

## Infección tuberculosa y estudio de contactos



# **INFECCIÓN TUBERCULOSA Y ESTUDIO DE CONTACTOS**

**Edita:**

Xunta de Galicia.  
Consellería de Sanidad.  
Dirección General de Salud Pública y Planificación.  
Santiago de Compostela, 2009

**Título: Infección tuberculosa y estudios de contactos****Elaboración y coordinación:**

Servicio de Prevención y Control de las Enfermedades Transmisibles.  
Subdirección General de Información sobre Salud y Epidemiología.

**Autores (por orden alfabético):**

- Luis Anibarro García. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
- M<sup>a</sup> Amparo Castro-Paz Álvarez-Buylla. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario de Ourense.
- Elena Cruz Ferro. Médico de familia. Centro de Salud Pintor Colmeiro.Vigo.
- Daniel Díaz Cabanela. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña.
- Emma Fernández Nogueira. Servicio de Indicadores de Salud. Dirección General de Salud Pública y Planificación. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- María Otero Santiago. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña.
- Antón Penas Truque. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo.
- M<sup>a</sup> Luisa Pérez del Molino Bernal. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
- Abel Rodríguez Canal. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario de Ourense.
- Xosé Antonio Taboada Rodríguez. Servicio de Control de Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Planificación. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Victoria Tüñez Bastida. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
- M<sup>a</sup> Isabel Ursúa Díaz. Servicio de Control de Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Planificación. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Rafael Vázquez Gallardo. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
- Emilio Vázquez García-Serrano. Unidad de tuberculosis. Complejo Hospitalario A. Marcide - Novoa Santos. Ferrol.

**D.L.:** C 258-2010

# PRESENTACIÓN

En el marco de la política preventiva de enfermedades transmisibles de la Consellería de Sanidad, la Dirección General de Salud Pública y Planificación lleva a cabo diferentes programas, entre los cuáles se encuentra el Programa gallego de prevención y control de la tuberculosis, que cuenta con una de las mejores relaciones costo-beneficio.

Las prioridades del programa son el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado de todos los casos de enfermedad tuberculosa y la pronta identificación de los individuos que resultaron expuestos a una fuente de infección, con el fin, en este caso, de evitar la infección o prevenir el desarrollo de la enfermedad a lo largo de su vida. Gracias a estas estrategias se consiguió una disminución importante en el número de casos de enfermedad de un 55% entre los años 1996 y 2008.

Después de estos doce años de funcionamiento, la actual situación epidemiológica de la tuberculosis en Galicia aconseja ajustar las medidas de control al declive de la incidencia de la enfermedad, desarrollando nuevas estrategias efectivas para aumentar la calidad de los diagnósticos de la infección tuberculosa y la cumplimentación de su tratamiento en las personas con riesgo de desarrollar la enfermedad.

El objetivo que se persigue con este documento técnico es el de actualizar las recomendaciones sobre el manejo, diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa para que se adecuen a las necesidades presentes, así como establecer un protocolo uniforme y eficiente de actuación en la investigación de contactos.

En definitiva, se trata de seguir, como siempre se hizo, unos protocolos de actuación comunes para toda la comunidad autónoma, adaptados a una nueva realidad y que forman parte del conjunto de medidas para conseguir una acción preventiva y una coordinación más dinámica entre los diferentes niveles asistenciales: primaria y especializada, unidades de tuberculosis y Salud Pública.

Les agradezco a todos los miembros del grupo elaborador del documento técnico su esfuerzo y dedicación, ya que sin su colaboración no habría sido posible realizarlo.

**Sagrario Pérez Castellanos**  
Directora general de Salud Pública y Planificación



# ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>GLOSARIO: DEFINICIONES Y TÉRMINOS</b> .....	<b>9</b>
<b>INFECCIÓN TUBERCULOSA</b> .....	<b>13</b>
<b>PRESENTACIÓN DE LOS PRINCIPALES CAMBIOS SOBRE LAS RECOMENDACIONES PREVIAS</b> .....	<b>15</b>
<b>VALOR DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA COMO TEST DIAGNÓSTICO</b> ...	<b>19</b>
<b>DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA</b> .....	<b>21</b>
1. Determinación del riesgo .....	21
2. Interpretación de la prueba de la tuberculina (puntos de corte) .....	23
<b>TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA</b> .....	<b>25</b>
<b>MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO</b> .....	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>37</b>
<b>Anexo I: La prueba de la tuberculina</b> .....	<b>37</b>
1. Definición .....	37
2. Composición .....	38
3. Realización .....	38
4. Lectura .....	39
5. Interpretación .....	39
6. Contraindicaciones .....	41
7. Efectos adversos .....	41
8. Conservación .....	42
9. Presentación .....	42
10. Consideraciones especiales .....	42

Anexo II: Grupos de riesgo y factores de riesgo para infección tuberculosa . . .	44
Anexo III: Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia de las distintas pautas recomendadas para el tratamiento de la infección tuberculosa . . . . .	46
Anexo IV: Nuevas técnicas para el diagnóstico de la infección tuberculosa . . .	47
<b>ESTUDIO DE CONTACTOS . . . . .</b>	<b>53</b>
<b>PRESENTACIÓN . . . . .</b>	<b>55</b>
<b>INTRODUCCIÓN . . . . .</b>	<b>57</b>
<b>INDICACIONES. . . . .</b>	<b>59</b>
<b>ORGANIZACIÓN . . . . .</b>	<b>61</b>
1. LUGAR DE REALIZACIÓN . . . . .	62
2. FASES DEL ESTUDIO DE CONTACTOS . . . . .	63
1. Valoración del caso índice y lugares de transmisión . . . . .	64
2. Elaboración del censo de contactos. . . . .	65
3. Determinación de prioridades y clasificación . . . . .	65
4. Test tuberculínico . . . . .	69
5. Diagnóstico de los contactos. . . . .	70
6. Ampliación del estudio de contactos . . . . .	71
7. Prevención de la infección tras el contacto. . . . .	72
8. Tratamiento de la infección tuberculosa . . . . .	72
9. Supervisión del tratamiento y seguimiento . . . . .	76
10. Recaptación de contactos no estudiados y de los incumplidores del tratamiento . . . . .	77
11. Cierre y evaluación final . . . . .	77
<b>BIBLIOGRAFÍA. . . . .</b>	<b>79</b>

# ABREVIATURAS

<b>ATS</b>	Sociedad Torácica Americana
<b>BCG</b>	Bacilo de Calmette-Guerin
<b>CDC</b>	Centros de Control y Prevención de Enfermedades
<b>CFP-10</b>	Culture Filtrate Protein 10
<b>EC</b>	Estudio de contactos
<b>ECDC</b>	Centros de Control y Prevención de Enfermedades en Europa
<b>ESAT-6</b>	Early Secretory Antigen Target-6
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IGRA</b>	Interferon- $\gamma$ Release Assays
<b>IT</b>	Infección tuberculosa
<b><i>M. tuberculosis</i></b>	Mycobacterium tuberculosis
<b>PPD</b>	Derivado proteico purificado
<b>PT</b>	Prueba de la tuberculina
<b>QP</b>	Quimioprofilaxis primaria
<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>TDO</b>	Tratamiento directamente observado
<b>TIT</b>	Tratamiento de la infección tuberculosa
<b>Anti-TNF</b>	Antagonistas del factor de necrosis tumoral
<b>UDI</b>	Usuarios de drogas inyectadas
<b>UI</b>	Unidades internacionales
<b>UTB</b>	Unidad de tuberculosis
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo





# GLOSARIO: DEFINICIONES Y TÉRMINOS

## **Brote epidémico:**

en la definición que figura en el *Plan Nacional para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2007*, se entiende como brote la aparición de 1 o más casos de tuberculosis a partir del 1º caso identificado. Normativas internacionales como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recogen otras definiciones atendiendo a los diferentes contextos específicos en los que la transmisión puede acontecer.

## **Caso índice:**

en el seno de la investigación de contactos de un enfermo tuberculoso es el caso que desencadena las actividades para su estudio, al ser el primero conocido.

## **Caso fuente o inicial:**

en el seno de la investigación de contactos de un enfermo tuberculoso es el caso responsable de la transmisión de la enfermedad. Puede ser el caso índice o no.

## **Contacto:**

se considera contacto toda aquella persona (familiares, compañeros laborales, amigos íntimos, etc.) que mantuvo relación con un enfermo de tuberculosis y, por lo tanto, sometida al riesgo de contagio por haber estado expuesta a una fuente de infección tuberculosa. En este supuesto deberá valorarse si está o no infectada y, en caso de que lo estuviere, si está o no enferma de tuberculosis.

- Para determinar qué personas deben ser sometidas al estudio de contactos se utiliza la siguiente graduación del riesgo de infección:

1. **Riesgo de infección alto** (contacto de alto riesgo, contacto íntimo): cuando el caso índice es bacilífero y/o la exposición a una fuente de infección se produjo en un ambiente favorable para la transmisión durante por lo menos 6 horas al día, o con una duración menor si el contacto presenta compromiso inmunitario de cualquier tipo, o la fuente de infección forma parte de una microepidemia. Incluye contactos coniventes, contactos no coniventes (contactos laborales estrechos, compañeros de la misma aula, y círculo íntimo de amigos) y contactos en colectivos cerrados (como residencias de ancianos, prisiones, etc.).

2. **Riesgo de infección medio** (contacto frecuente): cuando la exposición a una fuente de infección se ha producido en un ambiente favorable para la transmisión durante menos de 6 horas al día, sin las condiciones citadas en el punto anterior.
3. **Riesgo de infección bajo** (contacto esporádico): cuando el riesgo de infección es semejante al de la población general. Contacto no diario.

### **Conversión tuberculínica:**

pasar de una prueba de tuberculina negativa a prueba de tuberculina positiva en un período menor a 2 años desde el contacto.

### **Cribado:**

situación donde se estudia si un grupo de personas tiene infección tuberculosa sin estar el estudio motivado por la aparición de un enfermo con tuberculosis en el citado grupo.

Se deben realizar cribados con la prueba de tuberculina en grupos donde, por características epidemiológicas, se determine su utilidad para disminuir la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad tras la infección.

1. Infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.
2. Trabajadores de instituciones sanitarias en contacto con personas enfermas.
3. Personas procedentes de países de alta endemia tuberculosa y que lleven menos de cinco años en España.
4. Usuarios de drogas en condiciones sociosanitarias precarias.
5. Personas que van a recibir tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral.

A las personas de estos grupos, con una induración menor de 5 mm, la prueba de tuberculina se les realizará periódicamente mientras se mantenga o se repita la situación de riesgo. En personas inmunodeprimidas el uso de nuevas técnicas para el diagnóstico de la infección tuberculosa, pueden tener mayor sensibilidad para su detección, especialmente el test T-SPOT.TB.

La recomendación actual es no hacer cribados de manera rutinaria en grupos con bajo riesgo de tuberculosis, pues debido a la previsible baja prevalencia de infección, una prueba positiva en estas personas puede no representar una infección -un resultado falso positivo es más probable que un verdadero positivo-.

### **Efecto booster:**

con el paso del tiempo, en el infectado por el *Mycobacterium tuberculosis*, se debilita la capacidad de respuesta a la prueba de tuberculina, por pérdida de capacidad de los linfocitos T de memoria, lo que daría lugar a un resultado negativo en un infectado. Como la capacidad de respuesta inmunitaria existe, el antígeno

empleado en la primera prueba puede actuar como estímulo y así una segunda prueba puede ser positiva por este fenómeno de recuerdo, pudiendo considerar que la persona tuvo una conversión tuberculínica, cuando no fue así.

El efecto *booster*, si se produce, no es detectable hasta los siete días después de la prueba considerada negativa y puede perdurar años. Por lo tanto, para descartar que la falta de respuesta a la prueba de tuberculina no sea por ausencia de infección sino por una desaparición de la capacidad de respuesta, la prueba debería repetirse 7 a 10 días después y aceptarse como definitivo el resultado de esa segunda prueba.

Se recomienda practicar esa segunda prueba de tuberculina para descartar o detectar el efecto *booster* en:

- Personas incluidas en programas de detección de conversión tuberculínica a través de cribados periódicos de infección tuberculosa.
- Personas mayores de 55 años que no reaccionan a la prueba de tuberculina y donde se considere necesario prescribir un tratamiento de la infección tuberculosa.
- Personas vacunadas de cualquier edad que no reaccionan a la prueba de la tuberculina, porque la sensibilidad a la tuberculina debida a la vacuna de Calmette-Guérin se debilita con más rapidez que la adquirida tras la infección natural por *Mycobacterium tuberculosis*. Se recomienda asumir a un paciente como no vacunado si no tiene la cicatriz vacunal (aunque tenga completo el carné de vacunación), aún conociendo el hecho de que del 20% al 25% de los vacunados no desarrollarán la cicatriz en el sitio de la inoculación.

### **Estudio de contactos:**

actividad que incluye no sólo el diagnóstico de infección tuberculosa en los contactos, sino también el resto de actividades preventivas que este hallazgo implica, como es la prescripción, supervisión y seguimiento de los tratamientos que procedan y la detección entre los infectados de aquellos que pudieran estar enfermos para, una vez diagnosticados, reconstruir la cadena teórica de transmisión.

### **Período ventana:**

tiempo que transcurre entre la exposición al *Mycobacterium tuberculosis* y la expresión de la hipersensibilidad hacia los derivados proteicos de la pared del bacilo. Este período oscila entre 8-12 semanas. Por este motivo, ante una prueba de tuberculina negativa en una alta sospecha de infección (contacto de un enfermo bacilífero) se debe repetir la prueba a los 2-3 meses para descartar que la negatividad de la primera prueba realizada se debió al período de ventana.

### **Personas procedentes de otros países (inmigrantes, retornados):**

dentro de este grupo, consideramos personas de alto riesgo de enfermar a los procedentes de países de alta prevalencia de tuberculosis que tengan precarias condiciones económicas, sociales y sanitarias. En estos casos, las personas infectadas tienen un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad debido a estas condiciones, independientemente de que la infección haya sido adquirida en el país de origen o en el país de acogida.

### **Tuberculosis transmisible por vía respiratoria:**

es la que afecta al parénquima pulmonar, árbol traqueobronquial, así como la tuberculosis laríngea, por su importancia epidemiológica.

# INFECCIÓN TUBERCULOSA

[ 13 ]





# PRESENTACIÓN DE LOS PRINCIPALES CAMBIOS SOBRE LAS RECOMENDACIONES PREVIAS

La Dirección General de Salud Pública y Planificación en el año 1993 publicó el *Manual de diagnóstico e tratamento da tuberculose en Atención Primaria*, donde se describen los principales aspectos relacionados con la infección y con la enfermedad tuberculosa, así como las recomendaciones de manejo en el seno del Programa gallego de prevención y control de esta enfermedad.

Aunque las estrategias y las actuaciones para el control de esta enfermedad siguen rigiéndose por los mismos principios básicos, es necesario actualizar determinados conceptos, que en lo referido a la **infección tuberculosa (IT)** son los que se presentan en este documento.

