

5.3. CON RESPUESTA ESCRITA.

[10L/5300-0134] [10L/5300-0135] [10L/5300-0136] [10L/5300-0137] [10L/5300-0138] [10L/5300-0139] [10L/5300-0140]
[10L/5300-0142] [10L/5300-0143] [10L/5300-0144] [10L/5300-0145] [10L/5300-0146] [10L/5300-0147] [10L/5300-0148]
[10L/5300-0149] [10L/5300-0150] [10L/5300-0151] [10L/5300-0152] [10L/5300-0153] [10L/5300-0154] [10L/5300-0155]
[10L/5300-0156]

Contestaciones.

PRESIDENCIA

De conformidad con el artículo 102.1 del Reglamento de la Cámara, se ordena la publicación en el Boletín Oficial del Parlamento de Cantabria de las contestaciones dadas por el Gobierno a las preguntas con respuesta escrita, de las que ha tenido conocimiento la Mesa de la Cámara en sesión celebrada el día de hoy.

Santander, 27 de enero de 2020

EL PRESIDENTE DEL
PARLAMENTO DE CANTABRIA,

Fdo.: Joaquín Gómez Gómez.

[10L/5300-0134]

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN QUE SE SIGUE ANTE UN BROTE DE TUBERCULOSIS EN UN CENTRO EDUCATIVO, PRESENTADA POR D. FÉLIX ÁLVAREZ PALLEIRO, DEL GRUPO PARLAMENTARIO CIUDADANOS.

"Aportar contestación a la pregunta con respuesta escrita Nº 134, formulada por D. Félix Álvarez Palleiro, del Grupo Parlamentario Ciudadanos, relativa las "Ante un brote de tuberculosis en un centro educativo ¿qué protocolo de actuación se sigue?", con el siguiente texto: -----

Se considera brote, a efectos de intervención, la aparición de uno o más casos de tuberculosis, a partir de un mismo caso índice en un período de un año desde que se diagnosticó el caso primario. -

Se siguen los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en Anexo 1 <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Tuberculosis.pdf>). -----

Del Plan de Prevención y Control de la Tuberculosis en España, (en anexo 2 (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>)) -----

y de las directrices de la OMS para la infección tuberculosa latente (en Anexo 3(<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50986>))." -----

ANEXO 1



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE TUBERCULOSIS

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La tuberculosis (TB) incluye un amplio rango de enfermedades causadas por especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Puede afectar a cualquier órgano, siendo la forma pulmonar más frecuente que la extrapulmonar (70 y 30% respectivamente).

Agente

Las especies del género *Mycobacterium* son bacterias aerobias inmóviles y no esporuladas, sin flagelos ni cápsula, que se caracterizan por ser ácido-alcohol resistentes debido al alto contenido en lípidos de alto peso molecular en la pared celular. Las especies incluidas en el complejo *M. tuberculosis* son: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, "*M. canettii*", *M. bovis*, *M. microti*, *M. caprae* y *M. pinnipedii*; algunas de ellas eran consideradas subespecies hasta hace poco. Las tres primeras producen enfermedad en el ser humano, mientras que el resto se han aislado en animales, aunque pueden transmitirse y producir enfermedad en humanos. En nuestro medio, *M. tuberculosis* es el agente etiológico más habitual, si bien no se pueden descartar las especies *M. africanum* y "*M. canettii*" causantes de un pequeño número de casos en África y ligadas a la inmigración, así como la tuberculosis humana producida por *M. bovis* y *M. caprae*, relacionadas con el ámbito ganadero y a la inmigración procedente de países endémicos de TB bovina o caprina, siendo el resto de las especies de aparición excepcional.

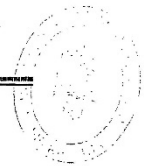
Reservorio

El reservorio fundamental de *M. tuberculosis* es el ser humano infectado. En áreas donde la TB bovina o caprina es común, el ganado también puede ser reservorio de bacterias del complejo *M. tuberculosis*, así como los tejones, cerdos y otros mamíferos; y en raras ocasiones los primates.

Modo de transmisión

El mecanismo de transmisión más habitual es la vía aérea por gotas de pequeño tamaño (1 a 5 μ de diámetro). La TB bovina o caprina puede transmitirse por vía digestiva si se consumen leche o productos lácteos sin pasteurizar, aunque también es posible su transmisión por vía aérea a granjeros y personas que manipulan animales. La enfermedad también puede transmitirse por contacto directo a través de mucosas y de piel no intacta, pero este mecanismo es extremadamente raro. Salvo por las situaciones esporádicas en las que hay una fístula con secreción, la tuberculosis extrapulmonar (con excepción de la laríngea) no es transmisible.

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



Periodo de incubación

Desde el momento de la infección hasta que aparece una lesión primaria demostrable o una reacción tuberculínica significativa pueden transcurrir de dos a 12 semanas.

Periodo de transmisibilidad

Las personas que padecen lesiones activas en el parénquima pulmonar o las mucosas respiratorias en comunicación con las vías aéreas pueden eliminar bacilos en suspensión en gotas de 1 a 5 μ , con todas las maniobras respiratorias, especialmente al toser o estornudar, que al ser inhalados por personas susceptibles llegan a los alvéolos pulmonares donde son fagocitados por los macrófagos, causando una nueva infección. Todo paciente en el que se aíslan bacilos tuberculosos en una muestra respiratoria se considera a efectos prácticos potencialmente infeccioso. El periodo de infecciosidad se considera que empieza tres meses antes del diagnóstico en los casos pulmonares bacilíferos, y un mes antes en los casos pulmonares positivos al cultivo con baciloscopia negativa. Los casos de TB extrapulmonar no se consideran infecciosos, aunque siempre deben examinarse para excluir enfermedad pulmonar concomitante. En general se admite que para pacientes con tuberculosis pulmonar sensible a los fármacos, tienen que transcurrir dos semanas de tratamiento para que dejen de ser considerados potencialmente infecciosos.

Susceptibilidad

En el 90% de los infectados la respuesta inmunitaria que se desencadena es suficiente para evitar el desarrollo de enfermedad clínica; los bacilos permanecen en estado latente en pequeños focos, y la única prueba de que el sujeto está infectado es la presencia de una reacción tuberculínica (PT) positiva. En el otro 10% la infección progresa a enfermedad y se producen manifestaciones clínicas. El riesgo de progresión a enfermedad es máximo los dos primeros años tras la infección y suele realizarse dentro de los 5 años siguientes a la infección en la mitad de estos casos, mientras que la mitad restante desarrolla enfermedad en un periodo posterior de su vida. Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedad entre los infectados son la diabetes, la silicosis, las terapias inmunosupresoras, (trasplantados, personas que reciben terapia con anti-TNF) la insuficiencia renal crónica, las neoplasias (sobre todo de cabeza y cuello), enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), la malnutrición (pérdida de peso >10% del peso corporal), el alcoholismo, la adicción a drogas por vía parenteral (sobre todo en personas en precaria situación económica, social y/o sanitaria), gastrectomizados, bypass yeyuno-ileal y, sobre todo, la infección por VIH/SIDA que, actualmente, es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedad tuberculosa entre los infectados. Los grupos de población que nunca se han afectado por la TB parecen tener una mayor susceptibilidad a las infecciones nuevas y a la enfermedad. La reactivación de infecciones antiguas latentes causa una gran proporción de los casos de TB en los ancianos.

Los niños y las personas con inmunodeficiencias, como las seropositivas para el VIH, tienen un mayor riesgo de contraer tuberculosis extrapulmonar, pero incluso en estos grupos más vulnerables, la forma pulmonar sigue siendo la más común en todo el mundo.

Este protocolo forma parte del "Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España", desarrollado por el Grupo de trabajo de Salud Pública y el Grupo de



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

expertos en tuberculosis, coordinados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2007. En él se desarrollan los aspectos fundamentales para el control de esta enfermedad, en cuanto a detección precoz y diagnóstico, tratamiento, vigilancia y estudio de contactos, y se propone la elaboración de un panel de indicadores para la evaluación de la vigilancia y control de la enfermedad.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Conocer la epidemiología de la enfermedad en nuestra comunidad y favorecer el uso eficiente de los recursos sociosanitarios mediante la identificación de grupos en especial riesgo de padecer tuberculosis.
2. Contribuir al control de la enfermedad en nuestro medio mediante la identificación de la cadena de transmisión y el tratamiento preventivo de los contactos cuando sea necesario.

Definición de caso

Criterio clínico

Persona que presenta estas dos características:

- Signos, síntomas o datos radiológicos compatibles con tuberculosis activa en cualquier localización.
- La decisión de un médico de administrarle un ciclo completo de terapia antituberculosa.
- O
- Resultados anatómopatológicos en la necropsia compatibles con tuberculosis activa que habría requerido tratamiento antituberculoso.

Criterio de laboratorio

a) Criterio de *caso confirmado*

Al menos uno de los dos signos siguientes:

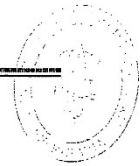
- Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis* [salvo la cepa vacunal o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)] en una muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico del complejo de *M. tuberculosis* en una muestra clínica junto con baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente.

b) Criterio de *caso probable*

Al menos uno de los tres siguientes:

- Baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente.
- Detección del ácido nucleico del complejo de *M. tuberculosis* en una muestra clínica.
- Presencia histológica de granulomas.

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



Clasificación de los casos según la localización de la enfermedad

Según la localización de la enfermedad, los casos se clasifican en pulmonares y extrapulmonares (ver definiciones y códigos de la CIE en el Anexo II).

Clasificación de los casos

Clasificación a efectos de su declaración*

Caso sospechoso: Persona que satisface los criterios clínicos de la definición de caso.

Caso probable: Persona que satisface los criterios clínicos y los de laboratorio de caso probable.

Caso confirmado: Persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio de caso confirmado.

*Nota: Los casos de tuberculosis producidos por la cepa vacunal (Bacilo de Calmette-Guérin o *M. bovis* BCG) no se notificarán al nivel nacional, estén o no confirmados por cultivo (ej: tuberculosis vesical por instilación de BCG, u otros signos y/o síntomas tuberculosos por el uso terapéutico o profiláctico de la vacuna BCG).

Clasificación de los casos de TB pulmonar según su infecciosidad

Los casos de **TB pulmonar** se clasifican a su vez en **bacilíferos** cuando la microscopía directa de una muestra de esputo espontáneo o inducido es positiva y **no bacilíferos** en caso contrario.

Clasificación de los casos según los antecedentes de tratamiento previo

Caso nuevo: paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, o bien que lo ha recibido durante un periodo de tiempo inferior a un mes.

Caso tratado previamente: paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso (excluyendo QP/TIT) al menos durante un mes. Estos casos incluirían las recidivas, los tratamientos tras abandono, los fallos terapéuticos y otros casos como los crónicos.

Definición de caso de tuberculosis resistente, multirresistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR)

Caso de tuberculosis resistente

Se define como caso de tuberculosis resistente al causado por *M. tuberculosis* resistente a cualquiera de los fármacos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomycinina o etambutol).

Caso de tuberculosis multirresistente (MDR-TB)

Se define como caso de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) al causado por cepas de *M. tuberculosis* resistentes al menos a isoniazida y rifampicina.

Caso de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB)

Este término fue introducido por la OMS en 2006 para designar a aquellos casos que, además de ser multirresistentes, presentan resistencia a alguna fluoroquinolona,



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

y a uno o más de los fármacos de segunda línea inyectables (amikacina, capreomicina o kanamicina).

Definición de brote

Se considera brote, a efectos de intervención, la aparición de uno o más casos de tuberculosis, a partir de un mismo caso índice en un período de un año desde que se diagnosticó el caso primario. Cuando las agrupaciones de casos se han establecido por técnicas moleculares, se define como agrupamiento: dos o más casos de TB con idéntico patrón por RFLP-IS6110, o, en cepas con menos de seis bandas del patrón RFLP-IS6110, aquéllas que compartan el mismo patrón de Spoligotipo, PGRS-RFLP o MIRU-VNTR.

MODO DE VIGILANCIA

Las autoridades de salud pública de las CCAA notificarán de forma individualizada los casos sospechosos, probables y confirmados al CNE, a través de la RENAVE y enviarán la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con una periodicidad semanal. Además, las autoridades autonómicas completarán, una vez al año, la información de las variables contenidas en la encuesta epidemiológica. El plazo de envío será de tres meses después de finalizado el año de notificación. En el envío anual, deberá remitirse el fichero de casos notificados en el año previo con la información sobre resultados del tratamiento completada (ver definición de las distintas categorías de finalización de tratamiento en el Anexo III). Esta información es fundamental para evaluar el funcionamiento de los programas de control de la tuberculosis.

Los fallecidos con tuberculosis que no recibieron tratamiento también deberán notificarse. Los casos previamente tratados NO serán declarados de nuevo si no han pasado al menos 12 meses desde la última vez que recibieron tratamiento completo antituberculoso.

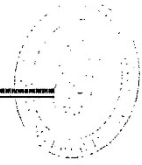
En caso de brote el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma enviará el informe final del brote al CNE en un periodo de tiempo no superior a tres meses después de que haya finalizado su investigación. Además, se enviarán las encuestas epidemiológicas de los casos implicados al CNE.

Ante la detección de un caso bacilífero multirresistente que requiera medidas especiales de seguimiento, por ejemplo ante un traslado entre CCAA o al extranjero, o cuando se detectara un brote o el patrón de difusión de la enfermedad requieran medidas de coordinación, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma lo comunicará de forma urgente al CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

El objetivo primario del control de la tuberculosis es la identificación oportuna y el tratamiento adecuado de los nuevos casos, para reducir el riesgo de exposición a

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



los miembros de la comunidad, disminuyendo así la incidencia de la enfermedad, y con el tiempo la prevalencia. En los países de baja incidencia en los que se plantea el objetivo de la eliminación, es necesario un enfoque más amplio que incluye la aplicación de terapia preventiva, o al menos el seguimiento de las personas con infección reciente.

Medidas preventivas

Realizar búsqueda activa de infectados / casos de TB en determinados colectivos con alta prevalencia de infección y enfermedad tuberculosa tales como:

- Convivientes y contactos próximos de pacientes con tuberculosis pulmonar.
- Personas VIH positivas.
- Usuarios de drogas por vía parenteral en precaria situación económica, social y/o sanitaria.
- Residentes en instituciones cerradas donde se concentran personas con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad.
- Inmigrantes recientes (últimos 5 años) procedentes de países con alta endemia tuberculosa.
- Personas con cambios fibróticos en la Rx de tórax compatibles con TB residual.
- Personas con problemas de alcoholismo.
- Personas que van a recibir tratamientos inmunosupresores.
- Personas con condiciones clínicas como: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), neoplasias (sobre todo de cabeza y cuello), malnutrición (pérdida de peso > 10% del peso corporal), gastrectomía, bypass yeyuno-ileal, enfermedad celíaca (en todos estos casos se deberá evaluar individualmente).

Vacunación con BCG. El Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España no recomienda la vacunación sistemática en nuestro país. No obstante, la vacuna puede ofertarse individualmente a niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles y a trabajadores sanitarios en contacto frecuente con enfermos tuberculosos o sus muestras biológicas. Los receptores no deben estar infectados ni presentar contraindicaciones para la vacunación.

Asimismo, en relación al control y prevención de las tuberculosis importadas, los expertos recomiendan la vacunación a niños inmigrantes menores de 5 años que vuelvan a su país de origen para permanecer más de 3 meses si este país es considerado de alta endemia tuberculosa y no pudieran aplicarse otras medidas de control. Deberían vacunarse 2 meses antes del viaje. Las mismas consideraciones son aplicables a los hijos de cooperantes o trabajadores que acudan a estos países.

Eliminar la TB bovina y caprina mediante la identificación y sacrificio de los animales con resultado positivo a la PT y la pasteurización de la leche.

Medidas ante un caso y sus contactos.—Tratamiento, búsqueda e intervención en los contactos, aislamiento del caso y otras intervenciones en el entorno del caso.

Tratamiento de los casos.—El tratamiento correcto de los enfermos es la mejor medida para el control de la TB. Antes de instaurar tratamiento, es imprescindible



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

determinar si el paciente ha recibido terapia antituberculosa con anterioridad y con qué fármacos.

Todos los casos de tuberculosis deben ser tratados de acuerdo con los estándares internacionales y con las especificaciones del Programa de control vigente en el ámbito respectivo.

Casos nuevos.—El tratamiento de la TB en los casos nuevos debe consistir en la utilización de una combinación de fármacos antituberculosos de primera línea durante un tiempo suficiente, administrados simultáneamente y en dosis única. La pauta estándar que se debe utilizar en todos los casos en los que no exista contraindicación para alguno de los fármacos que la componen es de 2 meses de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). La fase de continuación consistirá en 4 meses de H y R:

2HRZE+4HR

La indicación de añadir etambutol a todos los pacientes se establece por motivos operativos y para cubrir la posibilidad de una elevada resistencia primaria a isoniazida, que no se conoce con exactitud en todas las comunidades autónomas españolas. No obstante, el mismo esquema sin E es posible que siga siendo válido en las CCAA en las que la tasa de resistencia global a H sea menor del 4% (2HRZ + 4HR).

Casos previamente tratados.—Todos los casos que han sido previamente tratados deben recibir tratamiento y ser controlados por profesionales expertos de referencia en TB.

Situaciones clínicas especiales.—En situaciones clínicas especiales, como meningitis tuberculosa, enfermedad hepática, renal, embarazo, infección por VIH, y especialmente en el caso de la tuberculosis resistente a fármacos; puede ser necesaria una modificación de la pauta de tratamiento, que deberá realizar un especialista.

Metodología de la investigación de los contactos y pautas de actuación

En los países con recursos sanitarios adecuados, entre los que se encuentra España, se debe realizar estudio de contactos en cada caso diagnosticado de TB, siendo prioritario en los casos de TB con mayor capacidad para transmitirse por vía respiratoria (la que afecta al parénquima pulmonar, árbol traqueobronquial y la laringea, por su importancia epidemiológica) con baciloscopia o cultivo de esputo positivo. Los objetivos del estudio de contactos son identificar a los infectados y a los enfermos y proporcionarles tratamiento adecuado y/o seguimiento; interrumpir la cadena de transmisión y, siempre que sea posible, reconstruir la cadena de transmisión para identificar al caso índice (por ejemplo, en menores de 15 años).

Se debe seguir el esquema de los círculos concéntricos, siendo prioritaria la investigación de los contactos en enfermos bacilíferos. Según este esquema, los contactos se clasifican en:

Contactos íntimos o convivientes. Se consideran contactos de alta prioridad, siendo aquellos que viven en el mismo domicilio del caso, parejas sexuales habituales o tienen una relación que implique contacto continuado y estrecho con el paciente (mayor de 6 horas al día). También se incluyen en este grupo (aunque la duración fuese menor de 6 horas) a los niños menores de 5 años y las personas con alteración

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



del sistema inmunitario, o cuando la fuente de infección forma parte de una microepidemia.

Contactos próximos habituales. Son de prioridad mediana: compañeros de trabajo o colegio del caso, amigos o parientes que mantengan relación habitual con él (menor de 6 horas al día), sin que cumplan las condiciones del punto anterior.

Contactos casuales. De baja prioridad, son aquellos que sólo han mantenido una relación esporádica con el caso. La investigación debe comenzar con la identificación y estudio de los contactos íntimos o del primer círculo y si hay evidencias de transmisión entre éstos se ampliará la investigación al siguiente círculo hasta que el nivel de infección en el grupo que se estudia sea equivalente al de la comunidad.

Investigación de contactos

Una vez identificados los contactos se procederá a su estudio, que incluirá:

1. Realización de una **anamnesis**, con énfasis en la presencia de síntomas de TB, antecedentes de enfermedad tuberculosa, vacunación BCG, existencia o no de un test tuberculínico previo, antecedentes de tratamiento preventivo y presencia de factores de riesgo.
2. **Diagnóstico de la infección tuberculosa y tratamiento preventivo**

2.1. **Diagnóstico:** Para el diagnóstico de la infección tuberculosa se emplea la prueba de la tuberculina (PT), que consiste en la aplicación intradérmica en la superficie anterior del antebrazo (técnica de Mantoux), de 0,1 ml de tuberculina (PPD –siglas de *purified protein derivative*), haciendo la lectura a las 48-72 horas. La lectura tiene que hacerse siempre por personal entrenado, midiendo el diámetro transversal al eje mayor del antebrazo de la induración producida y registrando la lectura en milímetros. En vacunados con BCG y mayores de 55 años, así como en las personas incluidas en programas de detección de conversión tuberculínica a través de screening periódicos de infección tuberculosa, es necesario evaluar el efecto “booster”, por lo que a los que presenten un primer test negativo se les administrará un segundo test una semana más tarde, siendo este segundo resultado el que se tendrá en cuenta.

2.2. **Criterios para la interpretación de la prueba de la tuberculina.** En el contexto de un estudio de contactos se consideran positivas (independientemente de que la persona esté o no vacunada con BCG) las induraciones > 5 mm en VIH positivos, inmunodeprimidos, contactos íntimos de pacientes bacilíferos, personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua no tratada, así como en edad pediátrica.

La vacunación con BCG complica la interpretación de la PT porque puede producir falsos positivos, especialmente si se administró después del primer año de vida. En las personas que están vacunadas con BCG se puede considerar positiva una PT >15 mm, excepto si se encuentran en alguna de las situaciones de riesgo expuestas anteriormente. Se estima que entre 5 y 15 mm a mayor diámetro de induración, mayor es la probabilidad de que la respuesta se deba a infección tuberculosa.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Estas técnicas se basan



en la detección del IFN-g liberado como respuesta a la estimulación in vitro de las células T sensibilizadas presentes en sangre periférica con antígenos específicos de *M. tuberculosis*, o en la detección de células mononucleadas activadas (técnicas IGRA, siglas de *interferon gamma release assay*). Estas técnicas discriminan a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los que han recibido la vacuna antituberculosa y de los expuestos a otras micobacterias. Además, incorporan controles para detectar la anergia y excluir así los falsos negativos. Por otra parte, pueden repetirse inmediatamente, sin que se vean afectadas por el efecto de refuerzo. Una propuesta de utilización sería para descartar falsos positivos a la PT en personas vacunadas y para descartar falsos negativos a la PT en niños y en personas inmunodeprimidas, siendo en este caso los resultados del test de IFN-g los que se tienen que tener en cuenta a la hora de administrar quimioprofilaxis. El principal inconveniente de la técnica es su mayor coste económico respecto a la PT. Se necesitan más estudios para determinar su eficiencia en los distintos grupos de riesgo y para sistematizar los criterios para su utilización.

Estas pruebas, tanto la PT como las técnicas IGRA, sólo están indicadas para diagnosticar infección en personas con elevado riesgo de desarrollar enfermedad y que se pueden beneficiar de un tratamiento preventivo, que debe ser acompañado de un plan de seguimiento hasta su finalización. En personas de bajo riesgo no estarían indicadas.

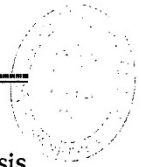
2.3. Tratamiento preventivo

2.3.1. Quimioprofilaxis primaria o tratamiento preventivo de la infección: Se aplica para evitar o prevenir la infección y enfermedad en personas que han estado expuestas a un foco potencialmente contagioso. Está indicada en niños contactos de un caso de tuberculosis transmisible por vía respiratoria, principalmente menores de 5 años, y en personas con infección por el VIH e inmunodeprimidos, por ser las más susceptibles a desarrollar TB grave y rápidamente progresiva, siempre que presenten una PT o IGRA (-) y una radiografía de tórax normal. También se puede aplicar a jóvenes o personas de cualquier edad que pertenezcan a una microepidemia, según criterio clínico. Se repite la PT a las 8-12 semanas. Si es negativa se interrumpirá el tratamiento, y si es positiva se continuará, descartando previamente la enfermedad, hasta completar la pauta de tratamiento de la infección tuberculosa (TIT).

2.3.2. Quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección tuberculosa (TIT): El objetivo es evitar que una persona con infección tuberculosa latente desarrolle enfermedad clínicamente activa. El tratamiento de la infección ha de realizarse una vez que se haya descartado la enfermedad tuberculosa.

Esta forma de quimioprofilaxis se realiza una sola vez en la vida y habitualmente tiene una duración de seis meses; en personas con anticuerpos frente al VIH, niños y portadores de lesiones residuales puede prolongarse hasta los 9 meses.

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



El fármaco utilizado para el TIT es la isoniazida. Las dosis recomendadas de isoniazida son de 5-10 mg/kg/ día en niños según criterio del pediatra (sin superar los 300 mg diarios) y 300 mg/día en adultos. Se considera pauta estándar el tratamiento de 6 meses. En los niños, en infectados por el VIH y en personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua no tratada, puede prolongarse el tratamiento hasta 9 meses. Se considera también muy eficaz la administración de 270 dosis en régimen diario de 9 a 12 meses. Antes de iniciar quimioprofilaxis debe descartarse siempre la presencia de enfermedad tuberculosa activa y la existencia de enfermedad hepática aguda. Este tipo de tratamiento se debe valorar en mayores de 35 años sin factores de riesgo, dada la hepatotoxicidad de la isoniazida.

Existen pautas alternativas que deben ser valoradas individualmente, como 3 meses de HR (alternativa a la H durante 6 meses) o 4 meses de R (6 meses en niños. Alternativa en resistencias o intolerancia a la H).

En contactos de TB multirresistente no se dispone de ninguna pauta recomendada y demostrada que sea efectiva, siendo preferible la vigilancia clínica estricta con controles radiológicos cada 3 o 6 meses por lo menos durante 2 años.

Pautas de actuación

Contacto con antecedentes de TB previa o con PT previa positiva o que hubiera completado con anterioridad un ciclo de TIT: no realizar PT, pasando directamente a descartar enfermedad activa.

Contacto que presenta síntomas compatibles con TB: descartar la presencia de enfermedad mediante radiografía de tórax y pruebas microbiológicas adecuadas (además de la PT o IGRA).

Contacto asintomáticos sin antecedentes de TB. Pueden darse varias situaciones:

- Contactos del primer círculo o de prioridad alta. Realizar PT. Si es positiva se realizará radiografía de tórax. Si la radiografía es normal se considera al contacto infectado y se iniciará tratamiento de la infección tuberculosa (Ver apartado 2.3.2). Los pacientes con PT o IGRA + portadores de lesiones de aspecto residual, de más de 2 cm se valorarán para TIT una vez que se obtengan baciloscopias y cultivos negativos y se documente la estabilidad de las lesiones desde 1 año antes. Si el estudio microbiológico es positivo estamos ante un caso de TB activa por lo que debe iniciarse tratamiento (Ver apartado de tratamiento).
- En los contactos íntimos de los pacientes bacilíferos, cuando se trata de niños **menores de 5 años, y personas infectadas por el VIH** o con otro tipo de inmunodeficiencia grave (con PT o IGRA negativos), debe administrarse siempre quimioprofilaxis primaria o tratamiento preventivo de la infección siguiendo lo especificado en el punto 2.3.1. Podría incluirse en estos casos de tratamiento preventivo a otras personas jóvenes (niños hasta la adolescencia o adultos jóvenes), así como a los contactos íntimos de cualquier edad, siempre que pertenezcan a una microepidemia, tras valoración por el clínico. La prueba



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

debe repetirse a los dos meses, y si es negativa, se puede interrumpir el tratamiento preventivo. En todos los casos, si el segundo test es positivo, se realizará exploración clínica y radiografía de tórax para descartar la enfermedad activa; una vez descartada se iniciará quimioprofilaxis secundaria o TIT según 2.3.2.

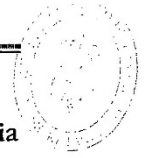
- Los contactos con PT negativa que no cumplan los criterios del apartado anterior, se separarán del caso índice y se mantendrá una conducta expectante repitiendo la prueba a los dos meses; si la segunda prueba es negativa se finalizará el seguimiento, y si es positiva se iniciará tratamiento de infección tuberculosa (Ver 2.3.2), una vez descartada enfermedad activa.
- Contactos de prioridad mediana o baja con PT positiva. En este tipo de contactos se debe evaluar la administración de TIT teniendo en cuenta el riesgo individual (ver 2.3.2).
- Contactos de casos de TB multirresistente (MDR) o extremadamente resistente (XDR). Este tipo de pacientes, cuando son bacilíferos, presentan una infecciosidad similar, no superior, a los de TB sensible a todos los fármacos. No obstante, las consecuencias de adquirir una TB MDR son mucho más graves que las de la TB sensible, a causa de que el tratamiento es más prolongado y menos efectivo, a la mayor toxicidad de muchos fármacos de segunda línea, y a que esta TB presenta una menor proporción de curaciones y mayor de defunciones. En general, al no haber una pauta de efectividad demostrada, es preferible la evaluación clínica y radiológica cada 6 meses durante dos años, y que se informe exhaustivamente a estos contactos sobre los signos y síntomas de la enfermedad, para que acudan al médico si éstos aparecen.

Aislamiento del caso

Dado que el contagio de la TB se produce preferentemente por vía aérea, la sospecha clínica, el aislamiento, diagnóstico e inicio del tratamiento, todo ello de forma precoz, son medidas fundamentales para evitar la transmisión. Se asume que la contagiosidad de los pacientes con TB pulmonar disminuye de forma apreciable al inicio del tratamiento, y aunque se desconoce el tiempo en que un paciente tratado deja de ser contagioso, se establece de forma empírica 2 o 3 semanas.

En el medio hospitalario, cuando al servicio de urgencias llega un paciente en el que existe sospecha diagnóstica de TB, debe ser aislado y permanecer el menor tiempo posible en dicha unidad. La misma recomendación se puede aplicar en los dispositivos de urgencias extrahospitalarios y salas de espera en centros sanitarios. Se han de evitar ingresos hospitalarios innecesarios y, en caso de ingreso, la estancia debe ser la menor posible. El personal sanitario que entra en contacto con un paciente con TB ha de usar mascarilla de partículas, y éste, si por algún motivo debe salir de su habitación, ha de utilizar mascarilla quirúrgica; en ambos casos ha de darse una explicación al paciente. Tras el ingreso hospitalario en habitación individual, se suspenderá el aislamiento cuando se obtengan 3 muestras consecutivas con baciloscopia negativa, se alcance un diagnóstico alternativo o no se prosiga el estudio y se descarte el diagnóstico de TB. Los casos de tuberculosis resistente o multirresistente se controlarán estrictamente con test de resistencias a los fármacos antes de instaurar cualquier modificación del tratamiento. Puesto que las consecuencias de adquirir una TB resistente son mucho más graves en VIH positivos e inmunodeprimidos, y

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



que estos casos se han asociado a brotes nosocomiales, son de particular importancia las medidas de control en relación a la transmisión aérea y aislamiento respiratorio.

Otra alternativa para tratar a los pacientes y evitar la transmisión de la enfermedad es su domicilio, donde deben permanecer hasta que cumplan 2 o 3 semanas de tratamiento, evitando visitas y contactos con nuevas personas.

Otras intervenciones en el entorno del caso

Desinfección

No es preciso tomar medidas especiales para descontaminar fómites. El lavado de manos y las normas habituales de limpieza son suficientes. La descontaminación del material sanitario se hará de acuerdo a los procedimientos establecidos en los centros sanitarios. Se recomienda el uso de pañuelos desechables.

Medidas ante un brote

Se llevará a cabo la confirmación epidemiológica y/o microbiológica del brote (ver definición de brote de tuberculosis en apartado de definiciones).

Las medidas de intervención dependerán del ámbito o localización. En los brotes de ámbito familiar, suele ser suficiente el estudio tradicional de contactos para su control. No obstante, en ocasiones, la ocurrencia de un caso de TB en centros o instituciones donde hay personas confinadas en áreas con circulación de aire limitada necesita un enfoque específico más allá del estudio tradicional de contactos, en función de la infecciosidad del caso índice, grado de hacinamiento, y susceptibilidad de la población.

Medidas específicas según el ámbito:

- Centros penitenciarios: Los internos y el personal expuestos a un caso de TB bacilífero deben ser investigados según los principios del estudio de contactos, que se realizará en estrecha colaboración con las autoridades locales.
- Centros de enseñanza y escuelas infantiles: En el estudio de contactos hay que priorizar a los estudiantes en función del grado de exposición (horas en la misma clase por semana). Es fundamental una correcta comunicación e información al personal, padres y público en general, así como a los medios. Cuando el caso índice es un alumno y la fuente de infección es desconocida, es necesario ampliar la investigación para encontrar el caso inicial. Cuando el caso índice es un profesor y la baciloscopia es negativa, se examinará sólo a los niños de su curso, pero si la baciloscopia es positiva se examinará a todos sus alumnos y al resto de profesores. En cualquier caso la prueba de la tuberculina se repetirá a los dos meses en caso de que hubiera resultado negativa. Se puede valorar la necesidad de ampliar el estudio de contactos a otros grupos, como compañeros de comedor, etc.
- Centros sanitarios y de personas mayores: En el primer caso hay que prestar especial atención a los pacientes inmunocomprometidos y al personal sanitario. En los centros o residencias de mayores ni la PT para el estudio de contactos ni el tratamiento de la infección tuberculosa son muy útiles, por lo que en estos grupos se recomienda una cuidadosa evaluación de los síntomas, seguida de radiografías de tórax, y una exhaustiva información al personal acerca de los signos y síntomas de la enfermedad.



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

- Exposición a animales infectados con *M. bovis* o *M. caprae*: En general se aplican los mismos principios que en el estudio tradicional de contactos, si bien en estos casos la investigación debe limitarse a aquellas personas que han consumido leche o productos lácteos no pasteurizados procedentes de un animal con lesiones, y a aquellos con contacto regular con los animales infectados, como los veterinarios o ganaderos.

La utilización de técnicas moleculares para la identificación de clusters es interesante, siempre que sea posible, combinando la evidencia molecular con el estudio de las relaciones epidemiológicas y sociales entre los casos agrupados. La aparición continuada de los casos en clusters puede revelar mecanismos de transmisión o grupos de riesgo no controlados suficientemente por el estudio de contactos.

Elaboración del informe de brote. Los contenidos básicos serán: descripción del territorio epidémico, difusión espacio temporal y curva epidémica, identificación del caso índice, fuente de infección, contactos y búsqueda activa de casos y de susceptibles, resultados de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; 54(No. RR-15).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States, 2010. *MMWR* 2010; 59 (No. RR-5).
3. Erkens, C., et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925-949.
4. Falzon, D., Scholten, J., Infuso, A. Tuberculosis outcome monitoring —Is it time to update European recommendations? *Euro Surveill* 2006;11(3):20-5.
5. Fitzgerald, D., Haas, D.W. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Elsevier 2005.
6. González Martín, J., García García, J.M., Anibarro, L., Vidal, R., Esteban, J., Blanquer, R., Moreno, S., Ruiz Manzano, J. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(5): 297.e1-297.e20.
7. Grupo de trabajo de los talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (14): 549-562.
8. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles, 18.ª edición. Washington D.C. Organización Panamericana de la Salud, 2005.
9. Laserson, K.F., et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (6): 640-645.
10. Palomino, J.C., Leão, S.C., Ritacco, V., editors. Tuberculosis 2007. From basic science to patient care. First edition. TuberculosisTextbook.com.
11. Plan para la Prevención y control de la tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/planTuberculosis.htm>.
12. Veen J, Raviliogne M, Rieder HL, et al. Standardised tuberculosis treatment outcome in Europe. *Eur Respir J* 1998; 12:505-510.
13. World Health Organization (WHO), European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Eur Respir J* 1996; 9:1097-1104.

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

ANEXO I. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE TUBERCULOSIS

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Comunidad Autónoma declarante:

Identificador del caso para el declarante:

Fecha de la primera declaración del caso¹: / /

DATOS DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento: / /

Edad en años: Edad en meses en menores de 2 años:

Sexo: Hombre ☐ Mujer ☐

Lugar de residencia:

País: C. Autónoma:

Provincia: Municipio:

País de nacimiento: Año de llegada a España:

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso²: / /

Fecha de inicio de síntomas: / /

Localización fundamental (marcar una opción):

- ☐ Digestiva
- ☐ Diseminada
- ☐ Genitourinaria
- ☐ Linfática extratorácica
- ☐ Linfática intratorácica
- ☐ Pleural
- ☐ Pulmonar
- ☐ Osteoarticular
- ☐ Meninges
- ☐ Otra del SNC
- ☐ Otras localizaciones

Localización adicional (marcar una opción):

- ☐ Digestiva
- ☐ Diseminada
- ☐ Genitourinaria
- ☐ Linfática extratorácica
- ☐ Linfática intratorácica
- ☐ Pleural
- ☐ Osteoarticular
- ☐ Meninges
- ☐ Otra del SNC
- ☐ Otras localizaciones

Tratamiento previo: Sí ☐ No ☐

Tratamiento directamente observado (marcar una de las siguientes opciones):

- ☐ No procede tratamiento directamente observado
- ☐ Sin tratamiento directamente observado
- ☐ Tratamiento directamente observado

Fecha de inicio de tratamiento actual: / /



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Fecha de fin de tratamiento actual: / /

Seguimiento del tratamiento: Meses a los que se ha finalizado el seguimiento (sólo una opción):

- ☐ A los 12 meses desde su inicio
☐ Entre 13-24 meses desde su inicio
☐ Entre 25-36 meses desde su inicio

Resultados de tratamiento (marcar una de las siguientes opciones):

- | | |
|---|---|
| ☐ Abandono tratamiento | ☐ Curación |
| ☐ Defunción por tuberculosis | ☐ Defunción por otra causa |
| ☐ Fracaso terapéutico | ☐ Pérdida del caso |
| ☐ Traslado | ☐ Tratamiento completo |
| ☐ Tratamiento prolongado | ☐ Otro |

Hospitalizado³: Sí ☐ No ☐

Defunción: Sí ☐ No ☐

Lugar del caso⁴:

País: C. Autónoma:

Provincia: Municipio:

Importado⁵: Sí ☐ No ☐

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de diagnóstico de laboratorio: / /

Agente causal⁶ (marcar una de las siguientes opciones):

- ☐ *Mycobacterium africanum*
☐ *Mycobacterium bovis*
☐ *Mycobacterium caprae*
☐ *Mycobacterium tuberculosis*
☐ *Mycobacterium tuberculosis, complejo*
☐ *Mycobacterium*, otras especies del complejo

Muestra (marcar la muestra principal con resultado positivo):

- ☐ Aspirado respiratorio: broncoaspirado, lavado broncoalveolar y cepillado bronquial
☐ Biopsia pulmonar: bronquial, transbronquial, pulmonar, pleural y otras
☐ Biopsia sin especificar
☐ Biopsia linfática
☐ Esputo
☐ Exudado nasofaríngeo
☐ Heces
☐ LCR

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

☐ Lesión cutánea

☐ Líquido pleural

☐ Orina

☐ Sangre

Resultados de Aislamiento: Positivo ☐ Negativo ☐ No realizado ☐

Resultados de Visualización: Positivo ☐ Negativo ☐ No realizado ☐

Otras pruebas con resultado positivo (marcar todas las pruebas con resultado positivo):

☐ Ácido Nucleico, detección

☐ Granulomas, presencia histológica

Resultados de VIH: Positivo ☐ Negativo ☐ No realizado ☐

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): Sí ☐ No ☐

Identificador de muestra del declarante al LNR:

Identificador de muestra en el LNR:

Resultados de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: Sí ☐ No ☐

	Sensible	Intermedio	Resistente
Amikacina	☐	☐	☐
Capreomicina	☐	☐	☐
Ciprofloxacino	☐	☐	☐
Etambutol	☐	☐	☐
Etionamida	☐	☐	☐
Gatifloxacina	☐	☐	☐
Isoniazida	☐	☐	☐
Kanamicina	☐	☐	☐
Levofloxacina	☐	☐	☐
Moxifloxacina	☐	☐	☐
Ofloxacina	☐	☐	☐
Pirazinamida	☐	☐	☐
Rifampicina	☐	☐	☐
Streptomycin	☐	☐	☐

DATOS DEL RIESGO

Factores predisponentes personales (marcar las que correspondan):

☐ Alcoholismo

☐ Usuario de drogas inyectadas

☐ Otro especificado

Ámbito de exposición (marcar una de las siguientes opciones):

☐ Geriátrico



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

- ☐ Institución para deficientes psíquicos
☐ Otra institución cerrada
☐ Prisión o Custodia
☐ Vagabundo

Datos de la MADRE (en menores de 15 años):

País de nacimiento: Año de llegada a España:

CATEGORIZACIÓN DEL CASO

Clasificación del caso (marcar una de las siguientes opciones):

- ☐ Sospechoso
☐ Probable
☐ Confirmado

Criterios de clasificación de caso:

Criterio clínico Sí ☐ No ☐

Criterio de laboratorio Sí ☐ No ☐

Categoría diagnóstica (marcar una de las siguientes opciones):

- ☐ Tuberculosis respiratoria
☐ Tuberculosis, meningitis

☐ Tuberculosis, otras

Asociado:

A brote: Sí ☐ No ☐

Identificador del brote:

C. Autónoma de declaración del brote⁷:

OBSERVACIONES

Investigación de contactos: Sí (☐) No (☐)

Otras observaciones⁸:

.....
.....
.....

1. Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).
2. Fecha del caso: Es la fecha de diagnóstico o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de inicio de síntomas, fecha de hospitalización, etc.).
3. Hospitalizado: Estancia de al menos una noche en el hospital.
4. Lugar del caso (país, CA, prov., mun.): Es el lugar de exposición o de adquisición de la infección, en general se considerará el lugar donde el paciente ha podido contraer la enfermedad. En caso de desconocerse se consignará el lugar de residencia del caso.
5. Importado: El caso es importado si el país del caso es diferente de España.
6. Agente causal: Marcar sólo si se ha confirmado por laboratorio en el paciente.
7. C. Autónoma de declaración del brote: aquella que ha asignado el identificador del brote.
8. Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta.

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

ANEXO II. DEFINICIONES Y EPÍGRAFES DE LA CIE-9.^a Y CIE-10.^a QUE SE DEBERÁN INCLUIR EN CADA APARTADO DE LOCALIZACIÓN DE TUBERCULOSIS

Tuberculosis pulmonar

Tuberculosis que afecta al **parénquima pulmonar** y al **árbol traqueobronquial**. Además se incluirá bajo este epígrafe la **tuberculosis laríngea** en razón de su **importancia epidemiológica** y para **agrupar las tuberculosis transmisibles por vía respiratoria**. En caso de **afectación múltiple**, la **localización pulmonar** será **considerada siempre como fundamental** y el resto como **adicionales**.

Esta clasificación se corresponde con los siguientes epígrafes de la CIE-9.^a MC:

- 011.0** Tuberculosis pulmonar infiltrativa
- 011.1** Tuberculosis pulmonar nodular
- 011.2** Tuberculosis pulmonar cavitada
- 011.3** Tuberculosis bronquial
- 011.4** Fibrosis tuberculosa pulmonar.
- 011.5** Bronquiectasias tuberculosas
- 011.6** Neumonía tuberculosa
- 011.7** Neumotórax tuberculoso
- 011.8** Otras tuberculosis pulmonares específicas
- 011.9** Tuberculosis pulmonar sin especificar
- 012.2** Tuberculosis traqueal/bronquial
- 012.3** Laringitis tuberculosa

NOTA: También se deben incluir en este apartado los códigos correspondientes a tuberculosis primaria: **010.0** (Complejo tuberculoso primario), **010.8** (Tuberculosis progresiva primaria), **010.9** (Tuberculosis primaria, sin especificar), **cuando haya constancia de afectación pulmonar**. Si sólo hubiera constancia de afectación de los ganglios intratorácicos debería clasificarse como tuberculosis linfática intratorácica. Si hubiera afectación del pulmón y los ganglios se clasificaría como pulmonar y linfática. Del mismo modo el código **010.1** (Pleuresía en tuberculosis primaria) se clasificará como tuberculosis pleural si sólo hubiera constancia de afectación pleural; si además hay constancia de afectación pulmonar o ganglionar se clasificará como afectación pulmonar y pleural o pleural y linfática según proceda.

