

# Directrices sobre el control de la infección tuberculosa latente para apoyar la eliminación de la tuberculosis

Godoy P

Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Lleida y Alto Pirineo y Aran. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida).

---

## RESUMEN

**Objetivos:** La infección tuberculosa latente (ITL) afecta al 25% de la población mundial. Mientras exista este reservorio, la eliminación de la tuberculosis (TB) no será factible. La asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó en el año 2014 la estrategia mundial para la eliminación de la tuberculosis (Global End TB). El objetivo de esta revisión es presentar las estrategias para los grupos de riesgo que son candidatos a la detección y el tratamiento de la ITL.

**Material y método:** Existe suficiente evidencia de la rentabilidad del cribado en: personas inmunodeprimidas (infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, terapias biológicas, terapia renal sustitutiva, trasplante de órganos), inmigrantes recientes, internos en prisión, personas que se inyectan drogas y personas sin techo, y trabajadores de entornos de riesgo. Las pruebas para diagnosticar la ITL incluyen la prueba de la tuberculina (PT) y el interferón gamma release assay (IGRA). No existe una prueba de referencia y la elección de una u otra técnica dependerá de consideraciones de tipo logístico, como evitar la venopunción (PT) o el hecho de no necesitar una segunda visita (IGRA). El tratamiento de ITL se basa en el uso de isoniácida y rifampicina en pautas cortas de 3-4 meses, con rifampicina e isoniácida o rifampicina sola.

**Discusión:** Dada la alta prevalencia estimada de ITL, se requieren renovar esfuerzos para reducir el número de personas con dicha enfermedad que incluya un sistema de registro y vigilancia para supervisar los progresos, el aumento de las pruebas y el uso de directrices de tratamiento cortos.

**Palabras clave:** infección tuberculosa latente; tuberculosis; prueba de tuberculina; interferón gamma.

---

## GUIDELINES ON CONTROLLING LATENT TUBERCULOSIS INFECTION TO SUPPORT TUBERCULOSIS ELIMINATION

### ABSTRACT

**Objectives:** Latent TB infection (LTBI) affects 25% of the world's population. As long as this reservoir exists, the elimination of TB will not be feasible. The Assembly of the World Health Organization adopted the "Global End TB" strategy for the elimination of TB in 2014. The objective of this review is to present strategies for risk groups that are candidates for the detection and treatment of LTBI.

**Material and method:** There is sufficient evidence of screening in: immunocompromised people (HIV-infected, biological therapies, alternative renal therapy, organ transplantation), recent immigrants, inmates in prison, people injecting drugs and homeless people, and workers from at-risk settings. Tests to diagnose LTBI include tuberculin skin test (TST) and gamma release assay interferon (IGRA). There is no reference test and the choice of one or the other will depend on logistical considerations, such as avoiding injection (TST) or not needing a second visit (IGRA). Treatment of LTBI is based on the use of isoniazide and rifampicin in short period of 3 or 4 months, using associations of rifampicin and isoniazide or rifampicin alone.

**Discussion:** Given the estimated high prevalence of LTBI, renewed efforts are required to reduce the number of people with LTBI that includes a registration and monitoring system to observe progress, increased testing, and the use of short treatment guidelines.

**Keywords:** latent tuberculosis infection; tuberculosis; tuberculin test; interferon-gamma.

---

## INTRODUCCIÓN

La infección tuberculosa latente afecta al 25% de la población mundial. Las personas con ITL son el reservorio de *Mycobacterium tuberculosis* y tienen un riesgo de reactivación de la tuberculosis a lo largo de la vida del 5 al 10%. Este riesgo no es uniforme y se considera más alto en los primeros cinco años después de la infección inicial<sup>1</sup>. Mientras exista este reservorio, la eliminación de la TB no será factible<sup>2</sup>.

La asamblea de la OMS adoptó en el año 2014 la estrategia *Global End TB* para intensificar los esfuerzos para la eliminación de la TB en el mundo. El objetivo es reducir la incidencia de la TB en un 90% hasta 2035<sup>2</sup>.

En España, en los últimos años, la TB ha presentado una disminución continua de la incidencia<sup>3</sup>. Los casos se han concentrado en subgrupos de población con factores de riesgo médico, social o conductual, tales como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), personas sin vivienda o consumidores de drogas. En algunas zonas, más del 50% de los casos se presentan en la población inmigrante.

La reactivación de la TB en personas infectadas puede evitarse a través de un tratamiento preventivo, que tiene una eficacia del 60 al 90%<sup>4</sup>. Sin embargo, el estudio y el tratamiento masivo de la ITL no es factible, porque las pruebas diagnósticas tienen limitaciones, existe el riesgo de efectos secundarios y el coste es alto. Los beneficios pueden superar a los riesgos en las personas infectadas de los grupos en los que el riesgo de progresión de la enfermedad es elevado (Tabla 1)<sup>4</sup>.