A partir del año 2000 los Centros de Control de Enfermedades (CDC) y la Sociedad Torácica Americana (ATS) publicaron sucesivas guías con recomendaciones actualizadas sobre el manejo, diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa (TIT). Las razones de estas actualizaciones son: una nueva terminología, disponibilidad de los resultados de ensayos clínicos donde se estudiaron nuevos tratamientos cortos para la IT y nuevas técnicas diagnósticas a estudio (IGRA). El objetivo es incrementar la importancia que el tratamiento de la **IT** tiene en la prevención y control de la tuberculosis (TB) como estrategia efectiva de control dentro del plan para la eliminación de la TB.

En Galicia los principales cambios entre las recomendaciones recogidas en el Manual de 1993 y las que se presentan en este documento se muestran en la siguiente tabla:



Manual 1993	Revisión 2009
<p><b>Puntos de corte:</b> según la vacuna de Calmette-Guérin (BCG).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No vacunado: <math>\geq 5</math> mm.</li> <li>• Vacunados:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacto de bacilífero, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodepresión, lesiones fibróticas pulmonares estables, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)*, silicosis: <math>\geq 5</math> mm.</li> <li>• Otros:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6-14 mm</b> (dudosa: infección vs. BCG.)</li> <li>• <math>\geq 15</math> mm: infección.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Puntos de corte:</b></p> <p>El objetivo de hacer una prueba de tuberculina (PT) es diagnosticar IT y tratarla como tal. Desde el Programa se recomienda que toda PT&gt;5mm de induración, independientemente de la BCG y del riesgo individual, debe ser evaluado con el objetivo de instaurar un tratamiento de la infección tuberculosa, tras descartar tuberculosis activa.</p>
<p><b>Interferencia de la BCG</b> con la PT menos probable después de 10-15 años.</p>	<p><b>Interferencia de la BCG</b> con la PT menos probable cuanto más antigua fue la vacunación.</p>
<p><b>Período ventana: 2-12 semanas</b> después del contacto.</p>	<p><b>Período ventana: 8-12 semanas</b> después del contacto.</p>
<p><b>Conversión:</b> infección reciente, en 2 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasar de <math>&lt; 5</math> mm a <math>\geq 10</math> mm (no BCG).</li> <li>• Pasar de <math>&lt; 5</math> mm a <math>\geq 15</math> mm (BCG).</li> </ul>	<p><b>Conversión:</b> pasar de una PT negativa a PT positiva en un período menor a 2 años desde el contacto.</p>
<p><b>Booster:</b> retest a los 7 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personas mayores de 65 años.</li> <li>• Vacunados (BCG) con la PT <math>\leq 15</math>mm.</li> </ul>	<p><b>Booster:</b> retest a los 7 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personas mayores de 55 años.</li> <li>• Vacunados (BCG) sólo con PT <math>&lt; 5</math> mm.</li> <li>• Personas incluidas en programas de cribado.</li> </ul>
<p><b>Dosis isoniacida:</b> 5 mg/kg (máx. 300 mg/día).</p>	<p><b>Dosis isoniacida:</b> 5-10 mg/kg (máx. 300 mg/día).</p>
<p><b>Quimioprofilaxis primaria:</b> convivientes y contactos íntimos de enfermos tuberculosos bacilíferos. En los <math>\geq 20</math> años evaluación individual según el riesgo de infección a la que hayan estado sometidos y el grado de relación con el caso índice.</p>	<p><b>Quimioprofilaxis primaria:</b> contactos con un alto riesgo de infección, con una PT <math>&lt; 5</math> mm. Imperativo niños <math>&lt; 5</math> años.</p>
<p><b>Quimioprofilaxis secundaria: duración.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La mejor relación cumplimiento/ coste/ beneficio: 6 meses.</li> <li>• 12 meses en: VIH y otras inmunodepresiones, silicosis, lesiones fibróticas pulmonares estables (<math>&gt; 2</math> cm<sup>2</sup>) sin tratamiento.</li> </ul>	<p><b>Tratamiento de la infección tuberculosa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pauta recomendada: isoniacida, 6 meses</b></li> <li>• <b>Pautas alternativas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Isoniacida, 9 meses</b> (infección por VIH, niños, lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua no tratada) .</li> <li>• <b>Isoniacida e rifampicina, 3 meses</b> (pauta alternativa a la isoniacida durante 6 meses).</li> <li>• <b>Rifampicina, 4 meses</b> (6 meses en niños. Pauta alternativa en resistencias o intolerancia a la isoniacida).</li> </ul> </li> </ul>

Manual 1993	Revisión 2009
<p>En <b>VIH (+)</b> con PT negativa realizar pruebas de <b>anergia</b>.</p> <p><b>Quimioprofilaxis secundaria</b> está <b>indicada</b> en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VIH (+) (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> <li>• UDVP (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> <li>• Silicóticos (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> <li>• Convivientes y contactos íntimos de enfermos tuberculosos (PT <math>\geq</math> 5 mm): <ul style="list-style-type: none"> <li>• A todos los contactos si hay microepidemia (<math>\geq</math> 2 casos).</li> <li>• <math>\leq</math> 20 años: a todos los contactos.</li> <li>• <math>\geq</math> 20 años: si el caso índice es bacilífero.</li> </ul> </li> <li>• Conversores.</li> <li>• Lesiones fibróticas pulmonares estables (<math>&gt;</math> 2 cm<sup>2</sup>) sin tratamiento.</li> <li>• Reactores con factores de riesgo, si positivo según BCG (5 mm o 15 mm en retest): <p><i>Riesgo individual:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enf. inmunosupresoras.</li> <li>• Terapia inmunosupresora prolongada.</li> <li>• Diabéticos insulino-dependentes.</li> <li>• Insuficiencia renal crónica/hemodiálisis.</li> <li>• Alcoholismo.</li> <li>• Desnutrición.</li> </ul> <p><i>Riesgo social o epidemiológico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profesores de niños y jóvenes.</li> <li>• Personal de guarderías.</li> <li>• Personal sanitario.</li> <li>• Personal de instituciones cerradas: cárceles, asilos...</li> <li>• Otras profesiones de riesgo social.</li> <li>• Marginados sociales.</li> </ul> </li> <li>• Reactores sin factores de riesgo, si positivo según BCG y <math>\leq</math> 20 años.</li> </ul>	<p><b>No se recomienda</b> realizar <b>pruebas de anergia</b>.</p> <p><b>Tratamiento de la infección tuberculosa</b> está <b>indicado en los siguientes grupos de riesgo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VIH (+) (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> <li>• Infectados recientes (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> <li>• Portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> <li>• Personas inmunodeprimidas: trasplantados, pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores (dosis equivalentes a <math>\geq</math> 15 mg/día de prednisona durante un mes o más), terapias con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), etc. (PT <math>\geq</math> 5 mm).</li> </ul> <p>La indicación será <b>evaluada de forma individual en el</b> resto de los grupos clásicamente descritos como de riesgo (PT <math>\geq</math> 10 mm) y en los individuos con bajo riesgo (PT <math>\geq</math> 15 mm) de estar infectados y/o progresar la enfermedad.</p>
<p><b>Se recomienda</b> realizar la <b>PT</b> en exámenes y controles del <b>niño sano</b> a los 12-15 meses, 4-6 años y 12-14 años.</p>	<p><b>No se recomienda</b> realizar la PT en exámenes y controles del niño sano.</p>

\* Usuarios de drogas por vía parenteral: actualmente se denominan usuarios de drogas inyectadas (UDI).

Los principales aspectos destacables en el diagnóstico y tratamiento de la **infección tuberculosa**, que se desarrollan a lo largo de este documento, son:

1. La PT es la herramienta usada para indicar TIT.
2. La PT se debe realizar en personas pertenecientes a grupos de alto riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa. No está indicado el cribado sistemático poblacional.
3. La realización de la PT está desaconsejada en personas pertenecientes a poblaciones de bajo riesgo, ya que una proporción sustancial de estas personas con tests positivos pueden ser falsos positivos (ya que a menor prevalencia de infección menor valor predictivo positivo de la prueba) y el beneficio del tratamiento de la infección no lo justifica.
4. La interpretación de la PT se hará teniendo en cuenta el tamaño de la induración, el valor predictivo de la prueba y el riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa.
5. Al indicar la PT sólo a personas pertenecientes a grupos de alto riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa, o antecedente de vacunación con BCG (causa de falsos positivos) no se tendrá en cuenta en la interpretación de la PT, excepto en lo referido al efecto booster.
6. Para mejorar la sensibilidad y especificidad de la interpretación de la PT se recomienda la utilización de 3 puntos de corte:  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm
7. El término quimioprofilaxis secundaria se sustituye por el de tratamiento de la infección tuberculosa. Este se define como el tratamiento una vez diagnosticada la IT mediante una PT positiva (*T-Spot.TB* o *Quantiferon-IGRA*- positivos una vez que estas nuevas técnicas para el diagnóstico de la IT estén evaluadas y aprobadas) y ausencia de criterios clínicos y microbiológicos de enfermedad.
8. La pauta recomendada para el tratamiento de la IT es isoniacida durante 6-9 meses.
9. No se recomienda el test de anergia en las personas infectadas por el VIH o con otro tipo de inmunodepresión.

# VALOR DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA COMO TEST DIAGNÓSTICO

La PT es, en la actualidad, el método más ampliamente empleado para identificar la infección por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) y es una herramienta básica en el diagnóstico y en la investigación epidemiológica.

Como cualquier test diagnóstico tiene su sensibilidad y su especificidad, que variará notablemente según donde se sitúe el umbral de positividad.

Cuando más próximo a 5 mm se sitúe el punto de corte, la sensibilidad será mayor y diagnosticará a más infectados por *M. tuberculosis*, pero a costa de un mayor número de falsos positivos, o sea, perdiendo especificidad. Por el contrario, se perderá sensibilidad, aumentando los falsos negativos, y se ganará en especificidad a medida que el corte se sitúe en tamaños mayores.

La probabilidad de que la PT represente una verdadera infección está influenciada por la prevalencia de la infección por el *M. tuberculosis*, siendo la especificidad de aproximadamente el 99% en las poblaciones que no están vacunadas con BCG (situación en la cual se sitúa Galicia en los últimos 20 años) ni expuestas a otras micobacterias, y disminuyendo al 95% si son frecuentes las reacciones cruzadas con otras micobacterias.

Por esta razón, cuando es importante el diagnóstico de infección por *M. tuberculosis*, porque quien la padezca tenga un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad, convendrá que el corte se establezca de modo que la prueba tenga la máxima sensibilidad (5 mm) y no dé lugar a falsos diagnósticos negativos que no se podrían beneficiar del tratamiento preventivo.

El empleo de un punto de corte bajo (5 mm) implica asumir que más vale dar un TIT de más, que renunciar a este beneficio y arriesgarse a que el sujeto padezca una TB que podría haber sido prevenida.

Por el contrario, si no hay riesgo especial para enfermar, el corte se debe poner en un punto (15 mm) que implique el mínimo número posible de falsos diagnósticos positivos, o sea, se buscaría la máxima especificidad en perjuicio de la sensibilidad que aquí no es tan importante, porque el riesgo de padecer TB es bajo y no estaría indicado administrar un TIT. En realidad, en este grupo no estaría indicada la realización de la PT.

El valor predictivo positivo (VPP) de la PT, que sería la probabilidad de que un individuo que la presente positiva esté realmente infectado por *M. tuberculosis*, es lo auténticamente importante en la interpretación del resultado de prueba. El VPP guarda una relación directa con la prevalencia de la IT.

La reciente introducción de los IGRA puede resolver algunos problemas, especialmente en pacientes con antecedentes de vacunación con BCG, en los que los IGRA demuestran mayor concordancia que la PT con el riesgo de exposición a *M. tuberculosis*. No obstante, la evidencia de riesgo de enfermedad en los casos discordantes (PT+, IGRA-) es muy baja en el momento actual, por lo que la valoración del diagnóstico de IT e indicación de tratamiento debe ser individualizada.

Por otra parte, los IGRA, especialmente la versión comercializada T-SPOT.TB, tienen mayor sensibilidad que la PT en la detección de IT en pacientes inmunodeprimidos y niños de corta edad (ver propuesta de algoritmo- Anexo IV: Nuevas técnicas para el diagnóstico de la infección tuberculosa-).

# DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

## 1. Determinación del riesgo

La PT como método más empleado en el diagnóstico de la IT es un componente estratégico para el control de la TB. Se debe utilizar para diagnosticar infección en las personas con riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad y que se pueden beneficiar de un tratamiento preventivo, que debe ser acompañado de un plan de seguimiento hasta su finalización.

No se recomienda hacer la prueba a las personas de bajo riesgo de TB, porque en estos grupos la PT tiene un bajo VPP, existen dificultades en la interpretación, es dudoso el beneficio del tratamiento y se desvían recursos y tiempo para dedicarle a actividades de control de alta prioridad: diagnóstico, tratamiento y curación de los enfermos.

Entre las personas con elevado riesgo de desarrollar la enfermedad se incluyen las infectadas recientemente con el *M. tuberculosis* y las que teniendo la IT presentan condiciones clínicas que se asocian a un mayor riesgo de progresión a TB activa. En estos casos, estas personas infectadas deben ser consideradas para el TIT, independientemente de la edad, una vez descartada la enfermedad tuberculosa y las contraindicaciones de la terapia.

Otros nuevos métodos de diagnóstico de la IT (IGRA) están siendo estudiados en los últimos años tras el aislamiento de antígenos que se expresan de forma más específica en *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7-7). El T-SPOT.TB y el QuantiFERON-TB Gold In-Tube son las técnicas que ya podemos encontrar en el mercado. Normativas internacionales y nacionales<sup>1</sup> recogen el uso de los IGRA como alternativa a PT o bien combinando ambas técnicas, aportando diferentes estrategias de actuación. No obstante, aún se precisan nuevas investigaciones y estudios hasta su evaluación definitiva. Por tanto, consideramos que la PT sigue siendo hasta el momento la herramienta principal para el diagnóstico de la IT.

Para la determinación del riesgo se puede emplear el siguiente cuestionario:

1 CDC. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold. Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis infection: Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 54/ No RR-15; 2005  
Canadian Tuberculosis Committee. Updated Recommendations on Interferon Gamma release assays for latent Tuberculosis Infection. Can Commun Dis Rep 2008; 34(ACS-6):1-13.  
NICE guideline: Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006  
Ruiz Manzano J, et al. SEPAR : Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008.

