colombia, Guatemala y República Dominicana, siendo la mediana de su tiempo de residencia en España 66 meses (1-144 meses) considerando la fecha en que se realizó el primer QFT-GIT con resultado positivo.

Un 30,4% (n=14) de los sujetos de estudio indicaron ser fumadores, con un tiempo de consumo promedio de 19,3 años; refiriendo una frecuencia de consumo de

menos de 5 cigarrillos/día en 42,9% del total de fumadores (n=6), de 6 a 10 cigarrillos/día en 42,9% del total de fumadores (n=6), de 11 a 20 cigarrillos/día en 7,1% del total de fumadores (n=1) y 20 o más cigarrillos/día también en 7,1% del total de fumadores (n=1). Sólo uno de los 46 trabajadores estudiados indicó ser ex-fumador. En relación a las características laborales, la mediana de la antigüedad en el puesto fue 78 meses (1-408 meses) y como trabajador del ámbito sanitario la mediana fue 168 meses (1-516 meses). En cuanto a los puestos de trabajo, los grupos más frecuentes fueron enfermeros, médicos y auxiliares de enfermería. (Tabla 1). Un 32,6% (n=15) de los trabajadores estudiados pertenecían a departamentos considerados de alto riesgo.

Seis trabajadores (13%) reportaron haber tenido algún contacto con pacientes enfermos de TB pulmonar o participaron en estudios de contacto del Servicio de Salud Laboral y Prevención (siendo éstos en todos los casos posteriores al primer QFT-GIT positivo).

Doce trabajadores (26%) reportaron haber recibido quimioprofilaxis (en su mayoría en relación con un diagnóstico previo de ILTB asociado a una PT positiva no coincidente con el primer QFT-GIT positivo); de éstos sólo diez recibieron la pauta de quimioprofilaxis completa. Dos trabajadores (16,6% de los que la recibieron) reportaron incumplimiento de la pauta de quimioprofilaxis (uno por intolerancia no precisada y otro por hipertransaminasemia).

De los doce trabajadores que recibieron quimioprofilaxis, tres (25% de los que la recibieron) presentaron reversión del QFT-GIT en posteriores controles, perte-

TABLA 2. RESULTADO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA REVERSIÓN DEL QFT-GIT Y LAS VARIABLES CONSIDERADAS EN EL ESTUDIO

Variable	OR	Int. Confianza 95%	Valor p
Edad ^(a)	0,978	(0,915 – 1,043)	0,498
Sexo femenino	0,935	(0,265 – 3,190)	0,915
Vacunación BCG	1,243	(0,357 – 4,399)	0,732
Nacido fuera de España	0,305	(0,015 – 2,256)	0,263
Fumador	0,519	(0,120 – 1,942)	0,336
Años de consumo tabáquico	0,987	(0,924 – 1,047)	0,675
Antigüedad en el puesto ^(a)	0,999	(0,993 – 1,005)	0,762
Antigüedad como trabajador sanitario ^(a)	1,000	(0,995 – 1,004)	0,858
Puesto de trabajo en departamento de alto riesgo	1,557	(0,433 – 0,599)	0,493
Quimioprofilaxis	0,484	(0,093 – 2,001)	0,325
Mantoux (mm)	0,822	(0,679 – 0,955)	0,008

(a) Considerando en el momento del primer QFT-GIT positivo.

neciendo éstos trabajadores al grupo de los que recibieron quimioprofilaxis completa con INH (Figura 2).

Respecto a la PT previa al primer QFT-GIT positivo, 8,7% (n=4) tuvieron un resultado de entre 5 y 9,9 mm y 71,7% (n=33) tuvieron un resultado mayor o igual a 10 mm y en nueve de los trabajadores (19,6%) no se realizó una PT previa al QFT-GIT por diversos motivos.

Observamos reversión del QFT-GIT en quince (32,6%) de los trabajadores estudiados, once de ellos (23,9% del total) presentaron reversión en el segundo QFT-GIT realizado, tras un período cuya mediana fue de 87 semanas (10-208 semanas); en 9 de los trabajadores con persistencia del resultado positivo se realizó un tercer control de QFT-GIT presentando reversión un 44,4% de los mismos (4 de 9) tras un tiempo medio de 131 semanas del primer QFT-GIT positivo (88- 152 semanas) (Figura 3). Un 20% (n=3) de los 15 trabajadores que revirtieron en algún momento, habían recibido quimioprofilaxis previamente (5, 17 y 20 años antes del primer QFT-GIT positivo).