Asimismo, se corresponde con los siguientes epígrafes de la CIE-10.^a

- A15.0** Tuberculosis del pulmón, confirmada por hallazgo microscópico del bacilo tuberculoso en esputo, con o sin cultivo
- A16.0** Tuberculosis del pulmón, con examen bacteriológico e histológico negativos
- A15.1** Tuberculosis del pulmón, confirmada únicamente por cultivo
- A16.1** Tuberculosis del pulmón, sin examen bacteriológico e histológico
- A15.2** Tuberculosis del pulmón, confirmada histológicamente
- A15.3** Tuberculosis del pulmón, confirmada por medios no específicos



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

A16.2 Tuberculosis de pulmón, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica

A15.5 Tuberculosis de laringe, tráquea y bronquios, confirmada bacteriológica e histológicamente

A16.4 Tuberculosis de laringe, tráquea y bronquios, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica

A15.7 Tuberculosis respiratoria primaria, confirmada bacteriológica e histológicamente (con las consideraciones especificadas arriba)

A16.7 Tuberculosis respiratoria primaria, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica (con las consideraciones especificadas arriba)

Tuberculosis extrapulmonar

Tuberculosis que afecta a **cualquier otra localización** no pulmonar, incluyendo la pleural y la linfática intratorácica cuando no haya afectación del parénquima pulmonar. Se considera tuberculosis extrapulmonar la que afecta a las siguientes localizaciones:

TUBERCULOSIS PLEURAL: tuberculosis que afecta **exclusivamente a la pleura**, con o sin derrame. Se corresponde con los siguientes epígrafes de la **CIE-9.^a MC:**

012.0 PLEURESÍA TUBERCULOSA

010.1 Pleuresía en tuberculosis primaria (Ver nota correspondiente a tuberculosis primaria)

Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la **CIE-10.^a**

A15.6 Pleuresía tuberculosa, confirmada bacteriológicamente e histológicamente

A16.5 Pleuresía tuberculosa, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica

TUBERCULOSIS LINFÁTICA: tuberculosis que afecta al **sistema linfático**. Se distinguen las formas **INTRA y EXTRA torácica** según la localización de los ganglios afectados.

En caso de presentarse en niños afectación del parénquima pulmonar y del sistema linfático, se considerará la tuberculosis pulmonar como localización fundamental y la tuberculosis linfática intratorácica como adicional.

Se corresponde con los siguientes epígrafes de la **CIE-9.^a MC:**

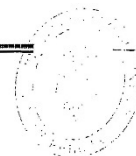
Intratorácica

012.1 Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos

Extratorácica

017.2 Tuberculosis de nódulos linfáticos periféricos

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la CIE-10.^a

Intratorácica

A15.4 Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, confirmada bacteriológica e histológicamente

A16.3 Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica

Extratorácica

A18.2 Linfadenopatía periférica tuberculosa

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR: tuberculosis que afecta a **huesos y articulaciones**. Se distingue entre localización **VERTEBRAL** y **EXTRAVERTEBRAL**. Se corresponde con los siguientes epígrafes de la CIE-9.^a MC:

Vertebral	015.0 Tuberculosis columna vertebral.
Extravertebral	015.1 <i>Tuberculosis cadera</i>
	015.2 Tuberculosis rodilla
	015.5 Tuberculosis huesos extremidades
	015.6 Tuberculosis mastoides
	015.7 Tuberculosis ósea especificada
	015.8 Tuberculosis articular especificada
	015.9 Tuberculosis ósea, articular sin especificar

Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la CIE-10.^a

A18.0 Tuberculosis de huesos y articulaciones.

TUBERCULOSIS del SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: tuberculosis que afecta al **sistema nervioso central**. Se distingue entre **meningitis tuberculosa** y cualquier otra afectación diferente **localizada en el SNC**. Se corresponde con los siguientes epígrafes de la CIE-9.^a MC:

013.0 Meningitis tuberculosa
Tuberculosis del SNC de localización no meníngea
013.1 Tuberculoma meníngeo
013.2 Tuberculoma cerebral
013.3 Absceso tuberculoso cerebral
013.4 Tuberculoma médula espinal
013.5 Absceso tuberculoso médula espinal
013.6 Encefalitis/mielitis tuberculosa
013.8 Otras tuberculosis de SNC especificadas
013.9 Otras tuberculosis de SNC sin especificar



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la **CIE-10.^a**

A17.0 Meningitis tuberculosa

Tuberculosis del SNC de localización no meníngea

A17.1 Tuberculoma meníngeo

A17.8 Otras tuberculosis del sistema nervioso

A17.9 Tuberculosis del sistema nervioso, no especificada

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA: tuberculosis que afecta al **aparato genital y/o urinario**. Se corresponde con los siguientes epígrafes de la **CIE-9.^a MC:**

016.0 Tuberculosis renal

016.1 Tuberculosis vejiga

016.2 Tuberculosis uréter

016.3 Tuberculosis otros órganos urinarios

016.4 Tuberculosis epidídimo

016.5 Tuberculosis otros órganos genitales masculinos

016.6 Tuberculosis ovarios y trompas

016.7 Tuberculosis otros órganos genitales femeninos

016.9 Tuberculosis genitourinaria sin especificar

Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la **CIE-10.^a**

A18.1 Tuberculosis del aparato genitourinario

TUBERCULOSIS DIGESTIVA/PERITONEAL: tuberculosis que afecta al **peritoneo** (con o sin ascitis) y al **aparato digestivo**. Se corresponde con los siguientes epígrafes de la **CIE-9.^a MC:**

014.0 Peritonitis tuberculosa

014.8 Otras tuberculosis intestinales

Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la **CIE-10.^a**

A18.3 Tuberculosis de los intestinos, el peritoneo y los ganglios mesentéricos

TUBERCULOSIS DISEMINADA: tuberculosis que afecta a **más de dos aparatos o tuberculosis miliar**. Asimismo será considerado como tuberculosis diseminada el aislamiento de *M tuberculosis complex* **en sangre**.

Si una de las localizaciones fuera el pulmón el caso se notificaría con ambas localizaciones: pulmonar y diseminada. La tuberculosis miliar, por tanto, se clasificará como pulmonar y diseminada.

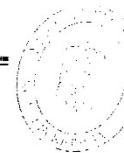
Se corresponde con los siguientes epígrafes de la **CIE-9.^a MC**

018.0 Tuberculosis miliar aguda

018.8 Otras tuberculosis miliares específicas

018.9 Tuberculosis miliar sin especificar

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica



Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la **CIE-10.^a**

- A19.0** Tuberculosis miliar aguda de un solo sitio especificado
- A19.1** Tuberculosis miliar aguda de sitios múltiples
- A19.2** Tuberculosis miliar aguda, no especificada
- A19.8** Otras tuberculosis miliares
- A19.9** Tuberculosis miliar, sin otra especificación

OTRAS TUBERCULOSIS: tuberculosis que afecta a otras localizaciones extrapulmonares. Se corresponde con los siguientes epígrafes de la **CIE-9.^a MC:**

Otras tuberculosis respiratorias

- 012.8** Otras tuberculosis respiratorias específicas

Tuberculosis otros órganos

- 017.0** Tuberculosis piel y tejido celular subcutáneo
- 017.3** Tuberculosis ocular
- 017.4** Tuberculosis oído
- 017.5** Tuberculosis tiroides
- 017.6** Tuberculosis suprarrenal
- 017.7** Tuberculosis bazo
- 017.8** Tuberculosis esofágica
- 017.9** Tuberculosis de otros órganos especificados

Asimismo, se corresponde con los epígrafes de la **CIE-10.^a**

Otras tuberculosis respiratorias

- A15.8** Otras tuberculosis respiratorias, confirmadas bacteriológica e histológicamente
- A15.9** Tuberculosis respiratoria no especificada, confirmada bacteriológica e histológicamente
- A16.8** Otras tuberculosis respiratorias, sin mención de confirmación
- A16.9** Tuberculosis respiratoria no especificada, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica

Tuberculosis otros órganos

- A18.4** Tuberculosis de la piel y el tejido subcutáneo
- A18.5** Tuberculosis del ojo
- A18.6** Tuberculosis del oído
- A18.7** Tuberculosis de glándulas suprarrenales
- A18.8** Tuberculosis de otros órganos especificados



ANEXO III. CATEGORÍAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

1. **Curación:** paciente que **ha completado el tratamiento** y además: a) si el diagnóstico se confirmó mediante cultivo, presenta **cultivo negativo** en una muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa; b) si el diagnóstico sólo se basó en baciloscopia, presenta **baciloscopia negativa** en una muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa. Para los casos de TB sensible a los fármacos, este resultado se recoge como máximo a los 12 meses de comenzar el tratamiento, mientras que para los casos de TB multirresistente, a veces este periodo es insuficiente, por lo que se puede recoger el resultado a los 24 o a los 36 meses de iniciado el tratamiento. En estos casos se considera la curación cuando los últimos 12 meses de tratamiento ha habido al menos 5 cultivos negativos, o bien uno positivo seguido de un mínimo de tres negativos con al menos un mes de diferencia.
2. **Tratamiento completo:** paciente que ha completado el tratamiento y no cumple criterios para ser clasificado como curación o fracaso terapéutico.
3. **Fracaso terapéutico:** paciente que cinco meses después de iniciado el tratamiento, y habiéndolo realizado correctamente, no ha alcanzado la conversión bacteriológica, o que, habiéndola alcanzado, presenta una reversión de ésta, y al que es preciso cambiar el tratamiento de primera línea por tratamiento de segunda línea. Se considera que no se ha alcanzado la conversión bacteriológica cuando persisten los cultivos positivos sin reducción significativa del número de colonias; y que se ha producido una reversión de la conversión cuando reaparecen dos cultivos positivos consecutivos, con número creciente de colonias, después de haber tenido dos cultivos negativos consecutivos. Para los casos de TB multirresistente se considera que existe fracaso terapéutico cuando dos o más de los cinco cultivos recogidos en los últimos 12 meses de terapia son positivos, o si alguno de los últimos tres cultivos es positivo. También se considera que ha fracasado el tratamiento cuando hay una decisión clínica de interrumpirlo por efectos adversos o falta de respuesta.
4. **Traslado:** paciente que se ha mudado de residencia y por ello ha sido transferido a otro sistema de registro, y cuyos resultados terapéuticos son desconocidos.
5. **Abandono:** paciente que ha interrumpido el tratamiento durante dos o más meses, sin que se deba a una decisión facultativa; o bien, paciente perdido en el seguimiento durante dos meses o más antes de que haya finalizado su tratamiento, excepto en el caso de que se trate de un traslado.
6. **Muerte:** paciente que ha fallecido por cualquier causa durante el curso del tratamiento. Los enfermos muertos con tuberculosis, pero que nunca iniciaron tratamiento o bien fueron diagnosticados *post mortem*, deben notificarse, clasificarse en esta categoría de finalización de tratamiento, e incluirse en el denominador para el cálculo de los porcentajes de tratamiento satisfactorio, muerte, interrupción etc. Esta categoría se puede desglosar en muerte por TB, muerte por otras causas, o muerte por causa desconocida.
7. **Otro, no evaluado, o todavía en tratamiento:** paciente que continúa en tratamiento a los 12 meses de haberlo iniciado y que cumple cualquiera de

Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

las siguientes condiciones: a) tratamiento prolongado como consecuencia de efectos secundarios/complicaciones; b) tratamiento inicial planificado con una duración mayor de 12 meses (incluye pacientes cuyo tratamiento inicial ha sido modificado por haberse hallado poli-resistencia –resistencia al menos a dos fármacos de primera línea– en una muestra tomada al inicio del tratamiento); c) no hay información sobre las causas que han motivado que el paciente se encuentre todavía en tratamiento.

8. **Desconocido:** Casos en los que se desconoce la información sobre los resultados del tratamiento, sin que se sepa que se hayan trasladado.

En el análisis las categorías se pueden agrupar: 1) Tratamiento satisfactorio (curación + tratamiento completo), 2) Muerte, 3) Fracaso terapéutico y tratamiento prolongado, 4) Pérdidas de seguimiento (abandono + traslados + desconocidos). Se recomienda que se recoja la información sobre tratamiento lo más desagregada posible.



Parlamento de Cantabria

BOLETÍN OFICIAL

Núm. 52

30 de enero de 2020

Página 2081

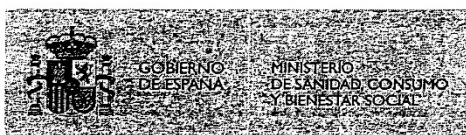


PLAN PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

Marzo 2019



Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Elaboración y revisión del documento

Elaboración: Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis:

- **María C. Vázquez Torres, Aurora Limia Sánchez, Laura Sánchez-Cambronero Cejudo y Araceli Arce Arnáez.** Subdirección General Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- **Berta Suárez Rodríguez.** Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- **Miguel Dávila Cornejo.** Subdirección General de Sanidad Exterior. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- **Rosa Cano Portero.** Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.
- **M^a Soledad Jiménez Pajares.** Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.
- **Pilar Gómez Pintado.** Secretaría General de Instituciones Penitenciarias. Ministerio de Interior.
- **Francisco Javier García Pérez.** Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.
- **José Antonio Taboada Rodríguez y Elena Cruz Ferro.** Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.
- **Elena Rodríguez Baena.** Servicio de Salud Pública Área 1. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- **José Manuel Morales González y Jesús Vicenti Huete.** Subdirección General de Programas Sociales. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- **Francisco García Villar y Myriam Martín Vallejo.** Subdirección General de Integración de los Inmigrantes. Ministerio de Empleo y Seguridad Social.

Coordinación del Grupo de trabajo y del documento: Aurora Limia Sánchez y María C. Vázquez Torres.

Revisión:

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Revisión y aprobación: mayo de 2018
- **Ponencia de Vigilancia Epidemiológica.** Revisión y aprobación: octubre de 2018
- **Grupo de trabajo de CCAA para la Prevención y Control de la Tuberculosis.** Revisión y aprobación: diciembre 2018
- **Ponencia de Salud Laboral.** Revisión y aportaciones: enero 2019
- **Red de Laboratorios de Tuberculosis.** Revisión y aprobación: febrero 2019
- **Sociedades Científicas:** revisión y aportaciones, marzo 2019.
 - Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
 - Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC)
 - Sociedad Española de Epidemiología (SEE)
 - Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
 - Asociación Española de Pediatría (AEP)
- **Comisión de Salud Pública.** Revisión y aprobación, 14 de marzo de 2019

Cita sugerida: Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. *Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Índice

Elaboración y revisión del documento	2
Índice	3
Acrónimos utilizados	4
Definiciones	5
1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo general	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. LÍNEAS ESTRATÉGICAS	12
3.1. Línea 1. Mejora del diagnóstico precoz	12
3.2. Línea 2. Vigilancia	22
3.3. Línea 3. Estudio convencional de Contactos	26
3.4. Línea 4. Prevención y Tratamiento	31
3.4.1. Vacuna BCG	31
3.4.2. Tratamiento preventivo	33
3.4.3. Tratamiento de casos nuevos	34
3.4.4. Retratamiento	35
3.4.5. Tratamiento casos multirresistentes (MDR)	35
3.4.6. Seguimiento y control del tratamiento	37
3.4.7. Tratamiento directamente observado / supervisado	38
4. RECURSOS	41
4.1 Coste medio por caso de TB en España	41
4.2 Financiación de la TB en España	43
5. COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN	44
6.- EVALUACION DEL PLAN	45
6.1. Indicadores de Seguimiento y Evaluación	46
7. ANEXOS	50
ANEXO 1. DOCUMENTO DE APOYO PARA LA ELABORACION DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE CASO	50
ANEXO 2. GRUPOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS	57
ANEXO 4. ESQUEMA DE COMUNICACIÓN Y NOTIFICACIÓN EN SITUACIONES QUE REQUIEREN COORDINACIÓN NACIONAL O INTERNACIONAL	63
ANEXO 5. ESQUEMA TRATAMIENTO CASOS TB-MDR	64
6. BIBLIOGRAFIA	65

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Acrónimos utilizados

CA	Comunidad Autónoma
CCAA	Comunidades Autónomas y Ciudades de Ceuta y Melilla
CCAES	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
CDC	Centros de Control y Prevención de Enfermedades en EEUU (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CNM	Centro Nacional de Microbiología
ECC	Estudio Convencional de Contactos
ECDC	Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EWRS	Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea (<i>Early Warning Response System</i>)
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i> (Ensayo de liberación de interferón gamma)
IIPP	Instituciones Penitenciarias
INE	Instituto Nacional de Estadística
ITL	Infección Tuberculosa Latente
MNT	Micobacterias no tuberculosas
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPD	Derivado Proteico Purificado (<i>Purified Protein Derivative</i>)
PT	Prueba de la Tuberculina
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RSI-2005	Reglamento Sanitario Internacional 2005
SGSE	Subdirección General de Sanidad Exterior
TB	Tuberculosis
TB-MDR	Tuberculosis multirresistente
TB-XDR	Tuberculosis extensamente resistente
TDO	Tratamiento directamente observado
TIT	Tratamiento de la Infección Tuberculosa
UE	Unión Europea
UE/EEE	Unión Europea/Espacio Económico Europeo (EU/EEA por sus siglas en inglés)
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Acrónimos fármacos antituberculosos

E	Etambutol
H	Isoniazida
R	Rifampicina
S	Estreptomina
Z	Pirazinamida

Definiciones

Abandono: paciente que ha interrumpido el tratamiento para la enfermedad durante dos o más meses, sin que se deba a una decisión facultativa; o bien, paciente perdido en el seguimiento durante dos meses o más antes de que haya finalizado su tratamiento, excepto en el caso de que se trate de un traslado.

Caso nuevo: paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, o bien que lo ha recibido durante un periodo de tiempo inferior a un mes.

Caso confirmado: Persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio de caso confirmado, tal y como se definen en el protocolo de vigilancia de tuberculosis.

Cepa multirresistente: cepa que es resistente al menos a isoniazida y rifampicina.

Cepa extensamente resistente: cepa que además de la resistencia a isoniazida y rifampicina, es resistente a quinolonas y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina).

Curación: situación en la que el/la paciente que ha completado el tratamiento^a y además:

- a) si el diagnóstico se confirmó mediante cultivo, presenta cultivo negativo en una muestra tomada al final del tratamiento y como mínimo, en otra muestra tomada en una ocasión previa;
- b) si el diagnóstico se basó en baciloscopia, presenta baciloscopia negativa en una muestra tomada al final del tratamiento y como mínimo, en otra muestra tomada en una ocasión previa, y siempre que el cultivo sea también negativo.

En los casos de TB/MDR se considera la curación cuando durante los últimos 12 meses de tratamiento ha habido al menos 5 cultivos negativos o bien, uno positivo seguido de un mínimo de tres negativos con al menos un mes de diferencia.

En población infantil es frecuente que la baciloscopia de esputo y el cultivo sean negativos. Se considera curación cuando se ha finalizado el tratamiento prescrito y se ha producido la resolución de la sintomatología clínica y la mejora radiológica. En caso de que el cultivo resultara positivo al diagnóstico, se considerará curación cuando se documente conversión del cultivo.

Fracaso terapéutico: situación en la que el/la paciente que cinco meses después de iniciado el tratamiento, y habiéndolo realizado correctamente, no ha alcanzado la conversión bacteriológica o que, habiéndola alcanzado, presenta una reversión de ésta y precisa de instauración de tratamiento apropiado.

Se considera que:

- a) no se ha alcanzado la conversión bacteriológica cuando persisten los cultivos positivos;
- b) se ha producido una reversión de la conversión cuando reaparecen 2 cultivos positivos consecutivos después de haber tenido 2 cultivos negativos consecutivos.

En la TB-MDR se considera que existe fracaso terapéutico cuando 2 o más de los 4 cultivos recogidos en los últimos 12 meses de tratamiento son positivos o, si alguno de los últimos 3 cultivos es positivo.

También se considera que ha fracasado el tratamiento cuando hay una decisión clínica de interrumpirlo por efectos adversos o falta de respuesta.

Infección tuberculosa latente: estado de respuesta inmune persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de enfermedad tuberculosa

^a Ver definición Tratamiento completo

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

activa.

Muerte: situación en la que el/la paciente ha fallecido por cualquier causa durante el curso del tratamiento.

Las personas fallecidas con tuberculosis, pero que nunca iniciaron tratamiento o fueron diagnosticadas post-mortem, deben notificarse y clasificarse en esta categoría de finalización de tratamiento e, incluirse en el denominador para el cálculo de los porcentajes de los indicadores relativos a tratamiento satisfactorio y muerte.

Esta categoría se puede desglosar en muerte por TB, muerte por otras causas o, muerte por causa desconocida.

Prueba de la tuberculina: prueba diagnóstica que consiste en la inoculación intradérmica en el antebrazo del individuo de un extracto con derivados proteicos purificados del bacilo y posterior determinación de la medida de la induración en el sitio de la punción, preferentemente a las 72 horas y válida entre las 48 y 96 horas.

Recidiva: situación de reaparición de enfermedad clínica y de más de un cultivo positivo en pacientes ya curados.

Traslado: situación en la que el/la paciente se ha mudado de residencia y, por ello, ha sido transferido a otro sistema de registro y cuyos resultados terapéuticos son desconocidos.

Tratamiento completo: situación en la que el/la paciente ha completado el tratamiento y no cumple criterios para ser clasificado como curación o fracaso terapéutico.

Tratamiento directamente observado: modalidad de tratamiento que consiste en la observación directa –por parte de personal adiestrado para ello– de la toma de la medicación por el/la paciente que le ha sido prescrita.

Tratamiento directamente supervisado: modalidad de tratamiento en el que se entregan al/la paciente las dosis necesarias para un periodo de tiempo establecido previamente y se controla que se hayan tomado. La periodicidad se establece según la presencia de factores indicativos de mayor o menor adherencia al tratamiento.

Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR): caso de tuberculosis producido por cepas extensamente resistentes.

Tuberculosis multirresistente (TB-MDR): caso de tuberculosis producido por cepas multirresistentes.

Tuberculosis pulmonar: caso de tuberculosis que afecta al parénquima pulmonar o al árbol traqueo-bronquial.

Los casos de TB laríngea y los casos en los que coexisten tuberculosis pulmonar y extrapulmonar se clasifican como TB pulmonar.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) persiste como problema de salud pública a pesar de los esfuerzos realizados para su control y presenta la segunda mayor carga de enfermedad de todas las enfermedades infecciosas a nivel mundial. La TB ha tenido y tiene como aliados históricos, entre otros, la pobreza y la exclusión social, la marginación, el hacinamiento, la institucionalización, determinadas patologías y las barreras de acceso a servicios sanitarios.

En 2017, a nivel mundial, la TB fue la décima causa de muerte y la primera por un único agente infeccioso¹. Se estimaron un total de 1,6 millones de muertes y se diagnosticaron 10 millones de nuevos casos; de ellos 1 millón (10%) y 233.000 muertes se produjeron en menores de 15 años. Dos tercios de los casos incidentes en el mundo se concentraron en 8 países: India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica. Entre 2000 y 2017 a nivel mundial se ha producido una media de descenso anual en la incidencia de 1,5%. Uno de los mayores retos actuales reside en las resistencias a los fármacos que habitualmente se utilizan para su tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que un 3,5% de los nuevos casos y un 18% de los previamente tratados a nivel mundial eran resistentes a rifampicina (R) o multirresistentes (MDR). Esto es especialmente relevante en la región europea de la OMS, donde se estimó una tasa de incidencia de TB resistente a rifampicina y TB-MDR de 12/100.000 en 2017, la más elevada de todas las regiones de la OMS². La incidencia de TB en la región europea, al igual que ocurre a nivel mundial, es desigual y refleja la convivencia de países de baja incidencia con 18 países altamente prioritarios³.

En el conjunto de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE) se observa un descenso en la tasa de mortalidad y en la de incidencia de TB entre 2012 y 2017. En 2017, la tasa de mortalidad fue de 0,8/100.000 y la tasa estimada de incidencia se situó en 11,9 casos/100.000. Del total de casos diagnosticados un 4,4% eran menores de 15 años². En el conjunto de la UE/EEE el 33,1% de los casos había nacido fuera del país de residencia y notificación. En relación con la presencia de resistencias, el 2,4% del total de casos nuevos de TB pulmonar fueron TB-MDR. En los países de baja incidencia - definidos como aquellos en los que la tasa de notificación de TB es inferior a 10 casos por 100.000 habitantes y año- como algunos países miembros de la UE, Estados Unidos, Australia y Canadá, la TB se concentra mayoritariamente en población vulnerable y la mayoría de los casos incidentes de TB son reactivaciones de Infección Tuberculosa Latente (ITL).

En España en 2017, la tasa global de incidencia fue de 9,43 casos/100.000 (4.390 casos)³. La tasa de incidencia de TB pulmonar de 6,78/100.000, con un descenso medio anual de 6% entre 2005 y 2017y manteniendo el signo descendente en la tendencia observada en el conjunto del país con diferencias entre Comunidades Autónomas y las Ciudades de Ceuta y Melilla³ (CCAA). Ese mismo año la razón de tasas niños/adultos fue de 0,36

En 2017 se declararon 209 casos de TB positivos para VIH, que supone un 4,8% del total de casos notificados y 8,3% de los casos en los que se proveyó información sobre la infección por el VIH.; un 28,7% había nacido fuera de España. En ese año la tasa de notificación de casos con meningitis tuberculosa fue 0,13/100.000, con un descenso medio anual de 2% entre 2005 y 2017.

En relación con la calidad del diagnóstico, se confirmaron 3075 casos por cultivo, que supuso el 71% con un rango entre 53,6%-88,5%) del total de nuevos casos de TB pulmonar en adultos (≥15 años), con escasas variaciones con respecto al año anterior⁴. La tasa de éxito de tratamiento (o resultados satisfactorios) se situó en torno al 85%.

La incidencia de TB-MDR es relativamente baja en España. Según datos del Centro Nacional de

³ Los 18 países altamente prioritarios en la Región Europea de la OMS son: Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazajistán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Rumania, Rusia, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Microbiología (CNM), entre 2012 y 2017 se identificaron entre 20 y 30 cepas anuales MDR. La mayoría se aislaron en pacientes no nacidos en España, sobre todo procedentes del Este de Europa. La proporción de cepas MDR en pacientes no nacidos en España entre 2012 y 2016 está en un rango entre 52,6% y 80,6% y en 60,0% en 2017. Se vienen identificando en torno a 1 o 2 cepas XDR por año (siendo todas aisladas de pacientes no nacidos en España). En 2017 se identificaron 4 cepas XDR, de las que 2 se aislaron en pacientes originarios de países del Este Europeo y las 2 cepas restantes resultaron ser idénticas por pruebas genotípicas.

La epidemiología de la TB pone de manifiesto la necesidad de revisar y reforzar la prevención y el control de esta enfermedad. La Comisión de Salud Pública (CSP) aprobó el Plan para la prevención y el control de la TB en España en 2007⁵ y desde entonces se ha trabajado en su desarrollo e implementación. Los esfuerzos realizados por el conjunto de actores involucrados se han traducido en un descenso de la tasa estimada de incidencia de TB de 17,93/100.000 en 2007 a 9,43 en 2017 y de una tasa estimada de incidencia de TB pulmonar de 12,62 en 2007 a 6,78/100.000 en 2017. Se han realizado avances en la identificación de la actividad de los laboratorios de microbiología en relación con la TB (2009), la actualización sobre disponibilidad de técnicas de estudio molecular y controles de calidad (2016) y la creación de una Red de Laboratorios para el diagnóstico de la TB en España⁶. En relación con la vigilancia epidemiológica, cabe señalar la realización de un mapeo sobre el estado de situación en las CCAA y en organizaciones dependientes de otros Departamentos (2013), la definición de indicadores comunes para la monitorización del progreso (2013) y su análisis (2016).

Por otra parte, y en el ámbito internacional, la OMS con ocasión de la 67ª Asamblea Mundial de la Salud en 2014⁷ impulsó la aprobación por los Estados Miembros de la Estrategia “End TB”⁸, que tiene como fin último acabar con la epidemia de esta enfermedad. Para ello se han incorporado las siguientes metas a alcanzar en 2035: reducir un 90% la mortalidad y un 80% la incidencia de TB comparadas con las cifras de 2015 a nivel mundial y que no exista ningún hogar que experimente costes “catastróficos” derivados de haber contraído la enfermedad. A este impulso le han seguido otros como la Declaración de Moscú⁹ que reafirma el compromiso de alcanzar los objetivos de la Estrategia en consonancia con la meta incluida en el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3 de la Agenda 2030 dirigido a la salud¹⁰. Más recientemente, tuvo lugar en el contexto de la Asamblea de Naciones Unidas, la primera reunión de alto nivel para la lucha contra la enfermedad, de la que emanó una declaración política de compromiso¹¹.

El contexto actual, por lo anteriormente expuesto, nos sitúa ante un escenario concertado de compromiso internacional para eliminar la TB por lo que es muy oportuna la actualización del Plan para la prevención y control de la TB en España, en adelante el Plan. Este Plan se adecuará a la epidemiología de la TB en España y se dirigirá de modo explícito a la prevención y el control de la transmisión de la TB pulmonar, así como la detección y control de la TB-MDR y TB-XDR, con el objetivo de prevenir su transmisión y expansión. La TB pulmonar constituye el foco principal y los objetivos persiguen reducir la tasa de incidencia actual, aumentar la tasa de éxito del tratamiento y mejorar la información a través de la vigilancia epidemiológica y microbiológica de casos y brotes. Para alcanzar los objetivos se plantean líneas estratégicas en materia de diagnóstico, vigilancia epidemiológica, estudios de contactos y prevención y tratamiento. En materia de diagnóstico se intensificarán las acciones para reducir el retraso diagnóstico, la identificación de la infección tuberculosa latente en personas con patologías y condiciones de riesgo específicas, para lo que se aporta un documento de apoyo para la elaboración, en las CCAA, de un protocolo de manejo de los casos. En vigilancia se determinan plazos de tiempo para disponer de información agregada a nivel nacional. En relación con los estudios de contactos y prevención y tratamiento se actualizan las recomendaciones según la evidencia científica disponible. Asimismo, y teniendo en cuenta los aliados históricos de la TB anteriormente mencionados, se incluyen acciones y recomendaciones específicas para la puesta en marcha de procedimientos de coordinación intersectorial entre los ámbitos sanitario y social por parte de las CCAA, que favorezcan la consecución de los objetivos.

La tuberculosis infantil y adolescente tienen diferencias importantes con respecto a la adulta, con



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

implicaciones en el ámbito de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento que tendrán que considerarse. La población infantil conforma un grupo especialmente vulnerable con un mayor riesgo de progresión a enfermedad activa tras la infección y mayor riesgo de desarrollar formas graves, además de un diagnóstico más difícil que en adultos. La población adolescente enfrenta desafíos únicos debido a la presión de los pares, estigma y comportamientos de riesgo como el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias.

Este Plan, en consonancia y alineamiento con los compromisos internacionales, se ha diseñado e implementará en el periodo 2019-2030 e incluye por ahora metas hasta 2020, fecha en la que, con los resultados de la evaluación correspondiente, se propondrán metas para el siguiente periodo de cinco años, así como las mejoras necesarias para avanzar en la prevención y control de la enfermedad en España, con una vocación explícita de “no dejar a nadie atrás”.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

2. OBJETIVOS

En consonancia con la Estrategia “Fin a la TB” y con el Plan de Acción 2016-2020 para la Región Europea de OMS¹², se propone para este Plan un horizonte temporal de trabajo hasta el año 2030. Se consideran dos puntos temporales intermedios, el primero en el año 2020 y el segundo en 2025.

Se proponen objetivos específicos y metas para el año 2020, año en el que se realizará una evaluación para valorar, informar y reajustar los objetivos y proponer nuevas metas para el siguiente periodo en función de los resultados alcanzados y medidos a través de los indicadores anuales de seguimiento y de los resultados de la evaluación.

Las metas del Plan para 2020 toman como base los datos epidemiológicos correspondientes al año 2015 y los descensos observados entre 2014 y 2015.

2.1 Objetivo general

El objetivo del Plan es detener la transmisión de la TB en España a través del acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.

2.2 Objetivos específicos

1. Consolidar la tasa de incidencia de TB en niveles considerados de baja incidencia, manteniendo la tendencia de descenso anual para la TB en al menos un 4% anual.

Las líneas de acción estratégicas para alcanzar este objetivo se dirigen a mejorar el diagnóstico precoz de enfermedad, identificar la infección latente en grupos determinados y mejorar la realización del estudio de contactos. Se incorporan actuaciones para grupos vulnerables a infección y enfermedad.

Metas para 2020:

- Reducir entre 15-25% la tasa de incidencia de TB, que supone alcanzar una tasa entre 9 y 7,9 casos por 100.000 habitantes.
- Reducir la tasa de incidencia de TB pulmonar al menos un 4% anual, que supone alcanzar una tasa de 6,8 casos por 100.000 habitantes.

2. Mejorar la tasa de éxito de tratamiento en todas las formas de la TB, independientemente de la presencia de resistencias a fármacos.

Las líneas de acción estratégicas para alcanzar este objetivo se dirigen a mejorar el diagnóstico microbiológico e identificación de resistencias, la provisión e implementación de tratamiento supervisado y directamente observado en los casos pertinentes. Se introduce un documento de apoyo para la elaboración en cada CCAA de un Protocolo de Manejo para los grupos más vulnerables identificados en el Plan.

Metas para 2020:

- Alcanzar una tasa de éxito de tratamiento del 95% para los casos sensibles a todos los fármacos antituberculosos.
- Alcanzar una tasa de éxito de tratamiento del 75% para los casos con resistencias^c.

^c Se consideran incluidas todas las formas de resistencias y a todos los fármacos



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3. Mejorar el conocimiento y la información sobre los casos y brotes de enfermedad para la prevención y el control de la TB.

Las líneas estratégicas de acción se dirigen a mejorar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, incluyendo la información microbiológica y la cumplimentación de la información que recogen los Protocolos de Vigilancia y de Manejo de caso.

Metas para 2020:

- La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica contará con información completa y de calidad de los casos y brotes de TB, en los niveles autonómico y nacional, que permita su evaluación en tiempo oportuno.
- Se dispondrá a nivel central de la información de los indicadores establecidos en el Plan en los seis primeros meses del año siguiente. Los indicadores relativos al tratamiento corresponderán a los datos del año previo al cierre.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3. LÍNEAS ESTRATÉGICAS

3.1. Línea 1. Mejora del diagnóstico precoz

En España, con los datos disponibles, se puede afirmar que existe un espacio importante de mejora para el diagnóstico precoz de la TB. No se cuenta con información sobre el retraso diagnóstico observado en el conjunto del país, si bien en algunas CCAA sí se conoce y en la mayoría de las ocasiones la información es relativa a casos de localización pulmonar. En algunos casos se conoce si es atribuible a la demora del paciente o al sistema sanitario. La mediana de días de retraso observada en algunos territorios presenta un rango muy amplio, entre los 35 y los 81,5 días^{13,14,15,16,17}.

El diagnóstico precoz de la enfermedad es una de las actuaciones fundamentales para la prevención y el control de la TB, por lo que resulta fundamental disminuir el retraso diagnóstico para limitar la transmisión y asegurar el tratamiento. El retraso o demora diagnóstica se relaciona con la presentación o no de sintomatología (sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad), la percepción individual de necesidad de atención médica, la agilidad en la sospecha y diagnóstico y con el acceso a los servicios sanitarios¹⁸.

El retraso o demora diagnóstica tiene componentes relacionados con el enfermo, el personal sanitario y el proceso diagnóstico (los dos últimos se agregan como sistema sanitario). La medida de cada componente no siempre es posible, por lo que al menos se debe medir el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de inicio de tratamiento y especialmente para los casos bacilíferos.

Mejorar el diagnóstico precoz supone reducir el retraso diagnóstico de la enfermedad, considerando que el tiempo de demora entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento en los casos de TB pulmonar debe alcanzar una mediana inferior a 30 días.

Reducir el retraso diagnóstico limita la transmisión y la aparición de casos y brotes.

Mejorar el diagnóstico incluye la identificación de la infección tuberculosa con objeto de prevenir la progresión a enfermedad.

Se definen los siguientes objetivos específicos para esta línea estratégica:

3.1.1.- Reducir el retraso diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

3.1.2.- Identificar la infección tuberculosa latente en poblaciones específicas

3.1.1. Reducir el retraso diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

3.1.1.a) Sospecha de la enfermedad

Se debe sospechar enfermedad y proceder al diagnóstico en todas las personas que presenten signos, síntomas, historia o factores de riesgo compatibles con TB¹⁹. A continuación, los principales en casos de TB pulmonar y/o pleural:

- **Signos y síntomas:** suelen ser inespecíficos y en algunos casos casi inexistentes. Pueden ser insidiosos, poco llamativos y heterogéneos dependiendo de la virulencia del bacilo, la edad y el estado inmunitario del paciente. Se puede presentar tos, fiebre o febrícula, astenia, anorexia o pérdida de peso. El síntoma más común es la tos persistente (> 2 semanas de evolución), seca o productiva, que puede acompañarse de hemoptisis.
- **Historia:** Antecedentes de TB en la familia, antecedente de contacto previo con TB, diagnóstico

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

y/o tratamiento anti-tuberculoso previo.

- **Factores de riesgo derivados de circunstancias clínicas:** presencia de infección por VIH^d, silicosis, diabetes mellitus (en particular los casos sin control adecuado), diálisis, trasplante renal y cardíaco, neoplasias de cabeza y cuello, algunas enfermedades hematológicas, receptores de tratamiento inmunosupresor, deficiencia nutricional y cualquier patología que deprima el sistema inmune.
- **Factores de riesgo derivados de circunstancias socioeconómicas:** deficiencia nutricional, pobreza, condiciones de hacinamiento, personas sin hogar^e, consumo nocivo de alcohol y uso de drogas^f, migración reciente de países de alta incidencia y acceso limitado a servicios sanitarios y sociales. Para valorar estos factores y utilizando el documento de apoyo que se aporta en el Plan (Anexo 1), se elaborará y utilizará un protocolo de manejo en cada CCAA según su modelo organizativo.

En las prisiones españolas la TB presenta una incidencia 12 veces superior a la de la población general y sigue siendo el problema más importante de salud pública en este medio²⁰.

Ante un diagnóstico de infección por VIH se realizará el diagnóstico de TB y ante un diagnóstico de TB se realizará el diagnóstico de infección por el VIH, proporcionando el tratamiento adecuado en su caso.

Las pruebas recomendadas para el diagnóstico de infección por el VIH incluyen la prueba ELISA seguida de un test de confirmación en caso de positividad. Durante el proceso diagnóstico se garantizará la confidencialidad, la privacidad y la protección de datos según la normativa vigente y las recomendaciones actuales²¹.

En la población infantil, las manifestaciones clínicas de la TB pueden ser poco expresivas²². Pueden presentarse entre otros signos y síntomas: febrícula o fiebre prolongada, tos persistente, cansancio, anorexia, pérdida de ánimo y ganas de jugar, pérdida inexplicable de peso y desviación de la trayectoria de crecimiento previo. Es especialmente importante valorar los antecedentes de contacto con enfermos, existencia de otras patologías y circunstancias socioeconómicas y vitales²³. Se requiere en la población infantil una evaluación cuidadosa y exhaustiva de la exploración clínica y de las pruebas radiológicas e inmunológicas disponibles.

La TB en un menor se considera un “evento centinela” de transmisión reciente de TB.

A efectos del Plan, se consideran niños/as a los menores de 10 años y adolescentes entre 10 y 18 años.

3.1.1.b) Pruebas diagnósticas

Ante todo paciente en el que se sospecha TB pulmonar es obligatoria la realización de una **radiografía de tórax en un plazo máximo de 24-48 horas**. Es una prueba sencilla, asequible y altamente sensible. La ausencia de alteraciones radiológicas prácticamente excluye la posibilidad de TB en adultos inmunocompetentes. Los hallazgos radiológicos más comunes incluyen infiltrados o condensaciones parenquimatosas, nódulos, cavitaciones, retracciones fibrosas, calcificaciones, adenopatías, y atelectasias segmentarias, con especial predilección por las zonas posteriores de los lóbulos

^d En personas con infección por VIH, el riesgo de desarrollar TB es 21 veces superior al resto de la población (rango entre 16 - 27) y la TB es la primera causa de muerte en personas con infección por VIH.

^e En las personas sin hogar, las tasas de TB son 20 veces superiores a las de la población general

^f El riesgo de TB en personas que se inyectan drogas aumenta con la edad, los años de consumo y la infección por el VIH

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

superiores. Ninguna imagen es totalmente característica de esta patología, por lo que es necesario practicar estudios microbiológicos adicionales.

En menores con TB pulmonar se pueden observar adenopatías hiliares o mediastínicas, con o sin atrapamiento, con o sin atelectasias distales. Las formas cavitadas son infrecuentes en niños, pero pueden observarse en adolescentes o inmunodeprimidos²⁴.

El **diagnóstico microbiológico** se realizará en laboratorios con instalaciones adecuadas y se asegurará la realización del diagnóstico completo tal y como se indica desde la Red de Laboratorios⁵. Las CCAA velarán por la calidad de los resultados ofrecidos por los laboratorios de su territorio y por la seguridad de los trabajadores expuestos según la normativa vigente^{6,25}.

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo para el diagnóstico microbiológico.

Los estudios microbiológicos de obligada realización son: baciloscopia y cultivo a todos los casos sospechosos; identificación del complejo *M. tuberculosis*; estudio de sensibilidad a fármacos y en cepas resistentes a algún fármaco, un estudio de sensibilidad a fármacos de segunda línea.

▪ **Baciloscopia y cultivo a todos los casos sospechosos**

Se deben obtener al menos 3 muestras de secreción respiratoria (esputo), de tres días consecutivos, preferiblemente obtenidos por la mañana. Se enviarán cuanto antes al laboratorio de microbiología para la realización de los estudios.

En niñas y niños más pequeños, la confirmación bacteriológica no siempre es factible ya que la generación y obtención de muestras de esputo es más complicada, por lo que se valorará la inducción del esputo o la realización de aspirado gástrico en función de la edad y la seguridad. Se valorará la obtención de otras muestras en función de la localización que se sospeche. La población adolescente a menudo presenta enfermedad similar a la adulta desde el punto de vista bacteriológico. En todas las personas en que se sospeche TB extrapulmonar se obtendrán muestras adecuadas de los focos presuntamente afectados.

La baciloscopia es la única prueba diagnóstica capaz de dar una respuesta rápida (30 minutos) y proporcionar información sobre el grado de infectividad del paciente. Uno de los inconvenientes es su baja sensibilidad (se necesitan 5.000-10.000 bacilos/ml de muestra para la detección). En la población infantil la baciloscopia es poco sensible (en torno al 10% de sensibilidad) y aumenta con la edad). Se debe disponer del resultado de la baciloscopia de muestras respiratorias en menos de 24 horas^{26,27,28}.

El cultivo es la prueba fundamental para el diagnóstico. Permite la realización de estudios posteriores para la identificación de la especie, estudios de sensibilidad y la monitorización del tratamiento hasta la curación del/de la paciente. Es más sensible que la baciloscopia (10 bacilos/ml de muestra), pero su principal inconveniente es la lentitud del crecimiento de la bacteria, ya que se necesita al menos una semana para obtener un cultivo positivo²⁹.

En torno al 30% de los casos pediátricos se aísla *M. tuberculosis* y requiere de un tiempo superior de incubación para la obtención de resultados.

Se deberá usar al menos un medio de cultivo líquido. Es recomendable usar simultáneamente un medio de cultivo líquido, preferiblemente semi-automatizado, y un medio de cultivo sólido adecuado. Si solo es posible utilizar un medio de cultivo, será el líquido²⁶.