En función del riesgo de exposición a *M. tuberculosis* y el riesgo de desarrollar TB activa, la OMS elaboró unas recomendaciones sobre a quién está indicado hacer el cribado sistemático de la ITL, dependiendo de la epidemiología y los recursos disponibles (Tabla 1). Estas directrices buscan un impacto en el reservorio de la infección en países donde la incidencia de TB es de menos de 10 casos por cada 100.000 habitantes<sup>4</sup>.

Los esfuerzos para la prevención y control de la TB en España pretenden conseguir que la incidencia de la TB sea más baja que el nivel de la preeliminación: 1 caso por cada 100.000 habitantes en el año 2035<sup>4,5</sup>. Para alcanzarlo, se debería incorporar el control de la ITL a las estrategias para la prevención y control de la TB, como recomienda el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) a los estados del área económica de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE)<sup>6</sup>.

El objetivo de esta revisión es presentar las estrategias a realizar en los grupos de riesgo que son candidatos para la detección sistemática y el tratamiento de la ITL.

## 2. CRIBADO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN GRUPOS DE ALTO RIESGO

El cribado de la ITL solo estaría justificado si la eventual detección de una infección comportase su tratamiento para evitar en el futuro una posible TB.

Tabla 1. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el cribado de la infección tuberculosa latente en los países desarrollados con baja incidencia de casos de tuberculosis (<10 casos x 10<sup>5</sup> habitantes).

Grupo A Realizar el cribado sistemático	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personas infectadas por VIH.</li> <li>- Adultos y niños en contacto con pacientes con TB pulmonar.</li> <li>- Pacientes que inician terapia biológica.</li> <li>- Pacientes en terapia renal sustitutiva.</li> <li>- Personas que van a recibir trasplantes de órganos o hemáticos.</li> <li>- Pacientes con silicosis.</li> </ul>
Grupo B Considerar cribado sistemático basado en la epidemiología local y los recursos disponibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reclusos en las cárceles.</li> <li>- Personal sanitario.</li> <li>- Inmigrantes de países con alta carga de TB.</li> <li>- Personas sin techo.</li> <li>- Consumidores de drogas ilegales.</li> </ul>
Grupo C No realizar cribado sistemático*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabéticos.</li> <li>- Personas con consumo de riesgo de alcohol.</li> <li>- Fumadores.</li> <li>- Personas con peso insuficiente.</li> </ul>

**Nota.** \*A menos que apliquen las recomendaciones expuestas.

TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Se pueden definir dos categorías de grupos de riesgo: las personas con un mayor riesgo de ITL, pero sin un mayor riesgo de progresión a la tuberculosis activa, y las personas con ITL que tienen un mayor riesgo de progresión a la TB activa en comparación con otras personas con ITL. Algunos grupos de riesgo específicos, como los infectados por el VIH, los pacientes con insuficiencia renal crónica, los contactos de casos de TB pulmonar, las personas sin techo y los inmigrantes, pueden incluirse en una o ambas categorías. Existe suficiente evidencia de la rentabilidad del cribado a nivel individual y comunitario en los grupos<sup>4-6</sup> que se detallan a continuación.

## 2.1. Personas inmunodeprimidas

### 2.1.1. Personas infectadas por el VIH (adultos, adolescentes y niños)

La infección por el VIH aumenta el riesgo de TB, y al mismo tiempo, la TB aumenta la replicación viral y determina un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La eficacia del tratamiento de la ITL para prevenir la TB en personas infectadas por el VIH se ha demostrado ampliamente<sup>7</sup>.

**Población a cribar:** a todos los pacientes con infección por VIH (adultos, adolescentes y niños).

**Método de cribado:** con cualquiera de las pruebas disponibles: prueba de la tuberculina o prueba del IGRA. No se recomienda utilizar las dos pruebas. Solo en caso de utilizar la PT, si el paciente tiene  $<200$  CD<sup>4</sup> y el resultado es negativo, se debe realizar la prueba del IGRA.

**Lugar del cribado:** en las unidades clínicas especializadas (de VIH o TB) que tratan a estos pacientes y, como alternativa, en otras áreas donde se pueden hallar temporalmente estos pacientes, como en centros de prisión y centros de deshabitación.

### 2.1.2. Personas que inician terapias biológicas

La investigación sistemática y el tratamiento de ITL han demostrado ser eficaces para reducir la incidencia de la TB asociada con terapias biológicas<sup>8</sup>. Los resultados publicados se han realizado con isoniazida, aunque las pautas cortas con rifampicina, con o sin isoniazida, son ampliamente utilizadas.

**Población a cribar:** a todas las personas que necesitan recibir terapia biológica. Teniendo en cuenta que reciben tratamientos inmunosupresores diferentes de forma secuencial, se recomienda a todos los pacientes, independientemente del tratamiento. En los casos en que no se detecte ITL, solo se deben repetir las pruebas si hay una exposición de riesgo en el curso del tratamiento.

**Método de cribado:** puede realizarse con cualquiera de las pruebas disponibles (PT e IGRA). No es recomendable utilizar las dos.