No se diagnosticó ningún caso de enfermedad tuberculosa pulmonar en los trabajadores participantes hasta el cierre del estudio.

Tras realizar asociaciones de la reversión del QFT-GIT y las variables consideradas mediante modelos de regresión logística, sólo encontramos un menor riesgo significativo de reversión en relación a un mayor resultado

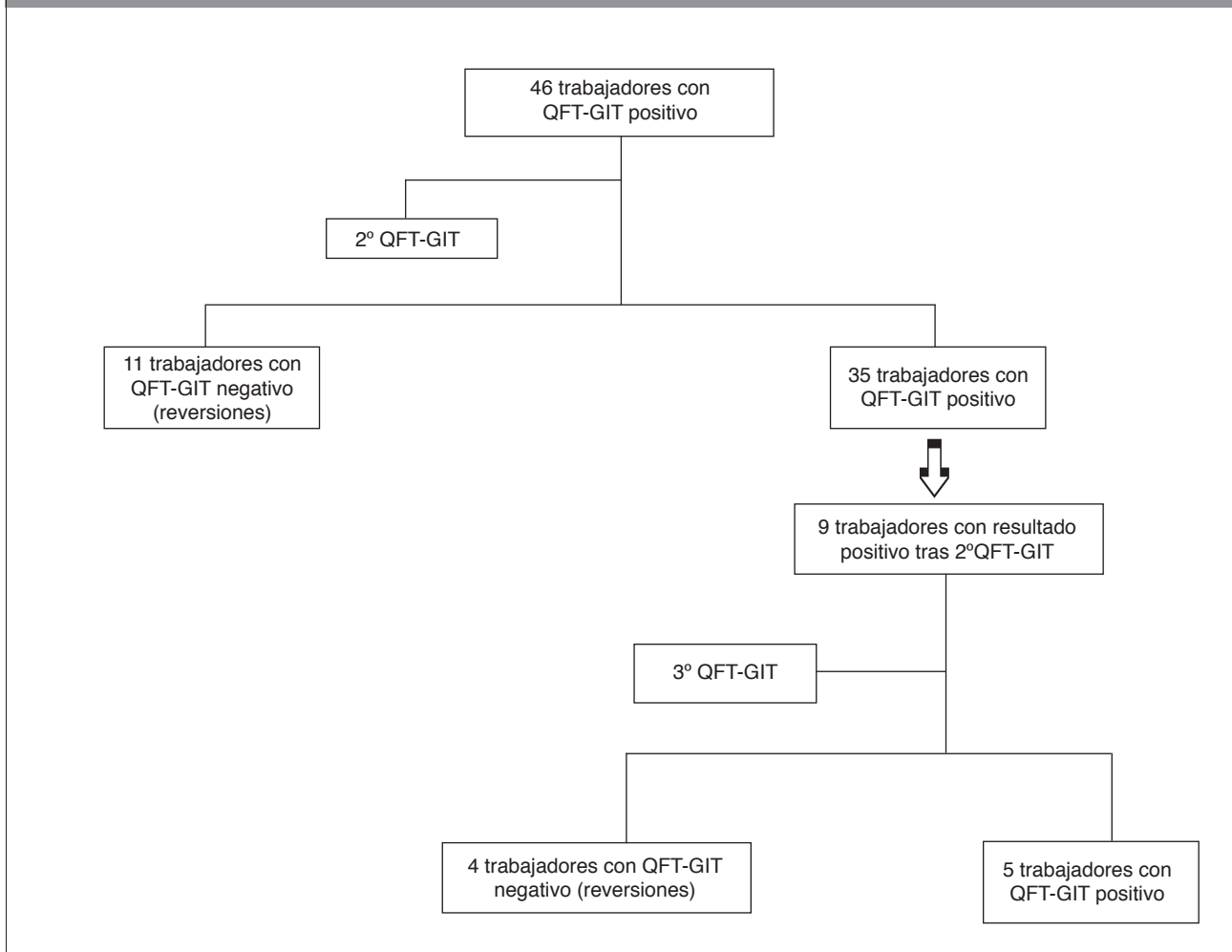
de la PT en milímetros. No se evidenció mayor riesgo de reversión en los trabajadores que recibieron quimioprofilaxis (Tabla 2).