La OMS recomienda la utilización de técnicas rápidas moleculares lo antes posible³⁰. Existe en el mercado una gran variedad de pruebas para el diagnóstico molecular, pero la variedad en los diseños y los métodos utilizados, así como la falta de estandarización entre los estudios, dificultan el análisis

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

comparativo entre ellos. La OMS recomienda la prueba XpertMTB/RIF para la detección simultánea de TB y resistencia a la rifampicina³¹.

Conviene considerar dos aspectos decisivos en la utilización e interpretación de estas pruebas³²:

- seleccionar aquellos aprobados por organismos o agencias oficiales, que cuenten con extracción automatizada de ácidos nucleicos para evitar posibles contaminaciones cruzadas y
- realizar en instalaciones adecuadas y laboratorios con amplia experiencia en estos estudios.

La sensibilidad de las pruebas moleculares de detección rápida en la población infantil es de aproximadamente el 65% en comparación con el cultivo, lo que implica que uno de cada tres niños/as con TB pulmonar puede tener resultados falsos negativos^{33,34}.

▪ **Identificación de complejo *M. tuberculosis***

Antes de instaurar tratamiento es preciso confirmar que la cepa aislada es del complejo *M. tuberculosis* y no se trata de otra especie del género *Mycobacterium*. Para la identificación de las especies dentro del complejo *M. tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas (MNT) se utilizan métodos fenotípicos y genotípicos^{29,35}.

Se recomiendan las pruebas rápidas de inmunocromatografía porque proporcionan identificación definitiva de todas las especies del complejo *M. tuberculosis* (excluido *M. bovis*-BCG) en 15 minutos⁶.

Las desventajas del estudio mediante métodos fenotípicos son la lentitud y subjetividad en la interpretación de resultados, además de potenciales errores en la identificación por la variabilidad fenotípica dentro de una misma especie.

▪ **Estudio de sensibilidad a fármacos de primera línea a todos los cultivos positivos**

Se garantizará la realización de antibiograma a fármacos de primera línea a todos los pacientes diagnosticados de TB, con independencia de tratamiento previo⁶. El estudio de sensibilidad o antibiograma permite monitorizar las tasas de resistencia inicial poblacional y modificar el tratamiento empírico en función del patrón de resistencias obtenido. Para el antibiograma se pueden utilizar métodos fenotípicos (recomendándose el uso de medios líquidos de lectura automatizada y aprobados por organismos internacionales) y métodos genotípicos.

▪ **Caracterización de cepas resistentes y tipificación molecular de la resistencia**

Se realizará antibiograma de segunda línea o antibiograma ampliado²⁶ y estudio genético³⁶ a todas las cepas resistentes a algún fármaco de primera línea, aunque no sean multirresistentes.

En el antibiograma de segunda línea se incluirán fármacos de varios grupos (Anexo 2): amikacina, kanamicina, capreomicina y ofloxacino u otra quinolona y se deberá probar la actividad de todos los fármacos utilizados en el tratamiento.

Si se detecta resistencia a algún fármaco es obligatorio confirmarla, bien repitiendo el estudio o bien enviando el aislado a un laboratorio de referencia. De esta manera se descartarán falsas resistencias debidas a contaminación por otras micobacterias o por bacterias convencionales³⁷.

Los métodos genotípicos para la detección de resistencias se basan en la búsqueda de mutaciones en los genes responsables de la resistencia. Son rápidos, con una especificidad próxima al 100% y una sensibilidad variable según el fármaco.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

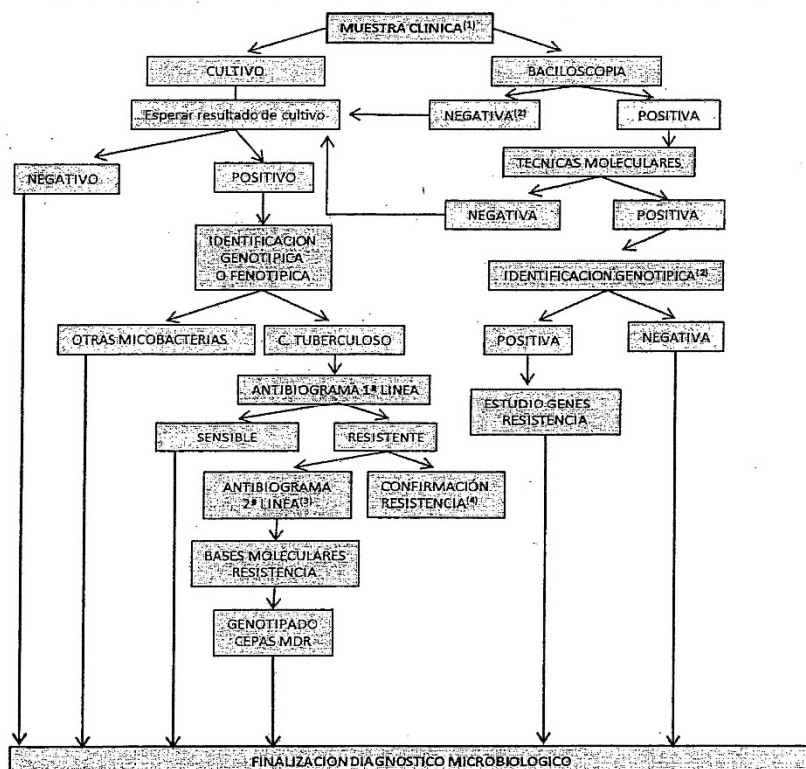
Se recomienda que, si con la técnica utilizada no se identifica la mutación responsable de la resistencia, se realice la secuenciación del gen o genes implicados en la resistencia al fármaco específico.

En todas las cepas con resistencia a H y/o R, se realizará tipificación genética mediante técnica MIRU^{6,22}.

Además, en todas las cepas resistentes a R o MDR (aisladas desde julio de 2017) se realizará secuenciación del genoma completo. Es importante que el análisis bioinformático se lleve a cabo mediante un esquema único para asegurar que los resultados que se generen sean comparables. Se recomienda el envío de las secuencias crudas en formato FASTQ generadas por aquellos laboratorios con capacidad para realizar las técnicas de secuenciación masiva en cualquiera de las plataformas disponibles. El resto de laboratorios que no dispongan de dicha capacidad podrán enviar las cepas al Laboratorio de referencia de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología donde se realizará la secuenciación y el análisis bioinformático. Una vez obtenidos los resultados se generará un informe que será distribuido a los laboratorios remitentes con información relativa a la caracterización y tipificación molecular de la cepa.

Se incluye en Anexo 3 información relativa al envío de muestras.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio microbiológico en muestras clínicas para el diagnóstico de TB.



(1) En muestras de esputo, aspirado gástrico, aspirado traqueal y orina se deberían procesar 3 muestras de días consecutivos.

(2) Se realizarán técnicas moleculares en aquellas muestras con baciloscopia negativa procedentes de casos con alta sospecha de TB. (3) También se realizará estudio de sensibilidad ampliado en aquellos casos en los que exista intolerancia a alguno de los fármacos de primera línea o según criterio clínico. (4) En función de las pruebas disponibles se repetirá el estudio con otro método de estudio de sensibilidad y/o mediante técnicas moleculares.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3.1.2. Reforzar la identificación de infección tuberculosa latente (ITL)

Entre un 5-10% de personas con infección tuberculosa desarrollarán la enfermedad activa a lo largo de su vida y habitualmente en los cinco primeros años tras la infección inicial³⁸. El riesgo de progresión de ITL a enfermedad activa depende de muchos factores, siendo el estado inmunitario el más importante³⁹ y es superior en contactos de TB activa y particularmente en los niños menores de 5 años.

El manejo de la ITL implica identificar y realizar pruebas a las personas que se beneficiarán de un tratamiento efectivo y completo en caso de resultado positivo y, el seguimiento y evaluación del mismo.

Se realizará diagnóstico de infección, ya que presentan un mayor riesgo de progresión a enfermedad^{19,38} a:

- Contactos de un paciente con enfermedad tuberculosa
- Personas con infección por el VIH
- Pacientes en las siguientes circunstancias:
 - Inicio de tratamiento con terapias biológicas o inmunosupresoras
 - Diálisis
 - Candidatos a trasplante de órgano sólido progenitores hematopoyéticos
 - Silicosis
 - Cambios fibróticos en radiología de tórax sugestivo de TB.

Se realizará valoración de la exposición a TB y diagnóstico de infección a personal en determinadas situaciones profesionales: centros sanitarios, laboratorios de microbiología, instituciones penitenciarias, residencias de mayores, albergues o refugios para personas sin hogar, centros de atención a inmigrantes a su llegada a España, cooperantes o militares en países de alta incidencia y que hayan viajado temporalmente a países de alta incidencia⁶. En menores que hayan viajado a estos países, se recomienda el diagnóstico de infección a las 10 semanas del regreso²².

Se realizará una valoración individualizada para decidir sobre el diagnóstico en las personas en circunstancias de riesgo derivado de sus condiciones socioeconómicas, en particular aquellas sin hogar^h y menores con origen en países de alta incidencia de TB en procesos de adopción o migración.

3.1.2.a) Pruebas diagnósticas

La prueba de la tuberculina (PT) según la técnica de Mantoux y el ensayo IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay*) pueden usarse para identificar la infección³⁸.

La PT presenta problemas de sensibilidad (respuesta deficiente o inexistente en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular) y especificidad (se inoculan antígenos compartidos por MNT y con vacuna BCG) y requiere una segunda visita para la lectura y una técnica correcta de administración e interpretación de los resultados.

El ensayo IGRA está basado en la liberación de interferón gamma por parte de las células T al enfrentarse a *M. tuberculosis*. Estas técnicas utilizan diferentes antígenos micobacterianos, no presentes en la mayoría de las MNT ni en la vacuna BCG; los más comunes son ESAT-6 y CFP-10. Los

⁶ Con carácter periódico se publicará en la web institucional del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social la información actualizada sobre los países de alta incidencia.

^h Según la Estrategia Nacional Integral para Personas sin Hogar 2015-2020, el número total de personas sin hogar en España estaría aproximadamente entre 25.000 y 30.000 personas.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

métodos comercializados más utilizados son QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB, siendo más usado el primero. Requieren una extracción de sangre y son más sensibles que la PT en individuos inmunodeprimidos, más específicos en población vacunada con BCG y en personas infectadas por MNT.

Ambos tipos de técnicas demuestran una respuesta inmunológica a antígenos de *M. tuberculosis* más que una verdadera infección por el microorganismo y, en la práctica se asume que una persona está potencialmente infectada si presenta positividad a alguna de estas pruebas.

El algoritmo diagnóstico se presenta en la figura 2.

Para el diagnóstico de infección se realizará la prueba de la tuberculina o el ensayo IGRA

La PT se considera positiva cuando la medida de induración en el sitio de punción es:

- $\geq 5\text{mm}$ en personas con riesgo de progresión de infección a enfermedad
- $\geq 5\text{mm}$ en niños, con independencia del riesgo de progresión:
 - Niños en contacto íntimo con caso índice o sospechoso de TB
 - Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica
 - Niños con inmunodepresión o infección por el VIH
 - Niños con conversión reciente de la PT
- $\geq 10\text{ mm}$ en personas con profesiones u otras circunstancias de riesgo y en niños independientemente del antecedente de vacunación con BCG

Se realizará IGRA en los siguientes casos:

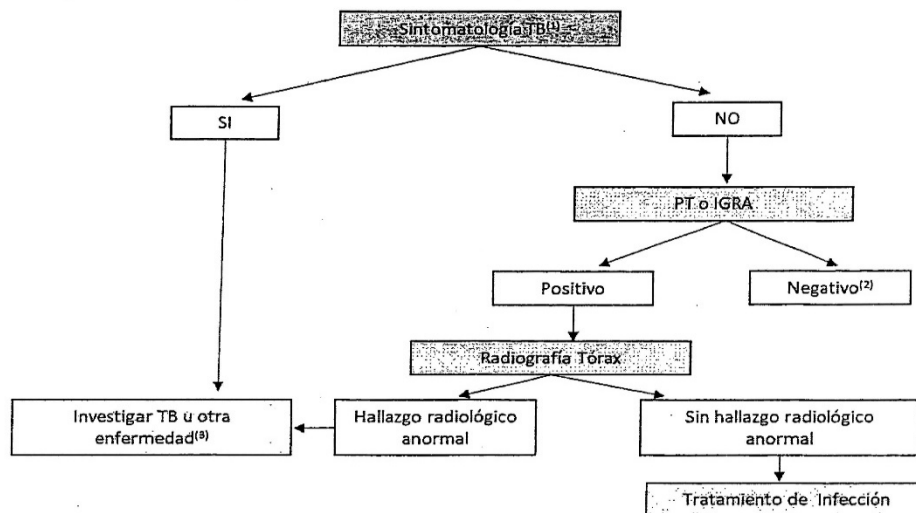
- si existen dudas en la interpretación de los resultados de la PT y/o si existen dudas sobre si el paciente acudirá a la visita para la lectura de la PT
- personas vacunadas con BCG
- pacientes inmunodeprimidos
- Si existe posible interferencia con infecciones por MNT
- niños menores de 5 años, para mayor sensibilidad y especialmente ante PT negativa

En todos los casos en que se diagnostique infección:

- Se descartará enfermedad activa y, una vez descartada y siguiendo criterio profesional se proporcionará tratamiento de infección.
- Se evaluará la situación individual con especial atención a la adherencia al tratamiento utilizando el Protocolo de manejo de caso.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Figura 2. Algoritmo para diagnóstico de ITL y exclusión de TB en contactos cercanos HIV negativos >5 años y otras poblaciones en riesgo.



⁽¹⁾ Incluye hemoptisis, fiebre, escalofríos nocturnos, pérdida de peso, dolor torácico, dificultad respiratoria, fatiga. Se ofrecerá test VIH a criterio clínico. Se realizará radiografía de tórax siguiendo criterio clínico. ⁽²⁾ Repetir PT/IGRA a las 8 semanas tras el último contacto. Las personas no candidatas a tratamiento de ITL deben recibir información sobre la sintomatología y la importancia de buscar atención sanitaria si aparecen síntomas compatibles con TB. ⁽³⁾ Personas en las que descarte TB deben considerarse para recibir tratamiento ITL.

Fuente: Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management; WHO 2018³⁸.

3.1.3 Acciones por ámbito de intervención

En la medida en que la TB ha tenido y tiene como aliados históricos, entre otros, la pobreza y la exclusión social, la marginación, el hacinamiento, la institucionalización, la desnutrición, determinadas patologías y las barreras de acceso a los servicios sanitarios; así como el hecho de que tanto las condiciones individuales clínicas y socioeconómicas influyen de modo determinante en el riesgo de progresión de infección a enfermedad, se hace necesario un enfoque más amplio en colaboración con otras instituciones y sectores para alcanzar a las personas más vulnerables.

Se propone para el diagnóstico de infección y enfermedad la coordinación interinstitucional entre administraciones públicas sanitarias en sus ámbitos de competencia y la coordinación intersectorial, para llevar a cabo acciones en los dispositivos asistenciales que atienden a personas en situación de exclusión o riesgo de exclusión social (inmigrantes en situación de vulnerabilidad y refugiados⁴⁰ población reclusa y personas sin hogar) por sus condiciones vitales.

Se propone la identificación de equipos, responsables de programas o unidades responsables de la prevención y el control de la TB en las CCAA y su difusión al conjunto de los actores implicados.

Sin perjuicio de las identificadas a nivel autonómico y local, se detallan a continuación las acciones a desarrollar según el ámbito de intervención.

➤ Acciones en servicios asistenciales sanitarios, en relación con el diagnóstico de enfermedad:

- Mantener el adecuado grado de sospecha de enfermedad entre profesionales sanitarios, difundiendo la información epidemiológica oportuna y de modo regular.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- Formar a profesionales sanitarios sobre la sospecha y necesidad del diagnóstico precoz y completo.
- Establecer los mecanismos oportunos para agilizar la realización de las pruebas diagnósticas y adecuarse al plazo de tiempo recomendado, disminuyendo el tiempo entre el diagnóstico completo y la instauración de tratamiento adecuado.
- Aplicar el Acuerdo aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud⁴¹ para realizar el diagnóstico a todas las personas en las que se sospecha TB.
- Incluir el diagnóstico de TB en el proceso diagnóstico de infección por el VIH y viceversa^{42,19}.
- Implantar las recomendaciones y actuaciones de la Red de laboratorios para diagnóstico de TB⁵.
- Aplicar el protocolo de manejo de caso elaborado en cada CCAA para la evaluación individualizada en personas en proceso de diagnóstico de enfermedad.
- Establecer mecanismos de coordinación con los servicios sociales para favorecer el diagnóstico precoz y completo en personas y grupos vulnerables.
- Se valorará de modo individual ante cada caso diagnosticado de TB, la opción de solicitar información acerca de si la persona ha realizado viajes internacionales en los tres meses previos y en qué medio (ver 3.2.1.b)).

➤ **Acciones en servicios asistenciales sanitarios en relación con el diagnóstico de infección tuberculosa:**

- Actividades de difusión e información del Plan dirigidas a profesionales sanitarios.
- Organizar sesiones informativas y formativas de actualización para profesionales sanitarios.
- Diagnosticar de ITL a las personas susceptibles de ello definidas en el Plan.
- Aplicar el Acuerdo aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud⁴¹ para realizar el diagnóstico de ITL.
- Establecer los mecanismos de coordinación con los profesionales del área social y servicios sociales para identificar y realizar la evaluación individualizada que determine la derivación al servicio sanitario para realizar el diagnóstico.
- Aplicar el protocolo de manejo de caso para la evaluación individual de las necesidades en personas en proceso de diagnóstico de infección
- Evaluar las necesidades individuales según el protocolo de manejo de caso elaborado en cada CCAA y basado en el documento de apoyo que acompaña este Plan (Anexo 1).

➤ **Acciones en el medio laboral, a través de los servicios de prevención de riesgos laborales o servicios médicos de las entidades colaboradoras de la Seguridad Social (Mutuas), en relación con el diagnóstico de infección y enfermedad:**

- Actividades de difusión e información del Plan para profesionales sanitarios en este ámbito.
- Realizar las pruebas diagnósticas de enfermedad, adecuándose al plazo y técnicas definidas en el Plan, en los casos cuya relación laboral quede confirmada o bien exista sospecha, estableciendo mecanismos oportunos de comunicación y coordinación con los servicios asistenciales sanitarios.
- Notificar a las autoridades sanitarias en virtud de la Orden SSI/445/2015 por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica, sin perjuicio de los circuitos establecidos para ello en las CCAA.
- Notificar la sospecha de enfermedad profesional y la enfermedad profesional en virtud del artículo 5 del Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro, sin perjuicio de los circuitos establecidos para ello en las CCAA.

- Realizar el diagnóstico de infección y de enfermedad según las indicaciones del Plan y de modo específico en las personas y colectivos expuestas a la TB en su lugar de trabajo.
- Atender las demandas que las autoridades sanitarias realicen en relación con los diagnósticos de enfermedad e infección y con la notificación obligatoria.

➤ **Acciones en los servicios y dispositivos sociales en relación con el diagnóstico de infección y enfermedad:**

- Actividades de formación sobre aspectos clave de infección, riesgo de progresión, enfermedad y diagnóstico precoz dirigidas a profesionales del área social.
- Establecer mecanismos de coordinación con los interlocutores clave en los servicios sanitarios para gestionar las derivaciones y facilitar el diagnóstico precoz en personas identificadas por los profesionales de los servicios sociales.
- Difundir el Plan y el Protocolo de manejo entre los profesionales del sector social para su aplicación y para recabar, en los casos pertinentes, la información relativa a condiciones vitales.
- Establecer procedimientos de coordinación y unificación de criterios entre las entidades e instituciones que gestionan recursos sociales para personas sin hogar e inmigrantes a su llegada y los servicios sanitarios asistenciales y de salud pública.

➤ **Acciones en los Centros de Migraciones dependientes de la Secretaría General de Inmigración y Emigración/Dirección General de Migraciones (Centros de Estancia Temporal de Inmigrantes (CETI), Centros de Acogida a Refugiados (CAR), y demás dispositivos de acogida de inmigrantes a su llegada a España:**

- Incluir la TB de modo sistematizado entre las enfermedades objeto de monitorización, diagnóstico y notificación en la red de Centros mencionados, con independencia de la naturaleza de su gestión.
- Adecuar los protocolos existentes en dichos centros al Plan.
- Actividades de formación sobre aspectos clave de infección, riesgo de progresión, enfermedad y diagnóstico precoz dirigidas a profesionales activos en esta red de centros.
- Coordinar con los servicios sanitarios públicos los procedimientos de derivación para diagnóstico precoz de TB —y en su caso tratamiento— y la adopción de medidas de prevención de la transmisión en los citados centros.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3.2. Línea 2. Vigilancia

La vigilancia epidemiológica permite conocer y caracterizar la presentación de esta enfermedad en la población y disponer de la información necesaria para establecer medidas para controlar y prevenir la incidencia en la comunidad. Los datos recogidos en la actividad de vigilancia permiten describir la tendencia y la evolución de la incidencia, de las resistencias a los medicamentos, identificar grupos de alto riesgo y ámbitos donde se produce la transmisión e identificar brotes. La vigilancia de la TB se realiza en España por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁴³. En cada CCAA se integra la información epidemiológica y microbiológica de cada caso que se notifica a los servicios de salud pública. Los casos notificados y la información relevante para el estudio epidemiológico de la enfermedad se agregan en el nivel nacional en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

La TB pulmonar es de declaración obligatoria desde principios del siglo XX. Se trataba de una declaración por sospecha clínica, que no permitía distinguir entre casos sospechosos o confirmados, ni disponer de información epidemiológica básica. Hasta 1995 sólo era obligatoria la declaración agregada de casos de TB respiratoria⁴³. En 1995 con la creación de la RENAVE se amplió la vigilancia a los casos de meningitis tuberculosa y se estableció la declaración individualizada con una encuesta epidemiológica específica. En el año 2004 se amplió la declaración a todas las formas de TB.

La Orden SSI 445/2015 de 9 de marzo modificó los anexos del Real Decreto de creación de la RENAVE de 1995 referidos a la forma de vigilancia de las enfermedades de declaración obligatoria. Esta Orden estableció para la TB la declaración individual de cada caso diagnosticado acompañada de la información de la encuesta incluida en el protocolo específico⁴⁴.

La vigilancia de la TB en el ámbito de los países de la UE/EEE es responsabilidad del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) y de la Región Europea de la OMS. Ambas instituciones coordinan sus actividades y elaboran un informe anual agregado y conjunto de acuerdo con la información facilitada por los Estados Miembros⁴⁵.

El objetivo de la vigilancia es aportar la información relevante y de calidad para conocer y caracterizar la distribución de la enfermedad en la población, que permita la toma de decisiones pertinentes en materia de prevención y control³⁸. Por ello y considerando la epidemiología de la enfermedad en nuestro contexto, los objetivos específicos son:

- Aportar el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad, a través del análisis de información actualizada, completa y oportuna prevista en el protocolo de vigilancia y los indicadores de seguimiento del Plan.
- Aportar y reforzar la información de los casos de TB/MDR y XDR notificados a la RENAVE.

3.2.1 Notificación de casos:

Todos los casos de TB que cumplan la definición de caso (sospechoso, probable o confirmado) se notificarán a las autoridades de Salud Pública de las CCAA correspondientes, de acuerdo con los circuitos y formas de notificación establecidos en cada territorio.

Para la notificación al nivel nacional se seguirán las definiciones y la clasificación de los casos establecidos en el protocolo de la RENAVE⁴².

- Criterio clínico: Persona que presenta al menos una de estas 2 características:
 - Signos, síntomas o datos radiológicos compatibles con TB activa en cualquier localización.
 - La decisión de un médico de administrar un ciclo completo de terapia antituberculosa
 - o
 - Resultados anatómo-patológicos en la necropsia compatibles con TB activa que habría requerido tratamiento antituberculoso.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

▪ Criterio de laboratorio

- *Criterio de caso confirmado:* Al menos uno de los dos signos siguientes:
 - o Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* (salvo la cepa vacunal o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)) en una muestra clínica.
 - o Detección de ácido nucleico del complejo de *M. tuberculosis* en una muestra clínica asociado con baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente.
- *Criterio de caso probable:* Al menos uno de los tres siguientes:
 - o Baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente.
 - o Detección del ácido nucleico del complejo de *M. tuberculosis* en una muestra clínica.
 - o Presencia histológica de granulomas.

La información que se debe recoger para cada caso individualizado de TB se especifica en la encuesta epidemiológica recogida en el Protocolo de Vigilancia de TB.

Además, se recogerá de modo agregado información sobre los casos de ITL, para lo que se contemplan indicadores (ver apartado 6.1).

Las autoridades de salud pública de las CCAA notificarán con una periodicidad semanal los casos al CNE y se actualizará el fichero de casos notificados en el año durante los tres primeros meses del año siguiente

En los seis primeros meses del año siguiente también se actualizará la información de los resultados del tratamiento de los casos notificados en los dos años previos.

Para garantizar una alta sensibilidad del sistema de vigilancia, la búsqueda de casos en diferentes fuentes de información es imprescindible. Se deben incluir las siguientes fuentes: los servicios de microbiología clínica y de farmacia hospitalaria de los hospitales públicos y privados, información de altas hospitalarias, información de instituciones penitenciarias, registro de casos de infección por VIH y sida y registros de mortalidad por causas. Se deberá evaluar la exhaustividad del sistema de vigilancia de la TB en las CCAA con estudios de captura-recaptura u otros estudios.

Además de lo anterior, los casos que requieran de la coordinación de actividades en el ámbito nacional e internacional serán notificados por las CCAA de manera urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) y al CNE. En esas situaciones, el CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea⁴⁶ (*Early Warning Response System*, EWRS por sus siglas en inglés) y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional 2005 (RSI-2005)⁴⁷. Se aporta esquema de comunicación y notificación en Anexo 4.

3.2.1.a) Notificación de casos o sospechas de casos en viajeros

En materia de coordinación internacional, tanto el RSI 2005⁴⁵ como la Decisión de Amenazas Transfronterizas 1082/2013⁴⁸ constituyen el marco normativo en materia de vigilancia y control del tráfico internacional de viajeros y de salud pública internacional y establecen los requerimientos para la coordinación de los países en relación con la detección, investigación y respuesta a los riesgos de salud pública. En España se cuenta con un marco normativo en este ámbito^{49,50,51}.

Si bien el riesgo de contraer TB para la mayoría de los viajeros internacionales es bajo^{52,53,54}, las personas enfermas y bacilíferas no deberían viajar hasta que se consideren no bacilíferas. En general, se admite que en pacientes con TB pulmonar sensible tras dos semanas de tratamiento se dejan de considerar potencialmente infecciosos.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Si tras un viaje en transporte internacional, se tiene confirmación de diagnóstico de enfermedad en una persona que ha utilizado dicho medio, se ponen en marcha medidas de notificación y control^{55,56,57,58}. Si la persona diagnosticada de TB ha viajado en avión, se deberán considerar los siguientes factores: la duración del vuelo (superior a 8 horas), la fecha del viaje (3 meses antes del diagnóstico) y la evidencia de transmisión a otros contactos estrechos. Si se cumplen estas condiciones, se inicia la comunicación para la identificación de los contactos; si se trata de contactos residentes en España se solicita la lista de pasajeros del vuelo implicado, a través de la línea aérea y en caso necesario la Dirección General de la Policía; esta información se traslada al CNE desde donde se comunicará y contactará con las autoridades competentes en las CCAA implicadas para la realización del estudio de contactos pertinente (ver apartado 3.3). Si se trata de contactos residentes fuera de España, la comunicación y contacto se establece a través del CCAES para la comunicación al/a los países implicados de cara a la adopción de las medidas oportunas (Anexo 4).

Si el diagnóstico es de TB-MDR/XDR no se tendrá en cuenta la duración del vuelo; se deberá siempre identificar a los contactos para la realización del estudio correspondiente^{52,53}.

Si el diagnóstico de TB se produce en una persona que hubiera viajado en un medio de transporte por vía marítima o terrestre, se procederá a la identificación de los contactos a través de la empresa transportista para la realización del estudio correspondiente (ver 4.3). Las CCAA informarán al CNE de las medidas adoptadas y de los resultados obtenidos en el estudio de contactos. El CNE trasladará dicha información a la SGSE y al CCAES según proceda.

Para el traslado internacional de personas reclusas con diagnóstico de TB y en función de las circunstancias individuales y del modo y tiempo utilizado para el traslado, los servicios médicos de instituciones penitenciarias se deberán coordinar con los servicios de sanidad exterior y salud pública de la CA de recepción, para la comunicación y adopción de medidas pertinentes según el caso.

3.2.2 Detección, estudio y notificación de brotes

La detección de brotes es una de las actividades principales para el control de la enfermedad. Aportan la información necesaria sobre la transmisión y el ámbito donde se produce la enfermedad. A partir de los resultados de su estudio se pueden valorar las medidas y programas de control existentes tanto en el nivel autonómico como nacional.

Se define brote tal y como se indica en el Protocolo de la RENAVE como una agrupación de 2 o más casos donde se constata que se ha producido transmisión activa de la enfermedad. Agrupación se define como la aparición de dos o más casos activos con vínculos epidemiológicos identificados y con el mismo genotipo de *M. tuberculosis*.

El estudio del brote debe completarse, siempre que sea posible, con el estudio genético de los aislados de *M. tuberculosis*. El apoyo microbiológico para esta actividad se obtendrá de la Red de Laboratorios de Microbiología y del Laboratorio Nacional de Referencia (CNM-ISCIII).

En el estudio del brote deben identificarse los vínculos y antecedentes epidemiológicos entre los casos, que expliquen cuándo y dónde se ha producido la transmisión de la enfermedad. Las técnicas de genotipado pueden servir para identificar cadenas de transmisión en aquellos casos en los que no se pudo establecer ninguna relación epidemiológica y ayudan a confirmar los vínculos epidemiológicos previamente identificados.

Todas las agrupaciones y brotes de TB deben notificarse a las autoridades de Salud Pública de la CA correspondiente inmediatamente después de su detección. Los resultados de su investigación se enviarán al CNE en un período de tiempo no superior a 3 meses tras haber finalizado el estudio.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Se notificarán de manera urgente al CCAES y CNE los brotes que requieran la coordinación de actuaciones en el ámbito nacional e internacional. El CCAES junto con las CCAA afectadas decidirán las medidas a tomar.

Se notificarán a las Unidades de Salud Laboral de las CCAA afectadas los brotes identificados en el medio laboral.

La CA identificará en su territorio los laboratorios a los que enviar las cepas para el diagnóstico completo, siguiendo las indicaciones definidas para la Red de Laboratorios de TB⁶. En caso de no disponer de laboratorios con estas capacidades en su territorio, en cada CA se establecerá el circuito apropiado para asegurar un diagnóstico microbiológico completo y notificar esta información a la RENAVE.

4.2.3 Acciones por ámbito de intervención

Las acciones a realizar son relativas a la notificación de los casos de TB dado que es una enfermedad de declaración obligatoria y todos los centros de atención sanitaria, con independencia del nivel asistencial y de resolución y de si la titularidad es pública o privada están obligados a ello en virtud de la normativa vigente.

Para proceder a la notificación se seguirán las indicaciones del protocolo de la RENAVE. Asimismo, se utilizará el sistema de comunicación autonómico de sospecha de enfermedad profesional cuando proceda.

- Los servicios de salud pública de las CCAA notificarán siguiendo las indicaciones del protocolo de la RENAVE y del Plan, al CNE a través de los sistemas informáticos implementados a estos efectos. Las autoridades sanitarias de las CCAA garantizarán el cumplimiento de la obligatoriedad de la notificación en tiempo y forma oportunos.
- Se seguirán las indicaciones del Plan para la notificación con carácter urgente de aquellos casos en los que se requiere coordinación nacional o internacional.
- Desde otros dispositivos del ámbito social, de atención y asistencia humanitaria, ... se notificarán los casos de TB a los servicios de salud pública de la CA donde se localicen, para lo que se establecerán en cada CA los circuitos acordes a sus sistemas organizativos. En estos dispositivos se atenderán las solicitudes de información que les traslade la autoridad sanitaria.
- Desde los dispositivos de atención a migrantes se garantizará el acceso a diagnóstico y tratamiento completo, así como se notificará a la CA correspondiente la información siguiendo el protocolo de la RENAVE y del Plan.
- En el ámbito laboral, cuando se determine que el caso de TB o infección se ha originado por exposición durante el trabajo, se considerará contingencia profesional, y por tanto comunicarse, como enfermedad profesional, por parte de los facultativos del Sistema Nacional de Salud y de los servicios de prevención, en cumplimiento de lo establecido en el Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, a través del organismo competente de cada CCAA. Si no es enfermedad profesional y el origen es laboral, el caso debe ser considerado accidente de trabajo, según establece el artículo 156 del Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de octubre.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3.3. Línea 3. Estudio convencional de Contactos

El Estudio convencional de Contactos (ECC)^{59,60} es un elemento nuclear para la prevención y control de la TB que permite estudiar e interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad desde la identificación del caso índice. La finalidad de un ECC es identificar y diagnosticar a las personas expuestas recientemente infectadas o ya enfermas y proporcionar tratamiento precoz y seguimiento adecuado a cada caso.

Se plantea un único objetivo específico: **Realizar el estudio de contactos en el 100% de los casos de TB pulmonar y pleural**

Se debe realizar estudio de contactos en cada caso diagnosticado de TB pulmonar y pleural y es prioritario en aquellos casos con mayor capacidad para transmitirse por vía respiratoria, aunque la baciloscopia no sea positiva.

Se debe realizar siempre en un caso de TB infantil, incluidas las formas extrapulmonares.

La prioridad en el ECC de las formas pulmonares y con mayor capacidad de transmisión respiratoria no excluye la realización del estudio de contactos para los casos con formas extrapulmonares de la enfermedad, a criterio médico.

La realización del ECC se basará en el procedimiento descrito en el Protocolo de Vigilancia⁴⁴ que clasifica los contactos en i) íntimos o convivientes ii) próximos habituales y iii) casuales, e indica el esquema de círculos concéntricos y nivel de prioridad alta, media y baja respectivamente. Se iniciará con el estudio de los contactos íntimos y se irá ampliando en círculos sucesivos hasta que el nivel detectado de infección sea equivalente al de la comunidad (Figura 3).

La realización del ECC se realizará también tras el diagnóstico de un caso de TB que haya viajado en un transporte nacional e internacional y reúna las condiciones mencionadas en el apartado 3.2.1)

3.3.1 Flujo de acciones en el estudio convencional de contactos:

- A. Realización del censo de contactos, valorando las características del enfermo, del/ de los contacto/s, del lugar y la duración de la exposición.
- B. Realización de una anamnesis, con énfasis en la presencia de síntomas de TB, edad, antecedentes de enfermedad tuberculosa, vacunación, realización o no de una PT previa, antecedentes de tratamiento preventivo y presencia de factores de riesgo.

Se debe recoger la intensidad, duración y lugar del contacto para clasificar y priorizar los contactos según el tipo de contacto (íntimos, habituales o casuales) y el riesgo de desarrollar la enfermedad⁶⁰.

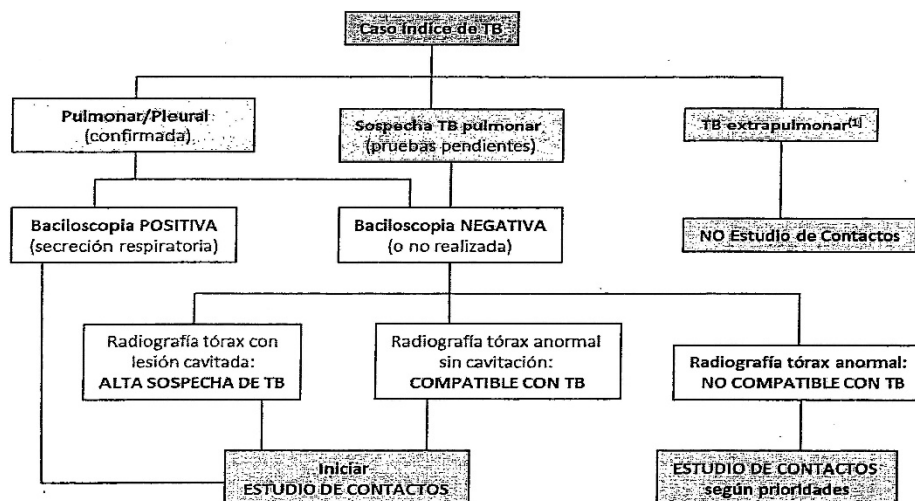
- C. Realización de la PT o test IGRA, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:
 - No se realizará la PT a contactos con pruebas positivas anteriores o con antecedentes de enfermedad tuberculosa previa, realizando directamente la radiografía de tórax.
 - El efecto *booster* no se valorará ni considerará en el ECC.
 - En el ECC siempre se considera la PT positiva si es ≥ 5 mm, a no ser que el contacto sufra alguna forma de inmunosupresión, en cuyo caso será positiva con cualquier medida.
 - En los contactos de un caso de TB-MDR es preferible la vigilancia clínica estricta con controles radiológicos cada tres o seis meses al menos durante dos años.
 - Se realizará un test IGRA en personas que han recibido vacunación BCG o en personas con inmunosupresión o en niños menores de 5 años con un resultado de PT negativo.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

D. Realización de una radiografía de tórax

- A todos los contactos con PT positiva se realizará lo antes posible.
- A todo contacto con antecedentes de TB previa o con PT previa positiva o que hubiera completado con anterioridad un ciclo de tratamiento de infección tuberculosa para descartar enfermedad activa.

Figura 3. Inicio del estudio convencional de contactos según la forma de la TB y confirmación del diagnóstico.



⁽¹⁾ En caso de TB infantil extrapulmonar se debe realizar estudio de contactos. Se considerará el criterio del profesional clínico

Fuente: Adaptado de National Tuberculosis Controllers Association; Center for Disease Control and Prevention. 2005⁵⁹.

3.3.2 Pautas de actuación

- Ante un contacto con antecedentes de TB previa o con PT previa positiva o que hubiera completado con anterioridad un ciclo de tratamiento de infección tuberculosa, no se realizará la PT y se descartará directamente la enfermedad activa.
- Ante un contacto con sintomatología compatible con TB se descartará la enfermedad mediante radiografía de tórax y pruebas microbiológicas adecuadas (además de la PT o IGRA).
- Ante un contacto asintomático sin antecedentes de TB:
 - Contactos del primer círculo o de prioridad alta:
 Realizar PT y si es positiva, realizar radiografía de tórax. En caso de que la radiografía sea normal se considera contacto infectado y se iniciará tratamiento para la infección tuberculosa (TIT).
 Las personas con PT o IGRA positiva portadores de lesiones de aspecto residual de más de 2 cm serán valorados para TIT una vez que se obtengan baciloscopias y cultivos negativos y se

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

documente la estabilidad de las lesiones desde un año antes. Si el estudio microbiológico es positivo se considera un caso de TB y se inicia el tratamiento.

- o Contactos íntimos de pacientes bacilíferos cuando son menores de 5 años y personas con infección por VIH o con otro tipo de inmunodeficiencia grave con PT o IGRA negativa: ver 3.4.2.a Profilaxis.

- Ante contactos con PT negativa que no cumplan los criterios del punto anterior, se repetirá la PT a los dos meses del último contacto. Si la segunda prueba es negativa se finalizará el seguimiento y si es positiva se descartará enfermedad activa y una vez descartada se iniciará TIT.
- Ante contactos de prioridad mediana o baja con PT positiva. En este tipo de contactos y tras descartar enfermedad, se evaluará la administración de TIT teniendo en cuenta el riesgo individual.
- Ante contactos de casos de TB-MDR/XDR: Este tipo de pacientes, cuando son bacilíferos, presentan una infecciosidad similar, no superior a quienes padecen TB sensible a los fármacos. No obstante, las consecuencias de adquirir una TB-MDR/XDR son mucho más graves ya que precisan tratamiento más prolongado y con menor efectividad, por la mayor toxicidad de muchos fármacos de segunda línea y presenta una menor proporción de curaciones y una mayor proporción de defunciones. En general, al no existir una pauta de efectividad demostrada, es preferible la evaluación clínica y radiológica cada tres o seis meses durante dos años y que se informe exhaustivamente a estos contactos sobre los signos y síntomas de la enfermedad, para que acudan al médico si éstos aparecen. Es aconsejable el seguimiento por profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de la enfermedad.

En la figura 4 se presenta algoritmo para la evaluación de los contactos de prioridad alta y media para adultos inmunocompetentes y niños ≥ 5 años.

3.3.3 Seguimiento de los contactos hasta finalizar el estudio:

Los servicios de Salud Pública de las CCAA coordinarán los ECCC, tanto los que se realicen en el ámbito asistencial como en otros espacios colectivos de exposición (escuelas, centros laborales, albergues, etc.). El objetivo es identificar a las personas que han estado conviviendo con la/el enfermo de TB, las personas con las que frecuentemente se relaciona y los lugares donde habitualmente pasa la mayor parte del tiempo.

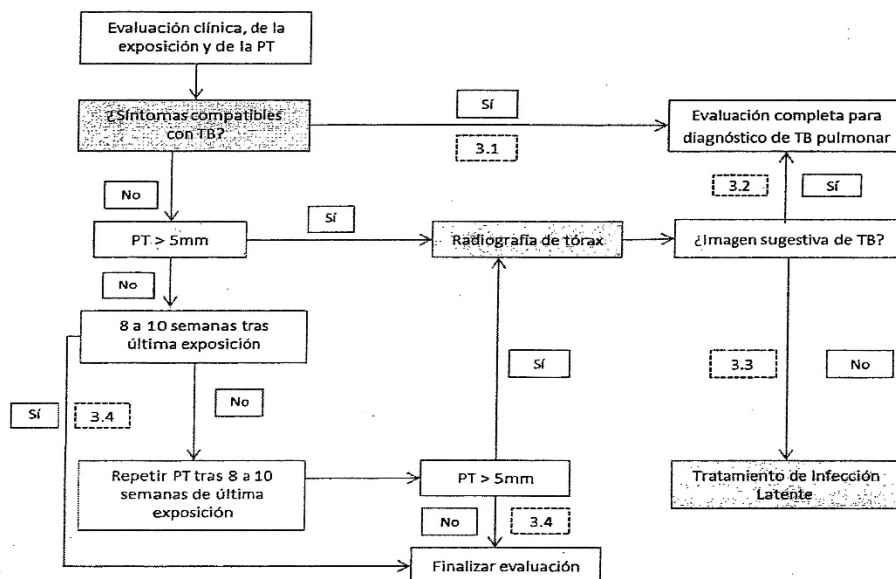
Las CCAA evaluarán anualmente los resultados de los ECC realizados en su territorio y facilitarán los indicadores para la evaluación del Plan. Desde el nivel central, se aportará la información agregada con periodicidad anual.

Las CCAA facilitarán la información relativa a los resultados de los ECC, incluyendo el número de infecciones detectadas y número de personas en tratamiento para infección.

Se hará especial énfasis en el control y recuperación de incumplidores.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Figura 4. Evaluación y tratamiento de contactos de prioridad alta y media (población adulta inmunocompetente e infantil ≥ 5 años)



3.1 Ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de TB se debe realizar una evaluación completa para descartar o confirmar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. 3.2 Ante una radiografía de tórax con una imagen sugestiva de TB en una persona con una PT positiva (aún en ausencia de síntomas) se debe realizar una evaluación completa para descartar o confirmar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. 3.3 Ante una radiografía de tórax dentro de la normalidad (o sin imagen sugestiva de TB) en una persona con una PT positiva (aún en ausencia de síntomas) se debe iniciar tratamiento de infección latente. 3.4 Se finalizará el estudio si la PT es < 5 mm (en ausencia de clínica y con radiografía normal) y hayan pasado más de 8 semanas tras la última exposición o si una segunda PT es < 5 mm a las 8 semanas tras la última exposición.