**Lugar del cribado:** en clínicas especializadas (unidades de TB o equivalente), donde se valorarán los datos clínicos, radiológicos y epidemiológicos para tomar la decisión sobre el tratamiento de ITL (TITL).

### 2.1.3. Personas en terapia renal sustitutiva (diálisis)

Las personas con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis son un grupo de riesgo de TB. La mayoría de estos pacientes ya tienen una indicación por el hecho de ser candidatos al trasplante, que es el tratamiento de elección de la enfermedad renal avanzada<sup>9</sup>.

**Población a cribar:** a todas las personas en terapia renal sustitutiva.

**Método de cribado:** puede realizarse con cualquiera de las pruebas disponibles (PT e IGRA).

**Lugar del cribado:** en clínicas especializadas (unidades de TB o equivalente), donde se valorarán los datos clínicos, radiológicos y epidemiológicos, para tomar la decisión sobre el TITL.

### 2.1.4. Personas que deben someterse a un trasplante de órganos

La incidencia de TB en los receptores de órganos es mayor que en la población general. El riesgo depende del tipo de trasplante (más alto en el trasplante de pulmón y más bajo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos) y la prevalencia de la infección tuberculosa en la población<sup>10</sup>.

**Población a cribar:** a los pacientes que tienen que someterse a trasplante de órganos.

**Método de cribado:** puede realizarse con cualquiera de las pruebas disponibles (PT e IGRA).

**Lugar del cribado:** en clínicas especializadas (unidades de TB o equivalente), donde se valorarán los datos clínicos, radiológicos y epidemiológicos, para tomar la decisión sobre el tratamiento preventivo.

## 2.2. Inmigrantes recientes

Los emigrantes tienen un alto riesgo de TB por la posibilidad de reactivación de la ITL adquirida en su país de origen, los frecuentes viajes a zonas de alta incidencia y la transmisión en las comunidades de inmigrantes de los países receptores<sup>11,12</sup>. Una cuarta parte de los casos de TB en la UE/EEE se presenta entre los inmigrantes. En muchas zonas de España, el 50% de los casos nuevos se presentan también en inmigrantes.

**Población a cribar:** todos los inmigrantes menores de 35 años, con dos o menos años de residencia,

procedentes de países con una alta incidencia de la enfermedad (incidencia >100 casos por cada 100.000 habitantes).

Método de cribado: la prueba recomendada es la PT. En vacunados con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) con PT positiva, se podría valorar el uso de IGRA para confirmar o descartar una ITL.

Lugar del cribado: para normalizar la detección, se debe realizar en la atención primaria, con una estrategia oportunista. También se pueden valorar estrategias de cribado más activas vinculadas a la obtención de la tarjeta sanitaria o en las consultas de pediatría para padres de niños recién llegados.

### 2.3. Internos en prisión

El cribado de la TB en la admisión a la prisión es una práctica habitual y las prisiones pueden abordar el objetivo de la OMS y el ECDC para los países de baja incidencia. Se estima que la prevalencia de ITL en internos es del 40-50% y, globalmente, se considera que es dos o tres veces mayor que la estimada para la población española<sup>13</sup>.

Población a cribar: todos los ingresados en prisión que previamente no hayan sido diagnosticados de ITL o de enfermedad tuberculosa.

Método de cribado: la prueba recomendada es la PT. En vacunados con BCG con PT positiva, se podría valorar el uso de IGRA para confirmar o descartar una ITL.

Dónde realizar el cribado: lo realizan los servicios médicos penitenciarios durante el reconocimiento del ingreso, que se hace en las primeras 24 horas de estancia en prisión.

### 2.4. Personas que se inyectan drogas y personas sin techo

Según la OMS, la detección de la ITL en personas que se inyectan drogas y sin techo debe restringirse a países con baja incidencia, teniendo en cuenta los recursos y la epidemiología local. En un estudio realizado en el centro Drassanes-Vall d'Hebron, la prevalencia de TB entre los usuarios de comedores y albergues sociales fue de 3 personas por 1.000, y entre los usuarios de drogas, de 6 por 1.000, aunque en ocasiones, los pacientes pertenecieron a más de un grupo de riesgo<sup>14</sup>. En otros estudios, se han observado cifras que representan un exceso en la incidencia de 17 veces al de la población general<sup>15</sup>.

El perfil de las personas que se inyectan drogas que llegaban a los dispositivos de reducción de daños (REDAN) combinaban varias características de vulnerabilidad con respecto a la TB: el 27% de las personas

estaban infectadas por VIH, un 49% eran extranjeras y un 43% no tenían hogar. En el caso de las personas que se inyectan drogas, que asistieron a los centros de atención y seguimiento (CAS) de drogodependencias, el 25% eran VIH positivas, el 16,2% eran inmigrantes, y un 13,3%, personas sin techo.