Discusión

Las pruebas seriadas para el diagnóstico de ILTB están indicadas en poblaciones específicas como los trabajadores sanitarios con riesgo de exposición laboral a TB^(11,15). No existen datos significativos que demuestren que los IGRA son superiores a la PT en la identificación de nuevos casos de ILTB⁽¹¹⁾, pero sí pueden presentar ventajas a nivel de coste-efectividad en caso de aplicar la estrategia dual (PT seguido de un IGRA en caso de que el primero sea positivo)^(8,10,20). Como para la PT, los resultados de los IGRA deben interpretarse conjuntamente con información clínica relevante como la edad, vacunación con BCG, contacto con personas con TB activa y existencia de factores de riesgo para la progresión de enfermedad activa (como infección por VIH, patología autoinmune y tratamiento con inmunosupresores)⁽²¹⁾.

Tras el análisis de los resultados posteriores a un primer QFT-GIT positivo en nuestro grupo de estudio observamos reversión en 32,6% de los QFT-GIT de control (si asociamos los resultados de un segundo y tercer control), hallazgo que coincide con la literatura relaciona-

FIGURA 3. DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS RESULTADOS DE QFT-GIT EN EL SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO



da que describe un amplio rango de reversiones para QFT-GIT que va desde 20% hasta 76%^(9,11,15,17,22-24). En un tercer control encontramos una cifra mayor de reversiones 44,5%, Joshi y colaboradores describen hasta un 90% de reversiones en un tercer control de QFT-GIT⁽²⁵⁾. En nuestro estudio encontramos un menor riesgo significativo de reversión del QFT-GIT en relación a un mayor resultado de la PT en milímetros, lo cual resulta interesante a pesar de la pobre concordancia descrita entre estas pruebas. Un mayor resultado en milímetros de la PT se relaciona con mayor intensidad en la respuesta inmunológica, que medida posteriormente con los controles del QFT-GIT indicaría la persistencia de esta respuesta en el tiempo. Desde otra perspectiva Ringshausen y colaboradores reportan que una mayor

edad, la concordancia de los resultados de la PT y del QFT-GIT y aquellos con altos niveles de respuesta de IFN- γ presentan mayor probabilidad de permanecer persistentemente positivos para un control posterior de QFT-GIT a los 18 meses⁽²⁶⁾.

Diversas instituciones han realizado guías para el uso de los IGRA, en las que se recomiendan varios enfoques: reemplazar la PT por IGRA, el uso de uno u otro indistintamente o en ciertas circunstancias la estrategia dual. Algunas guías recomiendan el uso de estas pruebas diagnósticas dependiendo del riesgo del grupo evaluado. La Guía del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) del año 2016 recomienda la PT como prueba de primera línea para el despistaje de ILTB y un IGRA si el resultado es positivo o la PT

no está disponible⁽²⁷⁾. La Guía del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) del año 2011 menciona que en países con baja incidencia pueden usarse los IGRA en estudios de contactos aplicando la estrategia dual⁽⁸⁾. La Guía del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) del año 2010 recomienda que los IGRA pueden usarse en lugar de la PT (pero no conjuntamente) en el despistaje de ILTB de los trabajadores sanitarios⁽¹³⁾. En España, Santin y colaboradores en su Guía para el uso de los IGRA para el diagnóstico de infección tuberculosa, recomienda en el caso del cribaje de infección tuberculosa en trabajadores sanitarios utilizar un IGRA como prueba confirmatoria tras un TST positivo. En un reciente meta-análisis, Doosti-Irani reporta una pobre concordancia entre la PT y QFT-GIT para la detección de ITBL en trabajadores sanitarios, recomendando la decisión de utilizar uno u otro en función de la prevalencia, riesgo de tuberculosis y vacunación por BCG previa⁽¹⁸⁾.

Un factor más a tener en cuenta, son los diferentes puntos de corte para la consideración del resultado positivo de la PT. Nuestro laboratorio considera esta prueba como positiva cuando su resultado es mayor o igual a 5 mm, siguiendo las recomendaciones establecidas en las guías europeas y españolas^(8,16,27). Según los estudios analizados por Zwerling y colaboradores en su meta-análisis, la concordancia entre la PT y los IGRA mejoraría con puntos de corte más estrictos (15mm ó 10mm)⁽¹¹⁾.