Fuente: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis⁶¹.

3.3.4. Acciones según ámbito de intervención

El sistema sanitario es responsable de que las personas en contacto con un enfermo con TB sean evaluadas para descartar infección o enfermedad y que sean tratadas adecuadamente. Sin perjuicio de las actuaciones implementadas en las CCAA se desarrollarán las siguientes:

➤ Acciones en servicios asistenciales sanitarios:

- Sensibilizar y formar a profesionales sanitarios sobre la importancia y desarrollo del ECC.
- Establecer mecanismos y espacios de coordinación con otros profesionales y sectores en función de la población a la que va dirigido el ECC para realizarlo y culminarlo con éxito, que incluye garantizar el acceso a todos los contactos identificados, el seguimiento del estudio de contactos y la adopción de medidas de prevención y control.
- Valorar, en cada CCAA, el establecimiento de un equipo profesional experto que actúe como referencia y apoyo en el ECC.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

➤ **Acciones en el medio laboral, a través de los servicios de prevención de riesgos laborales o servicios médicos de las entidades colaboradoras de la Seguridad Social (mutuas) en relación con el estudio de contactos:**

- Realizar el ECC en el medio laboral en términos de identificación de los contactos, realización de pruebas y seguimiento del estudio o facilitar la realización del ECC en coordinación con los servicios de salud pública.
- Establecer los mecanismos y procedimientos de coordinación con servicios de salud pública para la conclusión del ECC y la adopción de las medidas instauradas por los profesionales sanitarios.
- Notificar a las autoridades sanitarias en virtud de la Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, y del Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro sin perjuicio de los circuitos establecidos para ello en las CCAA.
- Remitir, cuando proceda, el caso o casos que corresponda a la entidad colaboradora de la Seguridad Social (mutua) que asuma la protección de las contingencias profesionales, para que se haga cargo de la atención sanitaria del caso o casos, incluyendo la comunicación como enfermedad profesional o accidente de trabajo.

3.4. Línea 4. Prevención y Tratamiento

A nivel mundial, se estima que el tratamiento antituberculoso ha evitado alrededor de 53 millones de muertes entre 2000 y 2016¹. El tratamiento efectivo es la medida más importante y decisiva para controlar la TB.

Los principios básicos que sustentan la terapia antituberculosa son:

- Necesidad de asociar fármacos para evitar resistencias
- Tratamientos prolongados para reducir la posibilidad de recidivas
- Administración simultánea y en dosis única siempre que sea posible

Además de velar por dichos principios⁶², las administraciones sanitarias deben facilitar el acceso al tratamiento efectivo, completo y oportuno a todos los pacientes. Tal y como se recoge en uno de los estándares europeos¹⁹, todo personal médico que trate a una persona con TB asume una importante responsabilidad de salud pública para evitar que se siga transmitiendo la infección y la aparición de resistencia a fármacos. El personal sanitario, en colaboración con las autoridades de salud pública, debe prescribir una pauta de tratamiento adecuada; investigar a las/os contactos; evaluar y promover el cumplimiento terapéutico utilizando un enfoque centrado en la persona en colaboración con sus familiares, los servicios sanitarios públicos o comunitarios locales y organizaciones sociales, y vigilar los resultados del tratamiento.

Se plantean en relación con la prevención y el tratamiento los siguientes objetivos específicos:

- Asegurar el tratamiento de la ITL al 100% de los casos detectados que lo requieran.
- Alcanzar una tasa de éxito de tratamiento del 95% de los casos de TB sensibles
- Alcanzar una tasa de éxito de tratamiento de 75% para los casos de TB con resistencias.

3.4.1. Vacuna BCG

BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) es una cepa atenuada de *M. bovis* que se utiliza como vacuna viva para la prevención frente a la TB desde 1921. La vacuna BCG es la única disponible frente a la TB, con una duración de la protección de al menos 10 años y una cierta efectividad residual de hasta 20-25 años. Sin embargo, esta vacuna solamente previene formas agudas de TB en niños pequeños, como la TB miliar y la meningitis tuberculosa, y no la reactivación de la infección latente. Además, es efectiva para la protección frente a otras enfermedades causadas por micobacterias, como la lepra y la úlcera de Buruli y se han observado “efectos no específicos” que pueden reducir la mortalidad infantil protegiendo frente a otras infecciones diferentes de la TB⁶³.

La OMS recomienda la utilización de la vacuna BCG en los neonatos sanos en países con alta incidencia de TB o de lepra para la prevención de estas enfermedades, proponiendo otras estrategias para países con menores incidencias de TB y lepra, como la vacunación en grupos de riesgo o en niños o grupos de población más mayores⁶⁴.

En algunos países de nuestro entorno con baja incidencia de TB se utiliza la vacuna BCG en niños pequeños hijos de inmigrantes procedentes de países de alto riesgo tuberculín-negativos y adultos en alto riesgo de exposición ocupacional que sean tuberculín-negativos⁶⁴. En general, hay escasez de evidencia sobre la efectividad de la vacunación con BCG en la prevención de la enfermedad en viajeros^{56,65}.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

La única vacuna autorizada en España desde 1965 es la vacuna BCG 0,75 mg/ml polvo y disolvente para suspensión inyectable⁶⁶. En España se utilizó esta vacuna de manera sistemática entre 1965 (Plan Nacional de erradicación de la TB) y 1974-1980 (País Vasco hasta 2013). Los motivos para dejar de vacunar fueron el bajo riesgo de infección por *M. tuberculosis* en nuestro país, la variable efectividad de la vacuna frente a TB pulmonar en adultos y la interferencia de la vacunación con la prueba tuberculina.

3.4.1.a) Recomendaciones de utilización de la vacuna BCG en España

- No se recomienda la vacunación sistemática, teniendo en cuenta que España es un país de baja incidencia de TB.
- Deberá valorarse de manera individual la administración de BCG en niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles y a trabajadores sanitarios en contacto frecuente con enfermos tuberculosos o sus muestras biológicas.
- Las personas a vacunar no deben estar infectadas (PT o IGRA negativo) ni presentar contraindicaciones para la vacunación.
- Con el objetivo de control y prevención de la TB importada, se valorará de manera individual la vacunación de los menores de 5 años, hijos de inmigrantes de países de alta incidencia (≥ 40 casos por 100.000 habitantes) que vuelvan a su país de origen para permanecer más de 3 meses o que previsiblemente vayan a viajar al país de manera repetida durante la infancia, si no pudieran aplicarse otras medidas de control. La vacunación deberá administrarse dos meses antes del viaje.
- En hijos menores de 5 años de cooperantes o trabajadores que acudan a estos países, si no están vacunados previamente, son PT negativos y van a convivir con población local durante más de tres meses, también se valorará la administración de vacuna BCG⁶⁷.

Pauta de administración

La vacunación se administra una sola vez y no se ha observado ningún beneficio en la revacunación⁶⁵, por lo que no se debe considerar en ningún caso.

Para niños mayores de un año, adolescentes y adultos, la pauta es una única dosis de 0,1 ml⁶⁶.

Para niños menores de 1 año, la pauta es una única dosis de 0,05 ml⁶⁶.

Contraindicaciones y precaución

La vacunación con BCG está contraindicada en personas alérgicas a algún componente de la vacuna y en personas inmunocomprometidas y con infección por el VIH. No está recomendada en el embarazo dada la falta de evidencia sobre su seguridad.

Para más información sobre las contraindicaciones y su uso en embarazo y lactancia consultar la ficha técnica⁶⁶.

En España, las acciones de prevención y promoción en materia de vacunación a las y los viajeros se desarrollan en los Centros de Vacunación Internacional y se ofrecen consejos y recomendaciones personalizadas sobre los riesgos sanitarios y las medidas preventivas basadas en recomendaciones de la OMS y otros organismos sanitarios⁶⁸.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3.4.2. Tratamiento preventivo

El tratamiento para la TB debe ser manejado por personal médico con un adecuado nivel de conocimientos y experiencia, con el fin de impedir los esquemas terapéuticos incorrectos y las decisiones no fundamentadas.

3.4.2.a) Quimioprofilaxis

El objetivo es proteger a las personas que han estado expuestas a un foco potencialmente infeccioso para prevenir la infección.

Está indicada en las siguientes circunstancias siempre que la persona expuesta presente una PT o IGRA negativa y una radiografía de tórax normal:

- Niñas y niños contactos de un caso de TB transmisible por vía respiratoria, principalmente en <5 años.
- Personas con infección por VIH o inmunodeprimidos por ser más susceptibles a desarrollar TB grave y rápidamente progresiva.
- Siguiendo siempre un criterio clínico, otras personas que pertenezcan a un agrupamiento o brote.

Se repite la PT a las 8-12 semanas. Si es negativa se interrumpirá el tratamiento, y si es positiva se continuará, descartando previamente la enfermedad, hasta completar la pauta.

La quimioprofilaxis consiste en la administración de 300 mg/día de isoniacida en adultos y 10 mg/kg en niños, durante un periodo de 8 a 12 semanas⁶⁰.

3.4.2.b) Tratamiento de infección tuberculosa latente (TITL)

El objetivo es evitar que una persona con infección desarrolle enfermedad clínicamente activa⁶⁹.

El tratamiento se realizará una vez descartadas la enfermedad tuberculosa y la existencia de enfermedad hepática, consumo nocivo o adicción al alcohol o hipersensibilidad a los fármacos a utilizar.

Este tratamiento se realiza una única vez para la misma infección y habitualmente tiene una duración de seis meses. En personas con infección por VIH, niños y portadores de lesiones residuales puede prolongarse hasta los nueve meses.

El fármaco utilizado para este TITL es la isoniazida (H). Las dosis recomendadas son de 10 mg/kg/día en niños (rango entre 7-15 mg/kg/día)⁷⁰(sin superar los 300 mg diarios) y 300 mg/día en adultos.

Existen pautas alternativas (Tabla 1) que deben valorarse individualmente³⁸.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 1. Recomendaciones para Tratamiento de infección tuberculosa

Regimen*	Dosis por Kg. de peso	Dosis máxima
Diario con H 6 - 9 meses	Adultos 5mg Niños 10 mg (rango 7-15 mg)	300 mg.
Diario con R 3 - 4 meses	Adultos 10 mg Niños 15 mg (rango 10-20 mg)	600 mg.
Diario con H y R 3 - 4 meses	Isoniacida: Adultos 5mg; Niños 10 mg (7-15 mg) Rifampicina: Adultos 10 mg; Niños 15 mg (rango 10-20 mg)	Isoniacida 300 mg. Rifampicina 600 mg.
Semanal con Rifapentina** e H 3 meses (12 dosis)	Isoniacida: En ≥ 12 años 15 mg; entre 2-11 años 25 mg Rifapentina: 10-14 kg: 300 mg 14,1-25 kg: 450 mg 25,1-32 kg: 600 mg 32,1-50 kg: 750 mg > 50 kg: 900 mg	Isoniacida 900 mg. Rifapentina 900 mg.

* En niños: Régimen diario con H: 6 O 9 MESES; Diario con R: 4meses; Diario con HR:3 meses

** No se comercializa en España

Fuente: Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO 2018³⁸

3.4.3. Tratamiento de casos nuevos

El tratamiento para la TB debe ser manejado por personal médico con un adecuado nivel de conocimientos y experiencia, con el fin de impedir los esquemas terapéuticos incorrectos y las decisiones no fundamentadas.

Se recomienda:

- Utilizar preparados farmacológicos con combinaciones a dosis fijas. Actualmente hay disponibles en el mercado combinaciones de dos (RH), tres (RHZ) y cuatro fármacos (RHZE).
- La instauración de tratamiento con posología diaria.
- La pauta estándar para todo paciente inicial sin sospecha de resistencias consistirá en una fase inicial de dos meses con R, H, pirazinamida (Z) y etambutol (E), seguida de una fase de mantenimiento de cuatro meses con los dos primeros fármacos.
- Se retirará el E en cuanto se disponga de los resultados del antibiograma y éstos muestren sensibilidad a los otros fármacos^{71,72}.
- Si aparece intolerancia, toxicidad o resistencia a los fármacos habituales, se valorará la introducción en el esquema terapéutico de estreptomina (S) o quinolonas.
- En cuanto a la población a tratar:
 - En niños se usará el mismo esquema, ajustando las dosis y retirando el E si se confirma la sensibilidad de la cepa en el paciente o en el caso índice en el antibiograma⁷⁰.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- En embarazo y lactancia, se mantendrá la pauta estándar y se evitará el uso de aminoglucósidos.
- Determinadas situaciones clínicas (hepatopatía, insuficiencia renal, meningitis tuberculosa, infección por VIH, etc) pueden obligar a la modificación de la composición y duración del esquema terapéutico habitual y en ocasiones combinarlo con otros fármacos^{73, 19}.
- En aquellos pacientes con TB que tengan también infección por VIH se debe administrar tratamiento antirretroviral cuanto antes¹⁹, dentro de las ocho semanas siguientes al inicio del tratamiento antituberculoso. El momento óptimo de iniciar el tratamiento antirretroviral depende del recuento de células CD4+. Si el recuento es <50 células/ μ L, debe iniciarse lo antes posible, tras comprobar la tolerancia al tratamiento antituberculoso y no más tarde de las dos primeras semanas. Si el recuento de CD4+ es >50 células/ μ L, puede retrasarse hasta finalizar la fase intensiva del tratamiento antituberculoso⁷⁴.
- En pacientes en programas de deshabituación con metadona convendrá adaptar la pauta terapéutica.

En función de las circunstancias clínicas del paciente, convendrá asegurar su manejo por profesionales cualificados y experimentados en el tratamiento de la TB de las especialidades necesarias en cada caso.

3.4.4. Retratamiento

Se consideran casos para retratamiento aquellos que ya han recibido previamente tratamiento durante más de un mes. La realización de un antibiograma es imprescindible.

Se realizará retratamiento en los siguientes casos:

- Recidiva.
- Fracaso terapéutico
- Abandono

El retratamiento requiere:

- Una pauta no estándar basada en la historia de fármacos administrados
- Un antibiograma ampliado
- Administrar 3 - 4 fármacos eficaces como mínimo
- No usar pautas cortas
- Una vigilancia estricta

La pauta se establecerá según criterio clínico en cada caso, en función del resultado del antibiograma. El tratamiento en estos casos, siempre se realizará por personal médico con adecuado nivel de conocimientos y experiencia³¹.

3.4.5. Tratamiento casos multirresistentes (MDR)

Se debe sospechar TB-MDR en pacientes tratados previamente o que han estado en contacto con enfermos de TB multirresistente, en personas con factores de riesgo, pacientes con deficitaria respuesta terapéutica o personas que hayan viajado a países con alta prevalencia de esta variedad de la enfermedad.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Teniendo en cuenta que la clínica y los hallazgos radiológicos son indistinguibles de las formas sensibles, una anamnesis detallada y un diagnóstico preciso con un antibiograma ampliado son fundamentales, además de la utilización de técnicas moleculares para la rápida detección de resistencias en muestras directas.

Para elegir el esquema terapéutico más útil en estos pacientes, se seguirán las recomendaciones más actualizadas^{75,76} que clasifican los fármacos disponibles en tres grupos y ordenados en base a la evidencia reciente en cuanto al balance efectividad y seguridad (Anexo 5).

El tratamiento de estos pacientes siempre será manejado por profesionales médicos con adecuado nivel de cualificación y experiencia, por lo que se valorará el establecimiento de equipos de profesionales expertos.

La elección de un esquema convencional o un esquema acortado debe ser individualizada. La evidencia reciente muestra la factibilidad de regímenes acortados efectivos con medicación oral para una mayoría de pacientes, la exigencia de asegurar la exclusión de resistencia a fármacos y la necesidad de un seguimiento estrecho de la seguridad y la respuesta al tratamiento^{31,74,77}.

Se adaptarán los esquemas terapéuticos en base a la evidencia actualizada seleccionando los fármacos de los grupos anteriormente mencionados.

El **esquema convencional** (régimen largo) consta de una fase intensiva que durará hasta que se negativicen los cultivos o 6 meses si hay lesiones extensas (Anexo 5). Le sigue una fase de continuación hasta completar 21 meses de terapia. No se recomienda en este régimen la utilización de kanamicina y capreomicina por el riesgo aumentado de fracaso terapéutico y recidiva asociados a su uso en un esquema largo de tratamiento^{74,75}.

El esquema convencional logra curar entre el 55-70% de los pacientes debido a su alta tasa de abandono, que va ligada a su duración, toxicidad y mala tolerancia. Por ello se puede recomendar, siguiendo las guías terapéuticas de la OMS, un **esquema acortado de 9-12 meses con vigilancia estricta en los siguientes casos**⁷⁴⁻⁷⁷:

- Pacientes con TB con resistencias a R
- Pacientes con TB-MDR y que no hayan recibido previamente quinolonas o fármacos inyectables de segunda línea para tratamiento de TB
- Pacientes en los que se demuestre *in vitro* que existe sensibilidad a estos dos grupos de antibióticos

El **esquema acortado** incluye una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) seguida de una fase de continuación con una duración de 5 meses.

3.4.5.a) Casos de TB extensamente resistente (TB/XDR):

Es una forma especial de TB-MDR ocasionada por cepas que son también resistentes a todas las quinolonas y al menos a uno de los fármacos inyectables de segunda línea.

El pronóstico de estos pacientes es más sombrío y los índices de curación dependerán del nivel de resistencia a drogas, de la gravedad del proceso y del sistema inmunitario del paciente.

El tratamiento se hará siguiendo las mismas recomendaciones que en casos de TB-MDR, es decir será manejado por personal médico con adecuado nivel de conocimientos y experiencia en este tipo de casos y basado en pautas incluyen un mínimo de 4 fármacos nuevos y con un esquema que incluya el máximo número posible de fármacos bactericidas y esterilizantes⁷⁸.

Se valorará en las CCAA el establecimiento de equipos profesionales especializados y de referencia para el tratamiento de casos de TB-MDR y TB-XDR.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

3.4.6. Seguimiento y control del tratamiento

Un correcto manejo y seguimiento de cada caso individual contribuirá a facilitar la adherencia al tratamiento, supervisar la evolución clínica hasta la curación y detectar precozmente posibles efectos secundarios de la medicación y dificultades en adherencia, para garantizar la pauta más eficaz y evitar aparición de yatrogenia.

Se debe realizar seguimiento tanto del tratamiento de la infección como de la enfermedad.

La instauración del tratamiento para la infección y para la enfermedad debe llevar asociada la pertinente valoración de la adherencia potencial del paciente al mismo y la puesta en marcha de medidas de acompañamiento y seguimiento cuando sea necesario.

En la primera fase del tratamiento las revisiones serán mensuales, como mínimo. En la fase de continuación, pueden espaciarse algo más y siempre según criterio clínico.

En cada visita es imprescindible realizar el control clínico, incluyendo posibles efectos secundarios, baciloscopia y cultivo, una analítica general y otras exploraciones, en función de la evolución del paciente, de los posibles efectos adversos y del perfil de fármacos prescritos.

En una pauta terapéutica habitual de 6 meses, los controles periódicos mínimos incluirán los contenidos en la tabla 2.

3.4.6.a) Manejo individual del caso y valoración de la adherencia

La valoración de la adherencia al tratamiento debe realizarse de modo individualizado y considerar las circunstancias clínicas y las derivadas de las condiciones socioeconómicas y de vida que influyen sobre ella. Entre las últimas se incluyen al menos las siguientes: enfermedad en su entorno vital, condiciones de residencia en situación de hacinamiento, no contar con hogar o domicilio fijo (personas sin hogar), limitados recursos económicos para asumir los costes del diagnóstico y el tratamiento, existencia de barrera de idioma o de comprensión, barrera administrativa de acceso a los servicios sanitarios, llegada reciente a España procedente de país de alta incidencia, consumo nocivo o adicción al alcohol y consumo nocivo o adicción a drogas^{77,79,80,81}.

Para la exploración de estos factores se incluye un documento de apoyo para la elaboración de un protocolo de manejo de caso que se debe preparar en cada CCAA (Anexo 1), atendiendo a la epidemiología de la TB en los respectivos territorios, las estructuras y espacios de coordinación y colaboración con, al menos, los sectores de servicios sociales y atención a inmigrantes y basados en la organización territorial de los servicios sanitarios. En dicho documento se encuentran propuestas de aspectos a explorar y recomendaciones de acción a considerar en el protocolo de manejo de caso. Una vez preparado, este protocolo debe difundirse entre los profesionales sanitarios y los profesionales de los sectores con los que establezcan espacios de coordinación intersectorial.

El objetivo del Protocolo de Manejo de Caso (PMC) es disponer, por parte del personal sanitario, de información relevante para la toma de decisiones de modo individualizado en relación con el diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de la infección como de la enfermedad tuberculosa.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

El uso del PMC debe permitir identificar a las personas que requieran medidas de acompañamiento específicas para un diagnóstico y tratamiento completo, entre otras la inclusión en programas de tratamiento supervisado o directamente observado.

En todos los casos en los que se instaure tratamiento para la infección o para la enfermedad, se debe motivar al paciente y destacar la importancia de una adherencia completa. Las diferentes estrategias y medidas para incrementar la adherencia deben ser individualizadas y consensuadas con el paciente.

Tabla 2. Seguimiento del tratamiento con pauta terapéutica habitual frente a TB.

Inicio	Radiografía de tórax. Hemograma. Bioquímica general y hepática. Serología VIH. Estudio microbiológico (esputos, etc). Estudio de contactos. Protocolo Manejo.	Notificación del caso
20-30 días	Bioquímica general y hepática. Estudio microbiológico Control clínico. Valoración de adherencia al tratamiento.	
2º mes	Estudio microbiológico. Análítica si alteraciones previas. Control clínico. Valoración de adherencia al tratamiento	
4º mes	Estudio microbiológico. Control clínico. Valoración de adherencia al tratamiento.	
6º mes	Adherencia al tratamiento. Estudio microbiológico. Control clínico. Radiografía de tórax. Posible alta.	Notificación del resultado de tratamiento si finalizó
9º-6-12º mes	Valoración individual.	Notificación del resultado de tratamiento

En situaciones especiales en que no se acepte cumplir con el tratamiento prescrito, se cuenta con normativa vigente que permite adoptar medidas especiales de salud pública para garantizar un adecuado control del proceso terapéutico⁵⁰

Al finalizar el tratamiento, el paciente será evaluado nuevamente y se recogerá el resultado final del mismo en función de las categorías establecidas en el protocolo de vigilancia que incluye definiciones estandarizadas y mutuamente excluyentes. Esta información sobre resultado del tratamiento será comunicada a los servicios de salud pública de las CCAA siguiendo los circuitos establecidos para ello.

3.4.7. Tratamiento directamente observado / supervisado

El control del cumplimiento del tratamiento es un objetivo fundamental para lograr evitar la progresión de infección a enfermedad, la curación de la enfermedad, el control de la cadena de transmisión e impedir la generación de resistencias.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

En las CCAA se establecerán en sus respectivos ámbitos territoriales las actuaciones necesarias que permitan el control del cumplimiento del tratamiento a través de estrategias de tratamiento supervisado o directamente observado.

No está indicada una aplicación generalizada en todos los pacientes, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento es largo y además los enfermos mejoran su estado de salud a las pocas semanas, y por tanto, la infección o la enfermedad dejan de ser su principal preocupación. Esto debe considerarse también en individuos que no pertenecen a grupos de riesgo.

Las indicaciones para instaurar un tratamiento directamente observado (TDO)/supervisado (TS)^{82, 83}:

- Abandono previo de tratamiento
- Historia previa de bajo o incorrecto cumplimiento de la pauta terapéutica
- Abandono previo de tratamiento preventivo
- Retratamiento
- Personas con TB/MDR o con TB/XDR
- Alcoholismo o consumo nocivo de alcohol
- Usuarios de drogas
- Niños y niñas
- Personas mayores
- Pacientes sin hogar o sin domicilio fijo
- Pacientes que presentan tras una valoración individualizada factores de riesgo derivados de condiciones socioeconómicas o médicas (analfabetismo, barrera lingüística, barrera cultural, enfermedad psiquiátrica)
- Población reclusa
- La modalidad de aplicación puede ser:
 - TDO cuando la medicación se administra diariamente en presencia física del personal encargado, en el lugar donde éste se encuentre.
 - TDS cuando se suministran las dosis necesarias para un periodo de tiempo establecido y se controla por parte del personal encargado que se hayan tomado correctamente.

La elección de una u otra forma dependerá del factor y del grado de mala adherencia. En ocasiones se puede comenzar con supervisión más estricta, incluso TDO y luego espaciar las visitas y controles si se constata una mejoría en la adherencia.

En las situaciones en las que se valore esta fórmula de TDO, convendrá contar con un entorno favorable a la adherencia. Así, se podrán plantear intervenciones que garanticen el acceso y permanencia de los pacientes en el sistema sanitario e intervenciones dirigidas a la protección social y económica.

Para facilitar la adherencia en cualquiera de las formas se sugiere⁸¹:

- Lugares y horarios flexibles para recibir el tratamiento.
- Personal entrenado.
- Envío de mensajes al teléfono móvil, llamadas telefónicas.
- Intervenciones educativas.
- Acompañamiento a las citas clínicas si fuera necesario.
- Medidas para eliminar la barrera del idioma o cultural: mediadores sociales, socioculturales, trabajadores sociales, etc.
- Facilitar la medicación gratuita de la enfermedad y profilaxis en sus contactos.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

También se sugieren otros incentivos^{82,79} tales como:

- Ayudas económicas como billetes de transporte, vales para comida, tarjetas para móviles, distribución de alimentos, paquetes con material para higiene, ropa o búsqueda de acomodación temporal.
- Medidas que fomenten la confianza en los servicios sanitarios para poblaciones con difícil acceso al SNS.
- Alojamiento, especialmente para las personas sin hogar o domicilio fijo hasta que se complete el tratamiento
- Cobertura económica durante el tratamiento
- Pensión por discapacidad, si fuera el caso y de modo individualizado
- Asegurar que no se produce discriminación derivada de la enfermedad: despido laboral, estigmatización, interrupción de estudios, expulsión y/o deportación, etc.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

4. RECURSOS

Para la implementación del Plan, se utilizarán los medios materiales y humanos del Sistema Nacional de Salud. En las CCAA se desarrollarán las estructuras asistenciales y de coordinación pertinentes para conseguir los objetivos del Plan, sin perjuicio de los modelos organizativos existentes e implantados.

Existe actualmente diversidad operativa en relación con la actividad asistencial para el control y manejo de la TB, conviviendo programas y planes en los que se cuenta con unidades específicas o monográficas de TB, con otros donde la atención se provee en la red asistencial de los sistemas autonómicos de salud⁸⁴.

Las autoridades sanitarias competentes deberán proveer los recursos necesarios materiales y humanos en sus ámbitos de competencia para la consecución de los objetivos del Plan.

4.1 Coste medio por caso de TB en España

El análisis del coste económico que representa el manejo de cada caso de TB en España es complejo. Las actuaciones sanitarias necesarias para el completo y correcto manejo de cada caso incluyen el proceso diagnóstico, la confirmación microbiológica, el tratamiento y su seguimiento hasta la finalización, la hospitalización en casos necesarios, el estudio de contactos y la vigilancia epidemiológica.

Los trabajos publicados no son comparables entre sí, por no considerar del mismo modo los costes directos e indirectos y las categorías incluidas en los análisis^{85,86}.

No obstante, el elemento común y con mayor influencia sobre el coste es la presencia de resistencias que determina un incremento muy significativo del mismo⁸⁷ (Tabla 3).

Un trabajo publicado en 2009⁸⁸ (calculado para el periodo 1999-2006), estimó que el coste por paciente ascendía a 11.818€ y desagregaba el coste según pruebas diagnósticas, estancia hospitalaria y tratamiento farmacológico; sin embargo, la principal limitación reside en que solo incluía la TB sensible.

Este estudio se incluye en una revisión sistemática y análisis de costes de TB en la UE (ajustados con precios vigentes en 2012). En este trabajo se estimó un coste de 9.384€/paciente⁸⁹. Entre las limitaciones destacan que no se consideraron la vigilancia epidemiológica, estudio de contactos, screening de grupos de riesgo, tratamiento para la ITL y las actividades de los laboratorios nacionales de referencia.

El ECDC ha publicado recientemente un informe técnico con un análisis de coste-efectividad de las estrategias de manejo de la ITL en la UE/EEE⁹⁰ y en el que España ha participado. Además, del modelo utilizado, que toma como referencia Holanda para la paridad de poder adquisitivo, también se extrae que los costes directos medios de un caso de TB en España serían 8.298,17€ (excluidas las consultas y analíticas extrahospitalarias) (Tabla 4) y con un rango entre 1.159,64€ y 18.018,59 € si se trata de un caso de TB sensible y de TB/MDR respectivamente.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 3. Costes directos atención sanitaria especializada

Variable	Coste (euros)
Estancia hospitalaria/día	403,6
Estancia centro sociosanitario/día	126,9
Consulta	
Primera	120,3
Sucesiva	72,2
Pruebas diagnósticas	
Análítica (hemograma, pruebas hepáticas)	23,48
Micobacterias (baciloscopia y cultivo)	19,66
Antibiograma	9
PCR	93,65
Radiografía simple de tórax	9,51
TAC tórax con contraste	202,2
Broncoscopia y broncoaspirado	151,66
Broncoscopia con biopsia	215,46
Biopsia pleural	132
Biopsia transparietal guiada por TC	266
Biopsia extratorácica	63,8
Tratamiento	
6 meses, 3 fármacos	224,32
6 meses, 4 fármacos	206,52
9 meses	272
Resistencia Isoniacida	517,82
Resistencia rifampicina	2.079,81
MDR	7.834,11
TDO/día	30

MDR: resistencia a rifampicina e isoniazida; TAC: tomografía computerizada de tórax; TDO: tratamiento directamente observado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Gullón JA, et al. Costes de la tuberculosis en España⁸⁷⁷.

Por último, un estudio que estima los costes medios de los casos de TB hospitalizados según procesos, establece que el coste medio de la atención hospitalaria de un paciente de TB sin complicaciones para el año 2014 en España fue de 5.694,08 € y de 8.309,68€ para un caso de TB con complicaciones⁹¹, resultado en consonancia con el trabajo anterior.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 4. Costes unitarios de diferentes actividades de control de la TB. Año 2016.

Actividad	Países bajos	Republica Checa	Portugal	España
Paridad del poder adquisitivo	1,00	0,59	0,75	0,82
Cribado				
Prueba de la tuberculina	EUR 47,55	EUR 28,14	EUR 35,49	EUR 38,98
IGRA	EUR 91,41	EUR 54,09	EUR 68,22	EUR 74,93
Radiografía de torax	EUR 62,66	EUR 37,08	EUR 43,00	EUR 51,36
Cultivo	EUR 52,05	EUR 30,80	EUR 38,84	EUR 42,66
Alcanzar a PID/personas sin hogar	EUR 152,00	EUR 89,94	EUR 113,43	EUR 124,59
Tratamiento LTBI				
3 meses H+R	EUR 461,60	EUR 311,43	EUR 319,16	EUR 374,19
6 meses H	EUR 520,37	EUR 336,25	EUR 405,94	EUR 439,05
4 meses R	EUR 481,31	EUR 336,50	EUR 391,31	EUR 417,35
Tratamiento TB (no MDR)*	EUR 1.414,16 ^a	EUR 1.194,70	EUR 981,68	EUR 1.159,64
Tratamiento TB (MDR)	EUR 18.273,11	EUR 18.053,65	EUR 17.840,63	EUR 18.018,59
(% MDR)	1,16%	1,08%	0,94%	0,94%
Estudio de contactos (media)^b	EUR 4.048,00 (n=14)	EUR 2.074,39 (n=10)	EUR 2.515,03 (n=9)	EUR 2.651,29 (n=8)
Tratamiento directamente observado				
Tratamiento TB normal (frecuencia)	EUR 330,00 (20%)	N/A*	EUR 246,27 (75%)	EUR 270,49 (15%)
Tratamiento MDR/XDR (frecuencia)	EUR 1.647,00 (50%)	N/A*	EUR 1.229,10 (100%)	EUR 1.350,00 (10%)
Hospitalización				
Paciente TB normal	EUR 6.341,50 (1,5 semanas)	EUR 25.015,76 (10 semanas)*	EUR 7.887,43 (2,5 semanas)	EUR 6.930,60 (2 semanas)
Paciente TB MDR/XDR	EUR 39.491,96 (16 semanas)	EUR 38.946,71 (26 semanas)*	EUR 30.227,30 (16 semanas)	EUR 22.825,32 (11 semanas)

^aLos tratamientos incluyen microscopía y cultivo confirmatorios. El %MDR se ha obtenido de la base de datos del ECDC (TESSy).

^bEn los 4 países, el estudio de contactos generalmente se realiza para todos los casos de tuberculosis pulmonar declarados.

*En la República Checa, cada caso de TB es tratado durante la hospitalización por ley, por lo que todos los tratamientos son directamente observados

Fuente: ECDC Technical Report "Cost-effectiveness analysis of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in the EU/EEA"⁹⁰.

4.2 Financiación de la TB en España

El coste que supone el correcto manejo de los casos de TB -con independencia de su forma y sensibilidad- que se diagnostican y tratan en España no ha sido determinado. Las disposiciones normativas vigentes (que establecen la asistencia sanitaria en España con financiación pública a través del SNS y las aportaciones de los usuarios), así como la diversidad de costes directos e indirectos y la distribución y presentación de la TB en España, influyen de modo decisivo a la hora de establecer la cuantía del coste de la prevención y control de la infección y la enfermedad en nuestro país.

Será conveniente analizar el coste que supone la prevención y control de la TB en España, considerando el conjunto de servicios disponibles y necesarios, así como el coste que supone para pacientes y familias; todo ello en aras de atender los objetivos del Plan y que sirva para determinar, en el corto plazo el impacto presupuestario adicional al actual, que supondrá para el Sistema Nacional de Salud asumir la cobertura farmacológica universal y gratuita para los pacientes de TB.

Las administraciones sanitarias públicas deberán asegurar la provisión de prevención y tratamiento a las personas en las que se haya identificado una dificultad económica para el cumplimiento del tratamiento completo prescrito.

Las CCAA deben asegurar la implementación de las indicaciones y estrategias del Plan

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

5. COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN

La TB es una enfermedad poco visible y que pocas veces forma parte del grupo de enfermedades prevalentes en el imaginario colectivo. Frecuentemente se piensa en ella como una enfermedad del pasado, ya superada o propia de otros países con condiciones de pobreza muy severas.

La actualización del Plan pone de manifiesto la vocación de la administración sanitaria de impulsar el control de esta enfermedad y las acciones de comunicación y difusión forman parte necesariamente de dicho esfuerzo. Las actuaciones en este campo deberán dirigirse al mantenimiento de la TB en la agenda de las administraciones sanitarias (salud pública y asistencia sanitaria) e incluirla en la agenda de las administraciones competentes en protección social. Las acciones de comunicación y difusión deberán servir para informar y sensibilizar a población, estimular el esfuerzo y compromiso actuales de los profesionales sanitarios y mejorar el conocimiento y la coordinación con otros profesionales, en particular aquellos del ámbito de los servicios sociales.

➤ Acciones a realizar en el campo de la difusión

- Provisión de información actualizada en las páginas web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y de las CCAA sobre la TB.
- Participación en eventos informativos para la difusión del Plan y los avances.
- Difusión de folletos informativos descargables para temáticas específicas en el contexto de la prevención y el control de la enfermedad.

➤ Acciones a realizar en el campo de la comunicación:

- Realización de una Jornada Abierta para la presentación del Plan una vez aprobado.
- Presentación de resultados con carácter anual (preferiblemente con ocasión del Día Mundial contra la TB, el 24 de marzo).
- Realización y participación en sesiones informativas específicas en coordinación con las CCAA y con otros sectores y agentes implicados en el Plan.
- Participación en foros nacionales e internacionales en relación con la prevención y el control de la TB.
- Promoción de relaciones institucionales con otros Planes o Programas de Prevención y Control y con otros sectores que participen en su ejecución o cuenten con potencial para ello.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

6.- EVALUACION DEL PLAN

La evaluación es el proceso imprescindible para valorar los resultados alcanzados y el grado de consecución de los objetivos previstos, identificar debilidades y fortalezas y extraer conclusiones con el fin de ajustar las metas y las actuaciones previstas para el periodo de tiempo siguiente.

Sin perjuicio del seguimiento anual del Plan a través de los indicadores anuales, se considera prioritaria la evaluación acorde a los siguientes tres periodos de tiempo y que permita ajustar las metas a los resultados alcanzados en relación con los objetivos del Plan. Por ello, la evaluación se realizará en los siguientes periodos de tiempo:

- Primer semestre 2021
- Primer semestre 2026
- Primer semestre 2031

La evaluación prevista para el semestre de 2021 se realizará en base a información cuantitativa originada desde la RENAVE y a los indicadores de seguimiento con la información generada por las CCAA y que se exponen más adelante.

Para la evaluación de acciones como la identificación de ITL y la incorporación de espacios de coordinación intersectorial, se contará en primer término con indicadores agregados de seguimiento e información cualitativa relacionada con la actividad y el proceso, para posteriormente valorar su inclusión como indicadores para seguimiento. (Tabla 5).

Se propone, a efectos de esta evaluación, incorporar información de los informes anuales elaborados por el CNE, de los informes anuales de los Programas y Planes de prevención y control de las CCAA, desde el año 2015 hasta el último disponible en el primer semestre de 2021, que deberá corresponderse con datos del año 2020. Asimismo, se propone la conformación de un grupo de trabajo para el desarrollo de esta evaluación que incorpore profesionales especialistas en las líneas estratégicas y profesionales representantes de las CCAA.

En relación con los indicadores de seguimiento, se realiza una revisión de los indicadores incluidos en el documento "Indicadores de seguimiento del Plan de Prevención y Control de la TB en España"⁹², para converger progresivamente hacia el marco de seguimiento propuesto por ECDC⁹³ y OMS Región Europea¹¹ en el contexto de la Estrategia "Fin a la TB"⁹⁴. Se mantienen indicadores que permiten continuar con las series disponibles de variables relevantes, se incluyen otros nuevos y se considerará la inclusión de indicadores para la TB en edad pediátrica.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

6.1. Indicadores de Seguimiento y Evaluación

A continuación, se incluye la relación de indicadores a efectos de seguimiento y evaluación del Plan.

Tabla 5. Indicadores de seguimiento y evaluación del Plan

Indicador	Objetivo	Medida	Cálculo	Periodicidad	Observaciones
Tasa de incidencia de TB	Reducción de entre 3-5%	Nº de casos nuevos de TB que se producen en la población y tiempo de estudio (año)	Nº casos nuevos de TB declarados en el año / Población en el año (expresada por 100.000 habitantes)	Anual	
Tasa de incidencia de TB Pulmonar	Reducción de al menos un 4%	Nº de casos nuevos de TB pulmonar que se producen en la población y tiempo de estudio (año)	Nº casos nuevos de TB pulmonar declarados en el año / Población en el año (expresada por 100.000 habitantes)	Anual	
Tasa de incidencia de TB-MDR y TB-XDR	Tendencia decreciente	Nº de casos nuevos de TB/MDR y TB/XDR que se producen en la población y tiempo de estudio (año)	Nº casos nuevos de TB-MDR y TB-XDR declarados en el año / Población en el año (expresada por 100.000 habitantes)	Anual	
Razón de tasas <15 años/ adultos	Descenso anual promedio superior al 5%	Medida indirecta del nivel de transmisión en una comunidad	Tasa notificación casos en <15 años / Tasa notificación en adultos (≥ 15 años)	Anual	Se mantendrá la serie histórica
% de casos de TB en <10 años	Tendencia decreciente		Nº casos nuevos de TB en <10 años declarados en el año / nº casos nuevos de TB declarados en el año (expresado en %)	Anual	Se adecuará a los grupos de edad definidos en el Plan
Proporción de nuevos casos de TB pulmonar en adultos, confirmados por cultivo	Al menos el 90%	Mide la adecuación del diagnóstico mediante cultivo en las sospechas de TB y la utilización de los servicios de laboratorio.	Nº nuevos casos TB pulmonar confirmados por cultivo en adultos declarados en el año / Nº nuevos casos TB pulmonar declarados en adultos el mismo año (expresado en %)	Anual	Se adecuará a la disponibilidad de la serie histórica y a la nueva definición de grupos de edad del Plan
Proporción de casos nuevos de TB pulmonar confirmados por cultivo, que tienen realizado el estudio de sensibilidad a fármacos de primera línea	100%	Permite evaluar la calidad diagnóstica y la realización del diagnóstico microbiológico que se realiza de los casos de TB.	Nº casos nuevos TB pulmonar en adultos con cultivo + declarados en el año a los que se realiza antibiograma a fármacos de 1ª línea / Nº casos nuevos de TB pulmonar en adultos con cultivo + declarados ese año (expresado en %)	Anual	



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 5 (continuación1). Indicadores de seguimiento y evaluación del Plan

Indicador	Objetivo	Medida	Cálculo	Periodicidad	Observaciones
Proporción de casos nuevos de TB a los que se les ha realizado diagnóstico de VIH (se conoce el estatus en relación a esta infección)	100%	Permite medir la calidad del proceso diagnóstico a través de la realización de la prueba diagnóstica para el VIH entre los casos nuevos de TB declarados en el año	Nº casos nuevos TB declarados en el año a los que se realiza prueba de VIH / Nº casos nuevos TB declarados ese año (expresado en %)	Anual	
Proporción de casos nuevos TB, con diagnóstico + de VIH (% de co-infección TB-VIH)	Tendencia decreciente	Permite medir la prevalencia de infección por VIH entre los nuevos casos de TB	Nº casos nuevos TB VIH + en el año (diagnóstico confirmado de infección por VIH) / Nº casos nuevos de TB en el año (expresado en %)	Anual	
Retraso diagnóstico en casos nuevos de TB pulmonar	Tendencia decreciente hasta alcanzar una mediana de 30 días	Permite medir el retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas en los pacientes con TB pulmonar	Días transcurridos entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de diagnóstico. (expresados en mediana)	Anual	En aquellos contextos donde no existe línea de base del indicador, se tratará de iniciar el seguimiento para identificar la mediana de días de retraso diagnóstico
Proporción anual de nuevos casos TB pulmonar a los que se ha realizado ECC	100%	Medirá la capacidad de identificar a los infectados y a los enfermos de TB para proporcionarles tratamiento y seguimiento adecuado y la capacidad de interrupción de la cadena de transmisión.	Nº casos nuevos TB pulmonar a los que se ha realizado ECC en un año / Nº casos nuevos TB pulmonar.	Anual	
Proporción anual de nuevos casos TB en menores 10 años, a los que se ha realizado ECC	100%	Medirá la capacidad de identificar a los infectados y a los enfermos de TB < 10 años para proporcionarles tratamiento y seguimiento adecuado y la capacidad de interrupción de la cadena de transmisión.	Nº nuevos casos TB en menores de 10 años a los que se ha realizado ECC en un año / Nº casos TB en menores de 10 años (expresado en %)	Anual	Adecuación a los grupos de edad definidos en el Plan

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 5 (continuación2). Indicadores de seguimiento y evaluación del Plan

Indicador	Objetivo	Medida	Cálculo	Periodicidad	Observaciones
Tasa de éxito de tratamiento en casos de TB sensibles a fármacos	95%	Mide la capacidad de retener pacientes para completar el tratamiento o con resultado clínico favorable	Nº casos TB declarados en un año sensibles a fármacos y que se han curado o completaron tratamiento / Nº casos TB declarados en un año, excluidos los fallecidos por otras causas y los traslados (expresado en %)	Anual	Una vez cumplido el plazo de finalización de tratamiento (cohortes anuales)
Tasa de éxito de tratamiento en casos de TB resistentes a fármacos	75%	Mide la capacidad de retener pacientes para completar el tratamiento o con resultado clínico favorable	Nº casos TB resistentes declarados en un año y que se han curado o completaron tratamiento / Nº casos TB resistentes declarados en un año, excluidos los fallecidos por otras causas y los traslados (expresado en %)	Una vez cumplido el plazo de finalización de tratamiento y que habitualmente supera los 12 meses (cohortes anuales)	
Tasa de abandono del tratamiento	<5%	Valora la calidad del seguimiento terapéutico del paciente y de retratamientos en un periodo de tiempo.	Nº casos TB que interrumpen el tratamiento durante más de 2 meses consecutivos / Nº casos TB ese año (expresado en %)	Anual	
Proporción de personas con test positivo para ITL candidatas a tratamiento y lo inician	No cuantificado (tendencia ascendente)	Mide la capacidad para iniciar el tratamiento de ITL de los individuos que son candidatos para ello	Número de personas que han iniciado tratamiento de ITL en el año en curso / Número de personas con test + para ITL durante el año en curso (expresado en %)	Anual	Información agregada
Proporción de personas que han iniciado tratamiento de ITL y lo han completado	No cuantificado (idealmente similar a indicador de tratamiento curativo)	Mide la capacidad para asegurar que las personas que inician tratamiento lo completan (medida de adherencia)	Nº de personas que completaron tratamiento de ITL / Nº personas que iniciaron tratamiento de ITL durante el año en curso (expresado en %)	Anual No necesariamente ha de coincidir con el año en curso: adecuar a finalización de tratamiento	Información agregada
Nº tratamientos gratuitos dispensados en el año	No cuantificable en el momento actual	Mide el volumen de tratamientos ofertados en términos económicos desde las administraciones sanitarias	Nº de tratamientos completos entregados a pacientes	Anual	Información agregada (expresado en número de tratamientos completos dispensados y en euros)

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 6. Indicadores de cumplimentación de variables

Objetivo	Variable	Interpretación	Cálculo	Periodicidad
100% de información de las variables cumplimentadas	- Edad - Sexo - Localización fundamental de la enfermedad - País de origen del caso - Realización de baciloscopia, de cultivo, y de sensibilidad a fármacos - Realización de test diagnóstico de infección por el VIH - Estatus de infección por el VIH - Resultados de tratamiento - Clasificación de caso - Fecha inicio de síntomas - Fecha de diagnóstico - Fecha inicio de tratamiento - Tipo de caso según antecedentes de tratamiento previo - Tipo de caso según resultados de estudio de sensibilidad a fármacos - Realización de estudio de contactos	Expresa la notificación completa y a tiempo de los datos de TB que son esenciales para una gestión del programa eficiente, además, de servir para la evaluación de los objetivos del programa, dirigir los esfuerzos para distribuir al personal y monitorizar resultados.	Nº casos con información sobre la variable / Nº total de casos de TB declarados	Anual

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

7. ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTO DE APOYO PARA LA ELABORACION DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE CASO

El Plan para la prevención y control de la TB en España incluye por primera vez la coordinación intersectorial con los servicios sociales con el fin de avanzar en materia de diagnóstico y tratamiento en colectivos de población que presentan dificultades de acceso, o no son fácilmente accesibles desde los servicios asistenciales sanitarios, como consecuencia de sus condiciones socioeconómicas vitales. En el Plan se ha singularizado por el momento el colectivo de las personas sin hogar y los inmigrantes a su llegada a España procedentes de países de alta incidencia.