#### 2.4.1. Personas que se inyectan drogas

En las personas que acuden al CAS o a los REDAN, se debe descartar la enfermedad tuberculosa, siguiendo los protocolos comunes. En aquellas personas infectadas al final del cribado, se considerará su inclusión en el TITL: en casos de infección por el VIH u otra enfermedad inmunosupresora, en menores de 35 años y en personas que presenten una conversión reciente<sup>6,7</sup>.

Método de cribado: cualquiera de las pruebas disponibles (PT o IGRA), pero no se recomienda utilizar las dos pruebas. En caso de utilizar la PT, si hay inmunosupresión (CD4 <200) y el paciente tiene un resultado negativo, se debe practicar la prueba de los IGRA.

Lugar del cribado: en el CAS o el dispositivo de REDAN, siguiendo los protocolos comunes.

#### 2.4.2. Personas sin techo

Los estudios se deben restringir a las personas con antecedentes personales de vivir en la calle al menos durante un año. En aquellas personas que al final del cribado resulten con ITL, se considerará la posibilidad de iniciar el TITL: en casos de infección por el VIH u otra enfermedad inmunosupresora, en los menores de 35 años y en personas que presenten una conversión reciente<sup>6,7</sup>.

Método de cribado: cualquiera de las pruebas disponibles (PT o IGRA), pero no se recomienda utilizar las dos pruebas. En caso de utilizar la PT, si hay inmunosupresión (CD4 <200) y el paciente tiene un resultado negativo, se debe practicar la prueba de los IGRA.

Lugar del cribado: se deben coordinar los servicios de salud pública, los responsables del centro o de otros recursos, el comedor social y el centro asistencial donde se realiza el seguimiento clínico, con el fin de garantizar la supervisión del TITL.

### 2.5. Trabajadores de entornos de riesgo: personal sanitario y de centros sociosanitarios, prisiones y albergues de acogida

El personal sanitario que trabaja en centros que atienden personas con TB están expuestos y tienen mayor riesgo de TB que la población general. Un



estudio publicado en nuestro medio muestra una prevalencia de 14,6%<sup>16</sup>. En cuanto a los trabajadores no sanitarios de albergues de alto riesgo y prisiones, en un estudio publicado en Montreal, la prevalencia fue similar a la del personal sanitario<sup>17</sup>.

Los profesionales se deben clasificar según el riesgo de ITL en: actividades o trabajos de alto riesgo (procedimientos de inducción de la tos, broncoscopia, laboratorio de micobacterias, personal que realiza autopsias de casos de tuberculosis); actividades de riesgo intermedio (personal que tiene contacto directo y regular con los pacientes, los trabajadores de albergues); actividades de bajo riesgo (trabajadores de centros sanitarios con mínimo contacto con pacientes, trabajadores en contacto con pacientes o internos pero que excepcionalmente tienen una TB).

Método de cribado: la prueba recomendada sería la PT ( $\geq 10$  mm). En aquellos vacunados con BCG con prueba de tuberculina positiva, se debería realizar la del IGRA para confirmar o descartar la infección. Se ha demostrado que el cribado anual del personal sanitario no es rentable; se propone realizar un control basal y realizar solo un examen anual o bianual para trabajadores con una prueba basal negativa de riesgo laboral intermedio o alto (en entornos donde se pueden encontrar pacientes con tuberculosis). Se debe realizar la PT y/o un IGRA para descartar la ITL y compararlo con las pruebas realizadas previamente.

Lugar del cribado: las unidades de salud laboral realizan la evaluación inicial de la salud al iniciar la actividad o después de la asignación de tareas con nuevos riesgos para la salud. Esta evaluación debe incluir la detección de la ITL. En el caso de que un trabajador tenga un contacto con un paciente bacilífero sin medidas de aislamiento, se debe activar el estudio de contactos. En la evaluación sanitaria anual o bianual para trabajar en determinados servicios de riesgo de tuberculosis, la PT y/o el IGRA deben repetirse siguiendo las directrices establecidas.

### 3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

La ITL es un diagnóstico clínico que se establece mediante la demostración de una infección anterior por *M. tuberculosis*, excluyendo la enfermedad tuberculosa activa. Las pruebas disponibles para diagnosticar la infección tuberculosa incluyen la PT y los IGRA<sup>5,6</sup>.

#### 3.1. La prueba de la tuberculina (técnica de Mantoux)

La reacción tuberculínica consiste en poner a la persona estudiada en contacto con un extracto de bacilo tuberculoso (PPD, derivado de proteína purificada), con la finalidad de detectar su sensibilización al *M. tuberculosis*. La tuberculina es un extracto de cultivos de bacilos tuberculosos. La que se utiliza en España es la PPD-RT 23, con una dosis de dos unidades (0,1 mL). La tuberculina se administra mediante la técnica de Mantoux, por vía intradérmica, en el tercio proximal del antebrazo. La lectura debe hacerse entre 48 y 72 horas, mediante la técnica de Sokal. La prueba puede presentar falsos positivos y negativos y se debe interpretar según los grupos de riesgo (Tabla 2).