Fernández y colaboradores⁽²⁹⁾, tras realizar una comparativa de resultados de QFT-GIT de trabajadores sanitarios con el resultado de la PT positiva recomiendan para trabajadores sanitarios un cribado de dos pasos, con un punto de corte de 10 mm para la PT como paso previo para la realización del QFT-GIT (considerando puntos de corte menores en función de los factores de riesgo como inmunodepresión o contacto reciente con pacientes bacilíferos).

Una de las razones para la investigación sobre estas pruebas es la necesidad de minimizar la posibilidad de falsos positivos, pues si existe la recomendación de quimioprofilaxis, ésta conllevará posibles efectos secundarios (aunque rara vez pueden ser graves, siendo el riesgo primario la hepatotoxicidad), por lo que el beneficio de esta indicación tiene que ser cuidadosamente balanceado con el riesgo de los potenciales efectos

secundarios^(4,15,23,30). Ringshausen y colaboradores tras su revisión sistemática plantean establecer una zona o rango limítrofe para los resultados cuantitativos de QFT-GIT, en el caso de que el resultado corresponda a la misma, sugieren se debería repetir la prueba para disminuir la posibilidad de quimioprofilaxis innecesarias⁽²⁴⁾.

En relación a la quimioprofilaxis con INH en casos ILTB, algunos estudios han demostrado reducción del desarrollo de TB activa de 60 a 90% en trabajadores sanitarios si la profilaxis fue completa^(30,31). Se ha descrito además que la duración de la protección otorgada por los regímenes actuales de quimioprofilaxis para ILTB puede durar hasta 19 años⁽³⁰⁾.

En cuanto a la relación de los IGRA y respuesta a la quimioprofilaxis con INH, Higuchi y colaboradores han descrito que existe una disminución cuantitativa del resultado positivo de QFT-GIT, pero no existe evidencia suficiente para que pueda considerarse un indicador útil del éxito del tratamiento profiláctico⁽³²⁾. En nuestro estudio, de los 12 trabajadores que recibieron quimioprofilaxis, 25% de ellos presentaron reversión del QFT-GIT en posteriores controles, aunque no alcanzamos a observar asociación significativa mediante el análisis de regresión. En este sentido, estimamos que sería de gran utilidad la potencial estandarización de los valores obtenidos en la prueba de QFT-GIT en forma de unidades internacionales, puesto que permitiría una mejor comparación entre resultados, así como una potencial asociación entre los valores cuantitativos de la prueba y la medida de la PT. Esto permitiría discriminar mejor entre posibles falsos positivos y ajustar mejor las pautas de quimioprofilaxis.

Identificamos como principales limitaciones de nuestro estudio la ausencia de datos cuantitativos en el resultado de la prueba de QFT-GIT y la heterogeneidad en el de tiempo de realización de los controles de QFT-GIT. La detección y el tratamiento de la ILTB han sido reconocidos como objetivos estratégicos efectivos en el control de la tuberculosis^(1,9,11). Es importante seguir investigando al respecto para mejorar el conocimiento del uso clínico del QFT-GIT, aclarar las controversias surgidas sobre si el resultado positivo de QFT-GIT se mantiene en el tiempo y resolver los interrogantes relacionados con la quimioprofilaxis con INH y con las posibles reversiones de los QFT-GIT positivos.