Nome del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Evaluación del riesgo de tuberculosis**

Las personas con cualquiera de los siguientes factores son candidatas para la realización de la PT, a no ser que tengan documentada una prueba anterior positiva.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Contactos de personas con TB transmisible por vía aérea, sobre todo en casos de enfermedad bacilífera.		
VIH (+)		
Personas inmunodeprimidas: trasplantados, pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores (dosis equivalentes a $\geq 15$ mg/día de prednisona durante un mes o más), terapias con anti-TNF, etc .		
Cambios fibróticos en la radiología de tórax, compatibles con TB residual. <sup>i</sup>		
Personas procedentes de zonas de alta prevalencia de TB (dentro de los 5 últimos años). <sup>ii</sup>		
Usuarios de drogas en precarias condiciones económicas, sociales y/o sanitarias. <sup>iii</sup>		
Residentes o empleados de los siguientes sitios donde se congregan situaciones de alto riesgo: instituciones sanitarias con exposición a TB <sup>iii</sup> , personal de laboratorios de microbiología <sup>iii</sup> , prisiones, albergues/refugios de vagabundos, residencias de ancianos, guarderías, cooperantes o militares en zonas de alta prevalencia de TB.		
Pacientes con condiciones clínicas <sup>iv</sup> como: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, enfermedades hematológicas -leucemias y linfomas-, otros tumores malignos -carcinoma de cabeza o cuello y pulmón-, pérdida de peso mayor del 10% del peso ideal, gastrectomía, <i>bypass yeyuno-ileal</i> , enfermedad celíaca.		
Niño o adolescente expuesto a adultos en categoría de riesgo elevado no estudiados.		

- i Previo a la instauración del TIT debe realizarse una radiografía de tórax a todas las personas candidatas al mismo para excluir una TB pulmonar activa. El examen de esputo no está indicado en la mayor parte de estas personas, no obstante en las personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada en el pasado y sin radiologías previas para proceder a su comparación, deberían obtenerse tres muestras de esputo consecutivas, obtenidas en días diferentes, para la realización de la baciloscopia y del cultivo. La mayor parte de las personas con radiografías que sólo muestran nódulos pulmonares calcificados no requieren el examen bacteriológico.
- ii La vacunación con BCG no es una contraindicación para la PT; la interpretación del resultado de la PT debe hacerse sin tener en cuenta la historia previa de BCG.
- iii Los usuarios de drogas y los profesionales sanitarios con exposición a TB deben entrar a formar parte de un programa de cribado.
- iv La decisión de hacer la prueba debe evaluarse individualmente.

Adaptado de lo desarrollado por el Programa de prevención y control de la TB del Departamento de Salud de Minnesota (MDH) <http://www.health.state.mn.us/tb>. Diciembre 2003.

## 2. Interpretación de la prueba de la tuberculina (puntos de corte)<sup>2</sup>

Este es quizás el aspecto más complejo de la PT. Los puntos de corte en la interpretación de la PT son valores arbitrarios empleados con la intención de maximizar la sensibilidad y la especificidad de una prueba extensamente usada, pero imperfecta. Por tanto, basándose en estos parámetros y en la prevalencia de la TB en diferentes grupos, se recomiendan los siguientes tres puntos de corte:

- ◆ **≥ 5 mm:** en personas con alto riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa:
  - ◆ Contactos de personas con TB transmisible por vía aérea, sobre todo en casos de enfermedad bacilífera.
  - ◆ VIH (+).
  - ◆ Personas inmunodeprimidas: trasplantados, pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores (dosis equivalentes a  $\geq 15$  mg/día de prednisona durante un mes o más), terapias con anti-TNF, etc.
  - ◆ Cambios fibróticos en la radiología de tórax, compatibles con TB residual.
  - ◆ Edad pediátrica.
  - ◆ No vacunados.
- ◆ **≥ 10 mm:** en personas con condiciones que incrementan el riesgo de TB activa:
  - ◆ Personas procedentes de zonas de alta prevalencia de TB (dentro de los 5 últimos años).
  - ◆ Usuarios de drogas que tengan precarias condiciones económicas, sociales y/o sanitarias.
  - ◆ Residentes o empleados de los siguientes sitios donde se congregan situaciones de alto riesgo: instituciones sanitarias con exposición a TB, personal de laboratorios de microbiología, prisiones, albergues/refugios de vagabundos, residencias de ancianos, guarderías, cooperantes o militares en zonas de alta endemia tuberculosa.

<sup>2</sup> El antecedente de vacunación con BCG no se tendrá en cuenta en la interpretación de la PT, cuando la persona testada tenga un riesgo aumentado de tener una infección reciente o tenga alguna condición médica y/o social que aumente el riesgo de enfermar.

Los puntos de corte mencionados no se tendrán en cuenta en el estudio de la enfermedad tuberculosa, pues el diagnóstico se debe basar fundamentalmente en la clínica, radiología y pruebas microbiológicas.



- ◇ Pacientes con condiciones clínicas como: silicosis, diabetes mellitus insulino-dependiente, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, enfermedades hematológicas -leucemias y linfomas-, otros tumores malignos -carcinoma de cabeza o cuello y pulmón-, pérdida de peso mayor del 10% del peso ideal, gastrectomía, *bypass yeyuno-ileal*, enfermedad celíaca.
- ◇ **≥ 15 mm**: para alguien sin los factores de riesgo para TB y miembro de un grupo de baja incidencia. Como en los sujetos infectados que no tienen un riesgo incrementado de padecer TB, no se va a indicar un tratamiento preventivo, deberían hacerse esfuerzos para eliminar la realización de esta prueba en estos grupos.

En aquellas personas pertenecientes al grupo de alto riesgo (punto de corte  $\geq 5$  mm), una PT+ debe ser considerada diagnóstica de IT incluso si teniendo disponible una prueba IGRA, esta es negativa. En pacientes sin tanto riesgo (punto de corte  $\geq 10$  y 15 mm) el IGRA sólo sería válido para discriminar los positivos por BCG. Ayuda a distinguir un falso positivo por BCG de una IT verdadera.

Si a pesar de no estar indicada se realiza la prueba en el grupo de edad pediátrica sin factores de riesgo, en este caso toda induración  $\geq 5$  mm se considerará como positiva, dado que se asumen como infecciones recientes con un elevado riesgo de progresión a enfermedad, siendo tributarios de recibir un TIT, una vez descartada la enfermedad activa.

Respecto de los puntos de corte es importante destacar que el riesgo no es el mismo para todos los grupos y por eso se clasificaron de acuerdo con la intensidad de la respuesta a la prueba cutánea con tuberculina. Por lo tanto:

1. Toda induración con un diámetro transversal al eje mayor del antebrazo mayor o igual a 5 mm es significativa.
2. La presencia de vesiculación o necrosis son también criterios de infección, independientemente de su tamaño (en este caso no sería necesario confirmar con IGRA, en el caso de disponer de este test).
3. El punto de corte de 10 mm se establece buscando la máxima especificidad en perjuicio de una sensibilidad que en este grupo no es tan importante, porque el riesgo de padecer TB es tal que la indicación de un tratamiento preventivo debe evaluarse individualmente. Con este punto de corte se intenta seleccionar a las personas que obtendrían un mayor beneficio del TIT.

# TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

La efectividad operacional del TIT depende de tres importantes factores que condicionan enormemente los resultados de esta medida:

1. El grupo de riesgo seleccionado para administrar este tratamiento preventivo.
2. La eficacia de la pauta empleada.
3. La adherencia a la pauta terapéutica.

En la actualidad sigue siendo la isoniacida el fármaco de elección con una pauta de 6 – 9 meses. Fueron estudiadas también **pautas más cortas** que utilizan dos fármacos asociados y que demostraron una efectividad similar a la pauta con isoniacida.

El tratamiento de la infección es una importante estrategia para trabajar sobre el reservorio endógeno de la enfermedad, disminuyendo la probabilidad de que un individuo con IT progrese a enfermedad.

La indicación del tratamiento de la infección debe ser siempre individualizada y se debe realizar en cada caso concreto una detenida evaluación entre los beneficios y los riesgos de aplicar este tratamiento a una persona sin enfermedad<sup>3</sup>.

Bajo este análisis hay cuatro colectivos en los cuales la indicación no debe ser discutida:

1. VIH (+).
2. Infectados recientes.
3. Portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada en el pasado<sup>4</sup>.
4. Pacientes que reciben terapias con anti-TNF.

<sup>3</sup> Previo a la instauración del TIT se debe realizar una radiografía de tórax a todas las personas candidatas al tratamiento para excluir una TB pulmonar activa. El examen de esputo no está indicado en la mayor parte de estas personas, no obstante en las personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada en el pasado y sin radiologías previas para proceder a su comparación, deberían obtenerse tres muestras de esputo consecutivas, obtenidas en días diferentes, para la realización de la baciloscopia y del cultivo. La mayor parte de las personas con radiografías que sólo muestran nódulos pulmonares calcificados no requieren el examen bacteriológico.

<sup>4</sup> Lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada en el pasado: lesiones fibróticas (no es aplicable a granulomas o lesiones pleurales antiguas).

En el resto de los grupos descritos se valorará individualmente esta indicación ya que los diferentes estudios existentes no demuestran taxativamente la efectividad de tratar la IT en estos colectivos:

- ◆ Silicosis.
- ◆ Pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores (dosis equivalentes a  $\geq 15$  mg/día de prednisona durante un mes o más).
- ◆ Diabetes mellitus insulino-dependiente.
- ◆ Usuarios de drogas que tengan precarias condiciones económicas, sociales y/o sanitarias.
- ◆ Desnutrición (bajo peso corporal  $<10\%$  del peso ideal).
- ◆ Insuficiencia renal crónica (hemodiálisis).
- ◆ Gastrectomía, *by-pass yeyuno-ileal*.
- ◆ Enfermedad celíaca.
- ◆ Enfermedad hematológica.
- ◆ Carcinoma de cabeza y cuello.
- ◆ Grupos con altas tasas de transmisión de TB: personas sin hogar/ indigentes, etc.
- ◆ Personas que trabajan o viven en determinadas instituciones.
- ◆ Personas procedentes de áreas con alta prevalencia de TB.
- ◆ Trabajadores de instituciones sanitarias.

El tratamiento no está recomendado en los individuos de bajo riesgo de estar infectados y/o de progresar a enfermedad. Aún así, cuando se considera el TIT en estas personas, la decisión debería estar basada en factores como la probabilidad de toxicidad, el correcto cumplimiento de la pauta y la probabilidad de transmisión de la TB a contactos vulnerables (por ejemplo: personas en edad pediátrica y VIH) si no se dio el tratamiento y el paciente desarrolla TB activa.

En estos casos al tomar la decisión se deben tener en cuenta también las preferencias del paciente y sus valores. Cuando el riesgo evaluado de toxicidad excede las ventajas esperadas de la terapia, el tratamiento generalmente no es apropiado.

### **Pautas recomendadas:**

1. De elección: isoniacida diaria durante 6 meses (300 mg/día en adultos y 5-10 mg/kg de peso corporal en niños, con un máximo de 300 mg/día).
2. Pautas alternativas:
  - ◇ Isoniacida diaria durante 9 meses (a igual dosis).
  - ◇ Rifampicina y isoniacida diarias durante 3 meses. Pauta alternativa.<sup>5</sup>
  - ◇ Rifampicina diaria durante 4 meses en adultos y 6 meses en niños (600 mg/día en adultos y 10 mg/kg de peso corporal en niños, con un máximo de 600 mg/día). Pauta alternativa en caso de resistencia o intolerancia a la isoniacida.

Está desaconsejada la pauta corta de dos meses con rifampicina y pirazinamida, como tratamiento de IT, tras comprobar un elevado riesgo de hepatotoxicidad.

La eficacia de la isoniacida está directamente relacionada con la adherencia del paciente al tratamiento, la duración de éste y la sensibilidad de la micobacteria a este fármaco.

Para garantizar el cumplimiento del TIT está indicado valorar la instauración de un tratamiento directamente observado (TDO), por lo menos en las siguientes circunstancias:

1. Pautas intermitentes (imperativo instaurar un TDO).
2. Pautas cortas.
3. Fallos en la toma de la medicación.
4. Sospechas de incumplimiento.

---

<sup>5</sup> La pauta corta con rifampicina e isoniacida presenta una eficacia similar a la pauta con isoniacida en monoterapia y favorece una mayor adherencia. La tolerancia de las dos pautas es similar.



# MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

**Antes de comenzar el tratamiento** se debe preguntar sobre tratamientos anti-tuberculosos previos, contraceptivos orales (en caso de emplear rifampicina) y otras medicaciones, historia de enfermedad hepática (hepatitis B o C, hepatitis alcohólica o cirrosis), alcoholismo y alergias.

Asimismo, es recomendable disponer de un estudio inicial del perfil hepático (transaminasas -GOT y GPT- y bilirrubina), sobre todo en los pacientes con infección por el VIH, gestantes, postparto inmediato (hasta 3 meses) y pacientes con hepatopatía, hábito alcohólico y usuarios de drogas, puesto que no se debe pautar en pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática avanzada.

**El seguimiento** se hará básicamente para descartar hepatotoxicidad y otros efectos adversos y también para reforzar la adhesión al tratamiento mediante educación sanitaria. Se aconseja realizar una nueva determinación de la función hepática en las primeras 3 – 6 semanas del tratamiento y en los grupos antes mencionados y en aquellos en que la analítica estuviese alterada se recomienda repetir estas determinaciones mensualmente, sobre todo en los primeros meses de tratamiento, que es cuando hay mayor probabilidad de hepatotoxicidad.

Además, los pacientes a tratamiento con isoniacida o rifampicina deben tener un seguimiento clínico mensual para valorar el cumplimiento (la adhesión al tratamiento disminuye con el tiempo, mientras que la eficacia del régimen aumenta con la duración de la terapia) y los posibles **efectos secundarios**, siendo muy importante informar al paciente del riesgo y de la necesidad de que consulte rápidamente ante la presencia de síntomas de toxicidad: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, orina oscura, ictericia, ictericia escleral, *rash*, fatiga, fiebre o parestesias. Se recomienda detener el tratamiento en pacientes asintomáticos si las transaminasas superan en cinco veces los valores normales y en pacientes con sintomatología compatible con toxicidad por la isoniacida si las transaminasas superan en tres veces los valores normales.

Los principales **efectos secundarios de la isoniacida** son la hepatotoxicidad y las neuropatías periféricas. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta con la edad y con la ingesta alcohólica. La administración de piridoxina (vitamina B6, a dosis de 10 a 25 mg/día -50 mg/día en las embarazadas-) disminuye el riesgo de toxicidad neurológica.

**La reacción adversa más común a la rifampicina** son los trastornos gastrointestinales. Otras reacciones incluyen erupciones de la piel, eritemas, fiebre, hepatitis y, raras veces, trombocitopenia.

**Tabla de efectos adversos a fármacos utilizados en el TIT**

Fármacos	Efectos adversos
Isoniacida	Elevación de las transaminasas. Hepatitis. Neuropatía periférica. Reacciones cutáneas. Trastornos gastrointestinales. Interacciones medicamentosas: fenitoína, disulfiram, carbamacepina, warfarina, diacepam.
Rifampicina	Trastornos gastrointestinales. Reacciones cutáneas. Hepatitis (colostasis). Trombocitopenia. Fiebre. Cuadros pseudogripales. Anemia hemolítica. Insuficiencia renal. Coloración anaranjada de fluidos corporales (orina, heces, lágrimas) Interacciones medicamentosas: anticonceptivos orales, corticoides, metadona, fármacos antiretrovirales, hipoglucemiantes orales, propanolol, digital, benzodiazepinas, barbitúricos, anticonvulsivantes, etc.