La conversión a la tuberculina es la detección de una induración igual o mayor de 10 mm en una persona con respuesta negativa a la tuberculina dos años antes. Es decir, una reciente adquisición de la infección tuberculosa si se ha descartado el efecto de empuje.

El efecto de empuje (también llamado efecto booster) se observa en personas previamente sensibilizadas. En una primera PT, estas personas presentan un resultado negativo, porque su reactividad se había desvanecido. Esto sucede en personas infectadas por *M. tuberculosis*, micobacterias ambientales y vacunados con BCG. Cuando la PT se repite una semana más tarde, el resultado es positivo por refuerzo de la respuesta inmune inducida por la propia prueba.

#### 3.2. La técnicas de detección de interferón gamma

Las técnicas IGRA son métodos inmunológicos que cuantifican la respuesta inmunitaria *in vitro*. Se basan en la producción de interferón gamma (IFN-g) por células T de personas previamente infectadas cuando contactan de nuevo con antígenos micobacterianos. El IFN-g es una citocina importante para controlar la infección tuberculosa. Esta citocina activa a los macrófagos infectados, con la liberación de la interleucina-1 y el factor de la necrosis tumoral alfa, que limitan el crecimiento y la multiplicación de las micobacterias. Estas pruebas utilizan antígenos más específicos de *M. tuberculosis complex*, evitando así la reacción cruzada, debido a la infección por otras micobacterias no tuberculosas y la cepa de la vacuna con BCG.

En la actualidad, se comercializan dos técnicas: la técnica ELISA, acrónimo del inglés, *enzyme-linked immunosorbent assay* (QuantiFERON®-TB Gold Plus); y la técnica ELISpot, acrónimo de *enzyme-linked immunospot assay* (T-SPOT®.TB)<sup>18</sup>. Se detallan a continuación:

Tabla 2. Interpretación de resultado positivo de la prueba de la tuberculina.

<b>PT <math>\geq 5</math> mm se considera positiva</b>
Pacientes infectados por el VIH.
Contactos cercanos de personas con TB pulmonar o laríngea.
Niños <5 años no vacunados previamente con BCG y que provienen de países con alta incidencia.
Evidencia radiológica de TB antigua curada, en pacientes que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.
Personas receptoras de trasplantes de órganos.
Personas inmunodeprimidas por otras causas: por ejemplo, reciben dosis equivalentes a $\geq 15$ mg/día de prednisona durante un mes o más, o personas que inician terapia biológica.
Personas con enfermedad renal avanzada.
<b>PT <math>\geq 10</math> mm se considera positiva</b>
Inmigrantes procedentes de zonas de alta prevalencia de TB en los últimos cinco años.
Usuarios de drogas inyectables.
Residentes y empleados en lugares donde se congregan situaciones de alto riesgo: instituciones sanitarias con exposición a TB, personal de laboratorio de microbiología, cárceles, albergues, refugios para personas sin hogar, residencias de ancianos, centros de deshabitación de toxicómanos, cooperantes y militares en zonas de alta endemia tuberculosa.
Personas con factores de riesgo para la TB diferentes de la infección por el VIH.
Pacientes con condiciones clínicas como: silicosis, diabetes, insuficiencia renal crónica en terapia renal sustitutiva, enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), otros tumores malignos (carcinoma de cabeza, cuello o pulmón), pérdida de peso superior al 10% del peso ideal, gastrectomía, <i>bypass</i> yeyunoileal, enfermedad celíaca.
Niños <5 años (salvo los procedentes de países con alta incidencia no vacunados con BCG).
Niños y adolescentes expuestos a adultos que pertenezcan a grupos de alto riesgo de progresión a la enfermedad.
<b>PT <math>\geq 15</math> mm se considera positiva</b>
En los vacunados, excepto si ya cumplían alguno de los criterios anteriores.
Personas sin factores de riesgo conocidos y bajo riesgo de infección (cribado administrativo).

**Nota.** BCG: bacilo de Calmette y Guérin; PT: prueba de la tuberculina; TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- **QuantiFERON®-TB Gold Plus:** es una técnica ELISA que utiliza sangre periférica y valora la producción de IFN-g en respuesta a la estimulación de linfocitos sanguíneos con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. La interpretación de la prueba se basa en la cuantificación de la diferencia entre la concentración de IFN-g producida en la muestra expuesta a antígenos y en la muestra de control negativo. Si esta diferencia es igual o superior a 0,35 U/mL, y representa el 25% o más del valor obtenido en la muestra de control, el resultado se considera positivo.
- **T-SPOT®.TB:** es una técnica ELISpot que utiliza células sanguíneas periféricas mononucleares. La placa se incuba a 37 °C durante 18-22 h y luego se realiza el *immunospot*, lo que permite cuantificar el número de células productoras de IFN (número de manchas o *spots*). La interpretación se basa en el recuento de las manchas que apare-

cen en cada uno de los pozos. Técnicamente, en comparación con QuantiFERON®, el T SPOT® requiere más sangre, más tiempo de preparación y su realización es más laboriosa.