Este documento de apoyo persigue servir de base para la elaboración por parte de las CCAA de un Protocolo de manejo de caso para, una vez consideradas las condiciones individuales de vida, valorar la adherencia y la necesidad de implantar medidas específicas para garantizar el cumplimiento del tratamiento, como por ejemplo el apoyo desde los servicios sociales o la inclusión en programas de tratamiento supervisado o directamente observado.

El objetivo del Protocolo de Manejo de caso (PMC) será facilitar a los profesionales sanitarios la información oportuna relacionada con las condiciones socioeconómicas y de vida de las y los pacientes, para la toma de decisiones de modo individualizado en relación con el diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Debe servir tanto para casos de enfermedad tuberculosa como para casos de infección por *M. tuberculosis* con indicación de tratamiento y en consonancia con las indicaciones del Plan.

El PMC debe responder al contexto organizativo de los servicios sanitarios asistenciales, a la disponibilidad de servicios o unidades específicas para la TB, a la coordinación intersectorial impulsada con los servicios sociales y al ámbito de competencia territorial.

A continuación, se proveen indicaciones y recomendaciones para su adaptación y posterior implantación en las CCAA.

I- CONTACTO CON EL SISTEMA DE SALUD / SERVICIO SANITARIO

El contacto de las personas sin hogar, las y los inmigrantes a su llegada a España o las personas que presentan condiciones de riesgo derivadas de la situación socioeconómica con los servicios sanitarios, se puede producir de diversos modos. La persona contactará con el servicio sanitario:

- a) por un problema de salud identificado por sí misma o
- b) por una derivación desde los servicios sociales o desde los Centros de Migraciones dependientes de la Secretaría General de Inmigración y Emigración/Dirección General de Migraciones¹ tras identificar un problema de salud.

En el primer caso (a) la persona toma contacto con el personal sanitario a través de la red de atención primaria, servicios de urgencia o servicios/unidades especializadas en TB donde existan. En el segundo caso (b) la persona tomará contacto con la/el profesional sanitario desde los sistemas institucionales² de servicios sociales, de drogodependencias, de instituciones penitenciarias, de centros de migraciones, entidades sociales, ONG's y agencias especializadas que atienden a estos colectivos.

¹ (Centros de Estancia Temporal de Inmigrantes (CETI), Centros de Acogida a Refugiados (CAR), y demás dispositivos de acogida y programas de atención a inmigrantes subvencionados por la citada Dirección General

² Con independencia de su titularidad

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Cabe una tercera opción en la que la persona sea derivada por otros profesionales sanitarios ya sea desde el ámbito de la salud pública o de medicina del trabajo y servicios de prevención de riesgos laborales, como por ejemplo en un estudio de contactos o en el contexto de un brote.

Con independencia del modo de contacto con el personal sanitario se priorizará, en los grupos mencionados, la valoración de las condiciones de vida y socioeconómicas que permitan identificar la necesidad de medidas de acompañamiento, orientar el proceso diagnóstico y el seguimiento del tratamiento del modo más adecuado y efectivo.

II- VALORACIÓN DE CONDICIONES DE VIDA Y SOCIOECONOMICAS

En la tabla 7 se incluyen las condiciones de vida y socioeconómicas que influyen en el riesgo de infección y enfermedad y en el cumplimiento del tratamiento.

El personal sanitario debe conocer el conjunto de condiciones de las y los pacientes y en particular de los colectivos con dificultades de acceso singularizados en el Plan. Para ello se contará con la información recabada durante la consulta o se derivará al trabajador social del centro sanitario.

En el caso de pacientes que hayan sido derivados desde áreas ajenas a los servicios sanitarios, se solicitará al personal de dichos servicios que aporten la información sobre las condiciones socioeconómicas y vitales de cada persona derivada.

Se proveen, en las tablas 7 y 8, elementos de interés para la recogida de información y valoración de las condiciones de vida y socioeconómicas.

Se recomienda una valoración conjunta entre profesionales para la toma de decisiones relacionadas con la necesidad de medidas de acompañamiento, seguimiento o supervisión adecuadas a cada caso.

Se requiere que se establezcan procedimientos de derivación homogéneos (entidades sociales, ONGs, centros de servicios sociales, etc.), que agilicen la entrada al servicio sanitario de las personas derivadas y que incluyan la información relativa a condiciones de vida y socioeconómicas; estos procedimientos constituyen un elemento nuclear para la coordinación de los servicios sanitarios con los servicios sociales o los relacionados con migrantes a su llegada al país.

III- DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Se debe asegurar el diagnóstico completo. Para ello, en cada CCAA se establecerán los procedimientos oportunos que faciliten el diagnóstico rápido y completo, adoptando las medidas necesarias, según los modelos organizativos existentes.

Para el diagnóstico y en el primer contacto con el servicio sanitario, se valorará la necesidad de agrupar citas en los servicios correspondientes u otras medidas de acompañamiento.

Una vez realizado el diagnóstico y decidida la instauración de tratamiento siguiendo las indicaciones del Plan, se valorarán nuevamente las condiciones individuales para adoptar las medidas precisas y oportunas en cada caso.

Las CCAA proveerán servicios de tratamiento supervisado y directamente observado con el fin de favorecer la finalización correcta y completa del tratamiento, sea de infección o de enfermedad. Se recomienda que se definan y apliquen criterios específicos para la inclusión de los pacientes que lo necesiten en dichos servicios o programas. Se recomienda recabar información agregada periódicamente sobre el número de personas en estas modalidades de tratamiento.

Tabla 7. Factores de riesgo que influyen en la TB, en la adherencia al diagnóstico y tratamiento, derivados de circunstancias de vida y socioeconómicas

Condiciones	Aspectos a explorar	Recomendaciones de acción
Enfermedad en su entorno vital (familiar, personal, etc.)	- Contacto con otros enfermos - Contacto con otros casos de TB y presencia de formas resistentes (TB/MDR- TB/XDR)	Orientar la sospecha diagnóstica, realización del estudio de contactos o de brote si procede, para lo que se comunicará con los servicios de salud pública. Si fuera necesario, se contactará con el trabajador social para facilitar los estudios en los casos de dificultad importante de acceso a las personas en contacto.
Adherencia: "Grado en que los pacientes siguieron las instrucciones dadas sobre el tratamiento prescrito"	- Tratamiento previo de TB y finalización - Cumplimiento de las indicaciones para el proceso diagnóstico - Cumplimiento de las indicaciones para el tratamiento - Retratamiento	Valorar la potencial adherencia del paciente para completar adecuadamente tanto el proceso diagnóstico como el tratamiento Valorar la necesidad de supervisión, acompañamiento o de TDO/TS Contactar con el trabajador social en los casos necesarios y especialmente en los derivados desde sectores ajenos al sanitario
Edad	- Población infantil - Personas mayores	En niñas/os y mayores se recomienda el acompañamiento y la puesta en marcha de pautas de TDO/TS
Consumo nocivo/adicción al alcohol	- Tratamiento adicciones (si/no) - Lugar de tratamiento y modo de seguimiento	Valorar la existencia de adicción, el tratamiento previo, la adherencia al tratamiento previo y la posibilidad de realizar un seguimiento conjunto del tratamiento
Consumo/adicción a drogas	- Tratamiento adicciones (si/no) - Lugar de tratamiento y modo de seguimiento	Valorar la existencia de adicción, el tratamiento previo, la adherencia al tratamiento previo y la posibilidad de realizar un seguimiento conjunto del tratamiento
Hacinamiento: "Vivienda con más de 2,5 ocupantes por dormitorio"	- Tipo de vivienda habitual (infravivienda, vivienda temporal, prefabricada, chabolismo) - Nº personas en la vivienda - Condiciones de la vivienda: ventilación e higiénico-sanitarias.	Si existe hacinamiento o las condiciones de la vivienda no son adecuadas en términos higiénico sanitarios y de ventilación, establecer contacto con el trabajador social para facilitar un alojamiento más adecuado o un apoyo material para la mejora de las condiciones de habitabilidad



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Condiciones	Aspectos a explorar	Recomendaciones de acción
Persona sin Hogar: "Personas que se encuentran en situación de calle o en alojamientos alternativos por carecer de vivienda, y se encuentran en condiciones de exclusión social y pobreza extrema" ¹	- Vive en la calle - Reside en albergue, - Reside o utiliza recursos de atención social y de alojamiento individual o colectivo: centros de día, centro de baja exigencia, hostel, pensión, vivienda, etc.	En caso de residir en albergue o recurso de alojamiento, contactar con el trabajador social para asegurar la estancia en dicho alojamiento el tiempo necesario hasta completar el tratamiento. En caso de vivir en la calle contactar con el trabajador social o servicios de emergencia social municipales para facilitar la búsqueda de un recurso de alojamiento el tiempo necesario para y hasta completar el tratamiento prescrito
Pobreza o recursos económicos limitados para asumir los costes de diagnóstico y tratamiento	- Disponibilidad de recursos para el diagnóstico: costes transporte para realización de pruebas, etc. - Disponibilidad de recursos para seguimiento y tratamiento: costes transporte para visitas de control, costes para medicamentos, para alimentación, etc.	<u>Para el diagnóstico:</u> En caso de insuficiencia de recursos económicos para transporte, citar en una única ocasión (o las mínimas posibles) al paciente para la realización de las pruebas diagnósticas. <u>Para el tratamiento:</u> En caso de insuficiencia de recursos económicos para transporte, alimentación,... contactar con el trabajador social para facilitar un apoyo económico que facilite la adherencia al tratamiento En caso de insuficiencia de recursos económicos para los medicamentos, explorar y organizar en los servicios sanitarios los mecanismos para la entrega de los medicamentos de modo gratuito
Barrera idiomática o dificultad de comprensión	- Requiere apoyo para traducción - Requiere tiempo adicional o indicaciones escritas / imágenes	Si en el centro sanitario existen mediadores o traductores, asegurar que están presentes en todas las consultas Si en el centro sanitario no existen mediadores o traductores, derivar a un centro donde se cuente con este

¹ Expresan las categorías A y B de la tipología europea de personas sin hogar y exclusión residencial (clasificación ETHOS). Fuente: Estrategia Nacional Integral para PSH. MSSSI 2016

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Condiciones	Aspectos a explorar	Recomendaciones de acción
		tipo de profesionales Si las dos anteriores opciones no son viables, contactar con el trabajador social (siempre en el caso de personas derivadas desde S. Sociales) para facilitar que un mediador/traductor acompañe al paciente a las consultas (previo consentimiento) Valorar la elaboración de indicaciones escritas / imágenes para entregar al paciente y facilitar su comprensión
Barrera administrativa	- Identificación sanitaria (Tarjeta sistema sanitario) - Requiere identificación específica para asegurar el diagnóstico y tratamiento	Facilitar en el centro sanitario el procedimiento para la identificación sanitaria del paciente que asegure su atención sanitaria para la TB
Llegada reciente llegada a España	- Tiempo transcurrido desde llegada - País de origen/procedencia (identificando si es o no de alta incidencia)	Valorar con esta información si la persona es originaria de país de alta incidencia de TB, países transitados en su ruta migratoria en los 5 años previos para orientar la sospecha diagnóstica En los casos en que sean derivados desde Centros dependientes de la DG Migraciones/entidades sociales, coordinar con los profesionales para asegurar el seguimiento del diagnóstico y el tratamiento, facilitando en caso necesario el alojamiento el tiempo necesario hasta completar el tratamiento



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Tabla 8. Propuesta de posibles preguntas a incluir en el Protocolo de Manejo de Caso

Condiciones	Aspectos a explorar	Preguntar sobre
Enfermedad en su entorno vital (familiar, personal,...etc)	- Contacto con enfermos - Contacto con otros casos de TB.	- Convivencia con enfermos /tipo de enfermedad - Convivencia con enfermos de TB - TB/MDR o TB/XDR
Adherencia	- Tratamiento previo de TB - Cumplimiento del proceso diagnóstico - Cumplimiento del tratamiento	- Tratamiento previo de TB - Finalización/abandono del tratamiento - Tratamiento de otras enfermedades - Finalización/abandono del tratamiento - Acudir a citas programadas de pruebas diagnósticas/ recepción de resultados - Acudir a visitas de control - Toma de medicación según indicaciones
Consumo nocivo/adicción al alcohol	- Tratamiento adicciones (si/no) - Lugar de tratamiento y modo de seguimiento	- Seguimiento y lugar donde se realiza - Periodicidad - Tratamiento
Consumo/adicción a drogas	- Tratamiento adicciones (si/no) - Lugar de tratamiento y modo de seguimiento	- Tratamiento para la adicción - Lugar de entrega de medicación y seguimiento - Periodicidad
Hacinamiento: "Vivienda con más de 2,5 ocupantes por dormitorio"	- Vivienda	- Nº personas - Nº cuartos - Nº metros aproximados
	- Tipo de vivienda habitual	- Infravivienda - Vivienda temporal - Vivienda prefabricada - Chabolismo - Otros
	- Condiciones de la vivienda	- Ventilación adecuada - Higiénico-sanitarias

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

Condiciones	Aspectos a explorar	Preguntar sobre
Persona sin Hogar: "Personas que se encuentran en situación de calle o en alojamientos alternativos por carecer de vivienda, y se encuentran en condiciones de exclusión social y pobreza extrema"	- Donde reside	- En la calle - Albergue - Recurso de alojamiento individual - Otro recurso de alojamiento
Pobreza o recursos económicos limitados para asumir los costes de diagnóstico y tratamiento	- Disponibilidad de recursos económicos (en base al coste local)	- Transporte para diagnóstico: al menos 2 visitas - Transporte para tratamiento: al menos 8 visitas - Alimentación - Medicamentos antituberculosos
Barrera idiomática	- Requiere apoyo traducción - Comprensión del mensaje e indicaciones de los profesionales sanitarios	- Capacidad de expresarse en castellano - Capacidad de comprensión del castellano - Capacidad de comprensión de las indicaciones
Barrera administrativa	- Identificación sanitaria (tarjeta sanitaria) - Requiere identificación específica para asegurar el diagnóstico y tratamiento	- Tarjeta sanitaria del servicio autonómico de salud - Identificación personal (DNI, NIE, Pasaporte)
Llegada reciente llegada a España	- Tiempo transcurrido desde llegada - País de origen/procedencia	- Fecha de llegada a España - País inmediatamente anterior a España y cuánto tiempo estuvo allí (hasta los 5 años previos) - País de origen - Incidencia del país de origen

¹ Expresan las categorías A y B de la tipología europea de personas sin hogar y exclusión residencial (clasificación ETHOS). Fuente: Estrategia Nacional Integral para PSH. MSSSI 2016.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

ANEXO 2. GRUPOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Tabla 9. Clasificación fármacos antituberculosos / TB MDR

Grupo	Medicamentos	Abreviatura
A. Fluoroquinolonas	Levofloxacinó	Lfx
	Moxifloxacinó	Mfx
	Gatifloxacinó	Gfx
B. Inyectables de segunda línea	Amikacina	Am
	Capreomicina	Cm
	Kanamicina	Km
	(Estreptomicina)	(S)
	Etionamida/Protionamida	Eto/Pto
C. Otros fármacos de segunda línea fundamentales	Cicloserina/Terizidona	Cs/Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimina	Cfz
D. Fármacos complementarios	D1 Pirazinamida	Z
	Etambutol	E
	Isoniazida en dosis altas	H (dosis altas)
	D2 Bedaquilina	Bdq
	Delamanid	Dlm
	D3 Ácido p-aminosalicílico	PAS
	Imipenem-cilastatina	lpm
	Menopenem	Mpm
	Amoxicilina-ácido clavulánico	Amx-Clv
	(Tioacetazona)	(T)

Fuente: World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016⁷⁷.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

ANEXO 3. Transporte de muestras al CNM (ISCIII)



**RECOMENDACIONES PARA EL TRANSPORTE DE
SUSTANCIAS BIOLÓGICAS AL CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA
BASADAS EN LA NORMATIVA DE LA UE (ADR 2014) Y LA OMS 2013-2014**

Las sustancias infecciosas son las que contienen agentes patógenos como bacterias, virus, parásitos, hongos y otros agentes, tales como priones que pueden causar enfermedades en los seres humanos. En este contexto incluimos:

- Muestras clínicas de pacientes para su diagnóstico, vigilancia microbiológica, estudio de investigación, caracterización de un patógeno concreto.
- Muestras no clínicas (ambientales, alimentarias y animales).

Las sustancias infecciosas se dividen en las siguientes categorías:

Categoría A: Son todas aquellas sustancias que al exponerse a ellas son capaces de causar una incapacidad permanente, poner en peligro la vida o constituir una enfermedad mortal para seres humanos o animales previamente sanos.

- Si causan enfermedades a seres humanos y/o animales se asignará el número UN 2814 según normativa.
- Si causan enfermedades solo a animales se le asignará el número UN 2900 según normativa.

Categoría B: Son todas aquellas sustancias infecciosas que no cumplen con los criterios de inclusión en categoría A.

- Se le asignará el número UN 3373 según normativa.

Para cualquier duda, consultar el "Acuerdo europeo relativo al transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera" (ADR 2014) disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2014/02/27/pdfs/BOE-A-2014-2110.pdf>, o consultar con su empresa de transporte.

CATEGORÍA A (P 620). INSTRUCCIONES PARA EMBALAJE Y ENVASADO DE MUESTRAS:

Las sustancias infecciosas de categoría A designadas UN 2814 solo pueden ser transportadas en embalajes que cumplan las especificaciones de la clase 6.2 de Naciones Unidas y la instrucción de embalaje/envasado P 620.

Los expedidores deberán asegurarse de que los embalajes/envases se preparan de modo tal que lleguen a su destino en buen estado y no presentan peligro alguno para las personas durante su transporte. En el documento de transporte debe figurar una relación del contenido, situada entre el envase secundario y el exterior.

1. El embalaje será de buena calidad y suficientemente robusto para soportar los golpes y cargas habituales del transporte. Los embalajes estarán fabricados para prevenir cualquier fuga del contenido



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

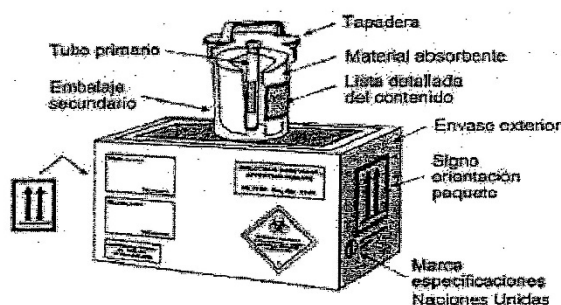


que se pueda producir en condiciones normales de transporte, tanto por vibración como por cambios de temperatura, humedad o presión.

2. El embalaje consistirá en tres componentes:
 - un envase primario
 - un envase secundario, y
 - un embalaje externo
3. Los envases primarios deberán ser estancos, con sistema de fijación en el tapón, resistentes a presión interna diferencial de 95 kPa. El envase primario deberá envolverse en material absorbente suficiente para absorber todo el fluido en caso de rotura o fuga.
4. Los envases secundarios deberán ser estancos, impermeables y resistente, con cierre con tapón de rosca para proteger el envase primario.
5. Los envases secundarios se asegurarán en embalajes externos con un material de relleno adecuado, capaz de absorber todo el contenido líquido de la muestra y que cualquier fuga no comprometa la integridad del embalaje externo.
6. El embalaje/envase deberá ser rígido:
 - Barriles (1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 1N1, 1N2, 1H1, 1H2, 1D, 1G)
 - Cajas (4A, 4B, 4N, 4C1, 4C2, 4D, 4F, 4G, 4H1, 4H2)
 - Bidones (3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 3H1, 3H2)
 - Los códigos anteriores, siguen las recomendaciones de la OMS, accesibles en: http://safetyway.es/images/PDF/OMSP620_espanish.pdf.
 - Las dimensiones exteriores mínimas no serán inferiores a 100 mm.
7. Para el transporte se colocará en la superficie exterior del embalaje externo la etiqueta que se muestra a continuación, en un fondo de color que contraste y sea claramente visible y legible. El ancho de la línea será de al menos 2 mm; las letras y los números tendrán una altura de al menos 6 mm.



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España



Ejemplo de embalaje y etiquetado para Sustancias Infecciosas de Categoría A (tomado de IATA)

8. Las empresas de mensajería que transporten sustancias biológicas de categoría A (UN2814), están obligadas a cumplir con las normas de transporte de la ADR 2014. Este tipo de embalajes no podrán ir dentro de bolsas de mensajería, dado que las etiquetas normalizadas deben estar a la vista.

CATEGORÍA B (P 650). INSTRUCCIONES DE EMBALAJE Y ENVASADO PARA MUESTRAS:

Las sustancias infecciosas de categoría B designadas UN 3373 solo pueden ser transportadas en embalajes que cumplan las especificaciones de la clase 6.2 de Naciones Unidas y la instrucción de embalaje/envasado P 650.

1. El embalaje será de buena calidad y suficientemente robusto para soportar los golpes y cargas habituales del transporte. Los embalajes estarán contruidos para prevenir cualquier fuga del contenido que se pueda producir en condiciones normales de transporte por vibración o por cambios de temperatura, humedad o presión.
2. El embalaje consistirá en tres componentes:
 - un envase primario
 - un envase secundario, y
 - un embalaje externo



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España



3. Los envases primarios se introducirán en los envases secundarios de forma tal que, en las condiciones normales de transporte, no puedan romperse, perforarse o permitir la fuga del contenido al envase secundario.
4. Los envases secundarios se asegurarán en embalajes externos con un material de relleno adecuado. Cualquier fuga de contenido no comprometerá la integridad del material de relleno o del embalaje externo.
5. Para el transporte se dispondrá en la superficie exterior del embalaje externo la etiqueta que se muestra a continuación en un fondo de color que contraste y sea claramente visible y legible. El ancho de la línea será de al menos 2 mm; las letras y los números tendrán una altura de al menos 6 mm.

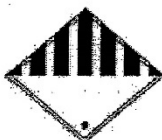


6. El embalaje preparado será capaz de superar la prueba de caída según las normas ADR 2014 (el fabricante del embalaje externo deberá cumplir con dicha normativa).
7. Muestras líquidas (suero, plasma, sangre completa, LCR, orina, medio de transporte líquido, etc.)
 - El/ los envases primarios deben ser estancos;
 - El envase secundario será estanco;
 - Si se colocan varios envases primarios en un único envase secundario, se envolverán individualmente o se separarán para prevenir cualquier contacto entre ellos;
 - Se debe colocar un material absorbente entre el envase primario y el envase secundario. La cantidad de material absorbente, debe ser suficiente para absorber todo el contenido de los envases primarios, de manera que una fuga de la muestra líquida no afecte al material de relleno o al embalaje externo.
 - El envase primario o el envase secundario debe resistir sin escapes una presión interna de 95 kPa (0,95 bar).
8. Muestras sólidas y semisólidas (aislado sobre cultivo de agar, artrópodos, biopsias o necropsias en seco, etc.):
 - El/ los envases primarios deben ser estancos (si se utiliza placa de petri, cada una estará sellada correctamente utilizando parafilm);
 - El envase secundario será estanco;
 - Si en un envase secundario se introducen varios envases primarios, éstos deberán envolverse individualmente o ir separados de manera que se evite cualquier contacto entre ellos.
9. Muestras refrigeradas (acumuladores de frío) o congeladas (hielo seco):

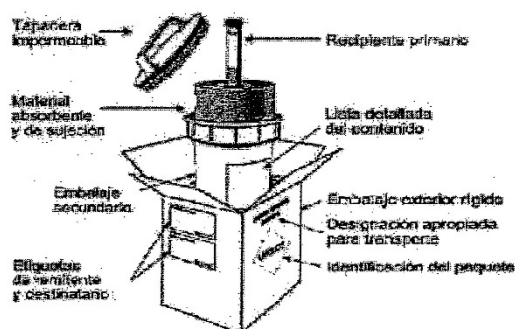
Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España



- Si se utilizan acumuladores de frío, se colocarán por fuera del envase secundario o en el embalaje externo o sobreembalaje.
- Si se utiliza hielo seco, se colocará por fuera del envase secundario o en el embalaje externo o sobreembalaje. Se colocarán soportes interiores para garantizar la posición inicial de los envases secundarios después de que el hielo seco se haya consumido. El embalaje estará diseñado de manera que permita la salida del gas, dióxido de carbono (CO₂), para prevenir la formación de sobrepresión que pueda romper el embalaje (el fabricante del embalaje deberá cumplir con la normativa ADR 2011).
- Cuando un embalaje contenga hielo seco, en el embalaje externo se mostrará claramente una etiqueta que indique su presencia:



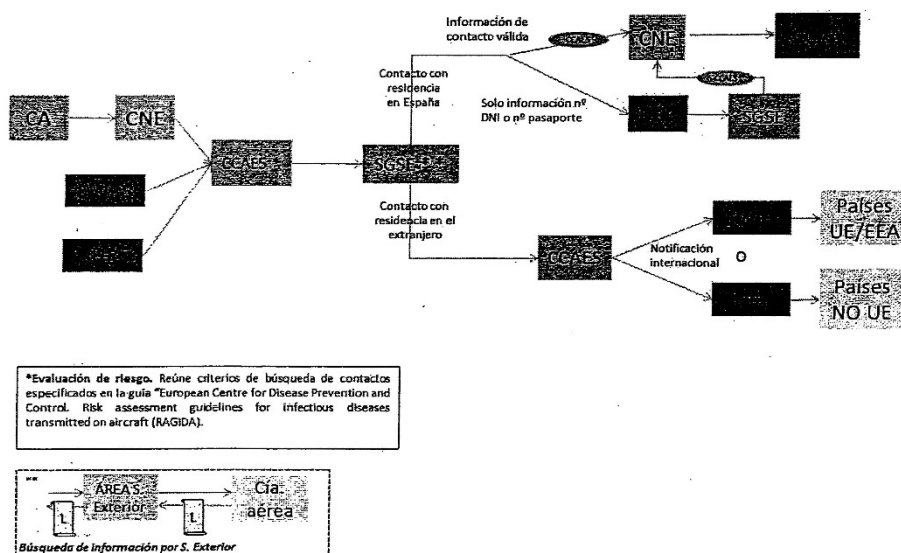
Etiqueta de hielo seco



Ejemplo de embalaje y etiquetado para Sustancias Infecciosas de Categoría A (tomado de IATA)

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

ANEXO 4. ESQUEMA DE COMUNICACIÓN Y NOTIFICACIÓN EN SITUACIONES QUE REQUIEREN COORDINACIÓN NACIONAL O INTERNACIONAL



DGP: dirección general de policía; CA: comunidad autónoma que detecta caso tuberculosis en persona que realiza vuelo internacional; CCAE: comunidad /es con contactos; CNE: Centro Nacional de Epidemiología; SGSE: Subdirección General de Sanidad Exterior; CCAE: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias; IHR y EWRS: International Health Regulations (sitio de Información de eventos) y Plataforma del EWRS(Sistema de Alerta Precoz y Respuesta Rápida de la UE)

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

ANEXO 5. ESQUEMA TRATAMIENTO CASOS TB-MDR

El esquema convencional consta de una fase intensiva y una fase de continuación hasta completar los meses de terapia.

Tabla 10. Grupos de fármacos recomendados en regímenes largos o convencionales para el tratamiento de TB-MDR

Grupo	Fármaco
Grupo A: Incluir los 3 fármacos, salvo que no puedan ser utilizados	Levofloxacino (Lfx) o moxifloxacino (Mfx) Bedaquilina ^{m,n} (Bdq) Linezolid ^o (Lzd)
Grupo B: Añadir ambos fármacos, salvo que no puedan ser utilizados	Clofazimina (Cfz) Cicloserina o Teridizona (Trd)
Grupo C: Añadir el fármaco o fármacos que correspondan para completar el tratamiento cuando no puedan ser utilizados fármacos del grupo A o B	Etambutol [€] Delamanid ^{10,11} (Dlm) Pirazinamida ^p (Z) Imipenem-cilastatina ^q (Ipm-Cln) o Menopenem ¹⁴ (Mpm) Amikacina ^r (Am) o Estreptomicina ¹⁵ (S) Etionamida (Eto) o Protionamida (Pto) Ácido p-aminosalicílico (PAS)

Fuente: World Health Organization. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)* 62.

El **esquema acortado** incluye una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser amikacina), moxifloxacino a altas dosis (800 mg), clofazimina, etionamida/protionamida, pirazinamida, etambutol y altas dosis de isoniacida (15-20 mg/kg peso).

Le sigue una fase de continuación con una duración de 5 meses con clofazimina, pirazinamida, etambutol y altas dosis de moxifloxacino.

^m Evidencia insuficiente en el momento actual de la seguridad y efectividad más allá de 6 meses

ⁿ Evidencia insuficiente sobre el uso concurrente de ambos fármacos

^o Duración óptima de uso no está establecida. Una utilización de al menos 6 meses ha mostrado ser altamente efectiva aunque la toxicidad puede limitar su uso

^p Solo será agente efectivo tras confirmación de susceptibilidad en antibiograma

^q Se administra amoxicilina-ácido clavulánico con cada dosis de Ipm-Cln o Mpm pero no debe usarse como fármaco individualizado

^r Solo se considerarán tras confirmación de susceptibilidad en antibiograma y se cuenta con capacidad para seguimiento audiológico apropiado para detección de pérdida auditiva. Estreptomicina solo se utilizará en caso de que amikacina no pueda usarse y si los resultados del antibiograma confirman la susceptibilidad.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1> [consultado 11 enero 2019].
- 2 WHO Regional Office for Europe European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019-2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2019. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019> [consultado 11 enero 2019].
- 3 Red Nacional de Vigilancia epidemiológica (RENAVE), Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Datos aun no publicados. Madrid 2019.
- 4 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de evaluación de indicadores de seguimiento 2011-2014. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, 2017. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/Indicadores_Seguimiento2011_2014.pdf [consultado 11 enero 2019].
- 5 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, Madrid. 2008. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/planTuberculosis2007.htm> [consultado 11 enero 2019].
- 6 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta para fortalecer la vigilancia mediante mejora del diagnóstico de tuberculosis (TB). Red de Laboratorios de TB. Madrid, 2016. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/Diagnostico_RedLaboratoriosTB.pdf [consultado 2 agosto 2018].
- 7 Asamblea Mundial de la Salud. WHA 67.1 Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 21 Mai 2014. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R1-en.pdf [consultado 1 febrero 2018].
- 8 World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1 [consultado 6 julio 2018].
- 9 Primera Conferencia Ministerial Mundial de la OMS. Poner fin a la tuberculosis en la era del desarrollo sostenible: una respuesta multisectorial. Declaración de Moscú. Federación Rusa. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/conferences/tb-global-ministerial-conference/en/> [consultado 3 agosto 2018].
- 10 Asamblea General de Naciones Unidas. A/RES/70/1. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. New York. Disponible en: <http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/RES/70/1> [consultado 2 agosto 2018].
- 11 Asamblea General de Naciones Unidas. A/RES/73/3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. United to end tuberculosis: an urgent global response to a global epidemic. Disponible en: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3 [consultado 19 febrero 2019].
- 12 World Health Organization. Regional Committee for Europe. 65th session. EUR/RC65/17 Rev.1. Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/283804/65wd17e_Rev1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf?ua=1 [consultado 19 febrero 2019].
- 13 Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad, Gobierno de Asturias. Informe epidemiológico. Tuberculosis en Asturias 2014. Oviedo 2016. Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/Informes%20epidemiol%C3%B3gicos/Tuberculosis/Informe%20TB%20Asturias%20%202014%20web%20II [consultado el 7 de marzo de 2018].
- 14 Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. Registro Regional de Casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Informe del año 2014. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Co>

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- ntent-
disposition&blobheadname2=cadena&blobheadvalue1=filename%3DInforme_Regional_TB_2014.pdf&blobheadvalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352908869414&ssbinary=true [consultado 2 agosto 2018].
- 15 Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Informe Anual 2015. Situació Epidemiològica i tendència de l'endemia tuberculosa a Catalunya. Prevenció i control de la tuberculosi a Catalunya. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut_responsiu/salutAZ/T/tuberculosis/documents_prof/arxius/informe_anual_tuberculosis_2015.pdf [consultado 2 agosto 2018].
- 16 Agència de Salut Pública de Barcelona. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2015. Programa de Prevenció i control de la Tuberculosis de Barcelona. Barcelona 2017. Disponible en: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/03/La-Tuberculosis-a-Barcelona-Informe-2015.pdf> [consultado 2 agosto 2018].
- 17 Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2015. Evolución do período 1996-2015 [monografía en internet]. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade; 2016. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilancia-epidemiologica-da-TB-en-Galicia> [consultado 2 agosto 2018].
- 18 World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva 2013. Disponible en: <http://www.who.int/tb/tb-screening/en/> [consultado 2 agosto 2018].
- 19 Migliori GB, Sotgiu G, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. Eur Respir J 2018; 51:1702678. Disponible en <https://doi.org/10.1183/13993003.02678-2017> [consultado 2 agosto 2018].
- 20 Ministerio del Interior. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Programa de Prevención y control de la Tuberculosis en el medio penitenciario. Madrid 2010. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/publicaciones/Programa_de_Prevencion_y_Control_de_la_Tuberculosis.pdf [consultado 2 agosto 2018].
- 21 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016. Madrid 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategico2013_2016.pdf [consultado 2 agosto 2018].
- 22 Moreno-Perez D, Andrés Martín A, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc) 2010; 72 (4): 283.e1-283.e14.
- 23 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. WHO/HTM/TB/2014.03. Geneva 2014. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf> [consultado 2 agosto 2018].
- 24 Agència de Salut Pública de Catalunya. Recomanacions per a la prevenció i el control de la tuberculosi pediàtrica a Catalunya. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut 2014. Disponible en: <https://www.aspb.cat/documents/recomanacions-prevencio-control-tuberculosis-pediatrica-catalunya/> [consultado 11 marzo 2019].
- 25 Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, 24 de mayo de 1997; pp 16.100-16.111. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1997/05/24/pdfs/A16100-16111.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 26 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Situación del diagnóstico de tuberculosis en España. Informe y propuesta de una red de laboratorios para el diagnóstico de la tuberculosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2012. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/SituacionTuberculosis2013.htm> [consultado 24 febrero 2019].
- 27 World Health Organization. Laboratory Services in Tuberculosis Control. Part I: Organization and Management. Geneva, Switzerland; 1998. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.258_\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.258_(part1).pdf) [consultado 3 agosto 2018].
- 28 Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf [consultado 3 agosto 2018].

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- 29 World Health Organization. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework WHO/HTM/TB/2015.11 Geneva 2015. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf;jsessionid=1C7E64F8A687CAE137ADF3B7F26CCD6C?sequence=1 [consultado 24 febrero 2019].
- 30 World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Second edition - June 2018. Geneva 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272644/9789241514101-eng.pdf?ua=1> [consultado 24 febrero 2019].
- 31 Caminero JA, Caylá JA, García-García JM, García-Pérez F.J, Palacios J.J, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol.2017; 53:501-9.
- 32 Alcaide F. ¿Qué aporta la biología molecular al diagnóstico de la tuberculosis? Enferm Infecc Microbiol Clín 2009; 27 (9):493-495.
- 33 World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. World Health Organization 2013. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/112472> [consultado 14 marzo 2019].
- 34 Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. Lancet Resp Med 2015; 2600 (15): 1-11.
- 35 European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union- Updated 2018. Stockholm: ECDC 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-european-union-updated-2018> [consultado 24 febrero 2019].
- 36 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Actualización de la situación del diagnóstico de tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS 2017. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/Actualizacion Situacion_TB_Espana.pdf [consultado 24 febrero 2019].
- 37 Gonzalez-Martín J, García-García J, Anibarro I, Vidal R, Esteban J, Blanquer R. et al Documento de consenso sobre diagnóstico. Tratamiento y prevención de la tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clín 2010; 28(5): 297.e1-297.e20.
- 38 World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/> [consultado 24 febrero 2019].
- 39 Organización Mundial de la salud. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva 2015. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1 [consultado 24 febrero 2019].
- 40 Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tran R et al. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. Eur Respir J 2016; 48: 808-817.
- 41 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Intervención Sanitaria en Situaciones de Riesgo para la Salud Pública. Madrid, 2013. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/IntervencionSanitariaRiesgoSP.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 42 Organización Mundial de la Salud. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH. Guías para programas nacionales y otros interesados directos. WHO/HTM/TB/2012.1 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44838/9789243503004_spa.pdf;jsessionid=87C1D795EB790CB826DB41AE661C64AF?sequence=1 [consultado 3 agosto 2018].
- 43 Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Oficial del Estado 1996;(21). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1996-1502> [consultado 3 agosto 2018].
- 44 Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. 2014. Disponibles en:



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/protocolos.shtml> [consultado 3 agosto 2018].
- 45 European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 - 2016 data. Disponible en <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2018-rev1.pdf> [consultado 24 febrero 2019].
- 46 Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Decisión Nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de septiembre de 1998 por la que se crea una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles en la Comunidad. L268/1. Bruselas 1998. Disponible en https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:293fab95-972a-4d0c-ba28-45d9055fe1a3.0010.02/DOC_1&format=PDF [consultado 24 febrero 2019].
- 47 Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional 3rd ed. 2005. Disponible en https://www.who.int/ihr/IHR_2005_es.pdf [consultado 3 agosto 2018].
- 48 Diario Oficial de la Unión Europea. Decisión No 1082/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de octubre de 2013 sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por la que se deroga la Decisión n o 2119/98/CE. L293/1 Bruselas 2013. Disponible en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D1082&from=EN> [consultado 24 febrero 2019].
- 49 Gobierno de España. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. Boletín Oficial del Estado; 2011. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2011/10/05/pdfs/BOE-A-2011-15623.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 50 Gobierno de España. Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de medidas especiales en materia de salud pública [Internet]. Boletín Oficial Del Estado; 1986. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1986/04/29/pdfs/A15207-15207.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 51 Gobierno de España. Real Decreto 1418/1986, de 13 de junio, sobre funciones del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de sanidad exterior. Boletín Oficial del Estado; 1986. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/1986/BOE-A-1986-18374-consolidado.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 52 CDC. Exposure of Passengers and Flight Crew to Mycobacterium tuberculosis on Commercial Aircraft, 1992-1995. Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 1995;44(8):137-40. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00036502.htm> [consultado 3 agosto 2018].
- 53 Driver CR, Valway SE, Morgan WM, Onorato IM, Castro KG. Transmission of mycobacterium tuberculosis associated with air travel. JAMA. 1994;272(13):1031-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03520130069035> [consultado 3 agosto 2018].
- 54 Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis during a Long Airplane Flight. N Engl J Med [Internet]. 1996 Apr 11;334(15):933-8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199604113341501> [consultado 3 agosto 2018].
- 55 Organización Mundial de la Salud. International Travel and Health. 2016th ed. Organización Mundial de la Salud; 2012. Disponible en: http://www.who.int/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=0s0fJ6el-cST_bHaYQfA5F5Jg-LTPYkea9Ss0I8mAVQ [consultado 3 agosto 2018].
- 56 Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control. In: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee., editor. 3rd ed. Ginebra; 2015. p. 1-59. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2008/WHO_HTM_TB_2008.399_eng.pdf [consultado 3 agosto 2018].
- 57 European Centre for Disease Control. Risk assessment guideline s for infectious diseases transmitted on aircraft (RAGIDA). Technical Report. Tuberculosis .2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-risk-assessment-guidelines-aircraft-May-2014.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 58 Organización Mundial de la Salud. International medical guide for ships: including the ship's medicine chest. 3rd ed. Ginebra; 2007. 492 p. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43814/1/9789240682313_eng.pdf [consultado 3 agosto 2018].
- 59 National Tuberculosis Controllers Association, Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for de investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC.Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54 (RR-15): 1-55.

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- 60 Erkens C.G.M., Kamphorst M., Abubakar I., Bothamley G.H., Chemtob D., Haas W. et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
- 61 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/26. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf [consultado 3 agosto 2018].
- 62 Caminero JA, Scardigli A. Treatment of TB. *Eur Respir Monogr* 2012; 58: 154–166.
- 63 SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. September 2017. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf [consultado 3 agosto 2018].
- 64 World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Weekly Epidemiological Record* 2018; 8: 73–96.
- 65 Ritz N, Connell TG, Curtis N. To BCG or not to BCG? Preventing travel-associated tuberculosis in children. *Vaccine* 2008; 26: 5904–5909.
- 66 Ficha Técnica VACUNA BCG 0,75 mg/ml POLVO Y DISOLVENTE PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40773/FT_40773.html [consultado el 25 de mayo de 2018].
- 67 WHO Department on Immunizations, Vaccines and Biologicals, WHO Global Tuberculosis Programme and UNICEF Supply and Programme Divisions. Guidance on how to prioritize globally constrained BCG vaccine supply to countries. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/BCG-country-prioritization.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 68 CDC. Yellow Book. Atlanta: CDC; 2016. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/tuberculosis> [consultado 3 agosto 2018].
- 69 Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. Lewinsohn DM et al. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (2): 111–5.
- 70 Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)* 2018;88(1): 52.e1–52.e12.
- 71 Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (10): 551–566.
- 72 Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. González-Martín et al. *Arch Bronconeumol* 2010 May; 46(5): 255–74.
- 73 Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Revista Clínica Española* (English Edition), 2016; 216 (2): 76–84.
- 74 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2018. Madrid. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/TARGesidaPNS2018_9Enero.pdf [consultado 3 agosto 2018].
- 75 World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). August 2018. Disponible en http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf [consultado 13 septiembre 2018].
- 76 World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. [Pre-final text] Geneva 2018. Disponible en <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf> [consultado 24 febrero 2019].

Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

- 77 World Health Organization. Treatment Guidelines for drug resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1> [consultado 24 febrero 2019].
- 78 Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010 Sep; 10(9): 621-9.
- 79 European Centre for Disease Prevention and Control. Social determinants and risk factors in tuberculosis surveillance in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/social-determinants-and-risk-factors-tuberculosis-surveillance-eueea> [consultado 24 febrero 2019].
- 80 World Health Organization. Towards TB elimination. An action framework for low-incidence countries. WHO/HTM/TB/2014.13. Geneva, 2014. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/132231/9789241507707_eng.pdf?sequence=1 [consultado 24 febrero 2019].
- 81 European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard to reach populations. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TB-guidance-interventions-vulnerable-groups.pdf> [consultado 24 febrero 2019].
- 82 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9): 1169-1227.
- 83 Heuvelings CC, Greve PF, de Vries SG, Visser BJ, Bèlard S, Janssen S., et al. Effectiveness of service models and organisational structures supporting tuberculosis identification and management in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e019642.
- 84 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe sobre aspectos de la vigilancia y control de la tuberculosis en España. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España Octubre 2013. Madrid 2016. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/InformeVigilanciaControlTB.pdf> [consultado 24 febrero 2019].
- 85 Resolución de 25 de febrero de 2013, de la Consejería de Hacienda y Sector Público, por la que se hace pública la relación de las cuantías exigibles por tasas y precios públicos en el ejercicio 2013. Boletín Oficial del Principado de Asturias N. 77 de 4- IV-2013: 1-88.
- 86 Servicio Canario de Salud-Resolución del 1 de febrero de 2013, de la Directora, por la que se modifica la cuantía de los precios públicos de servicios sanitarios previstos en el Decreto 81/2009, de 16 de junio, por el que se establecen los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de Salud y se fijan sus cuantías. Boletín Oficial de Canarias n. 51. pp. 5247-5263. 14 de marzo de 2013.
- 87 Gullón JA, García-García JM, Villanueva MA, Álvarez-Navascues F, Rodrigo T, Casals M, et al. Costes de la Tuberculosis en España: factores relacionados. *Arch Bronconeumol* 2016; 52(12): 583-9.
- 88 Montes-Santiago J, Fernández C, Rey G, Mediero A. Hospitalizaciones por tuberculosis en España: análisis de sus costes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 358-61.
- 89 Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 554-65.
- 90 European Centre for Disease Control. Technical Report Cost-effectiveness analysis of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in the EU/EEA. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/LTBI%20cost-effectiveness%20report.pdf> [consultado 3 agosto 2018].
- 91 Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Costes hospitalarios - Contabilidad Analítica. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadísticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm> [consultado 3 agosto 2018].
- 92 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de seguimiento Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España Junio 2013. Madrid 2016. Disponible en:



Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/IndicadoresSeguimiento_VF.pdf [consultado 24 febrero 2019]

93 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de seguimiento Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, Junio 2013. Madrid 2016. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/IndicadoresSeguimiento_VF.pdf [consultado 24 febrero 2019].

94 World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1 [consultado 6 julio 2018].

Infección latente por tuberculosis

**Directrices
actualizadas
y unificadas
para el manejo
programático**



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



Infección latente por tuberculosis

Directrices actualizadas y unificadas para
el manejo programático



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Versión oficial en español de la obra original en inglés

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management
© World Health Organization 2018
ISBN: 978-92-4-155023-9

Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático
ISBN: 978-92-75-32057-0

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO);
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante".

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. *Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP). Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Índice



Nota de agradecimiento	v
Declaración y manejo de conflictos de intereses	vii
Abreviaturas	ix
Definiciones	x
Resumen	1
1. Introducción	6
2. Identificación de los grupos de población que necesitan pruebas para la detección y el tratamiento de la infección latente por tuberculosis	11
3. Algoritmos para descartar la tuberculosis activa	18
4. Realización de pruebas de detección de la ILTB	26
5. Opciones para el tratamiento de la ILTB	28
6. Tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR	33
7. Cuestiones relativas a la implementación	36
8. Prioridades para la investigación	40
9. Referencias	42
Anexo 1. Cuadros del perfil GRADE para las recomendaciones nuevas	47
Anexo 2. Cuadros: de la evidencia a la decisión y método GRADE (www.who.int/tb)	
Anexo 3. Encuesta sobre los valores y las preferencias con respecto al tratamiento de la infección latente por tuberculosis (www.who.int/tb)	

Nota de agradecimiento



Coordinación general y redacción de las directrices

Yohhei Hamada y Haileyesus Getahun coordinaron la formulación y la redacción de las directrices bajo la dirección general de Mario Raviglione.

Grupo de orientación de la OMS

Andrei Dadu (Programa contra la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente o extremadamente farmacorresistente, Oficina Regional de la OMS para Europa); Meg Doherty (Departamento de VIH/Sida, OMS); Dennis Falzon (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Nathan Ford (Departamento de VIH/Sida, OMS); Haileyesus Getahun (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Christopher Gilpin (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Malgorzata Grzemska (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Yohhei Hamada (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Andreas Reis (Información, Evidencia e Investigación, OMS); Wilson Were (Salud de la madre, del recién nacido, del niño y del adolescente, OMS).

Copresidentes del Grupo de Elaboración de las Directrices de la OMS

Alberto Matteelli (Universidad de Brescia, Centro Colaborador de la OMS para la coinfección de tuberculosis/VIH y la eliminación de la tuberculosis, Italia) y Nandi Siegfried (epidemiólogo clínico independiente, Sudáfrica)

Experto en el método GRADE para el Grupo de Elaboración de las Directrices de la OMS

Nandi Siegfried (epidemiólogo clínico independiente, Sudáfrica).

Miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices de la OMS

Si Thu Aung (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Departamento de Salud Pública, Ministerio de Salud, Myanmar); Rolando Cedillos (Servicio de Infectología y Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA, El Salvador); Richard Chaisson (Centro de Investigaciones sobre la Tuberculosis, Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos de América); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Instituto Nacional para la Investigación sobre la Tuberculosis, India); Lucy Chesire (Consortio de Lucha contra la Tuberculosis, Kenya); Betina Durovni (Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil); Diana Gibb (Consejo de Investigaciones Médicas, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte); Stephen Graham (Centro para la Salud Internacional del Niño, Universidad de Melbourne, Australia); Sally Hargreaves (Imperial College London, Reino Unido); Diane Havlir (Universidad de California, Estados Unidos); Nguyen van Hung (Hospital Nacional del Pulmón, Viet Nam); Mohammed Al Lawati (médico consultor, Omán); Alberto Matteelli (Universidad de Brescia, Centro Colaborador de la OMS para la coinfección de tuberculosis/VIH y la eliminación de la tuberculosis, Italia); Lindiwe Mvusi (Departamento Nacional de Salud, Sudáfrica); Nadia Ismail Abu Sabrah (médica y epidemióloga consultora sobre tuberculosis, Jordania); Marieke van der Werf (Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, Suecia); Wim Vandeveld (Junta Asesora Comunitaria del Programa Mundial contra la Tuberculosis, Sudáfrica); Irina Vasilyeva (Ministerio de Salud, Federación de Rusia).

Observadores

Anand Date (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Ya Diul Mukadi (Agencia para el Desarrollo Internacional de Estados Unidos [USAID]).

Revisores sistemáticos

Yalemzewed Assefa (Universidad de Queensland, Australia); Yibeltal Assefa (Universidad de Queensland, Australia); Ioana Diana Olaru (Centro de Investigaciones Borstel, Alemania); Darshini Govindasamy (Consejo Sudafricano de Investigación Médica, Sudáfrica); Yohhei Hamada (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Sandra Kik (Fundación KNCV contra la Tuberculosis, Países Bajos); Katharina Kranzer (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido); Johnny Lujan (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Molebogeng Xheedha Rangaka (University College London, Reino Unido); Karl Schenkel (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Solomon Woldeyohannes (Universidad de Queensland, Australia).

Revisores expertos

Sevim Ahmedov (USAID, Estados Unidos); Taye Tolera Balcha (Instituto de Investigaciones Armauer Hansen, Etiopía); Amy Bloom (USAID, Estados Unidos); Anne Detjen (UNICEF); Christine Ho (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Sundari Mase (Oficina de la OMS en la India); Michael Kimerling (Fundación KNCV contra la Tuberculosis, Países Bajos); Giovanni Battista Migliori (Centro Colaborador de la OMS para la tuberculosis y enfermedades pulmonares, Fundación S. Maugeri, Italia); Zelalem Temesgen (Clínica Mayo, Estados Unidos).

Otros colaboradores

Liani Smit (Universidad de Stellenbosch y Departamento de Salud del Cabo Occidental, Sudáfrica) hizo aportes para la encuesta sobre valores y preferencias; Enrico Girardi y Monica Sanè Schepisi (Instituto Nacional de Enfermedades Infeciosas L. Spallanzani, Italia) proporcionaron los resultados de una revisión sistemática actualizada de la costoefectividad de las pruebas para la detección y el tratamiento de la tuberculosis latente.

Personal y consultores de la OMS

Programa Mundial contra la Tuberculosis: Annabel Baddeley, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Knut Lönnroth, Kefas Samson, Karin Weyer

Departamento de VIH: Satvinder Singh

Financiamiento

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y el Ministerio de Salud de la República de Corea proporcionaron apoyo económico para la elaboración de estas directrices.

Declaración y manejo de conflictos de intereses



Todos los colaboradores llenaron el formulario de declaración de intereses de la OMS. Las declaraciones fueron evaluadas por tres miembros del Grupo de Orientación para determinar si había algún conflicto de intereses económicos que justificara la exclusión de algún miembro del Grupo de Elaboración de las Directrices, del Grupo de Revisión Externa o de los debates mantenidos durante la elaboración de las directrices. Los conflictos de intereses de índole intelectual no se consideraron como motivo de exclusión del Grupo de Elaboración de las Directrices, en vista de que uno de los criterios de selección había sido tener una amplia experiencia con la infección latente por tuberculosis (ILT). Además, la diversidad y representatividad del grupo eran suficientemente amplias para equilibrar y superar cualquier posible conflicto de intereses de tipo intelectual. Antes de la reunión se dieron a conocer al público las biografías de los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices, de acuerdo con la política de la OMS sobre conflictos de intereses. Los formularios llenados fueron examinados al comienzo de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices; en ese momento los miembros tuvieron la oportunidad de actualizar sus declaraciones.

Grupo de Elaboración de las Directrices

Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices que se indican a continuación declararon intereses que se consideró que no representaban un conflicto con la política de la OMS o los objetivos de la reunión. Ninguno de los miembros declaró tener intereses económicos comerciales que estuvieran relacionados de forma directa o indirecta con los objetivos de la reunión.

- Padmapriyadarsini Chandrasekaran declaró que su empleador había recibido subvenciones de la USAID para investigaciones en el marco del Proyecto Modelo de DOTS.
- Diana Gibb declaró que estaba coordinando un centro de ensayos CHAMP para la tuberculosis, financiado por el Consejo de Investigaciones Médicas, el Departamento para el Desarrollo Internacional y el Wellcome Trust.
- Stephen Graham declaró que Challenge TB le había pagado para que proporcionara asistencia técnica en Viet Nam entre el 2012 y el 2016 para capacitación, exámenes de detección y tratamiento preventivo en relación con niños que habían estado en contacto con la enfermedad. Actualmente es coinvestigador en el V-QUIN y recibió subvenciones para investigación del Consejo Nacional de Investigaciones Sanitarias y Médicas de Australia. También es coinvestigador principal de DETECT Child TB (diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en los niños) en Uganda y recibió subvenciones para la investigación de ELMA Philanthropies y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias.
- Diane Havlir declaró que había recibido apoyo de los Institutos Nacionales de Salud para investigaciones sobre la tuberculosis.
- Marieke van der Werf declaró que había trabajado en el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, que está interesado en el manejo de la ILTB. Fue oponente en la defensa de una tesis doctoral que incluía estudios sobre la ILTB y recibió una remuneración de DKK 6.741,16.
- Wim Vandeveldé declaró que había sido presidente voluntario de la Junta Asesora Comunitaria del Programa Mundial contra la Tuberculosis. En calidad de tal representó los intereses y las necesidades de las comunidades afectadas por la tuberculosis.

Los demás integrantes del Grupo no declararon conflictos de intereses.

Grupo de Revisión Externa

El siguiente miembro del Grupo de Revisión Externa declaró intereses que se consideró que no representaban un conflicto con la política de la OMS:

- Michael Kimerling declaró que su empleador había recibido subvenciones de la USAID para una investigación sobre un tratamiento de tres meses con rifapentina semanal en combinación con isoniacida y de UNITAID para la implementación del tratamiento.

Los demás integrantes del Grupo no declararon conflictos de intereses.

Revisores de la evidencia

Los siguientes investigadores hicieron las revisiones sistemáticas de la evidencia (pacientes, intervención, comparador y resultados, PICO) para estas directrices:

- PICO 1: Darshini Govindasamy, Consejo Sudafricano de Investigaciones Médicas, Sudáfrica; Katharina Kranzer, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, e Ioana Diana Olaru, Centro de Investigaciones Borstel, Alemania
- PICO 2: Yohhei Hamada, Johnny Lujan y Karl Schenkel, Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS
- PICO 3: Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa y Solomon Woldeyohannes, Universidad de Queensland, Australia
- PICO 4: Sandra Kik, Fundación KNCV contra la Tuberculosis, Países Bajos, y Molebogeng Xheedha Rangaka, University College London, Reino Unido
- PICO 5: Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa y Solomón Woldeyohannes, Universidad de Queensland, Australia
- PICO 6 y 7: Yohhei Hamada, y Karl Schenkel, Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS

Estos revisores no participaron en la formulación de recomendaciones para la política.

Los siguientes revisores declararon intereses que se consideró que no representaban un conflicto con la política de la OMS o los objetivos de la reunión:

- Darshini Govindasamy declaró que su institución (Consejo Sudafricano de Investigaciones Médicas) y su unidad de investigación habían recibido subsidios para estudios sobre la tuberculosis.
- Katharina Kranzer declaró que había trabajado como consultora del laboratorio de referencia nacional (Centro de Investigaciones Borstel). Su empleador recibió fondos para que ella dictara conferencias en varias universidades de Alemania, Gilead, Terno Fisher Scientific y Roche. Se consideró que ninguna de estas actividades representaba un conflicto de intereses importante en vista del tema de la revisión y la naturaleza del trabajo que ella había hecho. Además, la presencia de otros dos revisores en el equipo, que seleccionaron las monografías e introdujeron y analizaron los datos, superaría cualquier posible conflicto de intereses.

Los otros revisores de la evidencia no declararon ningún conflicto de intereses.

Todas las declaraciones de intereses se encuentran en un archivo electrónico en el Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS.

Abreviaturas



BCG	bacilo de Calmette-Guérin
GRADE	clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones
IC	intervalo de confianza
IGRA	prueba de liberación de interferón gamma (por su sigla en inglés)
ILTB	infección latente por tuberculosis
PICO	pacientes, intervención, comparador y resultados (por su sigla en inglés)
PPD	derivado proteínico purificado (prueba cutánea de tuberculina) (por su sigla en inglés)
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TNF	factor de necrosis tumoral (por su sigla en inglés)

Definiciones

Nota: Las definiciones que figuran a continuación se aplican a los términos tal como se emplean en estas directrices. En otros contextos podrían tener significados diferentes.

Adolescente: Persona de 10 a 19 años.

Adulto: Persona mayor de 19 años.

Caso índice (paciente índice) de tuberculosis: Caso nuevo o recurrente de tuberculosis detectado inicialmente en una persona de cualquier edad, en un hogar específico o en otro entorno comparable donde otras personas puedan haber estado expuestas. El caso índice es el caso en el cual se centra una investigación de contactos, pero no es necesariamente el caso fuente.

Contacto: Toda persona que haya estado expuesta a un caso de tuberculosis (véase la definición más abajo).

Contacto del hogar: Persona que compartió el mismo espacio habitado cerrado que el caso índice durante una o varias noches, o durante períodos diurnos frecuentes o prolongados en los tres meses precedentes al comienzo del tratamiento actual.

Investigación de contactos: Proceso sistemático para detectar casos de tuberculosis que no se habían diagnosticado anteriormente entre los contactos de un caso índice. En algunos entornos, la meta es administrar pruebas para detectar la ILTB a fin de buscar candidatos para el tratamiento preventivo. La investigación de contactos consiste en la detección, la priorización y la evaluación clínica.

Infección latente por tuberculosis (ILTB): Estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin indicios de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa. No hay ninguna prueba de referencia para la detección directa de la infección por *M. tuberculosis* en los seres humanos. La gran mayoría de las personas infectadas no tienen signos o síntomas de tuberculosis, pero corren el riesgo de tener tuberculosis activa.

Lactante: Menor de 1 año.

Niño: Persona menor de 10 años.

País con incidencia alta de tuberculosis: País con una tasa de incidencia de tuberculosis igual o superior a 100/100 000 según las estimaciones de la OMS.

País con incidencia baja de tuberculosis: País con una tasa de incidencia de tuberculosis inferior a 100/100 000 según las estimaciones de la OMS.

Tratamiento preventivo: Tratamiento que se ofrece a las personas que se considera que corren el riesgo de contraer tuberculosis a fin de reducir el riesgo; denominado también tratamiento de la ILTB.

Tuberculosis (TB): Enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*. En este documento generalmente se habla de "tuberculosis activa" para distinguirla de la ILTB.

Tuberculosis confirmada bacteriológicamente: Tuberculosis diagnosticada en una muestra biológica por baciloscopia, cultivo o prueba molecular aprobada por la OMS, como Xpert® MTB/RIF.

Resumen

La infección latente por tuberculosis (ILT) es un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin indicios de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa. No hay ninguna prueba de referencia para la ILTB. Las directrices de la OMS sobre la ILTB tienen en cuenta la probabilidad de progresión a tuberculosis activa en un grupo en riesgo específico, las características epidemiológicas y la carga de la tuberculosis, la disponibilidad de recursos y la probabilidad de un gran impacto en la salud pública. Se han formulado dos recomendaciones fragmentadas para el manejo de la ILTB, de las cuales emanaron varios documentos de orientación, lo cual dificulta su aplicación. Por consiguiente, varios Estados Miembros de la OMS solicitaron directrices unificadas para el manejo de la ILTB.

Las directrices actualizadas y unificadas de este documento responden a esa solicitud. Constituyen un conjunto integral de recomendaciones de la OMS sobre el manejo programático de la ILTB y proporcionan una base y una justificación para las directrices nacionales. Estas directrices reemplazan documentos de política anteriores de la OMS sobre el manejo de la ILTB en las personas con infección por el VIH y los contactos del hogar de las personas con tuberculosis y otros grupos en riesgo. Las directrices fueron preparadas de conformidad con los requisitos y el proceso recomendado por el Comité de Examen de Directrices de la OMS. Se realizaron siete revisiones sistemáticas para actualizar las recomendaciones y formular otras nuevas. El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró la calidad de la evidencia, los beneficios y los perjuicios, los valores y las preferencias, la equidad, los costos, la aceptabilidad y la factibilidad del cumplimiento en la formulación de las recomendaciones y la determinación de su fuerza.

Las recomendaciones se presentan de una manera lógica según la cascada de la atención para el manejo de la ILTB: identificar los grupos de población en riesgo (adultos y niños con infección por el VIH, adultos y niños seronegativos al VIH que son contactos de casos de tuberculosis y otros grupos en riesgo seronegativos al VIH); descartar la tuberculosis activa; administrar pruebas para detectar la ILTB; proporcionar tratamiento; monitorear los eventos adversos; verificar que el paciente cumpla el tratamiento y lo termine, y efectuar el seguimiento y la evaluación. Las recomendaciones se clasifican en las siguientes categorías: recomendaciones existentes, que ya habían sido aprobadas por el Comité de Examen, habían sido publicadas y siguen siendo válidas; recomendaciones actualizadas, que ya habían sido aprobadas por el Comité de Examen, pero que, luego de un análisis de la evidencia, fueron examinadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices y se actualizaron (incluso para aclararlas); y recomendaciones nuevas. Hay diez recomendaciones existentes, siete actualizadas y siete nuevas.

En general, el Grupo de Elaboración de las Directrices analizó la evidencia de las revisiones sistemáticas y examinó detalladamente cada grupo en riesgo identificado en lo que respecta a la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la incidencia de tuberculosis activa en comparación con la población general. El Grupo utilizó el principio orientador de que el beneficio individual supera el riesgo como piedra angular de las recomendaciones sobre las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB. El Grupo encontró indicios claros del beneficio de las pruebas para la detección y el tratamiento sistemático de la ILTB para las personas con infección por el VIH y los lactantes y los menores de 5 años que son contactos del hogar de pacientes con tuberculosis pulmonar, en todos los entornos, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis. De manera análoga, el Grupo concluyó que los grupos seronegativos al VIH en riesgo clínico, como los pacientes que están comenzando el tratamiento con medicamentos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) que reciben diálisis, están preparándose para un trasplante de órgano o hematológico o tienen silicosis, también se beneficiarían de las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis, debido a su mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa.

A continuación se presentan las recomendaciones.

A. Identificación de los grupos de población en riesgo que necesitan pruebas para la detección y tratamiento de la ILTB

Adultos, adolescentes, niños y lactantes con infección por el VIH

- Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la prueba cutánea de tuberculina (PPD por su sigla en inglés) que tengan pocas probabilidades de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo de la tuberculosis como parte de un paquete integral de atención para la infección por el VIH, independientemente del grado de inmunodepresión. También se debe administrar tratamiento preventivo a aquellos que estén recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR), a los que hayan recibido tratamiento anteriormente para la tuberculosis y a las embarazadas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- Los menores de 12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con un caso de tuberculosis y se investiguen para determinar si tienen tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante seis meses si los resultados de la investigación son negativos para la tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Los niños mayores de 12 meses con infección por el VIH que se considere improbable que tengan tuberculosis sobre la base de la detección de síntomas y que no tengan contacto con un caso de tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante seis meses como parte de un paquete integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con prevalencia alta de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación existente)*
- Todos los niños con infección por el VIH que hayan concluido el tratamiento de la tuberculosis pueden recibir isoniácida durante seis meses más. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente)*

Contactos del hogar seronegativos al VIH.

- Los menores de 5 años seronegativos al VIH que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales deben recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación actualizada)*
- En los países con incidencia baja de tuberculosis, los adultos, los adolescentes y los niños que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta o moderada. Recomendación existente)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, los niños mayores de 5 años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales podrían recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva)*

Otros grupos en riesgo seronegativos al VIH

- Los pacientes que estén comenzando el tratamiento con medicamentos anti-TNF, los pacientes que reciban diálisis, los pacientes que estén preparándose para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes que tengan síncosis deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación actualizada)*

- En países con incidencia baja de tuberculosis, podrían considerarse las pruebas para la detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para la población privada de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de tuberculosis, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas ilícitas. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación existente)*
- No se recomiendan pruebas sistemáticas de la ILTB para las personas diabéticas, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con peso inferior al normal a menos que ya estén incluidos en las recomendaciones anteriores. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación existente)*

B. Algoritmos para descartar la tuberculosis activa

- Se debe realizar el tamizaje para la tuberculosis de los adultos y adolescentes con infección por el VIH según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran ningún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan tuberculosis activa y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación con respecto al TAR. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a aquellas que no tengan resultados anormales en la radiografía de tórax. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva)*
- Los adultos y adolescentes con infección por el VIH que sean tamizados para la tuberculosis según un algoritmo clínico y que refieran cualquier síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna podrían tener tuberculosis activa y deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Los lactantes y los niños con infección por el VIH que tengan aumento insuficiente de peso, fiebre, tos actual o antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. Si la evaluación no muestra la presencia de tuberculosis, se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su edad. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación actualizada)*
- Se puede usar la ausencia de síntomas de tuberculosis y de resultados anormales en la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo antes del tratamiento preventivo. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva)*

C. Realización de pruebas de detección de la ILTB

- Para diagnosticar la ILTB se puede usar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva)*
- Las personas con infección por el VIH que tienen un resultado positivo en una prueba de detección de la ILTB se benefician más del tratamiento preventivo que las que tienen un resultado negativo. En los casos en que sea factible, se puede usar la prueba de detección de la ILTB para detectar a estas personas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- La prueba de detección de la ILTB (prueba cutánea de tuberculina o prueba de liberación de interferón gamma) no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo en las personas con infección por el VIH o en los contactos del hogar menores de 5 años. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*

D. Opciones para el tratamiento de la ILTB

- Se recomienda la monoterapia con isoniácida durante seis meses para el tratamiento de la ILTB tanto en los adultos como en los niños en los países con incidencia alta o baja de tuberculosis. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente*)
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 15 años se debe ofrecer rifampicina en combinación con isoniácida diariamente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniácida durante seis meses. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva*)
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para adultos y niños se puede ofrecer rifapentina e isoniácida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniácida durante seis meses. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada. Recomendación nueva*)
- En los países con incidencia baja de tuberculosis y como alternativa a la monoterapia con isoniácida durante seis meses se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB: isoniácida durante nueve meses, rifapentina e isoniácida semanalmente durante tres meses, isoniácida y rifampicina durante tres o cuatro meses, o rifampicina sola durante tres o cuatro meses. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada a alta. Recomendación existente*)
- En entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la PPD que tengan poca probabilidad de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante 36 meses como mínimo aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar tratamiento preventivo con isoniácida independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente*)

E. Tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con TB-MDR

- Para algunos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), podría considerarse el tratamiento preventivo basado en la evaluación individualizada del riesgo y con una justificación clínica sólida. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva*)

Otras consideraciones importantes

Monitoreo de eventos adversos

Se debe reducir al mínimo el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento preventivo. Las personas que reciben tratamiento para la ILTB deben ser monitoreadas de manera sistemática y regular en consultas mensuales con prestadores de servicios de salud. El que prescriba el tratamiento debe explicar el proceso de la enfermedad y la justificación del tratamiento y destacar la importancia de completarlo. Se les debe recomendar enfáticamente a las personas que reciben tratamiento que se comuniquen con sus prestadores de servicios de salud si, entre una consulta y otra, presentan síntomas tales como anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga o debilidad persistente, orina de color oscuro, heces pálidas o ictericia. Si el paciente no puede consultar a un prestador de servicios de salud tras la aparición de tales síntomas, debe suspender el tratamiento de inmediato.

Cumplimiento y finalización del tratamiento preventivo

El cumplimiento del tratamiento completo y su finalización son determinantes importantes del beneficio clínico, tanto para la persona como para el éxito del programa. Las intervenciones deben adaptarse a las necesidades específicas de los grupos en riesgo y al contexto local a fin de asegurar el cumplimiento y la finalización del tratamiento.

Manejo programático, seguimiento y evaluación

El programa nacional debe preparar un plan nacional para el manejo programático de la ILTB y priorizar los grupos que se determine que son de alto riesgo sobre la base de las características epidemiológicas locales y el sistema de salud. Se debe crear un entorno propicio para la política y el programa, con políticas y procedimientos normalizados de trabajo a nivel nacional y local para facilitar el cumplimiento de las recomendaciones contenidas en estas directrices. El manejo programático de la ILTB debe incluir sistemas de seguimiento y evaluación concordantes con los sistemas nacionales para el monitoreo y el seguimiento de los pacientes. Hay que adoptar instrumentos apropiados para el registro y la notificación, con indicadores estandarizados.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

La infección latente por tuberculosis (ILT) es un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa (1). Como no hay una "prueba de referencia" para la ILTB, no se conoce la carga mundial con certeza; sin embargo, se estima que hasta un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* (2-4). La gran mayoría de estas personas no tienen ningún signo o síntoma de tuberculosis y no son infecciosas, aunque corren el riesgo de contraer tuberculosis activa y volverse infecciosas. Varios estudios han revelado que, en término medio, entre 5% y 10% de las personas infectadas contraerán tuberculosis activa en el curso de su vida, generalmente en los cinco primeros años después de la infección inicial (5). El riesgo de tuberculosis activa después de la infección depende de varios factores; el más importante es el estado inmunitario (1).

La prevención de la tuberculosis activa mediante el tratamiento de la ILTB es un componente fundamental de la Estrategia Fin de la TB, de la OMS (6). La eficacia de los tratamientos actuales se sitúa entre 60% y 90% (7). Sin embargo, hay que sopesar con cuidado el posible beneficio del tratamiento con el riesgo de eventos adversos relacionados con los medicamentos. Las pruebas para la detección y el tratamiento en masa de la ILTB en toda la población no son factibles porque las pruebas son imperfectas, existe el riesgo de efectos colaterales graves y mortales, y el costo sería elevado, con un impacto no comprobado en la salud pública. Sin embargo, para las personas infectadas de los grupos en los cuales el riesgo de progresión a una enfermedad activa excede considerablemente el riesgo de la población general, los beneficios son mayores que los perjuicios. El manejo de la ILTB abarca un conjunto integral de intervenciones: detectar y realizar la prueba a las personas que deben hacérsela; administrar un tratamiento seguro y eficaz, de tal manera que la mayoría de las personas que comiencen un tratamiento lo terminen sin riesgo o con un riesgo mínimo de eventos adversos; y hacer el seguimiento y la evaluación del proceso.

1.2 Justificación

Las directrices actuales de la OMS sobre la ILTB se basan en la probabilidad de progresión a tuberculosis activa en grupos en riesgo específicos, las características epidemiológicas subyacentes y la carga de la tuberculosis, la disponibilidad de recursos y la probabilidad de un impacto más amplio en la salud pública. Por consiguiente, se recomienda el manejo de la ILTB para las personas con infección por el VIH (7), para los contactos del hogar menores de 5 años de personas con tuberculosis pulmonar (8) en todos los entornos, incluidos aquellos con incidencia alta de tuberculosis (tasa de incidencia anual estimada de tuberculosis de 100 o más por 100 000 habitantes), y para los contactos adultos de personas con tuberculosis y otros grupos en riesgo clínico que viven en entornos con incidencia baja de tuberculosis (tasa de incidencia anual estimada de tuberculosis de menos de 100 por 100 000 habitantes) (9-11). El Grupo de Elaboración de las Directrices anterior estableció por consenso el límite para definir la incidencia alta o baja de tuberculosis en un país (9, 10). Aunque sus recomendaciones llevaron a un aumento notable del tratamiento preventivo de la tuberculosis, en particular en personas con infección por el VIH, la cobertura mundial de la intervención todavía es muy baja (12). Además, las recomendaciones fragmentadas dieron lugar a una multiplicidad de documentos de orientación, lo cual dificultó su aplicación. Por consiguiente, varios Estados Miembros de la OMS solicitaron directrices unificadas para el manejo de la ILTB a fin de asegurar la ejecución de los programas se hiciera de una manera armonizada y sin problemas. Asimismo, hay más interés en el manejo programático de la ILTB como parte de la Estrategia Fin de la TB, incluida la eliminación de la tuberculosis (13).

1.3 Alcance

Las presentes directrices unificadas consisten en un conjunto integral de recomendaciones de la OMS para el manejo de la ILTB que facilitarán la aplicación de la Estrategia Fin de la TB. Incluyen recomendaciones actualizadas de las directrices de la OMS del 2011 sobre la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis y el tratamiento preventivo con isoniácida para las personas con infección por el VIH en entornos con recursos limitados, así como recomendaciones sobre el uso de pruebas para la detección de la ILTB. También se incluyen otras recomendaciones pertinentes aprobadas por el Comité de Examen de Directrices (recuadro 1). Las directrices que se presentan aquí son las más recientes y completas de la OMS para el manejo programático de la ILTB. Se espera que sirvan de base y de justificación para la formulación de directrices nacionales para el manejo de la ILTB adaptadas a las características epidemiológicas nacionales y locales de la tuberculosis, la disponibilidad de recursos, la infraestructura de salud y otros determinantes nacionales y locales.

RECUADRO 1.

Directrices que se han actualizado o unificado

- Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf).
- Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).
- Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf).
- Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).
- Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf).
- Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

1.4 Meta

Estas directrices están dirigidas principalmente a los programas nacionales de prevención y control de la tuberculosis y el VIH o sus equivalentes en los ministerios de salud y para otras instancias normativas que trabajan en el campo de la tuberculosis, el VIH y las enfermedades infecciosas. Son también apropiadas para funcionarios de otros ministerios sectoriales que trabajan en las áreas de la salud, incluidos los servicios penitenciarios, los servicios sociales y de inmigración (como ministerios de justicia o servicios correccionales), y médicos clínicos y profesionales de salud pública que trabajan en los campos de la tuberculosis, el VIH, las enfermedades infecciosas, la prevención, la salud en la niñez y las enfermedades no transmisibles, como la enfermedad renal crónica y el cáncer.



Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

- ☐ Institución para deficientes psíquicos
☐ Otra institución cerrada
☐ Prisión o Custodia
☐ Vagabundo

Datos de la MADRE (en menores de 15 años):

País de nacimiento: Año de llegada a España:

CATEGORIZACIÓN DEL CASO

Clasificación del caso (marcar una de las siguientes opciones):

- ☐ Sospechoso
☐ Probable
☐ Confirmado

Criterios de clasificación de caso:

Criterio clínico Sí ☐ No ☐

Criterio de laboratorio Sí ☐ No ☐

Categoría diagnóstica (marcar una de las siguientes opciones):

- ☐ Tuberculosis respiratoria
☐ Tuberculosis, meningitis

☐ Tuberculosis, otras

Asociado:

A brote: Sí ☐ No ☐

Identificador del brote:

C. Autónoma de declaración del brote⁷:

OBSERVACIONES

Investigación de contactos: Sí (☐) No (☐)

Otras observaciones⁸:

.....
.....
.....

1. Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).
2. Fecha del caso: Es la fecha de diagnóstico o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de inicio de síntomas, fecha de hospitalización, etc.).
3. Hospitalizado: Estancia de al menos una noche en el hospital.
4. Lugar del caso (país, CA, prov., mun.): Es el lugar de exposición o de adquisición de la infección, en general se considerará el lugar donde el paciente ha podido contraer la enfermedad. En caso de desconocerse se consignará el lugar de residencia del caso.
5. Importado: El caso es importado si el país del caso es diferente de España.
6. Agente causal: Marcar sólo si se ha confirmado por laboratorio en el paciente.
7. C. Autónoma de declaración del brote: aquella que ha asignado el identificador del brote.
8. Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta.

virtuales, copresididas por un experto técnico y un experto en metodología de directrices, a fin de evaluar la evidencia para cada pregunta PICO y formular recomendaciones. Se usaron los cuadros “de la evidencia a la decisión” elaborados con la interfaz GRADEpro para guiar las deliberaciones sobre beneficios y perjuicios, la calidad de la evidencia, el costo, la factibilidad, la aceptabilidad, la equidad, los valores y las preferencias (14). Las recomendaciones y su fuerza fueron determinadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices sobre la base de estos factores. El experto en metodología de directrices facilitó las deliberaciones a fin de alcanzar el consenso, que se definió como acuerdo unánime o mayoritario. Las recomendaciones de las directrices existentes de la OMS fueron evaluadas inicialmente por el Grupo de Orientación y posteriormente fueron examinadas y aprobadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices. Se incluyeron también las recomendaciones válidas que no requieran actualización. Todos los integrantes del Grupo de Elaboración de las Directrices revisaron las directrices y la documentación y las refrendaron. Los comentarios del Grupo de Revisión Externa fueron evaluados por el Grupo de Orientación a fin de incorporarlos en la versión definitiva de las directrices.

Hay 10 recomendaciones existentes, siete actualizadas y siete nuevas. Los cuadros del método GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones) para las siete recomendaciones nuevas se presentan en el **anexo 1**. En el **anexo 2** se presentan cuadros detallados de la evidencia a la decisión para cada pregunta PICO y los resultados de las revisiones sistemáticas, en tanto que la encuesta sobre valores y preferencias se presenta en el **anexo 3**.

1.6 Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

La calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se evaluaron con el método GRADE (15). En este proceso, la calidad de la evidencia consiste en el grado de confianza de que las estimaciones del efecto (deseable o indeseable) se aproximen a los efectos reales de interés. La utilidad de una estimación del efecto depende del grado de confianza en esa estimación: cuanto mejor es la calidad de la evidencia, más probable es que pueda formularse una recomendación fuerte. La decisión sobre el peso de la evidencia también depende de otros factores. La fuerza de una recomendación refleja el grado de confianza que tiene el Grupo de Elaboración de las Directrices en que los efectos deseables sean mayores que los efectos indeseables. Los efectos deseables consisten en resultados beneficiosos en materia de salud (por ejemplo, prevención y diagnóstico temprano de la tuberculosis, reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la tuberculosis), una carga más pequeña de tuberculosis y más ahorros, mientras que los efectos indeseables consisten en perjuicios, una carga mayor y mayores costos. Las “cargas” incluyen el cumplimiento de las recomendaciones por parte de los programas, los pacientes y los cuidadores (por ejemplo, las familias), como someterse a pruebas más frecuentes y tomar más medicamentos.

La calidad de la evidencia se clasifica en cuatro niveles:

<i>Alta</i>	Estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima a la estimación del efecto.
<i>Moderada</i>	Estamos moderadamente seguros de que el efecto verdadero tiene probabilidad de aproximarse a la estimación del efecto, pero es posible que sea muy diferente.
<i>Baja</i>	Nuestra confianza en el efecto estimado es limitada: es posible que el efecto verdadero sea muy diferente.
<i>Muy baja</i>	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: el efecto verdadero probablemente sea muy diferente.

Las recomendaciones contenidas en estas directrices son fuertes o condicionales.

En el caso de una recomendación *fuerte*, el Grupo de Elaboración de las Directrices estaba seguro de que los efectos deseables del cumplimiento serían mayores que los efectos indeseables. Esto podría estar a favor o en contra de una intervención.

En el caso de una recomendación *condicional*, el Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que los efectos deseables del cumplimiento probablemente sean mayores que los efectos indeseables, pero no estaba



seguro del balance. Las razones de la falta de confianza eran la ausencia de evidencia de calidad alta (pocos datos para apoyar la recomendación), estimaciones imprecisas de los beneficios o perjuicios (la evidencia nueva podría cambiar la razón de riesgo a beneficio), la incertidumbre o la variación en el valor de los resultados para diferentes personas (aplicable solo a un grupo, población o entorno específico) y beneficios pequeños o beneficios que no se equiparan con el costo (incluido el costo de cumplir la recomendación).

1.7 Publicación, aplicación, evaluación y vencimiento

Estas directrices se publicarán en el sitio web de la OMS por lo menos en cuatro idiomas (inglés, francés, español y ruso) y podrán descargarse libremente. Las directrices impresas se distribuirán ampliamente en conferencias y reuniones regionales e internacionales de directores de programas en todas las regiones. Se monitoreará regularmente la aplicación de las recomendaciones en el sistema anual de recopilación de datos de la OMS para el seguimiento de los datos mundiales sobre la tuberculosis. La OMS actualizará las directrices cinco años después de su publicación o antes si hay evidencia nueva que requiera una revisión.

1.8 Presentación de las directrices y las recomendaciones

La estructura general de estas directrices y de las recomendaciones sigue la cascada lógica del manejo de la ILTB: detectar los grupos de población en riesgo (adultos y niños con infección por el VIH, adultos y niños seronegativos al VIH que son contactos de casos de tuberculosis y otros grupos en riesgo seronegativos al VIH); descartar la tuberculosis activa; administrar pruebas para la detección de la ILTB; proporcionar tratamiento; monitorear los eventos adversos; cumplir el tratamiento y terminarlo, y efectuar el seguimiento y la evaluación. Las recomendaciones se clasifican en *existentes* (recomendaciones que se publicaron en directrices anteriores aprobadas por el Comité de Examen y que siguen siendo válidas), *actualizadas* (recomendaciones que se publicaron en directrices anteriores aprobadas por el Comité de Examen, para las cuales se examinó la evidencia y que se debatieron en el Grupo de Elaboración de las Directrices y se actualizaron, incluso para aclararlas) y *nuevas* (recomendaciones formuladas para las directrices actuales).

2. Identificación de los grupos de población que necesitan pruebas para la detección y el tratamiento de la infección latente por tuberculosis

No todas las personas infectadas por *M. tuberculosis* contraen tuberculosis activa. Se estima que el riesgo de que una persona con ILTB progrese a tuberculosis activa en algún momento de su vida se sitúa entre 5% y 10% (5). El riesgo es particularmente alto en menores de 5 años y en personas con inmunidad comprometida (1). Como el tratamiento preventivo implica riesgos y costos, el tratamiento preventivo de la infección por *M. tuberculosis* debe focalizarse selectivamente en los grupos de población que mayor riesgo corren de progresión a tuberculosis activa, ya que son los que más se beneficiarían del tratamiento de la ILTB.

Al seleccionar los grupos de población en riesgo para el manejo programático de la ILTB, hay que tener en cuenta las características epidemiológicas y el perfil de transmisión de la tuberculosis en el país, a fin de que el tratamiento ofrezca una protección duradera. Por consiguiente, un componente fundamental del manejo programático debe ser una evaluación clínica integral individual que tenga en cuenta el equilibrio entre los riesgos y los beneficios para la persona que reciba tratamiento.

En esta sección se describen los grupos de población en riesgo para quienes se recomiendan las pruebas y el tratamiento de la ILTB.

2.1 Adultos y adolescentes con infección por el VIH

Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la prueba cutánea de tuberculina (PPD por su sigla en inglés) que tengan pocas probabilidades de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo de la tuberculosis como parte de un paquete integral de atención para la infección por el VIH, independientemente del grado de inmunodepresión. También se debe administrar tratamiento preventivo a aquellos que estén recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR), a los que hayan recibido tratamiento anteriormente para la tuberculosis y a las embarazadas. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente*)

Fuente de la recomendación existente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf)

Resumen de la evidencia

La tuberculosis es la causa más frecuente de muerte relacionada con el sida en todo el mundo, a pesar del progreso en el acceso al TAR (16). La tuberculosis causó la muerte de alrededor de 400 000 personas con infección por el VIH en el 2016, es decir, un tercio de todas las muertes debidas al VIH. Los datos mundiales del 2016 indican que las personas con infección por el VIH tenían 21 veces más probabilidades (intervalo de confianza [IC] de 95%: 16-27) de contraer tuberculosis activa que las personas sin infección por el VIH (12).