**Manejo en la interrupción del tratamiento:** si tras una interrupción del tratamiento (voluntaria o por indicación médica) el número de dosis omitidas fue  $\leq 50\%$ , dentro del período estipulado, se deben añadir las dosis restantes para completarlo. De ser mayor que el 50% de las dosis, la terapia debe comenzarse de nuevo.



## Consideraciones especiales:

### 1. *Tratamiento de personas VIH positivas*

Se recomienda el tratamiento con isoniacida durante 9 meses. En caso de pautar rifampicina deberá emplearse con precaución en personas que están siendo tratadas con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, por la interacción farmacológica que presentan.

### 2. *Personas con lesiones fibróticas*

Los pacientes con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua, no tratada y sin evidencia de enfermedad, deben recibir un tratamiento con isoniacida durante 9 meses.

Los pacientes que tienen una reacción positiva a la PT y hallazgos radiográficos sugestivos de TB tratada y curada o de TB primaria (nódulos pulmonares solitarios calcificados, nódulos linfáticos hiliares calcificados y casquete apical pleural) no tienen un riesgo considerablemente aumentado de progresión a enfermedad y la necesidad de tratamiento de la infección tuberculosa debería ser determinado por otros factores de riesgo y el tamaño de la reacción tuberculínica.

### 3. *Embarazo / postparto y lactancia*

En la mujer embarazada con riesgo aumentado de desarrollar TB si estuviera infectada, no se debe demorar el estudio de la infección tuberculosa ni el estudio diagnóstico de TB en caso de que presente una PT positiva o síntomas compatibles.

Especialmente están indicados los estudios precoces en mujeres embarazadas que son VIH (+) o que tienen factores de riesgo conductuales para el VIH y rechazan hacer la prueba del VIH, y que fueron contacto de pacientes bacilíferos.

Se recomienda el tratamiento con isoniacida diaria durante 6 meses. Es aconsejable asociar piridoxina a toda embarazada que tome isoniacida.

El inicio del TIT no se debería retrasar en las mujeres embarazadas, ya que no fueron documentados efectos dañinos de la isoniacida sobre el feto. Es peor el riesgo de desarrollar tuberculosis para la embarazada y para el feto que el propio riesgo de tomar el tratamiento.

Es especialmente importante el control del tratamiento en el postparto, ya que existe un mayor riesgo de toxicidad hepática en este período.



La lactancia no debe ser desaconsejada en las mujeres a tratamiento con la isoniacida, ya que aunque el fármaco se elimina por la leche materna lo hace a concentraciones tan bajas que no perjudican al lactante. Se recomienda dar suplementos de piridoxina a estos niños.

Se valorará individualmente la indicación de interrumpir el tratamiento en aquella mujer que tomando TIT queda embarazada exepctuando que esté incluida en el grupo de riesgo de infección alto: entre ellas las mujeres VIH (+) y las que tengan documentada una conversión tuberculínica en los dos años previos.

#### 4. *Edad pediátrica*

Se recomienda el tratamiento con isoniacida a los niños por lo menos durante 6 meses, y preferiblemente 9 meses. (Dosis: 5-10 mg/kg/día en niños, con un máximo de 300 mg/día). Es preferible la administración rutinaria de un preparado que asocie piridoxina.

Como pautas alternativas tenemos:

- ◇ Rifampicina e isoniacida diarias durante 3 meses.
- ◇ Rifampicina diaria durante 6 meses (10 mg/kg/día en niños, con un máximo de 600 mg/día). Pauta alternativa en el caso de resistencia o intolerancia a la isoniacida.

En los niños (asintomáticos) menores de 6 meses expuestos a un caso de TB transmisible por vía respiratoria, por el bajo valor de la PT y las dificultades diagnósticas en esta edad, está indicado realizarles un estudio radiológico convencional del tórax. Posiblemente, en algunos casos, el IGRA (en especial el T-SPOT) pueda mejorar la sensibilidad de la PT en el diagnóstico de IT. En el caso de diagnóstico de IT se pautará isoniacida con un suplemento de piridoxina, que deberán tomar hasta que después de cumplir los seis meses de edad se haga una nueva valoración completa, incluyendo la PT.

#### 5. *Contactos de pacientes con tuberculosis*

- ◇ Contactos de pacientes con TB sensible a los fármacos antituberculosos: deben ser tratados con la pauta habitual, independientemente de su edad.
- ◇ Contactos de pacientes con TB resistente a la isoniacida o con intolerancia a ella: se empleará rifampicina diaria (10 mg/kg/día, máximo 600 mg) durante 4 meses (6 meses en niños).

**Contactos de pacientes con TB multirresistente:** en los contactos de pacientes con TB multirresistente no hay ninguna pauta específicamente recomendada y de efectividad demostrada.

Una alternativa es la vigilancia clínica estricta, no administrando tratamiento farmacológico y realizando controles radiológicos cada 3 o 6 meses por lo menos durante 2 años.

Otra posibilidad es la administración de pautas en inmunocomprometidos de etambutol más pirazinamida o bien pirazinamida o etambutol más una quinolona) durante 9-12 meses, pero aún no existen datos que hasta el momento lo avalen.

En todos los casos, siempre se deben derivar a una unidad especializada.

6. *Insuficiencia renal o enfermedad renal en fase terminal:*

La isoniacida puede ser administrada diariamente (5 mg/kg, máximo 300 mg) o tres veces a la semana después de la diálisis (15 mg/kg, máximo 900 mg).

### **Contraindicaciones**

Son contraindicaciones del tratamiento de la IT los siguientes:

1. Enfermedad tuberculosa activa de cualquier localización.
2. Antecedentes de TB o de IT tratados correctamente. Podría valorarse individualmente la repetición del TIT en el caso de fuerte sospecha de tratarse de una reinfección reciente.
3. Imposibilidad de cumplimiento y/o control del tratamiento.
4. Antecedentes de yatrogenia con los fármacos empleados.
5. Enfermedad hepática grave.



# CONCLUSIONES

Como conclusión podemos decir que las indicaciones de la PT (acompañada o no de los IGRA) son las mismas que las del TIT, la diferencia es que éste requiere una evaluación beneficio-riesgo más rigurosa.

Se deben seguir los siguientes pasos de manera apropiada:

- ◆ Evaluar la persona de modo individual, viendo sus factores de riesgo para infección o enfermedad tuberculosa, usando un cuestionario de factores de riesgo.
- ◆ Si está presente cualquier factor de riesgo, se debe hacer la PT.
- ◆ Determinar la induración de la reacción, midiendo el diámetro transversal y registrarlo en milímetros y decidir si los milímetros de induración representan un positivo basado en los criterios de los 3 puntos de corte.
- ◆ Si se va a indicar un TIT, realizar siempre una completa evaluación para descartar enfermedad tuberculosa (historia completa, examen físico, radiografía de tórax y además estudios microbiológicos en aquellos casos que sea preciso).



## Anexo I: La prueba de la tuberculina

La PT es una considerable ayuda en el diagnóstico de la TB. Una reacción positiva indica sensibilidad a la tuberculina, que puede ser el resultado de una infección previa con micobacterias atípicas o de la reacción vacunal por la BCG, hipersensibilidad indistinguible de la originada por una verdadera IT.

En un estudio descriptivo transversal realizado a nivel nacional sobre los conocimientos de los profesionales de enfermería de atención primaria con relación a la PT observan que sólo el 62% de los encuestados tenían conocimientos correctos sobre la forma de administración, el 52% sobre la lectura, el 44% sobre la conservación y tan sólo un 30% sobre la interpretación.

Semejantes resultados se obtuvieron entre el personal de enfermería cualificado de distintos servicios de un hospital universitario (46%, 11% y 7% de conocimientos correctos en técnica de administración, lectura e interpretación, respectivamente).

Estos estudios confirman el inaceptable conocimiento sobre la práctica de la PT existente en los profesionales no adiestrados.

### 1. Definición

La prueba cutánea de la tuberculina es la principal técnica para detectar la IT en personas asintomáticas.

Para su realización se emplea el derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) que es un antígeno al cual los infectados por el *M. tuberculosis* frecuentemente presentan sensibilidad.

Los objetivos de la prueba son detectar infectados o contactos con el bacilo tuberculoso, así como determinar la incidencia y prevalencia de la IT.

## 2. Composición

La tuberculina PPD es el derivado proteico purificado del lote RT-23, obtenido por el Instituto Serológico de Copenhague, a partir de los cultivos filtrados por *M. tuberculosis*.

Excipientes: polisorbato 80 al 0,005%, chinosol al 0,01%, cloruro sódico, fosfatos monopotásico y disódico y agua para inyección.

## 3. Realización

La prueba normalizada por la OMS en 1964 y admitida para su uso general es la intradermorreacción de Mantoux, pues otros tipos de procedimientos son menos fiables que esta técnica. Aunque en la práctica el término mantoux se utiliza indistintamente con el de PT o PPD, en sentido estricto mantoux es una técnica de administración.

Para la realización de la PT por la técnica de mantoux se deben seguir las siguientes recomendaciones:

1. Introducir 0,1 ml del PPD, que contiene 2 unidades internacionales (UI) de PPD RT-23 estabilizado con Tween 80, justo por debajo de la capa más superficial de la piel (intradérmica, no subcutánea), preferentemente en la superficie ventral del antebrazo y donde no existan vasos sanguíneos, estirando debidamente la piel para introducir la aguja con el bisel hacia arriba, según el eje longitudinal del antebrazo.

La inyección causará una discreta elevación de la piel con un habón de 6 a 10 mm de diámetro, que desaparecerá en pocos minutos.

Utilizar jeringas y agujas sin unión, de un sólo uso y graduadas en décimas, y seguir todos los procedimientos de control de infección incluyendo el uso de guantes y la utilización de contenedores adecuados para eliminar las jeringas.

En caso de que la inyección, por accidente, se aplicase subcutáneamente, o de que una parte significativa de la dosis saliera del sitio de la inyección, se repetirá la prueba en otro lugar a una distancia mínima de 5 cm.

2. Después de la administración instruir al paciente para que no se refriegue, rasque o se ponga una tira o esparadrapo sobre la zona de la prueba. El paciente puede lavarse y secarse la zona si es necesario.

Un sanitario sin adiestramiento/experiencia realiza mal la técnica hasta en un 75% de las ocasiones.

## 4. Lectura

La autolectura está fuertemente desaconsejada y la prueba debe ser leída siempre por un profesional de la salud adiestrado.

Sólo se mide la induración, no el eritema, con una regla milimetrada, flexible y transparente. La técnica más fácil y exacta de medir la induración es la de Sokal: con un bolígrafo se traza una línea desde la piel sana que rodea la induración hasta el centro de ésta; cuando la punta del bolígrafo llega al borde de ésta se aprecia resistencia, levantando entonces el bolígrafo. La misma maniobra se realiza en el lado opuesto, obteniéndose así los límites de la induración, midiendo posteriormente el diámetro transversal de la misma con la regla milimetrada.

La lectura se realizará preferentemente a las 72 horas de la inyección, aunque también son significativas las induraciones constatadas entre las 48-96 horas (en el 21% de los individuos positivos a las 48-72 horas ya no se detecta induración después de una semana).

Si en un paciente no se realiza la lectura de la prueba entre las 48-72 horas y acude en la 1ª semana después de administrarla, se debe examinar la zona donde se puso y medir la induración. Si la induración es suficientemente grande como para considerarla positiva, se registrará el resultado. En este caso no es necesario hacer una nueva PT. Pero si no se observa reacción o es demasiado pequeña para clasificarla se repite la prueba (en la misma semana).

Se considera una reacción significativa cuando a las 72 horas de realizada la prueba se observa una induración con un diámetro transversal al eje mayor del antebrazo de 5 mm o superior. La presencia de vesiculación o necrosis son también criterios de infección, independientemente de su tamaño.

El resultado se debe expresar en milímetros y no como “positivo”, “negativo” o “dudoso”. La ausencia de induración se expresará como “0 mm”.

## 5. Interpretación

No distingue entre infección y enfermedad.

Los milímetros de induración hay que considerarlos como una medida de la probabilidad de tener IT, más que como un dato absoluto de todo o nada (positivo-negativo).



La elección de cuantos milímetros de induración se consideran significativos de IT se hace en cada lugar en función de la prevalencia de TB, a quien y para qué se realiza la prueba, y la posibilidad de reacciones cruzadas (micobacterias no tuberculosas). La PT es un buen arma diagnóstica, pero tiene sus defectos. Existen tanto falsos positivos como falsos negativos.

Por tanto, cuando se interpreta la PT, no hay que pensar simplemente en una dimensión, la del tamaño, sino en tres dimensiones, que son las siguientes:

1. Tamaño de la reacción.
2. Valor predictivo de la prueba basado en las posibles causas de reacciones falsas negativas y falsas positivas.
3. Riesgo de desarrollo de TB activa.

La sensibilidad de la prueba es el porcentaje de gente infectada que tiene una prueba positiva. Los resultados falsos negativos disminuyen la sensibilidad, siendo sus principales causas las que siguen:

1. Defectos en la conservación de la tuberculina, en la técnica de administración o en la lectura.
2. IT reciente o TB muy aguda o grave.
3. Infección por el VIH.
4. Otras infecciones (víricas, bacterianas o fúngicas).
5. Vacunación con virus vivos (triple vírica, varicela, etc.).
6. Corticoides y drogas inmunodepresoras.
7. Sarcoidosis.
8. Enfermedades linfoproliferativas.
9. Otras enfermedades anergizantes.
10. Edades extremas: niños < 6 meses y ancianos.
11. Desnutrición proteica.
12. *Estrés* (cirugía mayor, quemados, etc.).

La especificidad de la prueba es el porcentaje de gente no infectada que tiene una prueba negativa. Los resultados falsos positivos disminuyen la especificidad, siendo sus principales causas las que siguen:

1. Errores en la administración y/o en la lectura.
2. Vacunación con BCG.

3. Infección con micobacterias atípicas.
4. Hematoma local.
5. Infección piógena local.
6. Transfusión sanguínea (linfocitos o factor de transferencia de donante sensibilizado).
7. Sensibilidad a los componentes del PPD (suele producirse una reacción mucho más precoz que la reacción de hipersensibilidad retardada).

## 6. Contraindicaciones

No se debe realizar una PT en:

1. Personas con una reacción positiva previa, documentada y leída por un trabajador de salud experimentado (en el lugar de la inyección podría producirse una fuerte reacción con vesiculación, ulceración o necrosis).
2. Pacientes con una reacción de vesiculación o necrosis en el pasado.
3. Pacientes con TB activa documentada o con una clara historia de tratamiento de IT o de enfermedad en el pasado.
4. Pacientes sin piel íntegra debido a extensas quemaduras o eccema.
5. Pacientes con una infección vírica grave o vacunación con virus vivos (triple vírica, varicela) en el último mes.