### 3.3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas

No existe una prueba de referencia para el diagnóstico de la infección tuberculosa y, por lo tanto, es difícil establecer la sensibilidad y especificidad de estas nuevas técnicas. La PT es ampliamente utilizada y su costo es bajo, pero no es muy específica en personas vacunadas con la vacuna BCG. Además, tiene reacciones cruzadas con micobacterias ambientales y no es muy sensible en personas inmunodeprimidas. Los antígenos tuberculosos específicos de las técnicas IGRA (early secreted antigenic target-6 [SAT-6], cultured filtrated protein-10 [CFP-10] y TB 7.7) están ausentes en *Mycobacterium bovis* y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. Por lo tanto, la

Tabla 3. Ventajas y desventajas de las pruebas IGRA con respecto a las pruebas de tuberculina.

<b>Ventajas del diagnóstico in vitro con respecto al PT</b>
Elimina la subjetividad.
Ausencia de falsos positivos en personas vacunadas con la vacuna BCG o en personas infectadas por micobacterias atípicas.
Control de falsos negativos en los enfermos infectados por el VIH.
Evita tratamientos de la infección tuberculosa latente.
<b>Desventajas del diagnóstico in vitro con respecto al PT</b>
Un precio más alto.
Su uso es difícil en cribados comunitarios, por la extracción de sangre, el transporte y la conservación.

**Nota.** BCG: bacilo de Calmette y Guérin; IGRA: interferón gamma *release assay*; PT: prueba de la tuberculina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

especificidad de las pruebas IGRA para *M. tuberculosis* es superior a la de la PT (Tabla 3).

La capacidad de la PT y de los IGRA de predecir el desarrollo de TB es limitada, ya que un gran número de individuos con resultado positivo de la PT o los IGRA no progresarán hacia enfermedad tuberculosa<sup>6</sup>. A pesar de esta limitación, los IGRA han mejorado el diagnóstico de la ITL, porque su mayor especificidad ha permitido reducir el número de tratamientos preventivos innecesarios. Los IGRA tam-

bién han mejorado la detección de la ITL en pacientes inmunodeprimidos.

La discordancia entre la PT e IGRA, en pacientes como los infectados por el VIH o inmunodeprimidos y los vacunados con BCG, sugiere que las pruebas IGRA deben estar disponibles para ser utilizadas en tales situaciones. Hay estudios que sugieren que estas pruebas podrían ser más costo-efectivas que la PT a medio y largo plazo<sup>18</sup>. La Figura 1 presenta el algoritmo del uso conjunto de la PT y el IGRA para el diagnóstico de la infección tuberculosa presentado en el *Documento de Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis de la Asociación Española de Patología Respiratoria (SEPAR)*. La elección de una u otra técnica dependerá de diversos factores, más allá de la validez de ambas, que se pueden considerar comparables. Existen otras consideraciones de tipo logístico, como evitar la venopunción (PT) o el hecho de no necesitar una segunda visita de los pacientes para poder obtener los resultados IGRA.

#### 4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Cualquier persona con riesgo alto de progresión a enfermedad tuberculosa (Tabla 1, grupo A), que tenga un resultado positivo en las pruebas de detección de ITL, debe ser tratada de la infección tuberculosa latente si cumple con los siguientes criterios: no tiene síntomas, signos o evidencia radiológica de una