Agradecimientos

En especial a Inmaculada Calvo Enjuto y José Miguel Villamor, así como a los trabajadores que formaron parte de este estudio y a los integrantes de los Servicios de Salud Laboral y Prevención de Riesgos Laborales, Microbiología Clínica y de la Unidad de Epidemiología y Bioestadística del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Suiza: WHO; 2016 [acceso 07 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014 [Internet]. Madrid: ISCIII; 2015. [acceso 19 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf
3. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition. [Internet]. Canadá: PHAC; 2013 [acceso 31 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/Canadian_TB_Standards_7th_Edition_ENG.pdf
4. US Preventive Services Task Force. Screening for latent tuberculosis infection in adults. *JAMA* 2016; 316(9): 962-969.
5. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellnes JJ. Latent tuberculosis infection- Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis* 2015; 95:373-384.
6. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. [Internet]. Spain: WHO; 2015 [acceso 31 de octubre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
7. Centers of Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. USA: CDC; 2013 [acceso 31 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/targetedltbi.pdf>
8. European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm, 2011. [Internet]. [acceso 30 de octubre del 2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1103_gui_igra.pdf
9. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka M, Zwering A. Gamma Interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *CMR* 2014; 27(1):3-20.
10. Del Campo MT, Fouad H, Solís-Bravo MM, Sánchez-Uriz MA, Mahillo-Fernandez I, Esteban J. Cost-effectiveness of different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of tuberculosis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33 (12): 1226-1234.
11. Zwering A, Van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: A systematic review. *Thorax* 2012; 67: 62-70.
12. Fong KS, Tomford JW, Teixeira L, Fraser TG, Duin D, Yen-Lieberman B, et al. Challenges of Interferon- γ Release Assay conversions in Serial Testing of Healthcare Workers in a TB Control Program. *Chest* 2012; 142(1):55-62.
13. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-25.
14. Mok JH. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in healthcare workers. *Tuberc Respir Dis* 2016; 79:127-133.
15. Zwering A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, et al. Repeat IGRA Testing in Canadian Health Workers: Conversions or Unexplained Variability? *PlosOne* 2013; 8(1):e54748. doi: 10.1371/journal.pone.0054748. Epub 2013 Jan 31.
16. Casas I, Dominguez J, Rodriguez S, Matllo J, Altet N. Guía para la prevención y control de la tuberculosis en el personal sanitario. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145(12): 534. e1-13. doi: 10.1016/j.medcli.2015.06.018. Epub 2015 Nov 11.

17. Santin M, García-García J, Domínguez J. Guidelines for the use of Interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34(5):303.e1-13. doi: 10.1016/j.eimc.2015.11.022. Epub 2016 Feb 22.
18. Gaur RL, Pai M, Banaei N. Impact of blood volume, tube shaking and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay. *J Clin Microbiol* 2013; 51(11): 3521-3526.
19. Prospecto QuantiFERON®-TB Gold in Tube. (QFT®) Elisa. Quiagen. 2013. <http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/ES.pdf>
20. Kowada A, Takasaki J, Kobayashi N. Cost-effectiveness in interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries. *J Hosp Infect*. 2015; 89: 99-108.
21. Doosti-Irani A, Ayubi E, Mostafavi E. Tuberculin and QuantiFERON –TB-Gold tests for latent tuberculosis: a meta-analysis. *Occup Med (Lond)* 2016; 66 (6):437-45.
22. Doorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schulger N, Weinfurter P, et al. Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (1):77-87.
23. Nienhaus A, Garipey PK, Trouve C, Lhaumet C, Toureau J, Peters C. Tuberculosis screening at the Sainte-Anne Hospital in Paris-results of first and second IGRA. *J Occup Med Toxicol* 2014; 9:24. doi: 10.1186/1745-6673-9-24.
24. Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol* 2012; 7(1):6. doi: 10.1186/1745-6673-7-6.
25. Joshi M, Monson TP, Joshi A, Woods GL. IFN- γ Release Assay Conversions and Reversions. *AnnalsATS* 2014; 11(3): 296-302.
26. Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A, Schlösser S, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Predictors of persistently positive Mycobacterium-Tuberculosis-specific interferon-gamma responses in the serial testing of health care workers. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 220. doi: 10.1186/1471-2334-10-220.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guideline Tuberculosis. London: NICE, 2016. [Internet]. [acceso 31 de octubre del 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-1837390683589>
28. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanque R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(5): 297.e1-20
29. Fernández A, Alonso A, Rodríguez A, Rubio M, Yuste JR. Uso del QuantiFERON-TB Gold en la consulta de Medicina del Trabajo en un medio hospitalario. 8 años de experiencia. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab* 2016; 2 (25): 50-112.
30. Getahum H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46:1563-1576.
31. Khawcharonporn T, Apisarnthanarak A, Sangkitporn S, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Bunchoo S, et al. *Jpn J Infect Dis* 2016; 69: 224-230.
32. Higuchi K, Harada N, Mori T. Interferon- γ responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology* 2008; 13: 468-472.