NOTA: Se puede realizar la prueba aún bajo las siguientes circunstancias:

- ◆ Pacientes con un catarro común.
- ◆ Pacientes vacunados recientemente con vacunas de virus no vivos.
- ◆ Pacientes embarazadas.
- ◆ Pacientes que recibieron BCG en el pasado.
- ◆ Pacientes con historia de PT positiva pero no documentada.

## 7. Efectos adversos

Los efectos adversos que pueden acontecer son siempre locales e incluyen: dolor, prurito, vesiculación y ocasionalmente linfagitis y necrosis, en personas muy sensibles.

## 8. Conservación

Se debe mantener a 4-8° C, no exponiéndola a la luz directa.

Aunque se aconseja no conservar frascos semivaciados más allá de las 24 horas de la primera extracción (por el riesgo de contaminación microbiana y por la pérdida de actividad debida al fenómeno de absorción), un reciente estudio realizado por la unidad de tuberculosis de Vigo muestra que no pierde potencia aunque se mantengan abiertos los viales durante una semana, e incluso hasta un mes, siempre y cuando se hayan tenido las precauciones necesarias, debiendo desecharse en caso de observación de cambios en su coloración.

## 9. Presentación

El envase contiene 1,5 ml, cantidad suficiente para aplicar correctamente 10-15 dosis de 0,1 ml, siempre que se empleen jeringas sin espacio muerto.

## 10. Consideraciones especiales

1. La falta de respuesta inicial a la PT debe interpretarse con cautela, pues la ausencia de induración puede deberse a:

- ◇ No infección
- ◇ Infección pero no respuesta, debido a:

- ◇ Desaparición de la capacidad de respuesta inmunológica.

La tuberculina inyectada actúa como empuje o estímulo (*booster*) de la sensibilidad preexistente natural provocada por una infección antigua o inducida por la BCG (se debilita antes que cuando su origen es natural). Gracias a este efecto, la inyección de otra tuberculina una semana después pone de manifiesto la reacción y podría interpretarse erradamente como una conversión tuberculínica.

Es importante tener presente este efecto en la interpretación de la PT en todas las personas incluidas en un programa de cribado y en personas mayores de 55 años y/o vacunadas con BCG no incluidas en un estudio de contactos.

<b>Efecto <i>booster</i>:</b>				
• cribados				
• >55 años y/o vacunados con BCG no incluidos en un estudio de contactos				
1º PT	2º PT (7 días)		Siguiente PT	
Induración	Induración	Interpretación	Induración	Interpretación
< 5 mm	< 5 mm	No infectado	≥ 5 mm	Conversión tuberculínica
< 5 mm	≥ 5 mm	Efecto <i>booster</i>		
< 5 mm	---	---	≥ 5 mm	¿Conversión? ¿Efecto <i>booster</i> ?

- ◇ Período ventana: no ha dado tiempo a desarrollar la respuesta inmunológica, porque el contacto con el caso fue muy próximo a la realización de la PT y se encuentra en este período. En este caso, se debe repetir la prueba a las 8-12 semanas después y valorarse el resultado de esta segunda prueba.

<b>Período ventana: estudio de contactos</b>		
1º PT	2º PT (2 meses)	
Induración	Induración	Interpretación
< 5 mm	< 5 mm	No infectado
	≥ 5 mm	Infección reciente

- ◇ Otras causas de falsos negativos: anergia, vacunas con virus vivos, niños/as de menos de seis meses de edad, defectos en la administración, lectura o conservación de la tuberculina.
- La PT no sensibiliza a los no infectados, por muchas veces que se repita, dado que la tuberculina no genera respuesta inmune sino que pone de manifiesto la inmunidad previa. Tendrá que practicarse la PT más de una vez cuando exista un riesgo continuado de IT (por ejemplo en los cribados de personal sanitario).
  - No se debe repetir la PT si existe el antecedente de que ésta ya se realizó y hubo una induración igual o superior a 5 mm de diámetro, ya que una segunda prueba puede dar lugar a un efecto *booster* y amplificar su resultado, llevando a conclusiones erróneas. La expresión “Una vez positivo siempre positivo” no es correcta pero sí lo es “Una vez positiva la prueba pierde su utilidad”.

## Anexo II: Grupos de riesgo y factores de riesgo para infección tuberculosa

### 1. Incidencia de tuberculosis en personas con una prueba de la tuberculina positiva con un factor de riesgo

Factor de riesgo	Casos de TB/1.000 personas-año
Infección TB reciente	
• Infección <1 año	12,9
• Infección 1-7 últimos años	1,6
Virus de la inmunodeficiencia humana (infección VIH)	35,0-162
Usuario de drogas inyectables	
• VIH (+)	76,0
• VIH (-) o desconocido	10,0
Silicosis	68
Hallazgos radiográficos compatibles con TB previa	2,0-13,6
Desviación del peso ideal	
• Bajo peso $\geq 15\%$	2,6
• Bajo peso del 10-14%	2,0
• Bajo peso del 5-9%	2,2
• Peso dentro del 5% del ideal	1,1
• Sobrepeso $\geq 5\%$	0,7

2. **Riesgo relativo\* de desarrollar tuberculosis en algunas condiciones clínicas**

Condición clínica	Riesgo relativo
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2,0-4,1
Insuficiencia renal crónica / hemodiálisis	10,0-25,3
Gastrectomía	2-5
<i>By-pass yeyuno-ileal</i>	27-63
Trasplante de órgano sólido	
• Renal	37
• Cardíaco	20-74
Carcinoma de cabeza o cuello	16
Tratamiento con anti-TNF	4-8
Contacto cultivo positivo TB*	5-10

\* En relación con la población de control; independientemente del resultado de la PT.

Fuentes:

*Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(No. RR-6).*

*NICE guideline: Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006*

# Anexo III: Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia de las distintas pautas recomendadas para el tratamiento de la infección tuberculosa

Los niveles de recomendación y de evidencia de las distintas pautas de TIT son los siguientes:

Directrices para el tratamiento de la infección tuberculosa en los adultos				
Fármaco	Duración	Intervalo de las dosis	Grado de evidencia*	
			VIH (-)	VIH (+)
Isoniacida	9 meses (270 dosis)	Diaria	A (II)	A (II)
		Dos veces a la semana. TDO	B (II)	B (II)
Isoniacida	6 meses (180 dosis)	Diaria	B (I)	C (I)
		Dúas veces a la semana. TDO	B (II)	C (I)
Rifampicina**	4 meses	Diaria	B (II)	B (III)
Isoniacida + rifampicina	3 meses	Diaria	B (I)	-
Rifampicina + pirazinamida	Pauta 2 meses: desaconsejada como tratamiento de la infección tuberculosa debido al alto riesgo de efectos adversos			

La dosificación dos veces a la semana o de dos meses de duración deberían ser bajo TDO.

\* Grado de evidencia:

A = tratamiento preferido

B = tratamiento alternativo aceptable

C = tratamiento alternativo cuando no se pueden dar los regimenes de grado A o B

D = tratamiento que no debería ser ofrecido

I = datos de ensayos clínicos aleatorios

II = datos de ensayos clínicos no aleatorios o de estudios realizados en otras poblaciones

III = opiniones de expertos

\*\* Para los pacientes expuestos a *M. tuberculosis* resistente a la isoniacida, debería emplearse rifampicina 4 meses

Fuentes:

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(No. RR-6).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection-United States, 2003. MMWR 2003/52(31);735-739.

NICE guideline: Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006

Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed: Public health Agency of Canada and Canadian Lung Association; 2007.

## Anexo IV: Nuevas técnicas para el diagnóstico de la infección tuberculosa

Para poder actuar sobre los bacilos latentes, primero tenemos que diagnosticar la situación de infectado. Esto lo hemos hecho hasta ahora con la reacción de tuberculina, o sea mediante el PPD.

Es sabido que la reacción de tuberculina tiene una serie de limitaciones: requiere dos visitas, de personal especializado, tanto para su administración como para su medición e interpretación; puede tener una importante variación en su lectura tanto inter-observador como intra-observador; la especificidad es baja en algunas circunstancias, especialmente en pacientes con antecedentes de vacunación BCG. Su repetición puede determinar un efecto *booster* (amplificador), o de refuerzo, de difícil interpretación. Tampoco es valorable en niños menores de 6 meses de edad por la inmadurez de su sistema inmunológico.

Es por esto que desde hace mucho tiempo se está buscando un método más sencillo, sensible y específico, que en un sólo acto médico, con un simple análisis de sangre, permita hacer el diagnóstico de IT. Por el contrario, la PT se trata de una prueba en que hay una experiencia de uso acumulada de más de 60 años y tiene acreditado su valor pronóstico de desarrollo de enfermedad tuberculosa.

En estos últimos años ha aparecido una nueva generación de técnicas para el diagnóstico de la IT, que bajo la denominación genérica de **IGRA (Interferon Gamma Release Assays)**, cuantifican la respuesta inmunitaria de los linfocitos T de sangre periférica de una persona ante la exposición *in vitro* a antígenos peptídicos específicos del *M. tuberculosis*. Estos antígenos (ESAT-6, CFP-10 y TB7·7) están codificados en una región del genoma de *M. tuberculosis* (región RD1) que está ausente en la vacuna de Calmette-Guérin y en la mayor parte de las micobacterias ambientales (excepto *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. zulgai*). Los linfocitos de los individuos infectados por *M. tuberculosis* secretan interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en respuesta a exposición a dichos antígenos, y mediante análisis se cuantifica la respuesta.

Existen actualmente dos métodos comercializados: QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (Cellestis, Carnegie, Australia) y T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). El test T-SPOT.TB B enumera el número de células T sensibilizadas que liberan IFN- $\gamma$  tras la estimulación con los antígenos específicos (ESAT-6 y CFP-10) mediante un ELISPOT. En cambio, QuantiFERON-TB Gold *In-Tube* detecta el IFN- $\gamma$  liberado por las células T sensibilizadas (ESAT-6, CFP-10 y TB7·7) mediante la técnica de ELISA.



Los IGRA presentan las siguientes ventajas técnicas respecto a la tuberculina:

- ◆ Se evita la subjetividad en la interpretación de los resultados.
- ◆ La determinación se puede repetir inmediatamente si es necesario, ya que no presenta el efecto *booster*.
- ◆ Menor número de pérdidas de seguimiento debido a que solamente necesita una visita para su determinación mientras que la PT necesita de dos visitas (administración y lectura) separadas 48-72 horas.
- ◆ Es de fácil estandarización y aplicación en el laboratorio.
- ◆ Permite la inclusión de controles internos en todas las series para detectar respuestas por micobacterias ambientales, vacunación antituberculosa o pacientes anérgicos.
- ◆ Al realizarse en el laboratorio y no en un lugar visible, como ocurre con la PT, no atenta contra la privacidad del paciente.

Las limitaciones serían:

- ◆ Mayor coste de reactivos y necesidad de recursos humanos y medios técnicos.
- ◆ Problemas técnicos para la obtención de la muestra de sangre en estudios de colectivos escolares y laborales *in situ*.
- ◆ Variabilidad metodológica derivada de la existencia de diferentes técnicas IGRA. Variabilidad inter o intralaboratorio de las técnicas, al carecer de estudios longitudinales específicamente diseñados para tal fin.
- ◆ Coste económico, que en el momento actual supondría un mayor gasto que el que representa la utilización de la tuberculina. Con todo, estudios preliminares demuestran que, en términos globales de coste-efectividad (coste de un tratamiento no necesario, coste de las horas laborales perdidas, etc.), el uso de estas nuevas técnicas supondría un menor coste para los sistemas de salud que la utilización de la tuberculina; esto sin tener en cuenta que el precio unitario de estas técnicas se reducirá paulatinamente a medida que aumente el consumo. No obstante, estos estudios todavía no existen en nuestro medio ni en lugares con condiciones epidemiológicas semejantes a las de Galicia, por lo que no se puede asegurar que las conclusiones de ellos sean aplicables a nuestro medio.

Comparando la sensibilidad y especificidad entre las dos técnicas para el diagnóstico de la IT, tenemos que la alta complejidad antigénica de la **tuberculina** compromete su especificidad, repercutiendo en la obtención de falsos positivos en pacientes vacunados con BCG o expuestos a micobacterias ambientales. Otra limitación es su baja sensibilidad en pacientes con inmunodeficiencias.

La especificidad de los **IGRA** con respecto a PT es superior al disminuir la tasa de falsos positivos en pacientes vacunados con BCG y expuestos a otras micobacterias ambientales (excepto a *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*).

En cuanto a la sensibilidad es muy variable y dependiendo de diferentes estudios se sitúa en una horquilla del 47 al 94%, siendo similar a la de la PT (33-90%).

En inmunodeprimidos y coinfectados VIH con un resultado PT negativo no sabemos si es negativa de verdad o un falso negativo. Los IGRA al contar con un control interno (mitógeno) positivo ayuda a discernir si un resultado no positivo es un verdadero negativo. En algún caso también estos tests dan resultados no evaluables (indeterminados) que pueden ser resultado de un error técnico o por la propia inmunodepresión si esta es severa. En todo caso los IGRA mejoran la sensibilidad respecto a PT en estos pacientes, especialmente el T-SPOT.TB.

Si valoramos el riesgo de enfermar, el resultado de los IGRA no permite ni confirmar ni descartar enfermedad activa, debido a que no permite discriminar la IT de la enfermedad. Esto limita su uso.

A pesar de sus resultados prometedores hay aspectos aún por resolver como son:

- ◆ Ausencia de evidencia suficiente de ser pruebas predictoras de desarrollar la enfermedad tuberculosa. No se conoce aún el riesgo de desarrollar TB en el futuro que tienen las personas con IGRA (+).
- ◆ Resultados discordantes, principalmente PT+ IGRA-.
- ◆ Resultados indeterminados o no evaluables.
- ◆ Significado de la conversión de un test IGRA positivo a negativo: ¿Período ventana?.
- ◆ Falta de estudios prospectivos en inmunodeprimidos y en niños de corta edad.

Según los datos expuestos, la utilidad de estos test estaría:

- ◆ En las ventajas técnicas con respecto a PT.
- ◆ Se evitan reacciones cruzadas con la vacuna BCG e infecciones por otras micobacterias, e interferencias por el efecto *booster*.