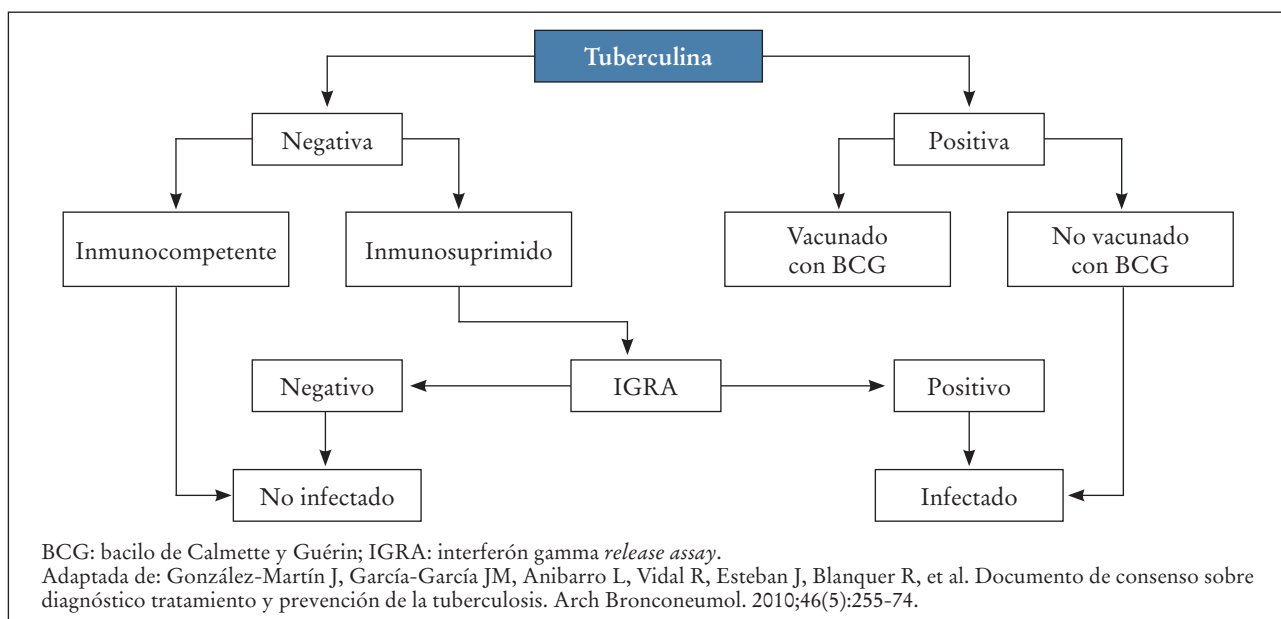


Figura 1. Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de la tuberculina y las técnicas de determinación de IGRA para el diagnóstico de la infección tuberculosa.

tuberculosis activa; está dispuesto a cumplir la pauta completa de tratamiento; y no tiene contraindicaciones médicas.

En caso de TITL previo, no es necesario volver a tratar, salvo en casos excepcionales, como los de personas con exposición de riesgo a pacientes con tuberculosis bacilífera que cumplen cualquiera de las siguientes condiciones: estar infectado por el VIH; sufrir un proceso médico de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa activa; niños que han sufrido una exposición muy intensa con la existencia de casos secundarios o conversiones. Las personas incluidas para el cribado y el tratamiento de ITL en la Tabla 1, grupo B deben estar sujetas a los mismos criterios.

## 5. OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

El TITL se basa principalmente en el uso de isoniácida y rifampicina, por separado o conjuntamente. La isoniácida en las pautas de 6-9 meses ha sido el medicamento de referencia utilizado para el trata-

miento de ITL<sup>5,6</sup>. Sin embargo, la duración y su toxicidad, especialmente la hepatotoxicidad, plantean un serio obstáculo para su uso. Por estas razones, se han introducido nuevas pautas de tratamiento más cortas, entre 3-4 meses, utilizando asociaciones de diversos medicamentos antituberculosos, como rifampicina e isoniácida o rifampicina sola<sup>5,6</sup>.

Todos los infectados deben ser monitorizados para detectar posibles efectos secundarios. Las pautas que presentan un mayor cumplimiento son las cortas, de 3-4 meses, con rifampicina más isoniácida (3RH) o únicamente rifampicina (4R), respectivamente (Tablas 4 y 5). Estas pautas con rifampicina tienen una eficacia probada con respecto a la isoniácida para reducir el riesgo de tuberculosis y también presentan una menor hepatotoxicidad y una mejor adherencia que la isoniácida (el 82% frente al 69%)<sup>19</sup>.

En términos prácticos, se tiene que seleccionar la pauta de tratamiento, teniendo en cuenta la coexistencia de alguna enfermedad de base, las posibles interacciones farmacológicas y el hecho de que la pauta más adecuada debe acordarse con el propio paciente para asegurar el cumplimiento. De hecho, para mejorar el cumplimiento del tratamiento, se recomiendan pautas

Tabla 4. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Fármacos	Duración	Intervalo	Clasificación VIH (-)	Clasificación VIH (+)
Isoniácida	9 meses	Diariamente	A (II)	A (II)
Isoniácida	6 meses	Diariamente	B (I)	C (I)
Rifampicina + Isoniácida	3 meses	Diariamente	A (II)	A (II)
Rifampicina	4 meses	Diariamente	B (II)	B (III)

**Nota.** Peso de la recomendación: A: preferible; B: alternativa aceptable; C: utilizar solo cuando A y B no son posibles. Calidad de la evidencia: I: evidencia de ensayos clínicos aleatorios; II: evidencia de ensayos clínicos no aleatorios. III: opiniones de expertos. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 5. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Pauta terapéutica	Dosis de adultos y niños ≥12 años	Dosis de niños <12 años	Dosis máxima
Isoniácida sola, diaria durante 6 o 9 meses	5 mg/kg/día	10 mg/kg/día (rango, 7-15 mg)	300 mg
Rifampicina sola, diaria durante 4 meses	10 mg/kg/día	15 mg/kg/día (rango, 10-20 mg)	600 mg
Isoniácida y rifampicina, diaria durante 3 meses	Isoniácida: 5 mg/kg/día Rifampicina: 10 mg/kg/día 15 mg (rango, 10-20 mg)	Isoniácida: 10 mg/kg/día (rango, 7-15 mg) Rifampicina: 15 mg/kg/día (rango, 10-20 mg)	Isoniácida, 300 mg Rifampicina, 600 mg



cortas (3RH o 4R), si no hay contraindicaciones. La isoniácida (6H-9H) estaría indicada en: intolerancia o incompatibilidad a la rifampicina; resistencia del caso índice a la rifampicina; y el embarazo o la lactancia. La rifampicina (4R) estaría indicada en: intolerancia o incompatibilidad farmacológica a la isoniácida y en resistencia del caso índice a la isoniácida<sup>19</sup>.