En una revisión sistemática de 12 ensayos controlados aleatorizados de 8578 personas con infección por el VIH (17), se observó que el tratamiento preventivo reducía el riesgo general de tuberculosis en 33% (efecto relativo [RR]: 0,67, IC de 95%: 0,51-0,87) en las personas con infección por el VIH. Para las personas con resultado positivo de la PPD, la reducción del riesgo fue mayor: 64% (RR 0,36, IC de 95%: 0,22-0,61). Aunque la reducción no fue estadísticamente significativa, fue de 14% en las personas con resultado negativo de la PPD (RR 0,86, IC de 95%: 0,59-1,26) y en las personas con resultado desconocido (RR 0,86, IC de 95%: 0,48-1,52). Sin embargo, la mayoría de los estudios comprendidos en la revisión se hicieron antes de que



comenzara a usarse el TAR y ahora hay evidencia creciente de estudios de observación y ensayos controlados aleatorizados de la efectividad del tratamiento preventivo para las personas que están recibiendo TAR. En un ensayo controlado aleatorizado en doble ciego de 1329 personas con infección por el VIH que recibían TAR, se observó que las personas que recibían TAR y tenían resultado negativo en la PPD o la prueba de IGRA se beneficiaban más del tratamiento preventivo con isoniácida que las personas con resultado positivo en cualquiera de esas dos pruebas (18). Un ensayo controlado aleatorizado de 2056 personas con infección por el VIH (19) y datos de seguimiento (20) mostró los beneficios acumulativos del tratamiento preventivo en combinación con el TAR en la reducción tanto de la incidencia como de la mortalidad general por tuberculosis. El efecto protector duró más de cinco años (20).

Justificación de la recomendación

El Grupo de Elaboración de las Directrices analizó la evidencia de las revisiones sistemáticas y examinó cada grupo en riesgo identificado detalladamente para determinar la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la incidencia de tuberculosis activa en comparación con la incidencia en la población general. El Grupo llegó a la conclusión de que la evidencia muestra un beneficio claro de las pruebas y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para las personas con infección por el VIH.

Se debe administrar tratamiento preventivo a adultos y adolescentes con infección por el VIH, independientemente de su estado inmunitario, estén o no recibiendo TAR, en vista de la evidencia del efecto protector adicional con el TAR. Una revisión sistemática de estudios realizados antes de que comenzara a usarse el TAR mostró la utilidad de proporcionar tratamiento preventivo a las personas con infección por el VIH inmediatamente después de terminar el tratamiento antituberculoso en países con incidencia alta de tuberculosis (7, 21). Por consiguiente, se recomienda el tratamiento preventivo para las personas que fueron tratadas anteriormente para la tuberculosis. Sin embargo, no se encontró evidencia de que el tratamiento preventivo fuese beneficioso para las personas que habían finalizado el tratamiento para la tuberculosis multirresistente o extremadamente farmacorresistente o para las que estaban recibiendo TAR al mismo tiempo.

Las embarazadas con infección por el VIH corren el riesgo de contraer tuberculosis, que puede tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto (22). Como la isoniácida y la rifampicina —los medicamentos que se usan comúnmente para el tratamiento preventivo— son seguras para las embarazadas (23), el embarazo no debe considerarse como un impedimento para que las mujeres con infección por el VIH reciban tratamiento preventivo. No obstante, se requiere un criterio clínico sólido a fin de determinar el mejor momento para administrarlo.

No hay evidencia acerca de los ciclos repetidos de tratamiento preventivo; en consecuencia, no se hace ninguna recomendación en estas directrices. Sin embargo, en los entornos con transmisión alta de tuberculosis (según la definición de las autoridades locales), se recomienda de manera condicional el tratamiento preventivo con isoniácida durante 36 meses o más (24) (véase la **sección 5**). No se han hecho suficientes ensayos clínicos sobre los ciclos repetidos de tratamiento preventivo, que serán esenciales para actualizar estas directrices.

2.2 Lactantes y niños con infección por el VIH

- Los menores de 12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con un caso de tuberculosis y se investiguen para determinar si tienen tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante seis meses si los resultados de la investigación son negativos para la tuberculosis. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada*)
- Los niños mayores de 12 meses con infección por el VIH que se considere improbable que tengan tuberculosis sobre la base de la detección de síntomas y que no tengan contacto con un caso de tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante seis meses como parte de un paquete integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con prevalencia alta de tuberculosis. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación existente*)

- Todos los niños con infección por el VIH que hayan concluido el tratamiento de la tuberculosis pueden recibir isoniazida durante seis meses más. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente*)

Fuente de las recomendaciones existentes y actualizadas: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática realizada para las directrices anteriores abarcó dos estudios que se hicieron en Sudáfrica. Uno mostró una reducción considerable de la mortalidad, así como protección contra la tuberculosis, en niños con infección por el VIH que recibieron isoniazida durante seis meses (25). Pero el otro ensayo controlado aleatorizado no mostró ningún beneficio del tratamiento preventivo en los menores de un año infectados por el VIH sin exposición conocida a un caso de tuberculosis que fueron diagnosticados en los primeros tres o cuatro meses de vida, que tuvieron acceso rápido a TAR y que fueron monitoreados cuidadosamente todos los meses para determinar si habían estado expuestos nuevamente a la tuberculosis o a otra enfermedad (26).

Pocos ensayos controlados aleatorizados incluían niños que recibían TAR. En un ensayo en el que se estudiaron a 167 niños que recibían TAR, la incidencia de tuberculosis fue menor en los que recibieron tratamiento preventivo que en los niños que no lo recibieron, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (razón de tasas de incidencia: 0,51, IC de 95%: 0,15-1,75) (27). En un estudio de cohortes se observó un efecto protector acumulativo del tratamiento preventivo en los niños que recibían TAR (28).

Justificación de las recomendaciones

En relación con los menores de 12 meses con infección por el VIH, el Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que debe administrarse tratamiento preventivo solo a los que tengan antecedentes de contacto en el hogar con una persona con tuberculosis y que no tengan tuberculosis sobre la base de investigaciones realizadas de acuerdo con las directrices nacionales, debido a los pocos datos sobre los beneficios. El Grupo recomendó enfáticamente el tratamiento preventivo para los niños mayores de 12 meses con infección por el VIH, a pesar de la mala calidad de la evidencia, debido a los claros beneficios observados en adultos con infección por el VIH y el alto riesgo de tuberculosis activa en las personas con infección por el VIH.

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que, aunque la evidencia de la eficacia del tratamiento preventivo en niños que están recibiendo TAR es limitada, es biológicamente verosímil, en vista de la evidencia de los efectos acumulativos en adultos con infección por el VIH que están recibiendo TAR. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento preventivo para los niños, estén o no recibiendo TAR.

No hay evidencia con respecto al tratamiento preventivo en los niños con infección por el VIH después de la finalización del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, igual que los adultos, el tratamiento preventivo beneficiaría a los niños con infección por el VIH que están expuestos a reinfección y a la reaparición de la tuberculosis. Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de las Directrices recomendó de manera condicional que todos los niños con infección por el VIH que han sido tratados para la tuberculosis y que viven en entornos con incidencia, prevalencia y transmisión altas de la tuberculosis (según la definición de las autoridades nacionales) reciban un ciclo del tratamiento preventivo. El tratamiento preventivo puede iniciarse inmediatamente después de la última dosis de tratamiento para la tuberculosis o con posterioridad, según el criterio clínico.

2.3 Contactos del hogar seronegativos al VIH de una persona con tuberculosis pulmonar

- Los menores de 5 años seronegativos al VIH que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales deben recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación actualizada*)
- En los países con incidencia baja de tuberculosis, los adultos, los adolescentes y los niños que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta a moderada. Recomendación existente*)
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, los niños mayores de 5 años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales podrían recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva*)

Comentario: La evaluación clínica apropiada debe incluir una valoración de la intensidad y el riesgo de la exposición, el riesgo de desarrollar tuberculosis activa o la determinación de la presencia de una infección por medio de la prueba para la detección de la ILTB.

Fuente de la recomendación existente: Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015

(http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1)

Resumen de la evidencia

Actualizamos una revisión sistemática realizada para las directrices anteriores (9, 10), centrándonos en los contactos del hogar en países con incidencia alta de tuberculosis. El objetivo de la revisión era determinar la prevalencia de la ILTB, la progresión a tuberculosis activa y la prevalencia acumulativa de tuberculosis activa en los contactos del hogar, estratificados por edad. Agregamos 19 estudios publicados entre el 2014 y el 2016. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

La prevalencia de la ILTB fue mayor en niños mayores de 1 año y adolescentes mayores de 15 años y en adultos que en menores de 5 años, que presentaban el mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa. En comparación con los contactos del hogar que sean menores de 5 años, la razón de riesgo combinado de progresión a tuberculosis activa fue inferior en los niños de 5 a 15 años (0,28, IC de 95%: 0,12-0,65, cuatro estudios) y en los mayores de 15 años (0,22, IC de 95%: 0,08-0,60, tres estudios). Todos los contactos del hogar, independientemente de su edad, tuvieran o no ILTB, corrían un riesgo mucho mayor de progresión a tuberculosis activa que la población general (**cuadro 1**).

Justificación de las recomendaciones

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó un riesgo mucho mayor de contraer tuberculosis activa en los menores de 1 año y los menores de 5 años. Además, la enfermedad puede presentarse rápidamente en los niños pequeños, que corren el mayor riesgo de contraer una enfermedad grave y diseminada asociada con morbilidad y mortalidad altas. Por consiguiente, el Grupo recomendó enfáticamente el tratamiento preventivo de los contactos del hogar que sean menores de 5 años, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis, pero solo después de descartar la tuberculosis activa. El tratamiento preventivo también podría considerarse de manera condicional para los contactos del hogar en grupos de otras edades, según lo que indique el criterio clínico al evaluar los beneficios y los perjuicios para las personas y las características epidemiológicas de la tuberculosis a nivel nacional y local, teniendo en cuenta en particular la transmisión continua de la tuberculosis. El Grupo también señaló que la disponibilidad de recursos y la capacidad de la infraestructura de salud para evaluar la intensidad, el riesgo de exposición y la aparición de

Cuadro 1. Estimaciones combinadas del riesgo de tuberculosis activa en los contactos del hogar estratificados por edad y estado inicial de la ILTB en comparación con la población general

Edad (años)	Estado inicial positivo para la ILTB				Independientemente del estado inicial de la ILTB			
	Seguimiento < 12 meses		Seguimiento < 24 meses		Seguimiento < 12 meses		Seguimiento < 24 meses	
	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo
Población general	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)
0-4	2	24,3 (0,73-811,0)	3	22,9 (7,7-68,6)	3	25,9 (16,9-39,7)	5	14,8 (9,8-22,3)
5-14	2	27,1 (17,5-54,1)	3	8,2 (2,3-29,4)	3	24,1 (16,9-34,4)	5	6,3 (2,9-13,7)
≥ 15	1	30,7 (17,5-54,1)	2	13,4 (9,5-18,8)	1	24,7 (14,2-43,0)	3	11,7 (7,6-18,0)

tuberculosis activa, para sopesar los beneficios y los perjuicios y para descartar la tuberculosis activa antes del inicio del tratamiento son consideraciones importantes en la condicionalidad de la recomendación.

2.4 Otros grupos en riesgo seronegativos al VIH

- Los pacientes que estén comenzando el tratamiento anti-TNF, los pacientes que reciban diálisis, los pacientes que estén preparándose para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes que tengan sífilis deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación actualizada*)
- En países con incidencia baja de tuberculosis, podrían considerarse las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para la población privada de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de tuberculosis, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas ilícitas. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación existente*)
- No se recomiendan pruebas sistemáticas de la ILTB para las personas diabéticas, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con peso inferior al normal a menos que ya estén incluidos en las recomendaciones anteriores. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación existente*)

Comentario: Las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB deben hacerse observando de manera estricta los derechos humanos y las más rigurosas consideraciones éticas. Por ejemplo, los resultados positivos de la prueba o el tratamiento para la ILTB no deben afectar a la situación migratoria de una persona o retrasar la posibilidad de que migre.

Fuente de las recomendaciones existentes: Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

Resumen de la evidencia

El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró las tres revisiones sistemáticas que se hicieron en relación con las directrices anteriores para la ILTB a fin de determinar cuáles de los 24 grupos de población en riesgo definidos deben tener prioridad para las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB en esta actualización (9, 10). Había evidencia de una mayor prevalencia de la ILTB, un mayor riesgo de progresión de la ILTB a tuberculosis activa y una mayor incidencia de tuberculosis activa en los 15 grupos de riesgo siguientes: adultos y niños que están en contacto con personas con tuberculosis, estudiantes y personal de salud, personas con infección por el VIH, pacientes que reciben diálisis, inmigrantes de países con una carga



alta de tuberculosis, pacientes que están comenzando el tratamiento con anti-TNF, personas que consumen drogas ilícitas, presos, personas sin hogar, pacientes que están preparándose para un trasplante de órgano o hematológico, pacientes con silicosis, pacientes con diabetes, personas alcohólicas, fumadores de tabaco y personas con peso inferior al normal. Se notificó un riesgo mayor de progresión a tuberculosis activa en cuatro de los 15 grupos: personas con infección por el VIH, adultos y niños que son contactos de personas con tuberculosis, pacientes que reciben diálisis y personas con peso inferior al normal. Se notificó un riesgo mayor de tuberculosis activa en todos los grupos excepto en las personas con peso inferior al normal.

Justificación de las recomendaciones

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que las personas de grupos en riesgo clínico seronegativas al VIH, como los pacientes que estaban comenzando el tratamiento con anti-TNF, los pacientes que recibían diálisis, los pacientes que se preparaban para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes con silicosis, se beneficiarían de las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis, debido a que tienen un mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa. El Grupo formuló recomendaciones fuertes a pesar de la evidencia de calidad baja o muy baja al concluir que los grupos en riesgo indicados presentaban un mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa y que los beneficios del tratamiento son mayores que los posibles perjuicios.

El Grupo de Elaboración de las Directrices también llegó a la conclusión de que es posible que la evidencia sobre los beneficios de las pruebas para la detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB no sea mayor que la evidencia sobre los perjuicios en los siguientes grupos en riesgo: personal de salud, inmigrantes de países con una carga alta de tuberculosis, población privada de libertad, personas sin hogar y personas que consumen drogas ilícitas. Sin embargo, el Grupo consideró que los beneficios podrían superar los perjuicios en mayor medida en los entornos con incidencia baja de tuberculosis que en los entornos con incidencia alta de tuberculosis debido a los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis y a los riesgos de transmisión y reinfección. La decisión de someter a pruebas y tratar sistemáticamente a estos grupos para la ILTB debe tomarse de acuerdo con las características epidemiológicas y el contexto local de la tuberculosis, la estructura del sistema de salud, la disponibilidad de recursos y las prioridades generales en materia de salud. Hay que dar prioridad a las personas que contrajeron la infección tuberculosa recientemente, documentada por la conversión de negativo a positivo en las pruebas de detección de la ILTB (prueba de liberación de interferón gamma o prueba cutánea de la tuberculina). El Grupo también llegó a la conclusión de que se debe dar prioridad a los inmigrantes recientes que pasaron de países con una carga alta de tuberculosis a uno con una carga baja. Sin embargo, el Grupo destacó que el estado de una persona con resultado positivo de la prueba de detección de la ILTB o que reciba tratamiento para la ILTB no debe afectar el proceso, los procedimientos o la situación migratoria.

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó la escasez de datos de ensayos clínicos sobre los beneficios y los perjuicios de la prueba y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para los pacientes con diabetes, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con peso inferior al normal. El Grupo llegó a la conclusión de que los beneficios de las pruebas para la detección y el tratamiento sistemáticos de estos grupos en riesgo no son mayores que los riesgos, a menos que formen parte de los grupos a los que se hace referencia en las recomendaciones, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis.

El Grupo estuvo de acuerdo en que la asignación de prioridad a los grupos sobre la base de su riesgo y el contexto local y nacional (por ejemplo, características epidemiológicas, disponibilidad de recursos) sería aceptable para las personas y los principales interesados, entre ellos los médicos clínicos y los directores de programas. Observó que el alto riesgo de transmisión continua de tuberculosis en ciertos grupos en riesgo — como el personal de salud (incluidos los estudiantes), los presos (y el personal penitenciario), los inmigrantes de países con incidencia alta, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas ilícitas — requiere atención para que no se comprometa el beneficio del tratamiento como consecuencia de la reinfección.

Consideraciones para la aplicación

En la decisión de los programas nacionales contra la tuberculosis y otros interesados directos sobre los grupos en riesgo prioritarios para el manejo programático de la ILTB, se debe tener en cuenta principalmente la evidencia al proporcionar una prevención duradera de la progresión a tuberculosis activa (por ejemplo, ausencia de transmisión y reinfección continua). Además, los beneficios deben ser mayores que los riesgos para las personas del grupo y los recursos deben usarse de manera eficiente. El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que la asignación de prioridad a los grupos en riesgo para las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB podría redundar en ahorros para el sistema de atención de salud. El Grupo observó la utilidad del TAR para prevenir la tuberculosis en las personas con infección por el VIH, subrayando la importancia de asegurar que todas reciban TAR de acuerdo con la política actual de la OMS (29).

3. Algoritmos para descartar la tuberculosis activa

En esta sección se recomiendan algoritmos para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo.

3.1 Adultos, adolescentes, niños y lactantes con infección por el VIH

3.1.1 Adultos y adolescentes con VIH

- Se debe realizar el tamizaje para la tuberculosis de los adultos y adolescentes con infección por el VIH según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran ningún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan tuberculosis activa y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación con respecto al TAR. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada*)
- Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a aquellas que no tengan resultados anormales en la radiografía de tórax. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva*)
- Los adultos y adolescentes con infección por el VIH que sean tamizados para la tuberculosis según un algoritmo clínico y que refieran cualquier síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna podrían tener tuberculosis activa y deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada*)

Comentario: La radiografía de tórax no debe ser un requisito para iniciar el tratamiento preventivo.

Resumen de la evidencia

Es necesario descartar la tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento preventivo. En el 2011, la OMS realizó una revisión sistemática y un metanálisis de datos de pacientes y recomendó el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante una combinación de síntomas: tos actual, pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre. La revisión indicó que este tamizaje de los síntomas tenía una sensibilidad de 79%, una especificidad de 50% y un valor predictivo negativo de 97,7% con una prevalencia de la tuberculosis de 5%. La mayoría de las personas con infección por el VIH que estaban incluidas en los estudios abarcados por la revisión sistemática no estaban recibiendo TAR (30).

Durante la actualización de las directrices, realizamos una revisión sistemática para evaluar el desempeño del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas en las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR y en aquellas que no estaban recibiendo TAR. Se consideraron 17 estudios con información de ese tipo. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

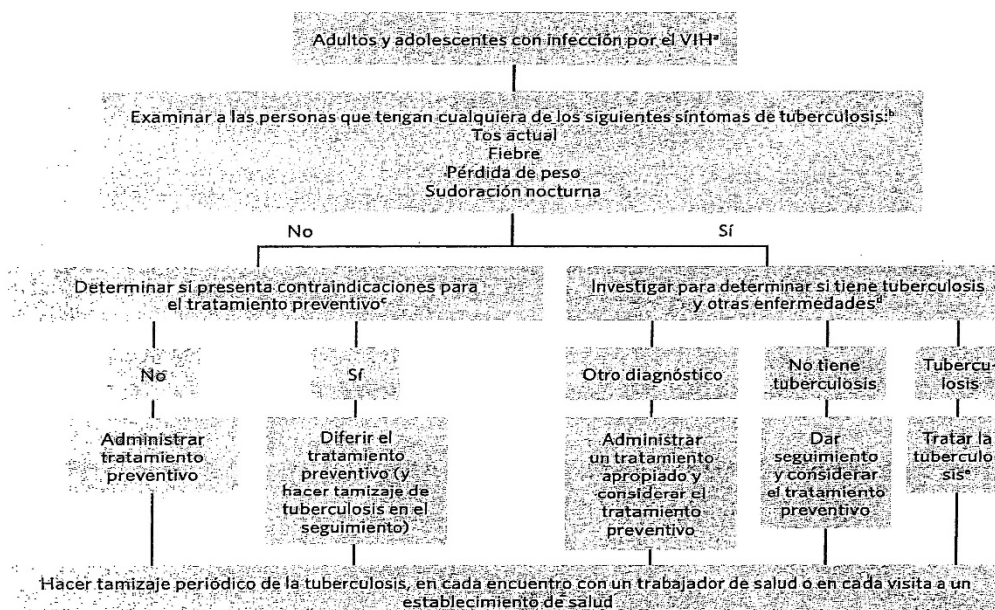
La sensibilidad combinada del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas para las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR fue de 51,0% (IC de 95%: 28,4-73,2) y la especificidad fue de 70,7% (IC de 95%: 47,7-86,4). La sensibilidad combinada del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas para las personas con infección por el VIH que no estaban recibiendo TAR fue de 89,3% (IC de 95%: 82,6-93,6) y la especificidad fue de 27,2% (IC de 95%: 17,3-40,0). Dos estudios proporcionaron datos sobre la combinación de la radiografía de tórax y el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección

de síntomas en personas con VIH que estaban recibiendo TAR. La sensibilidad combinada fue mayor (84,6%, IC de 95%: 69,7-92,9), pero la especificidad fue menor (29,8%, IC de 95%: 26,3-33,6) que con la detección de síntomas solamente.

En todos los estudios, la mediana de la prevalencia de la tuberculosis en personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR era de 1,5% (amplitud intercuartil: 0,6-3,5%). Con una prevalencia de la tuberculosis de 1%, el valor predictivo negativo del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas era de 99,3% y aumentaba 0,2% al agregar una radiografía de tórax con resultado anormal.

En la revisión no se encontró ningún estudio en el cual se hubiera agregado la radiografía de tórax al tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas para las embarazadas. El algoritmo para la detección de la tuberculosis en adultos y adolescentes con infección por el VIH se presenta en la figura 1.

Fig. 1 Algoritmo para el tamizaje de la tuberculosis en adultos y adolescentes con infección por el VIH



^a Hay que evaluar a cada adulto y adolescente a fin de determinar si reúnen las condiciones para recibir TAR. Se debe dar prioridad a las medidas de control de la infección a fin de reducir la transmisión de *M. tuberculosis* en todos los entornos donde se proporcione atención.

^b Se puede hacer una radiografía de tórax, en particular para las personas con infección por el VIH que están recibiendo TAR, pero no es necesaria para clasificar a los pacientes en grupos con tuberculosis y sin tuberculosis. En entornos con prevalencia alta de la infección por el VIH y prevalencia alta de tuberculosis en las personas con infección por el VIH (por ejemplo, superior a 10%), se debe considerar seriamente la adición de otras investigaciones sensibles.

^c Las contraindicaciones son hepatitis activa (aguda o crónica), consumo regular y excesivo de alcohol y síntomas de neuropatía periférica. Los antecedentes de tuberculosis y el embarazo actual no deben ser contraindicaciones para comenzar el tratamiento preventivo. Aunque la prueba de detección de la ILTB no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo, donde sea factible puede hacerse como parte del examen para determinar si el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento.

^d Hay que usar Xpert® MTB/RIF como prueba de diagnóstico inicial para la tuberculosis. Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por el VIH (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf) contienen algoritmos detallados para las personas con infección por el VIH que se sospecha que tienen tuberculosis.

^e Hay que reanudar el tamizaje periódico de la tuberculosis después de la finalización del tratamiento para la enfermedad activa.

*Justificación de las recomendaciones*

En general, el Grupo de Elaboración de Directrices estuvo de acuerdo en que el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas es muy útil para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo a las personas con VIH, reciban o no tratamiento antirretroviral. También se observaron posibles beneficios marginales de la adición de la radiografía de tórax con resultado anormal al tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas. Asimismo, un mayor uso de la radiografía de tórax identificaría más falsos positivos, de modo que más personas se someterían a estudios de la tuberculosis y otras enfermedades. Por consiguiente, el grupo reiteró que la radiografía de tórax agrega valor solo si no representa un obstáculo para la administración de tratamiento preventivo a las personas con VIH. Aunque no se encontró ningún estudio de la función aditiva de la radiografía de tórax en las pruebas de las embarazadas, el Grupo de Elaboración de Directrices señaló que las embarazadas con infección por el VIH también podrían beneficiarse, siempre que se observen buenas prácticas clínicas para prevenir cualquier riesgo importante para el feto (31).

3.1.2 Niños con infección por el VIH

Los lactantes y los niños con infección por el VIH que tengan aumento insuficiente de peso, fiebre, tos actual o antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. Si la evaluación no muestra la presencia de tuberculosis, se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su edad. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja, Recomendación actualizada).

El aumento insuficiente de peso consiste en la pérdida de peso notificada, un peso muy bajo para la edad (inferior a -3 z), un peso inferior al normal (peso para la edad inferior a -2 z), la pérdida de peso confirmada (más de 5%) desde la última consulta o el aplanamiento de la curva de crecimiento.

Los niños < de un año deben recibir tratamiento preventivo solo si tienen antecedentes de contacto del hogar con un caso de tuberculosis y se ha descartado la tuberculosis activa en las investigaciones.

Resumen de la evidencia

Los lactantes y los niños con infección por el VIH deben someterse sistemáticamente a tamizaje de la tuberculosis como parte de la atención clínica corriente, estén o no recibiendo profilaxis para la tuberculosis o TAR. En una revisión sistemática realizada para las directrices anteriores se encontró poca evidencia sobre el mejor método para detectar la tuberculosis en lactantes y niños (7). Sobre la base de estos pocos estudios y de la opinión de expertos, el grupo anterior de elaboración de directrices recomendó un tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas centrada en el aumento insuficiente de peso, la fiebre, la tos actual y antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis. Realizamos una nueva revisión sistemática para evaluar el desempeño de este tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas. La única publicación que encontramos fue el resumen para una conferencia de un estudio de 176 niños de 12 años o menos hospitalizados con infección por el VIH en Kenya (32). El estudio tenía una sensibilidad de 100% (IC de 95%: 76,8-100,0) y una especificidad de 4,3% (IC de 95%: 1,8-8,7).

Justificación de la recomendación

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que había muy pocos datos sobre la utilidad del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas para los niños con infección por el VIH. En un estudio se indicó que el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas actualmente recomendada para los niños con infección por el VIH funciona bien, pero no se ha informado sobre ningún estudio acerca de los perjuicios o las dificultades del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas (por ejemplo, los recursos necesarios

para su aplicación). El tamizaje basado en los síntomas generalmente es aceptado por los usuarios y es factible en entornos de recursos limitados.

Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de las Directrices presentó la misma recomendación fuerte. Los niños con infección por el VIH que dan positivo en el tamizaje de la tuberculosis podrían tener tuberculosis y deben evaluarse para determinar si tienen esta y otras enfermedades. Si en la evaluación no se encuentra tuberculosis, hay que ofrecer tratamiento preventivo a los niños con infección por el VIH independientemente de su edad; solo los menores de 1 año con antecedentes de contacto en el hogar con una persona con tuberculosis que hayan sido investigados para determinar si tienen tuberculosis según las directrices nacionales deben recibir tratamiento preventivo. El Grupo también señaló que los médicos clínicos deben ampliar el diagnóstico diferencial a fin de incluir otras enfermedades que pueden causar tos actual, fiebre y un aumento insuficiente de peso en los niños con infección por el VIH. El algoritmo para la detección de la tuberculosis en los niños mayores de 1 año con infección por el VIH se muestra en la **figura 2**.

3.2 Lactantes, niños y adultos seronegativos al VIH que son contactos del hogar de una persona con tuberculosis pulmonar

3.2.1 Lactantes y menores de 5 años seronegativos al VIH

Resumen de la evidencia

Actualizamos una revisión sistemática anterior de los algoritmos de tamizaje para las personas seronegativas al VIH y las personas que no se sabe su estado con respecto al VIH (33). En la revisión se encontró un solo estudio en niños pequeños (con una edad media de 19,2 meses) en el cual se evaluaron diversos síntomas, como retraso en el crecimiento y tos prolongada. En el informe no se abordó la combinación de síntomas para descartar la tuberculosis (34).

La **figura 3** es un algoritmo sencillo para descartar la tuberculosis activa en contactos del hogar que sean menores de 5 años antes del tratamiento preventivo (8). El algoritmo puede ser usado por personal de salud a nivel periférico. La investigación sobre el tamizaje basado en síntomas de los niños que son contactos de personas con tuberculosis indica que esta estrategia de manejo de contactos es segura y más factible en entornos con recursos limitados que el tamizaje de contactos basado en el diagnóstico (35, 36). Además, en un estudio reciente de modelización se observó que la administración de tratamiento preventivo sin la prueba de detección de la ILTB es costoefectiva para los menores de 5 años que son contactos de personas con tuberculosis (37).

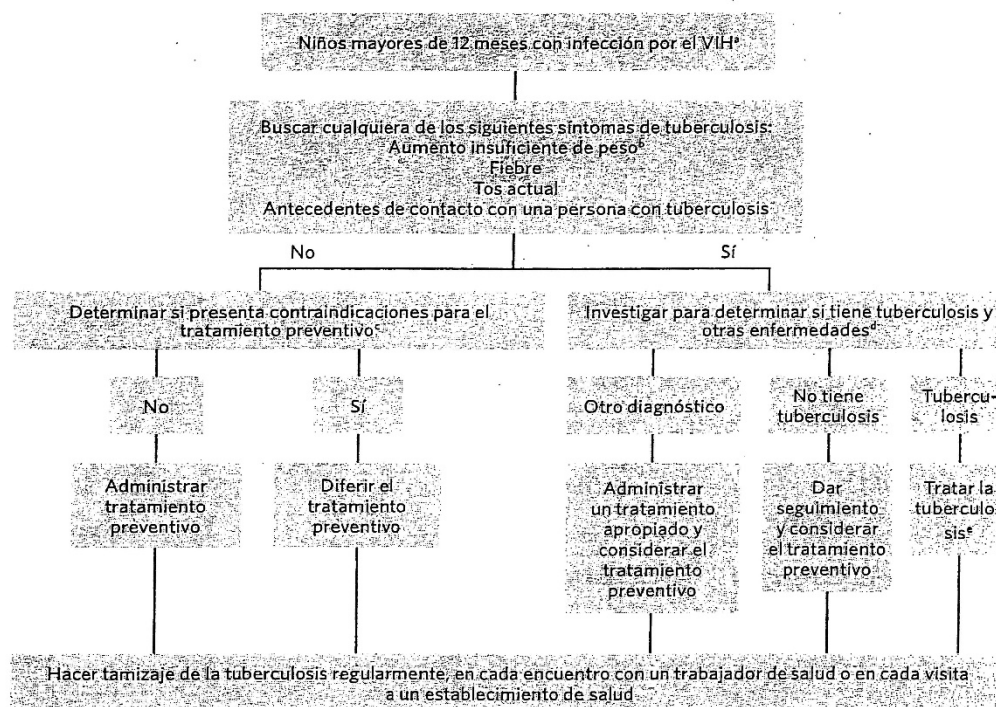
3.2.2 Contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo

Se puede usar la ausencia de síntomas de tuberculosis y de resultados anormales de la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo antes del tratamiento preventivo. (Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva).

Resumen de la evidencia

Actualizamos la revisión sistemática anterior usada para las directrices del 2015 (9, 10) a fin de determinar la sensibilidad y la especificidad del tamizaje basado en los síntomas o en la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en las personas seronegativas al VIH y las personas que no se sabe su estado respecto al VIH. La revisión abarcó 33 estudios, entre ellos 17 recién encontrados. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**. Para mostrar la forma en que se prevé que los diversos algoritmos de tamizaje y de diagnóstico descarten la tuberculosis activa, se construyó un modelo sencillo para comparar los seis criterios siguientes para el tamizaje: a) cualquier síntoma de tuberculosis, b)

Fig. 2 Algoritmo para el tamizaje de la tuberculosis en niños mayores de 1 año con infección por el VIH

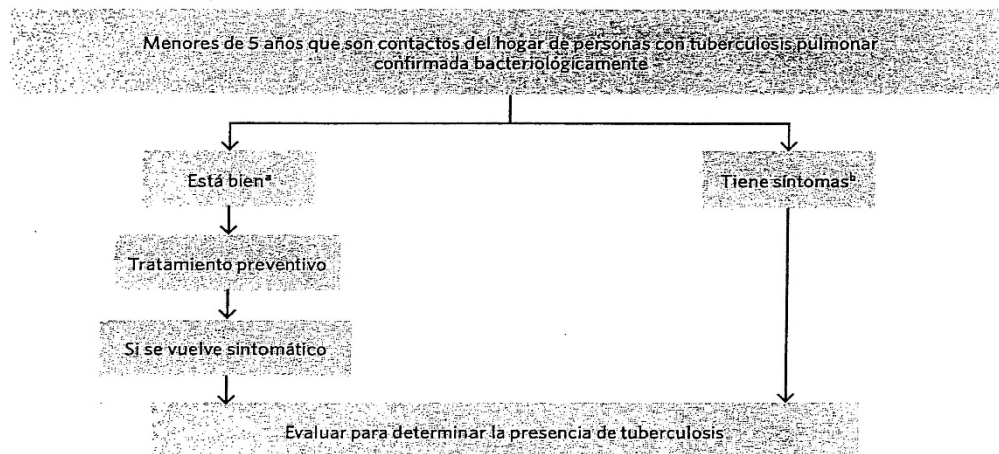


- ^a Todos los menores de 1 año deben recibir tratamiento preventivo si tienen antecedentes de contacto en el hogar con un caso de tuberculosis.
- ^b El aumento insuficiente de peso consiste en la pérdida de peso notificada, un peso muy bajo para la edad (inferior a -3 z), un peso inferior al normal (peso para la edad inferior a -2 z), la pérdida de peso confirmada (más de 5%) desde la última consulta o el aplanamiento de la curva de crecimiento.
- ^c Las contraindicaciones son hepatitis activa (aguda o crónica) y síntomas de neuropatía periférica. Los antecedentes de tuberculosis no deben ser contraindicación para comenzar el tratamiento preventivo. Aunque la prueba de detección de la ILTB no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo, donde sea factible puede hacerse como parte del examen para determinar si el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento.
- ^d Hay que usar Xpert® MTB/RIF como prueba de diagnóstico inicial para la tuberculosis. Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por el VIH (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf) contienen algoritmos detallados para las personas con infección por el VIH que se sospecha que tienen tuberculosis.
- ^e Hay que reanudar los exámenes regulares para la detección de la tuberculosis después de finalizar el tratamiento para la enfermedad activa.

cualquier tipo de tos, c) tos durante más de dos o tres semanas, d) anormalidad en la radiografía de tórax evocadora de tuberculosis, e) cualquier anormalidad en la radiografía de tórax y f) combinación de cualquier anormalidad en la radiografía de tórax o cualquier síntoma de tuberculosis. El modelo indicó que la combinación de cualquier anormalidad en la radiografía de tórax y la presencia de cualquier síntoma evocador de tuberculosis (es decir, cualquier tipo de tos de cualquier duración, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea y fatiga) tendría la mayor sensibilidad (100%) y el mayor valor predictivo negativo (100%) para descartar la tuberculosis.

En la **figura 4** se presenta el algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento focalizados de la ILTB y la exclusión de la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años y otros grupos de población en riesgo.

Fig. 3 Algoritmo para el tamizaje de tuberculosis en lactantes y menores de 5 años seronegativos al VIH que son contactos del hogar de personas con tuberculosis



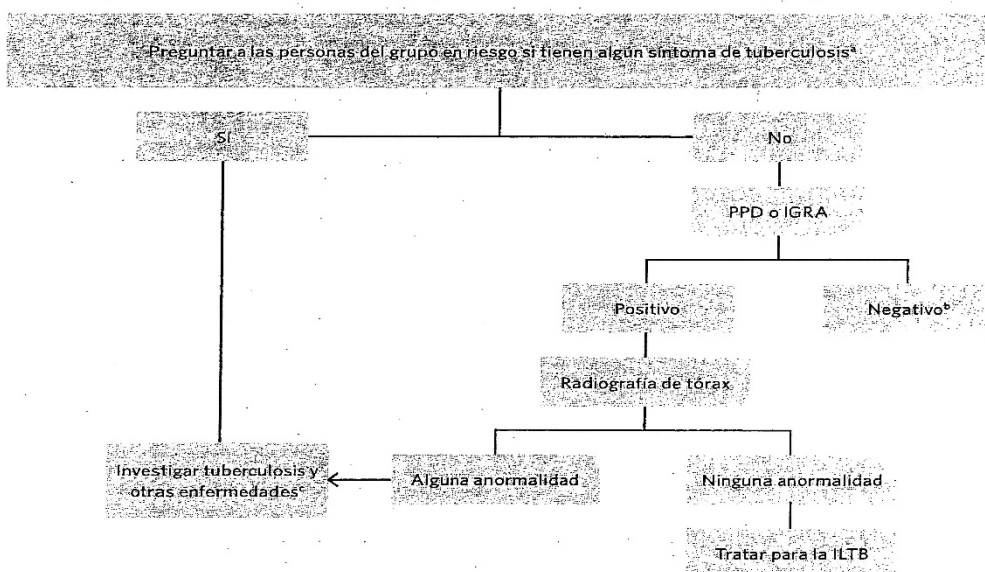
- * Para que se considere que están bien, los niños deben estar libres de todo síntoma de tuberculosis o que no esté relacionado con la tuberculosis.
- * Los síntomas más comunes relacionados con la tuberculosis son tos persistente, fiebre, no comer bien o tener anorexia, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, fatiga, menor disposición al juego y menor actividad. Si se sospecha tuberculosis, consúltase el capítulo 3 de la orientación para los programas nacionales contra la tuberculosis sobre el tratamiento de la tuberculosis en los niños, segunda edición (www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/).
- * 10 mg/kg (7-15 mg/kg) de isoniácida al día durante 6 meses. Otra opción es un esquema de rifapentina en combinación con isoniácida semanalmente durante tres meses o rifampicina en combinación con isoniácida diariamente durante tres meses (véase la sección 5).
- * Si se diagnostica tuberculosis, hay que iniciar el tratamiento e inscribir al niño en el programa nacional contra la tuberculosis. Si se descarta la tuberculosis, se debe determinar si el niño reúne las condiciones para recibir tratamiento preventivo.

Justificación de la recomendación sobre los contactos del hogar seronegativos al VIH

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que no había datos nuevos y estuvo de acuerdo en seguir usando los algoritmos existentes basados en síntomas (fig. 3) para los lactantes y niños seronegativos al VIH que son contactos del hogar de casos de tuberculosis. El Grupo reiteró que se debe descartar la tuberculosis activa, principalmente por medio de investigaciones, según las directrices nacionales. Observó que el tamizaje de los niños que son contactos podría incluir la prueba de detección de la ILTB y radiografía de tórax, aunque la ausencia de esas investigaciones no debe representar un obstáculo para el diagnóstico de tuberculosis activa o la administración de tratamiento preventivo. A falta de estas pruebas, la evaluación clínica de por sí es suficiente para decidir si la persona reúne las condiciones para recibir tratamiento preventivo, en particular en el caso de los menores de 5 años que son contactos del hogar de un caso de tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente.

El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló también que la detección de síntomas con o sin radiografía de tórax debe ser aceptable para las personas y los directores de programas. La radiografía de tórax podría aumentar la confianza de los prestadores de servicios de salud en la ausencia de tuberculosis activa y reducir su preocupación por la aparición de resistencia a los medicamentos antituberculosos. Sin embargo, agregar la radiografía de tórax puede ocasionar costos e inconvenientes para los usuarios, ya que más usuarios tendrán que someterse a estudios de la tuberculosis y otras enfermedades. El Grupo observó la dificultad de evaluar las preferencias de los niños, que no se habían documentado sistemáticamente.

Fig. 4 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento focalizados de la ILTB y el descarte de la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos de población en riesgo



- ^a Algún síntoma de tuberculosis: tos, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea, fatiga. Se puede ofrecer una prueba de detección del VIH según las directrices locales o nacionales o el criterio clínico. De manera análoga, en esta etapa podrían hacerse radiografías del tórax.
- ^b A las personas a las que no se les indique el tratamiento de la ILTB hay que proporcionarles información acerca de la tuberculosis, incluida la importancia de solicitar atención si se presentan síntomas de tuberculosis.
- ^c Al investigar si alguien tiene tuberculosis, se deben seguir las directrices nacionales. Además, las personas en quienes se descarte tuberculosis después de la investigación (incluidas las personas con lesiones radiológicas fibróticas) pueden considerarse para el tratamiento de la ILTB.

3.3 Consideraciones para la aplicación

Agregar una radiografía de tórax con resultado anormal al tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas complicaría la logística, aumentando el costo, el volumen de trabajo, la infraestructura y el personal capacitado necesario. El Grupo de Elaboración de Directrices señaló que la radiografía de tórax no debe ser un requisito o un obstáculo para iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis en las personas con VIH debido a la necesidad de recursos adicionales, en vista del aumento marginal del valor predictivo negativo.

Las personas con VIH que tienen cualquiera de los cuatro síntomas o un resultado anormal de la radiografía de tórax pueden tener tuberculosis activa y deben realizarse estudios de la tuberculosis y otras enfermedades. Hay que usar Xpert® MTB/RIF como prueba de diagnóstico inicial. Deben investigarse otras enfermedades que causan cualquiera de los cuatro síntomas, de conformidad con las directrices nacionales y la buena práctica clínica. Las personas con VIH que presentan cualquiera de los cuatro síntomas, pero en quienes se descarta la tuberculosis activa mediante estudios, pueden ser consideradas para el tratamiento preventivo.



Se recomienda usar el método de tamizaje de detección de los cuatro síntomas para todas las personas con VIH cada vez que visitan a un establecimiento de salud o establecen contacto con un trabajador de salud. Como la combinación de la radiografía de tórax con la detección de síntomas en cada visita podría representar una carga considerable para el sistema de salud y para los usuarios, debe usarse solo para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo, con la debida observancia de las buenas prácticas clínicas. El papel de la radiografía de tórax en el tamizaje regular de la tuberculosis y su frecuencia óptima son inciertos. Las autoridades locales deben definir su aplicación y frecuencia sobre la base de las características epidemiológicas locales, la infraestructura de salud y los recursos disponibles.

Es fundamental asegurar el seguimiento y la investigación adecuada de la tuberculosis y otras enfermedades en los contactos del hogar con resultados anormales de la radiografía de tórax o síntomas de tuberculosis. Las investigaciones deben realizarse de conformidad con las directrices nacionales y una práctica clínica sólida. Los contactos en quienes se descarte la tuberculosis activa después de las investigaciones podrían considerarse para el tratamiento preventivo.

Es esencial asegurar la disponibilidad de la radiografía de tórax y de personal de salud capacitado (por ejemplo, radiólogos) para realizar el tamizaje basado en síntomas. En los lugares donde no se pueda hacer una radiografía de tórax, la ausencia de cualquier síntoma de tuberculosis por sí sola podría considerarse como criterio antes del tratamiento preventivo. Ofrecería la mayor sensibilidad entre las posibilidades de tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección sobre la base de los síntomas y su valor predictivo negativo es alto en la mayoría de los entornos.

4. Realización de pruebas de detección de la ILTB

- Para diagnosticar la ILTB se puede usar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva)*

Comentario: La disponibilidad y la asequibilidad de las pruebas determinarán cuál elegirán los médicos clínicos y los directores de programas. Ni la PPD ni la IGRA pueden usarse para diagnosticar la tuberculosis activa o para el diagnóstico de los adultos que se sospecha que tienen tuberculosis activa.

- Las personas con infección por el VIH que tienen un resultado positivo en una prueba de detección de la ILTB se benefician más del tratamiento preventivo que las que tienen un resultado negativo. En los casos en que sea factible, se puede usar la prueba de detección de la ILTB para detectar a estas personas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- La prueba de detección de la ILTB (prueba cutánea de la tuberculina o prueba de liberación de interferón gamma) no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo en las personas con infección por el VIH o en los contactos del hogar menores de 5 años. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*

Fuente de la recomendación existente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011

(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf)

Resumen de la evidencia

No hay ningún método de referencia para diagnosticar la ILTB. La PPD y la IGRA requieren una respuesta inmunitaria competente para identificar a las personas con tuberculosis y son pruebas imperfectas para medir la progresión a una enfermedad activa.