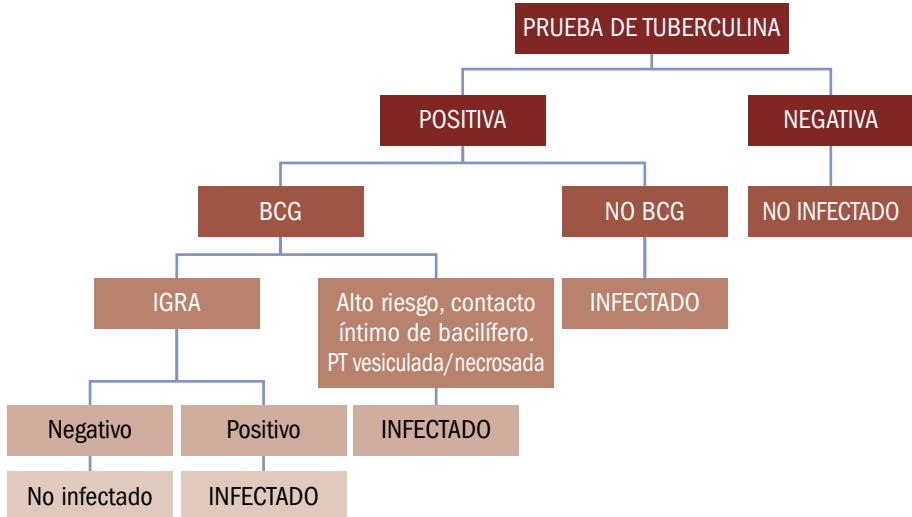
- ◆ La PT en combinación con los IGRA podría incrementar la sensibilidad y especialmente la especificidad en el diagnóstico de la IT, mejorando la eficiencia en la investigación de contactos y en estudios de IT (cribados) en personas con alto riesgo de enfermar una vez infectados o con riesgo social si desarrollan TB.
- ◆ Inmunodeprimidos y coinfectados VIH: mayor sensibilidad que la PT, especialmente el T-SPOT.TB.

Sin duda hay un incremento del interés en el uso de los IGRA, pero todavía no existen recomendaciones unánimes sobre su estrategia de empleo, de hecho en la mayoría de normativas siguen recomendando la PT. En un futuro esperaremos de nuevos estudios adicionales que evalúen estas técnicas y su aplicación como técnica diagnóstica en la IT.

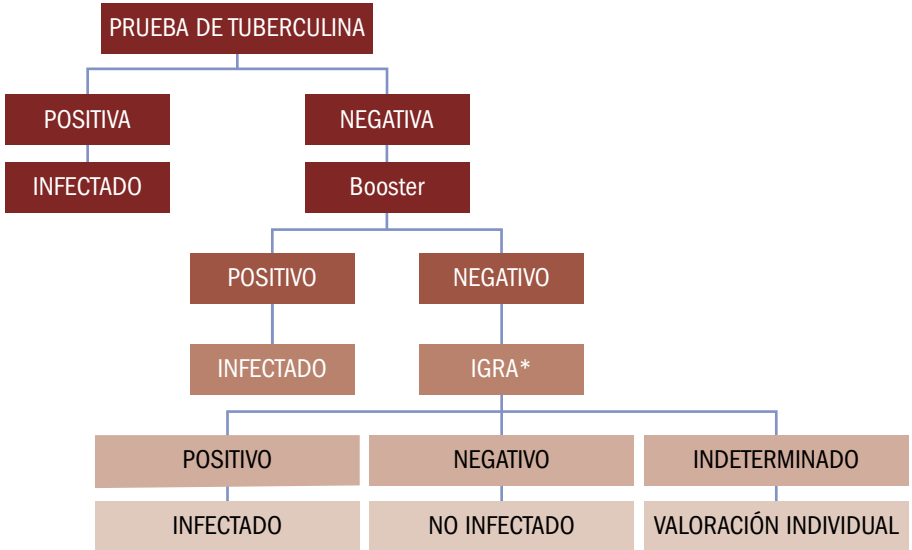
En el siguiente esquema se propone un algoritmo diagnóstico de IT en contactos y en pacientes inmunodeprimidos con alto riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa:

**PROPUESTA-ALGORITMO DEL USO DE LOS IGRA EN CONTACTOS Y EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD TUBERCULOSA.**

1- CONTACTOS de pacientes con TB pulmonar transmisible por vía respiratoria NO INMUNODEPRIMIDOS



2- PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS



\* T-SPOT.TB (preferente) o el QuantiFERON-TB Gold In-Tube con tubo de mitógeno.



# ESTUDIO DE CONTACTOS

[ 53 ]



---



# PRESENTACIÓN

El diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado de todos los casos de enfermedad tuberculosa y la pronta identificación de los individuos que resultaron expuestos a una fuente de infección, en este caso a fin de evitar la infección o prevenir el desarrollo de la enfermedad a lo largo de su vida, deben ser las prioridades de todo programa de TB, estrategia gracias a la cual el Programa gallego de prevención y control de la TB ha conseguido una disminución importante en el número de casos de enfermedad (el 55% entre los años 1996 y 2008).

Después de doce años de funcionamiento, la actual situación epidemiológica de la tuberculosis en Galicia aconseja ajustar las medidas de control al declive de la incidencia de la enfermedad, desarrollando nuevas estrategias efectivas para aumentar la calidad de los diagnósticos de la IT y el cumplimiento de su tratamiento en las personas con riesgo de desarrollar la enfermedad.

Con este fin nace el Protocolo gallego de estudio de contactos, pues se objetiva la necesidad de mejorar su uniformidad y eficiencia, adaptando nuestra realidad epidemiológica a los diferentes criterios que en cuanto al estudio de contactos (EC) se describen ampliamente en la literatura, estableciendo unos protocolos comunes para toda la comunidad autónoma.





# INTRODUCCIÓN

Se considera contacto toda persona próxima (familiares, compañeros laborales, amigos íntimos, etc.) a un caso de TB, que ha compartido de manera habitual y por un espacio de tiempo prolongado el aire con el enfermo, por lo que ha estado sometida al riesgo de contagio, por estar expuesta a una fuente de IT. En este supuesto se deberá valorar si está o no infectada y en caso de que lo estuviera, si está o no enferma de TB.

El EC a partir de un caso índice (el primero que conocemos) incluye el diagnóstico de IT y el resto de las actividades preventivas que este hallazgo implica, siendo sus objetivos:

1. Diagnosticar enfermos (casos secundarios) o infectados.
2. Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados que lo precisen.
3. Reconstruir la cadena de transmisión para identificar, siempre que sea posible, el caso inicial.

Cuando el caso índice sea un niño, el objetivo del EC es estudiar los contactos con PT positiva en busca de la fuente de la infección y encontrar aquel enfermo que le transmitió la TB.

También se deben estudiar los contactos de los conversores recientes de la PT.

El profesional médico que diagnostica el caso inicial de TB debe asumir que puede haber en el entorno del paciente otros infectados o enfermos de TB. En consecuencia, facilitará que se realice el EC en un plazo razonable, informando a la unidad de tuberculosis (UTB) que le corresponda, para que esta realice el censo de contactos y coordine el estudio del colectivo.

La decisión de iniciar el EC se debe basar en la detección de nuevos casos de enfermedad o de infectados recientes, en el posible beneficio de un tratamiento de TB o de TIT y en la reconstrucción de la cadena epidemiológica de transmisión.



# INDICACIONES

Con limitadas excepciones, los pacientes con TB pulmonar o laríngea son los que transmiten la infección, por lo que es prioritario garantizar el estudio de sus contactos.

No obstante, debe realizarse también el EC en:

1. Todos los casos de TB transmisible por vía respiratoria:
  - ◇ Pulmonar.
  - ◇ Laríngea.
  - ◇ Primaria, cuando haya constancia de afectación pulmonar.
  - ◇ Traqueal y bronquial aislada.
  - ◇ Mediastínica, nasofaríngea, nariz, senos.
2. Contactos de pacientes diagnosticados de TB pleural con cultivo de esputo positivo aún sin una imagen radiológica de afectación pulmonar.
3. Contactos de niños < 5 años con TB de cualquier localización.
4. Contactos de niños < 5 años con tuberculina positiva ( $\geq 5\text{mm}$ ).
5. Contactos de los conversores recientes de la PT.



# ORGANIZACIÓN

## **La TB debe ser manejada por expertos**

Al disminuir la incidencia de la TB, las actividades con relación al tratamiento global de la enfermedad, tanto casos como contactos, deben ser manejadas por expertos, puesto que es necesario obtener un alto nivel de implicación, calidad y experiencia en el manejo de esta enfermedad, para avanzar hacia su eliminación y posterior erradicación.

## **Realización del censo de contactos en las UTB**

El EC debe ser organizado y garantizado por las UTB, que elaborarán un censo de contactos en todos estos casos diagnosticados en su área de influencia:

### **Personal de enfermería de la UTB con capacidad de desplazamiento por el área de influencia**

- ◆ Mediante encuesta (personal o telefónica) desde la UTB.
- ◆ Mediante encuesta /recogida de datos *in situ*.
- ◆ Mediante la recogida de datos declarados por otros sanitarios.

Para ello se considera necesaria la figura del/de la enfermero/a visitador/a, definida como personal de enfermería propio de la UTB con capacidad de desplazamiento por el área de influencia de la misma y responsable de la recogida de datos y de la realización de los estudios indicados.

En determinadas circunstancias el censo de contactos lo podrá elaborar aquella persona/unidad que se haga responsable del mismo, pero siempre bajo la supervisión de la UTB.

Los datos obtenidos en el censo de contactos permitirán establecer una clasificación de prioridades según los protocolos de actuación.

Los EC en colectivos serán realizados por la UTB directamente.

# 1. LUGAR DE REALIZACIÓN

1. Caso de TB que se diagnostica en un servicio hospitalario del complejo hospitalario donde se encuentre la UTB: se solicitará la realización del censo a la UTB, mediante interconsulta.
2. Caso de TB diagnosticado en un servicio hospitalario de un complejo hospitalario donde no se encuentre la UTB:
  - ◇ Derivar para la elaboración del censo y el EC a la UTB.
  - ◇ Derivar para la elaboración del censo y el EC a una unidad del propio hospital (previamente identificada como persona/unidad responsable de TB) que se encargue de su realización.
3. Contacto de un enfermo de TB que acude a un centro de atención primaria:
  - ◇ Realizar el estudio si está designada una persona responsable de TB.
  - ◇ Derivar para estudio a la UTB.
4. Caso de TB diagnosticado en la medicina privada:
  - ◇ Realizar el estudio previa identificación de una persona responsable del mismo.
  - ◇ Derivar el EC a la UTB.

El equipo de la UTB supervisará siempre los estudios no realizados por él y dispondrá de toda la información del caso y de los contactos que hayan sido estudiados en otros servicios.

## 2. FASES DEL ESTUDIO DE CONTACTOS

La realización del EC incluye una correcta anamnesis, que incluya los factores de riesgo de infección, las características de la exposición al contagio, tratamiento de TB, quimioprofilaxis primaria (QP) o TIT previos, clínica sospechosa de enfermedad, etc.

En los EC no es preciso investigar el efecto *booster* ni el antecedente vacunal, ya que las decisiones se deben basar principalmente en la capacidad bacilífera del caso índice, el grado de intimidad, la situación inmunitaria de los contactos y la reacción tuberculínica (*y/o el resultado del IGRA en el caso de disponer de esta técnica*).

Las fases a seguir en todo EC, y que a continuación se describen, son:

1. Valoración del caso índice y lugares de transmisión.
2. Elaboración del censo de contactos.
3. Determinación de prioridades y clasificación.
4. Test tuberculínico.
5. Diagnóstico de los contactos.
6. Ampliación del estudio de contactos.
7. Prevención de la infección tras el contacto.
8. Tratamiento de la infección tuberculosa.
9. Supervisión del tratamiento y seguimiento.
10. Recaptación de contactos no estudiados y de los incumplidores del tratamiento.
11. Cierre y evaluación final.



# 1. Valoración del caso índice y lugares de transmisión

Para determinar el riesgo de contagio se valorarán las siguientes características:

- ◆ Características del caso índice.
- ◆ Características de la exposición.
- ◆ Características del contacto.

## *Características del caso índice:*

La información obtenida sobre el caso índice es la base de una investigación de contactos. Esta información incluye características de la enfermedad como son la localización anatómica (as TB laríngeas y las formas cavitadas son las formas más contagiosas), tiempo desde el inicio de la enfermedad, presencia de síntomas (especialmente la tos), resultado de las pruebas microbiológicas (la dosis de bacilos eliminados, resultados del cultivo y del antibiograma), tratamiento actual y previos, etc.

Es importante determinar el período de infección, que se puede obtener a través de una encuesta, pero cuando esto no sea posible, se acepta:

- ◆ Tres meses antes del diagnóstico cuando el caso índice sea bacilífero y/o presente una imagen radiológica cavitada.
- ◆ Un mes cuando el caso índice no sea bacilífero.
- ◆ Tres meses en pacientes VIH (+), con frecuencia con radiografías de tórax atípicas que pueden retrasar el diagnóstico y aumentar el tiempo de transmisión.

## *Características de la exposición:*

Es prioritario el estudio de los contactos íntimos y de los contactos de pacientes con conductas que incrementen la transmisión (la socialización del paciente puede contribuir al contagio, al aumentar el número de contactos y/o la intimidad de la exposición, debiéndose tener siempre en cuenta relaciones del tipo cuidadores-pacientes, maestros-alumnos, compañeros de oficina, intrafamiliares, etc.).

También se tendrá en cuenta el lugar de contacto, ambiente y condiciones físicas de ventilación y renovación del aire (son prioritarios los contactos que se producen en lugares cerrados, poco soleados, mal ventilados y húmedos). En este sentido, las visitas *in situ* son complementarias a la encuesta, ya que se obtiene una idea más global de los escenarios de transmisión y, además, podrían facilitar la identificación de nuevos contactos que el caso índice no recordaba.

Y por último, se tendrá en cuenta la duración de la exposición (contactos prolongados).

### *Características del contacto:*

Los factores más importantes son la edad (menores de 5 años) y el estado inmune (sobre todo la infección por el VIH), aunque otras condiciones médicas también podrían afectar a la probabilidad de que la infección progresase a enfermedad tuberculosa.

## 2. Elaboración del censo de contactos

Una de las primeras actividades del estudio, tan pronto se conozca el diagnóstico de un caso, es realizar el censo de personas expuestas y que, por lo tanto, deben ser sometidas al estudio, según el riesgo teórico de infección a que estuvieron sometidas.

El profesional sanitario responsable del estudio realizará una cuidadosa encuesta para censar a las personas en contacto con el paciente, tanto convivientes como no convivientes.

Si el EC lo hace un profesional o una unidad que se responsabilice del mismo, los contactos que no puedan ser estudiados por ellos se harán constar igualmente en el censo de contactos, a fin de que el equipo de la UTB correspondiente pueda disponer de toda la información del caso y de los contactos y realizar el análisis conjunto de los resultados del estudio.

## 3. Determinación de prioridades y clasificación

La meta ideal sería distinguir los contactos recientemente infectados de los que presentan una infección antigua y prevenir la enfermedad tuberculosa tratando a los infectados recientes.

Las prioridades para la investigación de contactos se determinan en base a las características del caso índice, a la susceptibilidad y vulnerabilidad de los contactos y a las circunstancias de la exposición, clasificándose en alta, media y baja prioridad, debiéndose censar todos ellos (figuras 1 y 2).

Para obtener una eficacia óptima, después de asignar prioridades a los contactos, los recursos se destinarán a los de alta-media prioridad. A cualquier contacto que no se clasifique como prioridad alta o media se le asignará una prioridad baja.