El asegurar la adherencia es una medida fundamental en el TITL. La deficiente adherencia se asocia con factores como la falta de apoyo familiar, el alcoholismo, la inmigración y la distocia social. No hay consenso sobre un método a utilizar para mejorar la adherencia, pero la educación sanitaria y la monitorización de la tolerancia a lo largo de dicho tratamiento es esencial como refuerzo para continuar con el mismo. Puede estar indicada la determinación de enzimas hepáticas pretratamiento y al cabo de un mes de haberlo iniciado. En pacientes con enfermedad de base, como los candidatos a trasplante, la monitorización podría requerir un control más estrecho. Una excepción podrían ser los niños, en los que la toxicidad hepática es excepcional, aceptándose iniciar el tratamiento sin analítica previa y realizarla únicamente ante la presencia de síntomas<sup>19</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

Los datos epidemiológicos subrayan la necesidad de abordar la ITL si se quiere seguir avanzando hacia la eliminación de la TB. Dada la alta prevalencia estimada de la ITL y el limitado número de pruebas y tratamientos que se realizan actualmente, se requiere renovar esfuerzos para reducir el número de personas con ITL en la comunidad. Estos esfuerzos deberían incluir un sistema de registro y vigilancia para supervisar los progresos a nivel de pacientes y poblaciones, el aumento de las pruebas para detectar la ITL en grupos de riesgo, la ampliación de las pautas cortas del TITL y la participación activa de las comunidades y los servicios sanitarios implicados<sup>20</sup>. La incorporación de nuevas herramientas, que indiquen mejor el riesgo de reactivación en los pacientes y nuevas pautas más cortas de TITL, podrían mejorar los programas de eliminación de la TB.

## FINANCIACIÓN

Proyecto financiado relacionado con el contenido de este artículo: *Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de*

*expuestos a Mycobacterium tuberculosis* (PI18/01751). Este estudio contó con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación, el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Fondos FEDER una forma de hacer Europa).

## CORRESPONDENCIA

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and Adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131-8.
2. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet.* 2015;385(9979):1799-801.
3. Ministerio de Sanidad. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Indicadores de seguimiento. Año 2019. [Internet]. Madrid; 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/IND\\_SEG\\_PLAN\\_TB\\_2019\\_provisionales\\_web.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/IND_SEG_PLAN_TB_2019_provisionales_web.pdf)
4. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76.
5. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO, 2018.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018.
7. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S VJ. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD000171.
8. Muñoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martínez C, Santin M, et al. Prevention of Anti-Tumor Necrosis Factor-Associated Tuberculosis: A 10-Year Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):349-56.
9. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention.

- Tuberculosis preventive treatment. [Internet]. Geneva: WHO, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>
10. Muñoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation*. 2016;100(9):1840-52.
  11. Greenaway C, Pareek M, Abou CN, Walji M, Makarenko I, Alabdulkarim B, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Euro Surveill*. 2018;23(14):17-00543.
  12. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhavan P, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet*. 2016;388(10059):2510-8.
  13. García-Guerrero J, Marco A, Saíz de la Hoya P, Vera-Remartínez EJ, Grupo de estudio PRE-VALHEP de prisiones. Estudio multicéntrico de prevalencia de infección tuberculosa latente en los internados en prisiones españolas. *Rev Esp Sanid Penit*. 2010;12(3):79-85.
  14. Jiménez-Fuentes MA, Augé CM, Gómez MN, Peiró JS, de Souza Galvao ML, Maldonado J, et al. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1459-65.
  15. Fundació Arrels. La vulnerabilitat de les persones que viuen al carrer a Barcelona. [Internet]. En: [Arrelsfundacio.org](http://www.arrelsfundacio.org). 2 Mar 2017. [Citado 20 Abr 2018]. Disponible en: [http://www.arrelsfundacio.org/censsensellar\\_2016](http://www.arrelsfundacio.org/censsensellar_2016)
  16. Martínez-Lacasa X, Font R, González S, Sallent S, Jaen A, Lite J, et al. Usefulness of Quantiferon-TB Gold in Tube® in screening for latent tuberculosis infection in health workers. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(8):525-31.
  17. Isler MA, Rivest P, Mason J, Brassard P. Screening employees of services for homeless individuals in Montréal for tuberculosis infection. *J Infect Public Health*. 2013;6(3):209-15.
  18. Domínguez J, Latorre I, Santin M. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):302-11.
  19. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(1):1-11.
  20. LoBue PA, Mermin JH. Latent tuberculosis infection: the final frontier of tuberculosis elimination in the USA. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):e327-33.