Dado que las asignaciones de prioridad son aproximaciones prácticas derivadas de una información imperfecta, las clasificaciones de prioridad se deben reconsiderar a través de la investigación mientras que se analizan los resultados.

### *Contactos de alta prioridad:*

1. Conviventes.
2. Caso índice bacilífero y/o con imagen radiológica cavitada.
3. Características de los contactos:
  - ◇ Edad < 5 años.
  - ◇ VIH (+).
  - ◇ Personas que toman > 15 mg/día de prednisona, durante más de 4 semanas.
  - ◇ Otras inmunodepresiones: neoplasia, quimioterapia, tratamientos pos-trasplante u otros tratamientos inmunosupresores (ej. tratamiento con anti-TNF).
  - ◇ Situaciones médicas que se pueden considerar: VIH, silicosis, diabetes mellitus insulino-dependiente, gastrectomía, enfermedad celíaca, alcoholismo, bajo peso corporal (<10% del peso ideal), etc.
  - ◇ Exposición en condiciones de mala ventilación o en lugares cerrados y poco soleados, que favorecen la transmisión.

**Priorización de los contactos expuestos a TB pulmonar / laringe / pleural Baar (+) y/o radiología de tórax cavitada**



Figura 1

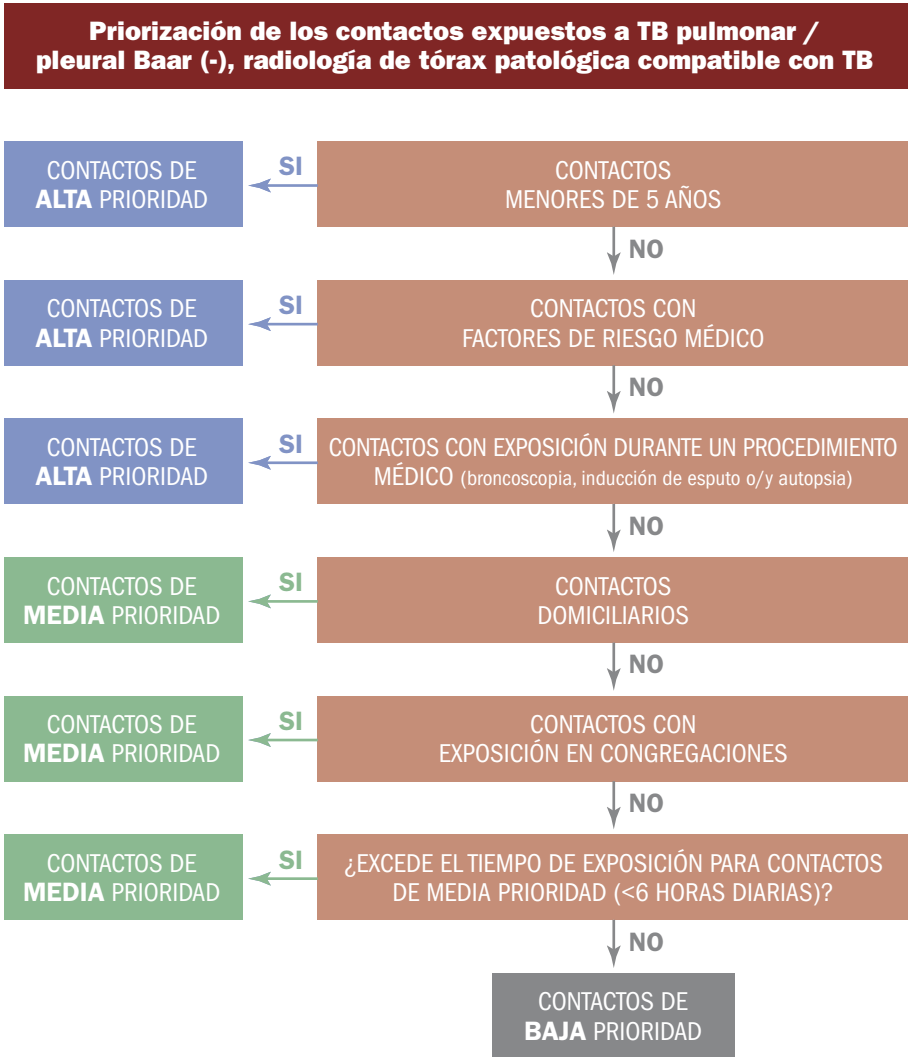


Figura 2

NOTA: figuras adaptadas de la *Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis*. CDC 2005.

## 4. Test tuberculínico

Debe realizarse el test tuberculínico a todos los contactos del censo excepto:

- ◆ Cuando se documente un test tuberculínico positivo previo (figura 3).
- ◆ Antecedente de enfermedad tuberculosa.

En estos casos se debe realizar directamente el estudio radiológico de tórax (posteroanterior y lateral) y bacteriológico si procede.

### Evaluación, tratamiento y seguimiento de los contactos con una prueba de tuberculina positiva previa



Figura 3

En todos los casos se proseguirá el estudio si el test tuberculínico es  $\geq 5$  mm y se deberán tener en cuenta las posibilidades de falsos negativos y positivos.

A continuación se realizará una historia clínica completa: antecedentes, edad, vacuna BCG, etc. y una radiografía de tórax, para excluir la enfermedad tuberculosa.

Se realizará el estudio microbiológico (si hay muestra) y, en caso de alta sospecha de TB y la imposibilidad de expectoración, se utilizarán otros medios para la obtención de la muestra: esputo inducido, broncoscopia, etc.

Los contactos que tienen síntomas compatibles con TB también deberían ser evaluados, incluyendo una radiología de tórax, para excluir la TB, independientemente de los resultados de la PT, la historia de un resultado previo positivo o la historia de enfermedad tuberculosa previa.

No se realizará el *booster* en los contactos, pues un contacto con una segunda PT positiva después de un resultado inicial negativo debería ser clasificado como recientemente infectado.

En las personas sensibilizadas por el *M. tuberculosis*, la PT puede causar una reacción de hipersensibilidad celular retardada. Dependiendo de las fuentes de las recomendaciones, el intervalo estimado entre la infección y la reactividad (período ventana) es de 2-12 semanas. Con todo, la reinterpretación de datos indica que 8 semanas son el límite externo de este período ventana. Por consiguiente, se recomienda que el período ventana sea a 8-12 semanas después del contacto.

En los contactos de baja prioridad, que tuvieron una exposición limitada al caso índice y una probabilidad baja de infección reciente, un resultado positivo de una segunda prueba representaría más probablemente el efecto *booster*. Es preferible en estos casos, si no presenta síntomas sugestivos de TB y si se decide hacerle la PT, hacer sólo una prueba, preferiblemente al final del período ventana. Si la prueba es administrada antes de las 8 semanas post-exposición, la decisión de hacer una segunda prueba debe evaluarse de modo individualizado.

Con todo, la evaluación diagnóstica de cualquier contacto que tenga síntomas de TB debería ser inmediata, independientemente del resultado de la PT.

## 5. Diagnóstico de los contactos

En todos los contactos con una induración  $\geq 5$  mm y los que refieren síntomas compatibles con enfermedad tuberculosa debería realizarse un examen diagnóstico complementario para descartar TB, comenzando con una radiografía de tórax.

La recogida de muestras para su análisis microbiológico debe decidirse de forma individualizada, y no se recomienda para contactos sanos con radiografía de tórax normal.

En función de los resultados, los contactos se clasifican en:

1. No infectados: valorar QP. Retest a las 8-12 semanas en los contactos de alta y media prioridad.
2. Infectados no enfermos: valorar TIT.
3. Enfermos: instaurar tratamiento y organizar el estudio de sus contactos.

## 6. Ampliación del estudio de contactos

Se recomienda un estudio graduado para la investigación de contactos, pudiéndose emplear el modelo de círculos concéntricos.

Este modelo clasifica los contactos según el riesgo de transmisión en:

1. *Riesgo de transmisión alto* (contacto de alto riesgo, contacto íntimo): cuando la exposición a una fuente de infección se ha producido en un ambiente favorable para la transmisión durante al menos 6 horas al día, o con una duración menor si el contacto presenta compromiso inmunitario de cualquier tipo, o la fuente de infección forma parte de una microepidemia. Incluye contactos convivientes, contactos no convivientes (compañeros de la misma aula o local - colegios, guarderías, escuelas infantiles y otros centros educativos o sociales-, contactos laborales estrechos y círculo íntimo de amigos) y contactos en colectivos cerrados (residencia de ancianos, prisiones, etc.).
2. *Riesgo de transmisión medio* (contacto frecuente): cuando la exposición a una fuente de infección se produce en un ambiente favorable para la transmisión durante menos de 6 horas al día, sin las condiciones citadas en el apartado anterior.
3. *Riesgo de transmisión bajo* (contacto esporádico): cuando el riesgo de infección es semejante al de la población general. Contacto no diario.

Con este modelo de círculos concéntricos, si los datos indican que los contactos con la mayor exposición tienen una tasa esperada de infección mayor que la de su comunidad (por ejemplo, el 10% o por lo menos dos veces la tasa de una población similar sin la exposición reciente), se estudiarán los contactos con menos exposición.

La investigación de contactos se ampliaría hasta que la tasa de resultados positivos fuese indistinguible de la de la comunidad.

Además de su simplicidad, una ventaja a este acercamiento consiste en que los contactos con menos exposición no son buscados hasta que existen pruebas de transmisión.



## 7. Prevención de la infección tras el contacto

La decisión en cuanto a si se hay que tratar el individuo con una PT negativa debería tener en cuenta dos factores:

- ◆ La frecuencia, la duración y la intensidad de la exposición (una breve exposición a un paciente sumamente contagioso en un espacio limitado probablemente revista el mismo interés que la exposición amplia a pacientes menos contagiosos).
- ◆ Pruebas corroborativas de transmisión (un alto porcentaje de contactos que tienen resultados positivos implican contagiosidad).

En función de esto se recomienda la QP en el período ventana como opción para los contactos íntimos o convivientes de un caso de TB transmisible por vía respiratoria, que tengan un resultado de la PT negativa antes de las 8 semanas post-exposición, después de excluir una enfermedad tuberculosa. Si una segunda prueba las 8-12 semanas después de la finalización de la exposición es negativa, se retirará el tratamiento. La indicación de QP es imperativa en niños < 5 años.

## 8. Tratamiento de la infección tuberculosa

Se debe ofrecer un TIT a todos los contactos que tengan un resultado de la PT positivo después de que se excluya una enfermedad tuberculosa. El énfasis del programa debería ser completar el tratamiento en los contactos de alta y de media prioridad.

La decisión de tratar los contactos que tienen documentado un resultado de la PT anterior positivo o una enfermedad tuberculosa previa debería ser hecha de modo individual. Las consideraciones para la decisión incluyen el tratamiento anterior para IT, condiciones médicas que ponen el contacto en peligro de enfermedad tuberculosa y la duración y la intensidad de la exposición. Se recomienda el tratamiento en los VIH (+) en esta categoría, incluso si la infección fue tratada antes.

Se recomienda el tratamiento con rifampicina en los contactos que, después de la exclusión de una enfermedad tuberculosa, tienen la infección supuestamente resistente a la isoniacida (por exposición a un paciente con TB resistente a la isoniacida y sensible a la rifampicina). Los contactos de un paciente con TB multirresistente deberían ser supervisados periódicamente durante por lo menos dos años.

Los esquemas básicos de manejo se presentan en las figuras 4, 5, 6 y 7 (se valorará el uso de los IGRA según su disponibilidad).

## Evaluación, tratamiento y seguimiento de contactos < 5 años

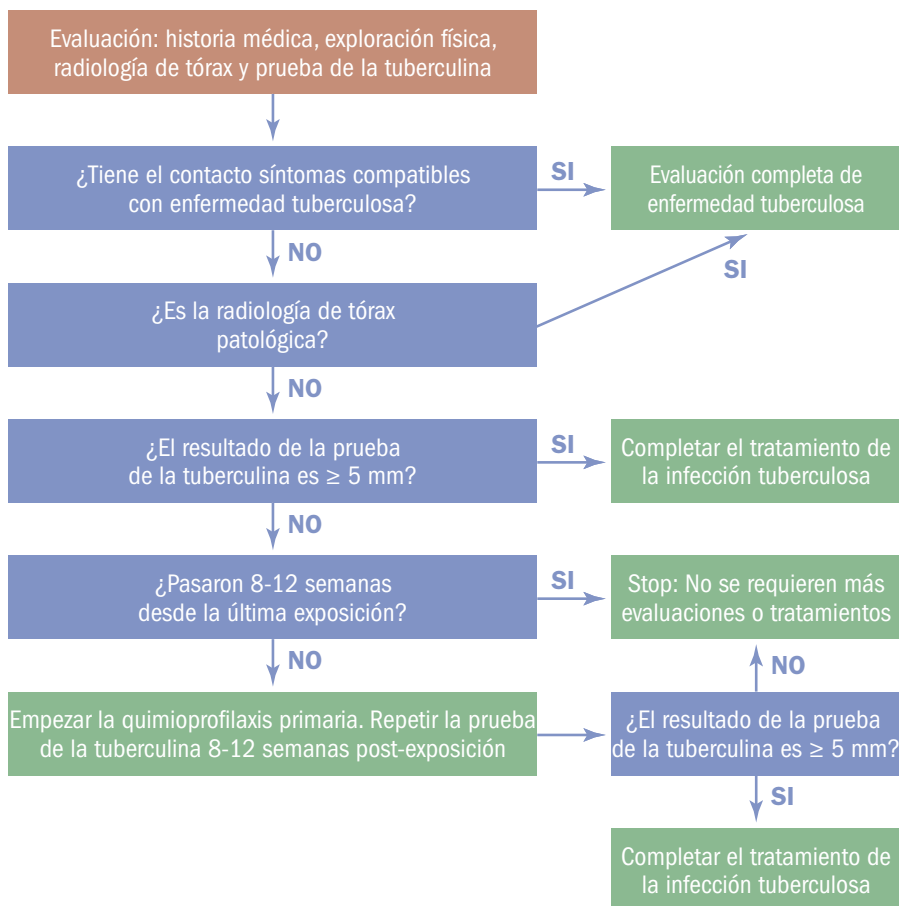


Figura 4

NOTA: En colectivos de niños expuestos en que el rango de edad comprenda algún año más, se considerará este mismo protocolo en el conjunto de niños implicados.

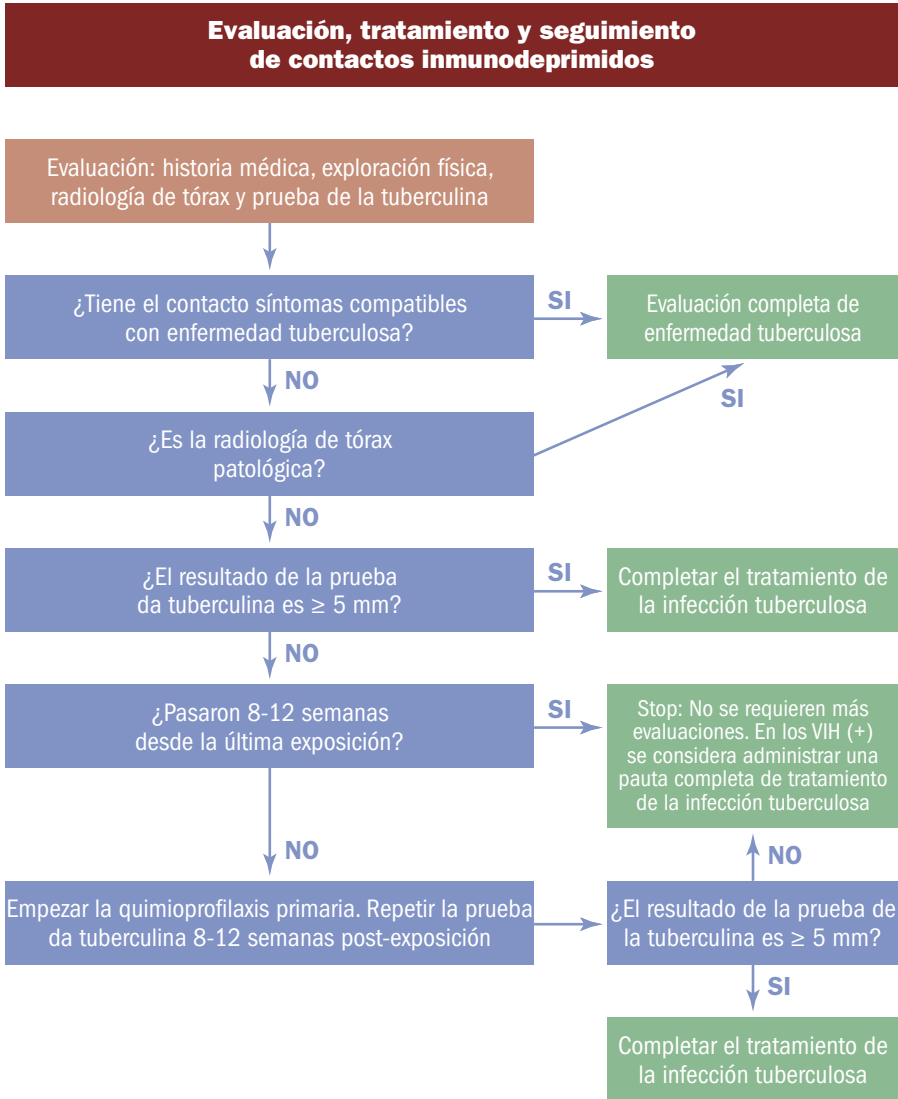


Figura 5

**Evaluación, tratamiento y seguimiento de adultos inmunocompetentes y niños  $\geq 5$  años** (contactos de alta y media prioridad)

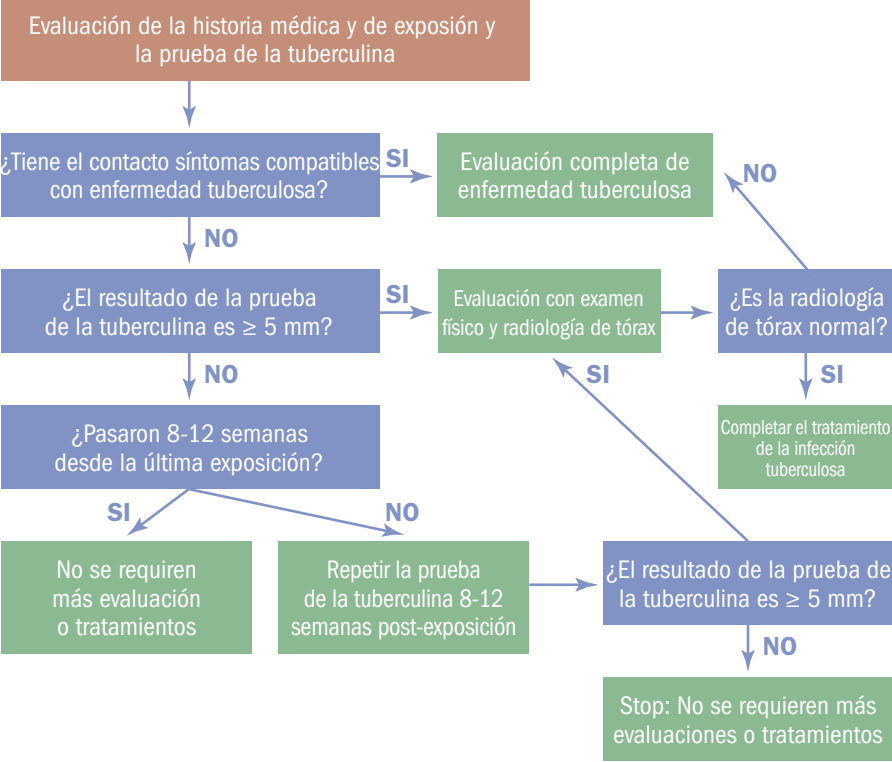


Figura 6

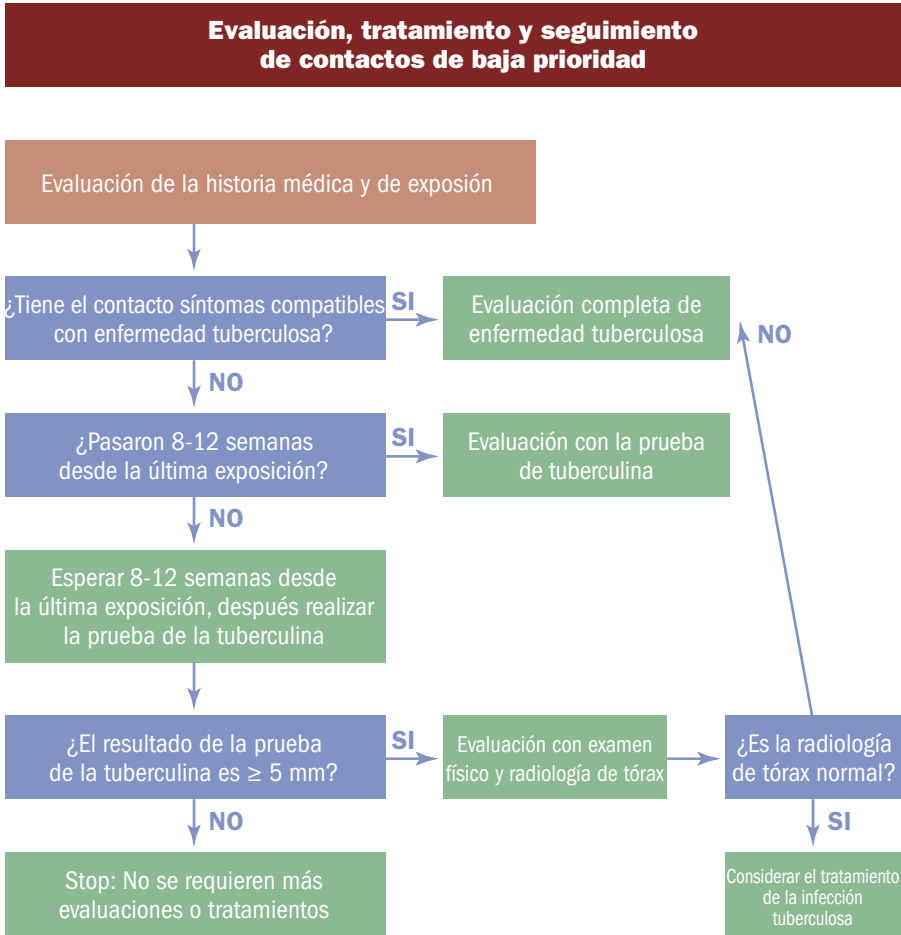


Figura 7

## 9. Supervisión del tratamiento y seguimiento

Para garantizar el cumplimiento del tratamiento de la IT, detectar los posibles efectos adversos y controlar la adhesión al tratamiento, todos los contactos con TIT deberían ser evaluados personalmente por un profesional sanitario, por lo menos, mensualmente.

Se debe instaurar un TDO siempre que exista sospecha de mal cumplimiento. Otras circunstancias donde también se recomienda el TDO es en las pautas de tratamiento intermitentes y en las pautas cortas.

La educación sanitaria en cuanto a la TB, su tratamiento y los signos de efectos adversos debería ser parte de la consulta cuando el paciente acude a ella.

## 10. Recaptación de contactos no estudiados y de los incumplidores del tratamiento

Deben controlarse todos los contactos censados y han de tenerse previstos métodos de captación de los que no acudan al estudio (llamadas telefónicas, cartas, visitas domiciliarias...). Para ello, es muy útil disponer de un registro de contactos, completando todos los datos que se solicitan (cumplimiento de visitas, diagnóstico, tipo de tratamiento y adherencia).

Puede detectarse precozmente la falta de cumplimiento mediante la anamnesis, revisión periódica de la historia clínica (no asistencia a consultas concertadas o no recogida de la medicación) o mediante el examen de muestras de orina (prueba de Eius-Hamilton).

En los contactos incumplidores, o en aquellos susceptibles de abandonar el TIT, se instaurará un TDO.

## 11. Cierre y evaluación final

Se procederá a cerrar el EC cuando todos los casos censados sean estudiados, cuando las pérdidas producidas se consideren irrecuperables y los contactos de los eventuales casos secundarios también fuesen estudiados.

Tras finalizar el estudio se debe reconstruir la cadena teórica de transmisión y el EC se cerrará definitivamente tras la evaluación final del proceso.

La evaluación se realizará según unos objetivos por los que se tratará de conseguir que el mayor número de infectados recientes sean diagnosticados y tratados precozmente, y de TIT cumplidos.



# BIBLIOGRAFÍA

1. Zubizarreta Alberdi R. Manual de diagnóstico e tratamento da tuberculose en Atención Primaria. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia; 1993. Documentos Técnicos de Saúde Pública. Serie C. N° 1.
2. Dirección Xeral de Saúde Pública. Programa galego de prevención e control da tuberculose. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia; 1995. Documentos técnicos de Saúde Pública. Serie A. N° 13.
3. Espinosa Arévalo M, Vázquez Gallardo R, Gayoso Diz P. La prueba de tuberculina en los controles del niño sano. ¿Debemos cambiar nuestra práctica?. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(3):225-8.
4. Alemany Francés ML, Moreno Guillén S y Sánchez Nieto JM. Valoración del conocimiento de la prueba de la tuberculina entre el personal de enfermería de un hospital general. *Arch Bronconeumol* 2003;39(2):62-6.
5. Fernández-Villar A, Gorís A, Otero M, Chouciño N, Vázquez R, Muñoz MJ y Piñeiro L. Conservación de la tuberculina PPD RT-23. *Arch Bronconeumol* 2004;40(7):301-3.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6).
7. BTS guidelines. Control and prevention of tuberculosis in the UK: code of practice 2000. *Thorax* 2000; 55:887-901.
8. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, Raviglione MC. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. *Eur Respir J* 2002; 19: 763-775.
9. NICE guideline: Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. March 2006.
10. American Thoracic Society (ATS). Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir care Med*; 161: 1376-1386. 2000.
11. Caminero JA. Tuberculosis guide for specialist physicians. Paris: *International Union against Tuberculosis and Lung Disease*; 2004.



12. Long R, Ellis E. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed: Public health agency of Canada and Canadian lung association; 2007.
13. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). A framework action plan to fight tuberculosis in the EU. Stockholm, 2008.
14. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance in Europa 2007. Stockholm, 2009.
15. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992;98:24-31.
16. SEPAR. Grupo de Trabajo del área TIReliminar. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (9): 441-51.
17. Aguado JM, Rufi G, García Rodríguez JA, Solera J. Protocolos clínicos SEI-MC. Tuberculosis. Profilaxis de tuberculosis. Edición electrónica. Octubre 2003; 14-33.
18. Ruiz Manzano J, Blanquer R, calper JL, Caminero J, Caylá J, Domínguez JA, García JM, Vidal R . Normativa SEPAR : Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008.
19. Grupo de trabajo de tuberculose das sociedades científicas, comunidades autónomas e Ministerio de Sanidade e Consumo. Plan para a prevención e control da tuberculose en España, 2007, *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(3): 139-144.
20. World Health Organization. Implementing the stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, World Health Organization, 2008.
21. American Thoracic Society/CDC; Infectious diseases society of America. Treatment of tuberculosis: *MMWR* 2003; 52 (No RR-11).
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection United States, 2003. *MMWR* 2003; 52(31);735-739.
23. Horsbourg CR. Priorities for the Treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350:2060-7.
24. Rodríguez-Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Marengo de la Fuente JL, Mulero Mendoza J, Tornero Molina J et al. III Actualización del consenso de la sociedad española de reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 2:S52-9.

25. Farga V. Hacia la erradicación de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 55-67.
26. American Academy of Pediatrics. Targeted tuberculin skin testing and latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:1175-1201.
27. Lobato MN, Jereb JA, Castro KG. American Academy of Pediatrics. Do we have evidence for policy changes in the treatment of children with latent tuberculosis infection?. *Pediatrics* 2009; 123: 902-903.
28. Altet N. Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en el 2007. *Bol. Pediatr.* 2007; 47(2) 29-37.
29. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños, Grupo de trabajo de tuberculosis de la sociedad española de infectología pediátrica (SEIP). *An Pediatr* 2006; 64(1):59-65.
30. Fraser A, Paul M, AttamaA, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005435.
31. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with Standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670-6.
32. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 715-22.
33. Geijo MP, Herranz CR, Vaño D, García AJ, García M, Dimas JF. Pauta corta de isoniácida y rifampicina comparada con isoniácida para la infección latente de tuberculosis. Ensayo clínico aleatorizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(5): 300-4.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Investigation of contacts of persons with Infectious Tuberculosis. *MMWR* 54/ No RR-15; 2005.
35. Grupo de Estudios de Contacto de la UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-156.
36. Caylá J, Orcau A. Estudio de contactos en el siglo XXI: se precisan innovaciones. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(13):494-5.

37. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-76.
38. Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M et al. Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1540-1546.
39. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN- $\gamma$  test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens: ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(5): 462-467.
40. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB test for diagnostic latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 51; 2002.
41. 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;361(9364):1168-73.
42. Arend SM, Engelhard AC, Groot G, de Boer K, Andersen P, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* -specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(6):1089-96.
43. Domínguez J, Ruiz-Manzano J. Prueba de la tuberculina: ¿es la hora del cambio? *Arch Bronconeumol*. 2006;42(2):47-8.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold. Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 54/ No RR-15; 2005.
45. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of Internal medicine* 2007; 146(5): 340-354.
46. Canadian Tuberculosis Committee. Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. *Can Commun Dis Rep* 2008; 34(ACS-6):1-13.

Puede encontrar el PDF de este documento en el epígrafe  
salud pública de la página de internet: [www.sergas.es](http://www.sergas.es)

Consellería  
de Sanidad

Salud Pública  
y Planificación

Manual

10

D