Se actualizó una revisión sistemática anterior para comparar el desempeño predictivo de la IGRA y la PPD para detectar los casos nuevos de tuberculosis activa en países con incidencia alta de tuberculosis (38). Se incluyeron solamente estudios en los cuales se comparó la PPD con la IGRA en la misma población (estudios “en igualdad de condiciones”). Se estimaron las razones de riesgo relativo de tuberculosis en las personas con resultado positivo y en las personas con resultado negativo de la PPD y la IGRA. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

Se encontraron cinco estudios prospectivos de cohortes, con un total de 7769 participantes; cuatro de los estudios se habían encontrado por primera vez. Tres de los estudios se hicieron en Sudáfrica y dos en la India (18, 39–42). Los estudios abarcaban personas con infección por el VIH, embarazadas, adolescentes, personal de salud y contactos del hogar. La estimación combinada de la razón de riesgo para la PPD fue de 1,49 (IC de 95%: 0,79–2,80) y para la IGRA fue de 2,03 (IC de 95%: 1,18–3,50). Aunque la estimación para la IGRA fue algo mayor que para la PPD, los IC de 95% de las estimaciones para ambas pruebas coincidieron en parte y fueron imprecisos. Además, había poca evidencia de la utilidad predictiva de las pruebas en los grupos específicos de población en riesgo.

Justificación de las recomendaciones

La evidencia analizada y las recomendaciones se aplican solamente al uso de las dos pruebas de liberación de interferón gamma comerciales (QuantiferON®-TB Gold In-Tube y TSPOT®.TB). El Grupo de Elaboración

de las Directrices llegó a la conclusión de que la comparación de la PPD y la IGRA en la misma población no aporta pruebas firmes de que una de ellas sea preferible para predecir la progresión a tuberculosis activa. El Grupo observó que la PPD puede requerir menos recursos que la IGRA y puede ser más conocida para los profesionales en entornos con recursos limitados; sin embargo, la escasez recurrente y los desabastecimientos mundiales de la PPD reducen su uso en la ampliación del manejo programático de la ILTB. El Grupo también señaló que la equidad y el acceso podrían afectar la selección y el tipo de prueba utilizado. Sin embargo, en las preferencias de los usuarios y los programas influyen varios factores, como la necesidad de infraestructura de laboratorio compleja (por ejemplo, para la IGRA) y los posibles costos adicionales para los usuarios (por ejemplo, viajes) y los programas (por ejemplo, instalaciones y pruebas). El Grupo recomendó enfáticamente ambas pruebas como opciones equivalentes con ventajas y desventajas relativamente similares.

El Grupo recalcó que la escasez mundial de la PPD debe abordarse urgentemente e instó a que se invierta más en la investigación de pruebas nuevas de la ILTB con un mejor valor predictivo.

El Grupo advirtió que el desempeño imperfecto de estas pruebas puede llevar a resultados negativos falsos, en particular para los niños pequeños y las personas inmunodeprimidas, como las personas con VIH. El Grupo destacó la importancia de las pruebas para identificar la conversión reciente de un resultado negativo a un resultado positivo, en particular en los contactos de personas con tuberculosis pulmonar, en cuyo caso se aconseja iniciar el tratamiento preventivo. No obstante, en estudios recientes de trabajadores de salud sometidos a series de pruebas para detectar la ILTB en Estados Unidos, se observó que las conversiones de negativo a positivo y las reversiones de positivo a negativo se detectan más comúnmente con la IGRA que con la PPD (43). Por lo tanto, hay que usar un criterio clínico sólido al interpretar los resultados de estas pruebas cuando se hacen en serie.

El Grupo recomendó que la prueba de detección de la ILTB no sea un requisito para iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis en las personas con VIH y contactos del hogar menores de 5 años, especialmente en países con incidencia alta de tuberculosis, en vista de que los beneficios son claros y son mayores que los riesgos. Los lactantes seronegativos al VIH, los contactos del hogar que sean menores de 5 años y las personas con VIH con resultado negativo de la prueba de detección de la ILTB deben evaluarse caso por caso para determinar su riesgo de exposición a la tuberculosis y la ventaja adicional del tratamiento preventivo.

Consideraciones para la aplicación

El Grupo de Elaboración de Directrices señaló que la disponibilidad y la asequibilidad de las pruebas podrían determinar qué prueba usar para detectar la ILTB. Otras consideraciones incluyen la estructura del sistema de salud, la factibilidad de la implementación y la infraestructura necesaria.

La costoefectividad incremental de la IGRA y la prueba de cutánea de la tuberculina parece depender principalmente de su exactitud. La vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) desempeña un papel decisivo en la reducción de la especificidad de la PPD, llevando a la elección de estrategias en las que solo se usa la IGRA. Sin embargo, el Grupo observó que el impacto de la vacunación con BCG en la especificidad de la PPD depende de la cepa de vacuna utilizada, la edad a la cual se administra la vacuna y el número de dosis administradas. Cuando la BCG se administra al nacer, como ocurre en la mayor parte del mundo, tiene un impacto variable y limitado en la especificidad de la PPD (44). Por consiguiente, el Grupo estuvo de acuerdo en que los antecedentes de vacunación con BCG tienen un efecto limitado en la interpretación de los resultados de la PPD en etapas posteriores de la vida; en consecuencia, la vacunación con BCG no debe ser un factor determinante al seleccionar una prueba.

La IGRA es más costosa y técnicamente más compleja que la PPD. Hay que tener en cuenta las dificultades operativas al decidir qué prueba usar. Por ejemplo, para la IGRA, hay que hacer una extracción de sangre, que puede ser difícil, en particular en los niños muy pequeños, y se necesita infraestructura de laboratorio, conocimientos técnicos especializados y equipo costoso. Sin embargo, se necesita una sola visita para obtener el resultado (aunque es posible que los pacientes tengan que volver para averiguarlo). La PPD es menos costosa y puede realizarse en el terreno, pero requiere cadena de frío, dos visitas a un establecimiento de salud y capacitación para la inyección intradérmica, la lectura y la interpretación.



5. Opciones para el tratamiento de la ILTB

- Se recomienda la monoterapia con isoniácida durante seis meses para el tratamiento de la ILTB tanto en los adultos como en los niños en los países con incidencia alta o baja de tuberculosis. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta, Recomendación existente*)
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 15 años se debe ofrecer rifampicina en combinación con isoniácida diaria durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniácida durante seis meses. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja, Recomendación nueva*)
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para adultos y niños se puede ofrecer rifapentina e isoniácida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniácida durante seis meses. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada, Recomendación nueva*)
- En los países con incidencia baja de tuberculosis y como alternativa a la monoterapia con isoniácida durante seis meses se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB: isoniácida durante nueve meses, rifapentina e isoniácida semanalmente durante tres meses, isoniácida y rifampicina durante tres o cuatro meses, o rifampicina sola durante tres o cuatro meses. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada a alta, Recomendación existente*)

Comentario: Los tratamientos con rifampicina y rifapentina se deben prescribir con cuidado a las personas con VIH que reciben TAR debido a las posibles interacciones medicamentosas.

- En entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la PPD que tengan poca probabilidad de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante 36 meses como mínimo aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar tratamiento preventivo con isoniácida independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja, Recomendación existente*)

Comentario: Las personas con infección por el VIH en entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, independientemente del resultado de la PPD, se benefician más del tratamiento preventivo con isoniácida durante 36 meses o más que durante seis meses. El tratamiento preventivo con isoniácida a más largo plazo brinda una mayor protección a las personas con resultado positivo en la PPD y un beneficio adicional considerable a las que reciben TAR. Se debe usar la PPD siempre que sea factible, pero no es un requisito para el tratamiento preventivo con isoniácida. Las personas con resultado negativo en la PPD no deben recibir tratamiento preventivo con isoniácida durante 36 meses. Las autoridades nacionales deben definir cuáles son los entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, considerando las características epidemiológicas y la transmisión local de la tuberculosis y la infección por el VIH.

Fuentes de las recomendaciones existentes:

Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).

Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf).

Resumen de la evidencia

5.1 Monoterapia con isoniácida administrada diariamente

Monoterapia con isoniácida durante seis meses

La monoterapia con isoniácida administrada diariamente durante seis meses es el tratamiento estándar para adultos y niños que viven en países con incidencia alta o baja de tuberculosis. Varias revisiones sistemáticas han demostrado su eficacia preventiva. Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados con personas con infección por el VIH (17) mostró que la monoterapia con isoniácida reduce el riesgo general de tuberculosis en un 33% (RR 0,67; IC de 95%: 0,51–0,87) y la eficacia preventiva llegó a 64% para las personas con resultado positivo en la PPD (RR 0,36; IC de 95%: 0,22–0,61). Además, la efectividad del esquema de seis meses no fue significativamente diferente de la efectividad de la monoterapia con isoniácida administrada a diario durante 12 meses (RR 0,58; IC de 95%: 0,3–1,12) (17). Una revisión sistemática reciente de ensayos controlados aleatorizados también mostró una reducción mucho mayor de la incidencia de tuberculosis en los participantes que recibieron tratamiento durante seis meses que en los que recibieron un placebo (razón de posibilidades, 0,65; IC de 95%: 0,50–0,83) (45).

Monoterapia con isoniácida durante nueve meses

No se encontró ningún ensayo clínico controlado de la monoterapia con isoniácida durante nueve meses en comparación con un tratamiento de seis meses de duración. Sin embargo, la repetición del análisis y la modelización de los ensayos con isoniácida realizados por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos en los años cincuenta y sesenta mostró que el beneficio de la isoniácida aumenta progresivamente cuando se la administra durante nueve o diez meses y se estabiliza posteriormente (46).

Monoterapia con isoniácida durante 36 meses

En una revisión sistemática y metanálisis de tres ensayos controlados aleatorizados de personas con infección por el VIH en entornos con prevalencia y transmisión altas de tuberculosis, se observó que el tratamiento preventivo continuo con isoniácida puede reducir el riesgo de tuberculosis activa 38% más que un tratamiento con isoniácida durante seis meses (47). El efecto fue mayor en las personas con resultado positivo en la PPD (49% en relación con la tuberculosis activa y 50% en lo que se refiere a la muerte). En las personas con resultado negativo en la PPD, el efecto no fue significativo con ninguno de los dos tratamientos, aunque la estimación puntual mostró una reducción de 27% en la incidencia de tuberculosis.

5.2 Rifampicina e isoniácida diaria durante tres o cuatro meses

Una revisión sistemática (48) y su actualización en el 2017 (45) mostraron que la efectividad y el perfil de seguridad de la rifampicina e isoniácida administrada diariamente durante tres o cuatro meses eran similares a los de la isoniácida durante seis meses. Por consiguiente, el grupo que antes estaba a cargo de la elaboración de directrices concluyó que la rifampicina administrada diariamente en combinación con isoniácida podría ser una opción a la isoniácida en entornos con incidencia baja de tuberculosis (9, 10). Hicimos una nueva revisión para comparar la efectividad en los niños de la rifampicina e isoniácida administrada diariamente durante tres meses y la isoniácida administrada durante seis o nueve meses. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**. Encontramos un ensayo controlado aleatorizado y dos estudios de observación (49–51). Los autores del ensayo controlado aleatorizado (50) no notificaron ninguna enfermedad clínica en ninguno de los dos grupos y usaron los resultados nuevos de radiografías que indicaban tuberculosis activa como indicador sustitutivo de la enfermedad clínica. En el grupo que recibió rifampicina e isoniácida diariamente se observaron menos cambios radiográficos que en el grupo que recibió isoniácida durante nueve meses (RR 0,49, IC de 95%: 0,32–0,76). Los autores también notificaron un riesgo menor de eventos adversos (RR 0,33, IC de 95%: 0,20–0,56) y una tasa mayor de cumplimiento (RR 1,07, IC de 95%: 1,01–1,14) en los niños que recibieron rifampicina diariamente en combinación con isoniácida. En los dos estudios de observación se notificaron resultados similares (49, 51).

5.3 Monoterapia con rifampicina administrada diariamente durante tres o cuatro meses

En una revisión sistemática anterior realizada para las directrices del 2015 para la ILTB (48), las cuales fueron actualizadas en el 2017 (45), se observó que la rifampicina administrada diariamente durante tres o cuatro meses tenía una efectividad similar a la isoniacida administrada durante seis meses (razón de posibilidades, 0,78; IC de 95%: 0,41-1,46). La revisión también mostró que las personas que recibían rifampicina diariamente durante tres o cuatro meses tenían un riesgo menor de hepatotoxicidad que las que recibían monoterapia con isoniacida (razón de posibilidades, 0,03; IC de 95%: 0,00-0,48).

5.4 Rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses

Se hizo una nueva revisión sistemática para comparar la efectividad de un esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses con la efectividad de la monoterapia con isoniacida. La revisión abarcó cuatro ensayos controlados aleatorizados (52-55), que se analizaron en relación con tres subgrupos: adultos con infección por el VIH, adultos sin infección por el VIH, y niños y adolescentes que no podían estratificarse según su situación con respecto a la infección por el VIH porque no se habían hecho los estudios pertinentes. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

Dos de los ensayos controlados aleatorizados abarcaron adultos con infección por el VIH de Sudáfrica, Perú y varios países con incidencia baja de tuberculosis. No se observó una diferencia significativa en la incidencia de tuberculosis activa en los participantes que recibieron un esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses y los que recibieron monoterapia con isoniacida durante seis o nueve meses (RR 0,73, IC de 95%: 0,23-2,30). Además, el riesgo de hepatotoxicidad fue mucho menor con el esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses, tanto para los adultos con infección por el VIH (RR 0,26, IC de 95%: 0,12-0,55) como para los adultos sin VIH (RR 0,16, IC de 95%: 0,10-0,27). El esquema semanal también estaba asociado a una tasa de finalización mayor en todos los subgrupos (adultos con VIH: RR 1,25, IC de 95%: 1,01-1,55; adultos sin VIH: RR 1,19, IC de 95%: 1,16-1,22, niños y adolescentes: RR 1,09, IC de 95%: 1,03-1,15). Un ensayo controlado aleatorizado incluía una comparación entre un esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses y monoterapia continua con isoniacida en adultos con infección por el VIH (52). No se encontró una diferencia significativa en la incidencia de tuberculosis en un análisis sobre la intención de administrar tratamiento; sin embargo, un análisis realizado de acuerdo con el protocolo mostró una tasa menor de infección tuberculosa o muerte en los participantes que recibieron isoniacida de forma continua. En todos los estudios, el esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses fue administrado bajo observación directa.

En un estudio en 112 embarazadas sobre el esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses, las tasas de aborto espontáneo y defectos congénitos fueron similares a los de la población general de Estados Unidos (56).

Justificación de las recomendaciones

Al seleccionar las opciones para el tratamiento, es necesario que los programas y los médicos clínicos tengan en cuenta las características de los usuarios que recibirán tratamiento para asegurar no solo que lo inicien, sino también que lo terminen. El Grupo de Elaboración de las Directrices estuvo de acuerdo en que los beneficios de todas las opciones terapéuticas son mayores que los posibles perjuicios. También señaló que todas las opciones terapéuticas pueden ser autoadministradas. En un ensayo controlado aleatorizado se observó que el tratamiento con rifapentina autoadministrada semanalmente en combinación con isoniacida durante tres meses no es inferior al tratamiento bajo observación directa (57). Sin embargo, hay poca evidencia adicional sobre la autoadministración de este esquema. El Grupo señaló que el requisito de la observación directa podría ser un obstáculo importante para la implementación y agregó que las personas que reciben tratamiento, los médicos clínicos que lo proporcionan y los directores de programas prefieren tratamientos más cortos.

Sobre la base de la práctica existente, y ante la falta de una comparación directa, el Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que la isoniacida administrada durante nueve meses es una opción equivalente a la

Cuadro 2. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la ILTB

Esquema farmacológico	Dosis por kg de peso corporal	Dosis máxima
Isoniacida sola diariamente durante seis o nueve meses	Adultos: 5 mg Niños: 10 mg (amplitud: 7-15 mg)	300 mg
Rifampicina sola diariamente durante tres o cuatro meses	Adultos: 10 mg Niños: 15 mg (amplitud: 10-20 mg)	600 mg
Isoniacida diariamente en combinación con rifampicina durante tres o cuatro meses	Isoniacida: Adultos: 5 mg Niños: 10 mg (amplitud: 7-15 mg) Rifampicina: Adultos: 10 mg Niños: 15 mg (amplitud: 10-20 mg)	Isoniacida: 300 mg Rifampicina: 600 mg
Rifapentina semanalmente en combinación con isoniácida durante tres meses (12 dosis)	Mayores de 12 años: 15 mg de isoniácida De 2 a 11 años: 25 mg de isoniácida Rifapentina: 10,0-14,0 kg = 300 mg 14,1-25,0 kg = 450 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 32,1-50,0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Isoniacida: 900 mg Rifapentina: 900 mg

isoniacida durante seis meses en países con incidencia baja de tuberculosis y una buena infraestructura de salud. Observó, sin embargo, que el tratamiento con isoniácida durante seis meses es preferible al tratamiento de nueve meses desde el punto de vista de la factibilidad, los recursos necesarios y la aceptabilidad para los pacientes.

La recomendación de que las personas con infección por el VIH reciban monoterapia con isoniácida diariamente durante 36 meses como mínimo es condicional, ya que el tratamiento preventivo con isoniácida continua depende de las características epidemiológicas y la transmisión de la tuberculosis, la infraestructura de salud y las prioridades programáticas.

El Grupo de Elaboración de las Directrices estuvo de acuerdo por unanimidad en que los beneficios de la rifampicina administrada diariamente en combinación con isoniácida durante tres meses para menores de 1 año y menores de 15 años son mayores que los perjuicios, dado su perfil de seguridad, una mayor tasa de finalización del tratamiento en comparación con la monoterapia con isoniácida y la disponibilidad de combinaciones de rifampicina e isoniácida en dosis fijas adaptadas a los niños. Por consiguiente, el Grupo hizo una recomendación fuerte a pesar de la mala calidad de la evidencia.

Consideraciones para la aplicación

Resistencia a los medicamentos anti-TB y vigilancia

No hay indicios de una asociación significativa entre la resistencia bacteriana a los fármacos antituberculosos y el uso de isoniácida o rifamicinas para el tratamiento de la ILTB (58, 59). No obstante, antes de iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis hay que descartar la tuberculosis activa (sección 3) y es necesario hacer un seguimiento con regularidad para asegurar la detección temprana de las personas que contraen tuberculosis activa mientras reciben tratamiento preventivo. Hay que establecer sistemas nacionales de vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en los países que realizan el manejo programático de la ILTB.

Interacciones con medicamentos antirretrovirales

Debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas, los tratamientos con rifampicina y rifapentina deben recetarse con cuidado a las personas con infección por el VIH que están recibiendo TAR. Además, no deben administrarse a las personas que reciben inhibidores de la proteasa o nevirapina. El Grupo de Elaboración de las

Cuadro 2. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la ILTB

Esquema farmacológico	Dosis por kg de peso corporal	Dosis máxima
Isoniacida sola diariamente durante seis o nueve meses	Adultos: 5 mg Niños: 10 mg (amplitud: 7-15 mg)	300 mg
Rifampicina sola diariamente durante tres o cuatro meses	Adultos: 10 mg Niños: 15 mg (amplitud: 10-20 mg)	600 mg
Isoniacida diariamente en combinación con rifampicina durante tres o cuatro meses	Isoniacida: Adultos: 5 mg Niños: 10 mg (amplitud: 7-15 mg) Rifampicina: Adultos: 10 mg Niños: 15 mg (amplitud: 10-20 mg)	Isoniacida: 300 mg Rifampicina: 600 mg
Rifapentina semanalmente en combinación con isoniácida durante tres meses (12 dosis)	Mayores de 12 años: 15 mg de isoniácida De 2 a 11 años: 25 mg de isoniácida Rifapentina: 10,0-14,0 kg = 300 mg 14,1-25,0 kg = 450 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 32,1-50,0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Isoniacida: 900 mg Rifapentina: 900 mg

isoniacida durante seis meses en países con incidencia baja de tuberculosis y una buena infraestructura de salud. Observó, sin embargo, que el tratamiento con isoniácida durante seis meses es preferible al tratamiento de nueve meses desde el punto de vista de la factibilidad, los recursos necesarios y la aceptabilidad para los pacientes.

La recomendación de que las personas con infección por el VIH reciban monoterapia con isoniácida diariamente durante 36 meses como mínimo es condicional, ya que el tratamiento preventivo con isoniácida continua depende de las características epidemiológicas y la transmisión de la tuberculosis, la infraestructura de salud y las prioridades programáticas.

El Grupo de Elaboración de las Directrices estuvo de acuerdo por unanimidad en que los beneficios de la rifampicina administrada diariamente en combinación con isoniácida durante tres meses para menores de 1 año y menores de 15 años son mayores que los perjuicios, dado su perfil de seguridad, una mayor tasa de finalización del tratamiento en comparación con la monoterapia con isoniácida y la disponibilidad de combinaciones de rifampicina e isoniácida en dosis fijas adaptadas a los niños. Por consiguiente, el Grupo hizo una recomendación fuerte a pesar de la mala calidad de la evidencia.

Consideraciones para la aplicación

Resistencia a los medicamentos anti-TB y vigilancia

No hay indicios de una asociación significativa entre la resistencia bacteriana a los fármacos antituberculosos y el uso de isoniácida o rifamicinas para el tratamiento de la ILTB (58, 59). No obstante, antes de iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis hay que descartar la tuberculosis activa (sección 3) y es necesario hacer un seguimiento con regularidad para asegurar la detección temprana de las personas que contraen tuberculosis activa mientras reciben tratamiento preventivo. Hay que establecer sistemas nacionales de vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en los países que realizan el manejo programático de la ILTB.

Interacciones con medicamentos antirretrovirales

Debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas, los tratamientos con rifampicina y rifapentina deben recetarse con cuidado a las personas con infección por el VIH que están recibiendo TAR. Además, no deben administrarse a las personas que reciben inhibidores de la proteasa o nevirapina. El Grupo de Elaboración de las

Directrices observó que el esquema de rifapentina semanal en combinación con isoniácida durante tres meses puede ser administrado a pacientes que reciben tratamientos antirretrovirales basados en efavirenz sin ajustar la dosis, según un estudio de farmacocinética (60). La administración de rifapentina con raltegravir resultó ser segura y bien tolerada (61). No deben administrarse tratamientos con rifapentina junto con dolutegravir hasta que se cuente con más información. El Grupo subrayó la urgente necesidad de estudios de farmacocinética del esquema de rifampicina semanal en combinación con isoniácida durante tres meses concomitantemente con otros medicamentos, en particular antirretrovirales.

Monitoreo de eventos adversos

Como las personas que reciben tratamiento para la ILTB no tienen una enfermedad activa, hay que reducir al mínimo el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento. Se han observado reacciones adversas a la isoniácida (elevación asintomática de las concentraciones de enzimas hepáticas en el suero, neuropatía y hepatotoxicidad periférica), la rifampicina y la rifapentina (reacciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, intolerancia del aparato digestivo y hepatotoxicidad). Aunque la mayoría de estas reacciones son menores y ocurren rara vez, se debe prestar atención específicamente a la prevención de la hepatotoxicidad inducida por medicamentos.

Las personas que reciben tratamiento para la ILTB deben ser monitoreadas sistemáticamente en consultas mensuales con prestadores de atención, que deben explicar el proceso de la enfermedad y la justificación del tratamiento y destacar la importancia de completarlo. Se debe aconsejar a los pacientes que reciben tratamiento que se comuniquen con su prestador de atención en cualquier momento si notan que tienen síntomas tales como anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga o debilidad persistente, orina de color oscuro, heces pálidas o ictericia. Si el paciente no puede consultar a un prestador de atención tras la aparición de tales síntomas, debe suspender el tratamiento de inmediato.

No hay suficiente evidencia para apoyar que se realice una prueba de la función hepática inicial (62). Sin embargo, se la recomienda enfáticamente, donde sea factible, para las personas con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de hepatopatía, consumo regular de alcohol, hepatopatía crónica, infección por el VIH, personas mayores de 35 años, embarazo o puerperio (los tres meses siguientes al parto). Para las personas con resultados anormales de la prueba inicial, se requiere un criterio clínico sólido para asegurar que el beneficio del tratamiento preventivo de la tuberculosis sea mayor que los riesgos, y la prueba debe repetirse sistemáticamente en las consultas posteriores. A los pacientes que presentan síntomas mientras están recibiendo tratamiento hay que hacerles las pruebas de laboratorio correspondientes (por ejemplo, pruebas de la función hepática para las personas con síntomas de hepatotoxicidad).

Las personas con riesgo de neuropatía periférica, como aquellas con desnutrición, dependencia crónica del alcohol, infección por el VIH, insuficiencia renal o diabetes, o que estén embarazadas o amamantando, deben recibir suplementos de vitamina B6 junto con los tratamientos con isoniácidas.

Cumplimiento y finalización del tratamiento preventivo

El cumplimiento del ciclo completo de tratamiento y su finalización son determinantes importantes del beneficio clínico para las personas y el éxito de los programas. En una revisión sistemática realizada para las directrices de la ILTB que la OMS publicó en el 2015 (9, 10) se observaron resultados heterogéneos de las intervenciones para mejorar el cumplimiento y la finalización del tratamiento, y se consideró que la evidencia no era concluyente. El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que las intervenciones para asegurar el cumplimiento y la finalización del tratamiento deben adaptarse a las necesidades específicas de los grupos en riesgo y al contexto local. En las directrices de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis activa sensible a los medicamentos se proponen varias intervenciones para facilitar el cumplimiento del tratamiento (63), que podrían aplicarse al tratamiento de la ILTB. En la medida de lo posible, deben usarse combinaciones medicamentosas en dosis fijas, como cotrimoxazol más isoniácida e isoniácida en combinación con rifampicina, para reducir el número de pastillas que hay que tomar. Las preocupaciones por el cumplimiento del tratamiento no deben ser un obstáculo para la administración de tratamiento preventivo.

6. Tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR

Para algunos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), podría considerarse el tratamiento preventivo basado en la evaluación individualizada del riesgo y con una justificación clínica sólida. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva).*

Comentarios

El tratamiento preventivo debe individualizarse después de realizar una evaluación cuidadosa de la intensidad de la exposición, la certidumbre del caso fuente, información fidedigna sobre el tipo de farmacorresistencia del caso fuente y los posibles eventos adversos.

Se debe administrar tratamiento preventivo solo a los contactos del hogar de alto riesgo (por ejemplo, niños, personas que reciben tratamiento inmunodepresor y personas con VIH).

Los medicamentos deben seleccionarse según el perfil de sensibilidad a los medicamentos del caso fuente.

Se requiere confirmación de la infección por medio de pruebas para detectar la ILTB.

Por razones de ética, esta recomendación no afecta a los ensayos clínicos en curso, controlados con placebo, de contactos de TB-MDR. Los resultados de tales ensayos clínicos son cruciales para actualizar esta recomendación.

Se requiere una observación clínica estricta y un monitoreo minucioso de la aparición de tuberculosis activa por lo menos durante dos años, independientemente de la administración de tratamiento preventivo.

Resumen de la evidencia

Se actualizó una revisión sistemática de la eficacia del tratamiento preventivo para los contactos de personas con tuberculosis multirresistente (TB-MDR) realizada para las directrices de la ILTB del 2015 (9, 10). La revisión actualizada comprendió 10 estudios (seis nuevos y cuatro de la revisión anterior) que permitieron hacer comparaciones entre los participantes que recibieron tratamiento preventivo de la TB-MDR y los que no. Debido a la heterogeneidad clínica de los estudios, no se pudo hacer un metanálisis. De los 10 estudios, uno fue excluido porque se usó solo monoterapia con isoniácida y otros cinco estudios fueron excluidos porque menos de 20 participantes finalizaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis. Por consiguiente, la calidad de la evidencia se basó en solo cuatro estudios. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

En un estudio no se notificó ningún caso de tuberculosis en el grupo que recibió la intervención ni en el grupo de control (64), mientras que en otro se notificó un caso de tuberculosis activa debida a una cepa sensible a los medicamentos que era diferente del caso fuente (65). En los otros dos estudios (66, 67) se abordó la efectividad del tratamiento preventivo. En un estudio de 119 cohortes, 104 contactos con ILTB iniciaron el tratamiento preventivo a base de fluoroquinolona. De esos contactos, 93 completaron el tratamiento (89%) y ninguno presentó tuberculosis activa, mientras que 3 de los 15 contactos (20%) que rechazaron el tratamiento contrajeron TB-MDR (razón de posibilidades: 0,02, IC de 95%: 0,000,39) (66). En el otro estudio hubo tuberculosis confirmada o probable en 2 de los 41 niños (4,9%) que recibían tratamiento preventivo adaptado y en 13 de los 64 niños (20,3%) que no recibían un tratamiento preventivo adecuado (razón de posibilidades: 0,2, IC de 95%: 0,04-0,94) (67).

Los medicamentos usados en estos estudios fueron principalmente fluoroquinolonas (por ejemplo, moxifloxacino, levofloxacino) con o sin otros agentes (por ejemplo, etambutol y etionamida). En ninguno de

los estudios se hizo una comparación del riesgo de eventos adversos, aunque en uno se informó que no podían atribuirse eventos adversos graves al tratamiento preventivo basado en fluoroquinolona (66). La mediana de la proporción de participantes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos en todos los estudios fue de 5,1% (amplitud intercuartil: 1,9–30,2%).

Justificación de las recomendaciones

En general, el Grupo de Elaboración de Directrices consideró que los posibles beneficios del tratamiento preventivo focalizado en los contactos de TB-MDR sobre la base de evaluaciones del riesgo individual son mayores que los perjuicios, pero reconoció la incertidumbre con respecto a la efectividad de la intervención debida a la falta de ensayos controlados aleatorizados. También observó que el tratamiento preventivo para contactos de TB-MDR sería aceptable, en particular para pacientes y personal de salud. El Grupo recalcó que se debe administrar tratamiento a determinadas personas después de una evaluación cuidadosa del riesgo, incluida la intensidad de la exposición, la certidumbre del caso fuente, información fidedigna sobre el tipo de farmacoresistencia del caso índice y los posibles eventos adversos. Debe administrarse solo a contactos del hogar que corren un gran riesgo (por ejemplo, niños, personas que reciben tratamiento inmunodepresor y personas con VIH). Se requiere confirmación de la infección mediante la prueba de detección de la ILTB antes de iniciar el tratamiento individualizado.

Consideraciones para la aplicación

Monitoreo minucioso y adhesión al tratamiento

Es esencial monitorear de manera minuciosa los eventos adversos y la adhesión al tratamiento. Los tipos de eventos adversos dependen de los medicamentos usados. Los eventos adversos comunes asociados con cada medicamento figuran en la lista del manual complementario a las directrices de la OMS para el tratamiento programático de la tuberculosis resistente a los medicamentos antituberculosos (68). Los efectos adversos deben monitorearse de acuerdo con el marco de la OMS para el monitoreo y el manejo de la seguridad de los medicamentos para la tuberculosis activa (69). El Grupo de Elaboración de las Directrices reiteró que se necesita una observación clínica estricta y un monitoreo minucioso de la tuberculosis activa basados en la buena práctica clínica y las directrices nacionales por lo menos durante dos años, independientemente de la administración de tratamiento preventivo. Cuando se administra tratamiento preventivo de la tuberculosis también deben tenerse en cuenta las interacciones con antirretrovirales, inmunodepresores y otros tipos de medicamentos.

Consentimiento informado

Como la recomendación se basa en evidencia de calidad muy baja, hay que proporcionar a los usuarios información detallada acerca de los beneficios y los perjuicios del tratamiento preventivo y pedir un consentimiento informado explícito. En vista de la incertidumbre acerca del equilibrio entre los beneficios y los perjuicios, se requiere el consentimiento informado, preferentemente por escrito, basado en el contexto local y la práctica en situaciones similares.

Selección del esquema farmacológico

El tratamiento preventivo de contactos de personas con TB-MDR debe basarse en información fidedigna sobre el perfil de farmacoresistencia del caso fuente. Se considera que las fluoroquinolonas de última generación (por ejemplo, la levofloxacina y la moxifloxacina) son componentes importantes de un tratamiento preventivo a menos que la cepa del caso fuente sea resistente a estos medicamentos. Aunque ha habido preocupación por el uso de fluoroquinolonas en los niños porque se observó retraso del desarrollo de los cartílagos en animales (70), no se ha demostrado que haya efectos similares en los seres humanos (68, 71, 72). Hay poca evidencia con respecto a la duración del tratamiento, que debe basarse en el criterio clínico. Los regímenes usados en los estudios realizados hasta ahora duraron 6, 9 y 12 meses.



Recursos y factibilidad

Para un enfoque programático, se debe contar con todos los recursos necesarios, incluso para la comprobación con garantía de calidad de la sensibilidad a los medicamentos, los medicamentos necesarios y un sistema de monitoreo minucioso de los perjuicios y los eventos adversos. Se debe evaluar cuidadosamente la factibilidad de administrar tratamiento preventivo según la disponibilidad de recursos, así como los antecedentes y el estado del tratamiento preventivo de la tuberculosis sensible a los medicamentos.



7. Cuestiones relativas a la implementación

7.1 Consideraciones éticas

La prueba y el tratamiento de la ILTB plantean diversas cuestiones de ética (73, 74). Primero, la ILTB es, por definición, asintomática. Eso cambia las obligaciones de ética que impondría la tuberculosis activa. Por ejemplo, debido a la ausencia de un riesgo inmediato de transmisión, sería contrario a la ética restringir la migración de una persona porque tiene ILTB. En segundo lugar, es difícil determinar con exactitud el riesgo individual de tuberculosis activa, lo cual plantea un reto en cuanto a la comunicación. El consentimiento informado requiere una comunicación eficaz y adecuada de la incertidumbre de la prueba de detección de la ILTB, el riesgo de contraer tuberculosis activa, los posibles efectos colaterales del tratamiento y los beneficios en cuanto a protección. El riesgo y la incertidumbre deben comunicarse de formas apropiadas desde el punto de vista cultural y lingüístico y se debe obtener retroalimentación después de los programas de tamizaje. En tercer lugar, la ILTB afecta desproporcionadamente a personas y grupos que ya son vulnerables desde el punto de vista social y médico. Por consiguiente, hay que tratar de asegurar la equidad y respetar los derechos humanos para que la vulnerabilidad de los grupos destinatarios no les impida el acceso a los exámenes de detección y al tratamiento. En toda intervención para grupos vulnerables se debe reducir al mínimo el riesgo de estigmatización. Las políticas deben evaluarse desde una perspectiva ética después de su ejecución a fin de considerar los posibles efectos inesperados y asegurar que la evidencia en la que se basen esté actualizada y sea pertinente (75).

7.2 Gestión de programas, seguimiento y evaluación

Los programas nacionales deben preparar un plan nacional para el manejo programático de la ILTB, en el cual se asigne prioridad a los grupos en alto riesgo sobre la base de las condiciones epidemiológicas locales y las características del sistema de salud. Deben crear una política y un ambiente programático propicios, con políticas y procedimientos normalizados de trabajo a nivel nacional y local para facilitar la aplicación de las recomendaciones contenidas en estas directrices. Eso debe incluir la promoción de la cobertura universal de salud y el financiamiento público del manejo de la ILTB. Además, deben asignarse recursos exclusivamente para la formación de recursos humanos y la prestación de servicios en la comunidad. Los programas nacionales contra la tuberculosis deben asegurar la participación válida de los grupos de población afectados, sus comunidades, el sector privado, otros programas de salud pertinentes y ministerios sectoriales en la planificación y la ejecución de las intervenciones. Se insta al programa nacional contra la tuberculosis a que asegure el acceso a la atención integral a personas con factores coexistentes de riesgo de tuberculosis, como la diabetes, la desnutrición y el tabaquismo.

El tratamiento preventivo de la tuberculosis para las personas con infección por el VIH debe ser un componente central de la atención preventiva de la infección por el VIH y debe involucrar a los programas nacionales de VIH y los prestadores de servicios relacionados con el VIH. El tratamiento preventivo no debe considerarse como una intervención aislada, sino que debe formar parte de un paquete integral de atención.

La cobertura de la investigación de contactos y el tratamiento de la ILTB en los niños que son contactos y las personas con infección por el VIH se encuentran entre los 10 indicadores básicos principales para el seguimiento de la ejecución de la Estrategia Fin de la TB. El manejo programático de la ILTB debe incluir sistemas de seguimiento y evaluación que concuerden con los sistemas nacionales de monitoreo y vigilancia del paciente (76). Hay que adoptar mecanismos apropiados de registro y notificación y medir indicadores estandarizados (**cuadro 3**) para fundamentar con regularidad las decisiones relativas a la ejecución de programas. En algunos



casos podrían requerirse cambios en la legislación nacional (por ejemplo, disponer la notificación obligatoria de la ILTB) y en el marco normativo, que deben abordarse según el contexto local y nacional. Es importante fomentar la participación del sector privado y asegurar el registro y la notificación adecuados tanto en el sector público como en el sector privado. El monitoreo electrónico de casos facilitará el registro y la notificación para el manejo de la ILTB.



Cuadro 3. Indicadores de seguimiento y evaluación para el manejo programático de la ILTB (recomendación de la OMS)

INDICADOR	NÚMERADOR	DENOMINADOR	FINALIDAD	
INDICADORES BÁSICOS MUNDIALES Y NACIONALES				
1	Proporción de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y se han sometido a investigaciones para la tuberculosis	Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis y se sometieron a investigaciones para la tuberculosis (según las directrices nacionales) durante el período de notificación	Total de menores de 5 años que eran contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para asegurar la investigación eficaz de contactos, componente clave del diagnóstico, y la prevención de la tuberculosis en los menores de 5 años
2	Proporción de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis que han comenzado el tratamiento	Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para iniciar el tratamiento en menores de 5 años que son contactos del hogar y reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis
3	Proporción de personas con infección por el VIH recién inscritas para la atención de la infección por el VIH que reúnen los requisitos y que han iniciado el tratamiento preventivo de la tuberculosis	Total de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Total de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que se habían inscrito para la atención de la infección por el VIH durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para iniciar el tratamiento de todas las personas que reciben atención para la infección por el VIH que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis
INDICADORES BÁSICOS NACIONALES				
4	Proporción de personas de grupos en riesgo (según la definición de las directrices nacionales) que reúnen los requisitos y que se han realizado la prueba de detección de la ILTB	Total de personas de los grupos en riesgo que se sometieron a pruebas para detectar la ILTB durante el período de notificación	Total de personas de los grupos en riesgo que reúnen los requisitos para la prueba durante el período de notificación	Mide la cobertura de la prueba de los grupos en riesgo que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis
5	Proporción de personas de los grupos en riesgo (según las directrices nacionales) con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis y que han comenzado el tratamiento	Total de personas de los grupos en riesgo que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Total de personas de los grupos en riesgo con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para iniciar el tratamiento de las personas de grupos en riesgo que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis
6	Proporción de personas de grupos en riesgo (según las directrices nacionales) con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que iniciaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis y terminaron el ciclo	Número de personas de los grupos en riesgo que completaron el ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Total de personas de los grupos en riesgo con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para asegurar que las personas de los grupos en riesgo cumplan el ciclo completo de tratamiento
7	Proporción de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que completaron un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis	Número de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que completaron un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Total de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para asegurar que las personas con infección por el VIH cumplan el ciclo completo de tratamiento



8	Proporción de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y que han completado un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis	Número de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y que completaron un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación	Mide la capacidad del programa para asegurar que los menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis cumplan el ciclo completo de tratamiento
INDICADOR OPTATIVO				
9	Tasa de incidencia de la tuberculosis en grupos en riesgo (tal como se definen en las directrices nacionales)	Total de casos de tuberculosis recién notificados en grupos en riesgo durante el período de notificación	Total de personas de grupos en riesgo	Mide el impacto del programa en la incidencia de tuberculosis en los grupos en riesgo

De la referencia (12)



8. Prioridades para la investigación

Al revisar la evidencia para las recomendaciones se observó que existen brechas en la investigación que deben cerrarse con urgencia, además de las que se encontraron durante la preparación de las directrices del 2015.

8.1 Riesgo de progresión a tuberculosis activa en los grupos de población en riesgo

La evidencia sobre los riesgos de progresión de la ILTB a la enfermedad activa en varios grupos de población en riesgo será crucial para determinar los posibles beneficios del tratamiento de la ILTB y para diseñar intervenciones de salud pública apropiadas. En particular, no hay ensayos clínicos con evidencia sólida para los siguientes grupos: pacientes con diabetes, personas en las que se observa un consumo nocivo de alcohol, fumadores de tabaco, personas con peso inferior al normal, personas expuestas a la sílice, pacientes que reciben tratamiento con esteroides, pacientes con trastornos reumatológicos, grupos indígenas y pacientes con cáncer. Podrían explorarse tanto la medición directa de la incidencia de tuberculosis activa como los métodos para medir el riesgo de tuberculosis activa (por ejemplo, la genotipificación para medir el riesgo de reactivación).

También se necesita evidencia de los perjuicios diferenciales y la aceptabilidad de la prueba y el tratamiento para la ILTB en grupos en riesgo específicos, teniendo en cuenta eventos socialmente adversos tales como la estigmatización.

8.2 Definición del mejor algoritmo para descartar la tuberculosis activa

Se necesitan estudios operativos y clínicos para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo. Hay que evaluar el desempeño y la factibilidad de los algoritmos propuestos en estas directrices. En particular, hay pocos datos sobre los niños y las embarazadas. También deben explorarse estrategias para ahorrar costos y aumentar la factibilidad (por ejemplo, uso de servicios móviles para las radiografías de tórax).

8.3 Mejora de las pruebas de diagnóstico y del desempeño de las pruebas para detectar la ILTB en los grupos de población en riesgo

Se necesitan con urgencia pruebas de diagnóstico que tengan mejor desempeño y valor predictivo en lo que se refiere a la reactivación de la tuberculosis. Además, hay que evaluar el desempeño de las pruebas para detectar la ILTB en diversos grupos de población en riesgo y determinar la mejor manera de usar las herramientas disponibles (por ejemplo, combinación o uso secuencial de la PPD y la IGRA) en cada grupo de población en riesgo.

8.4 Opciones para el tratamiento de la ILTB

Es prioritario hacer investigaciones para encontrar tratamientos más cortos y mejor tolerados que los recomendados actualmente. Es esencial realizar estudios sobre la efectividad y los eventos adversos en ciertos grupos en riesgo (por ejemplo, personas que consumen drogas, personas con trastornos debidos al consumo de alcohol y personas mayores). En particular, hay muy pocos datos (o ninguno) sobre el uso de rifapentina en menores de 2 años y embarazadas. Se necesitan estudios sobre la farmacocinética de las interacciones entre regímenes que contienen rifamicina y otros medicamentos, en particular los antirretrovirales. Además,

hay que evaluar la durabilidad de la protección conferida por el tratamiento preventivo en entornos donde la tuberculosis es endémica, incluida la efectividad de los ciclos repetidos de tratamiento preventivo.

8.5 Monitoreo de eventos adversos

Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para determinar los beneficios incrementales del monitoreo sistemático de los niveles de enzimas hepáticas en comparación con la educación y la observación clínica para prevenir eventos adversos clínicos graves, estratificando la evidencia por población en riesgo.

8.6 Riesgo de resistencia a los medicamentos antituberculosos tras el tratamiento de la ILTB

Se necesitan sistemas de vigilancia y estudios clínicos basados en programas para vigilar el riesgo de resistencia bacteriana a los medicamentos usados en el tratamiento de la ILTB. Se debe prestar especial atención a los regímenes que contienen rifamicina debido a la escasez de datos.

8.7 Cumplimiento y finalización del tratamiento

Se necesitan estudios diseñados con cuidado, incluidos ensayos controlados aleatorizados, que generen evidencia sobre la efectividad de las intervenciones dependientes del contexto para mejorar el cumplimiento y la finalización del tratamiento. Los estudios deben abarcar grupos específicos en riesgo, según los recursos disponibles y la infraestructura del sistema de salud. El uso de la "salud digital" para mejorar el cumplimiento es un área importante. Se necesitan más investigaciones acerca de la efectividad de la autoadministración de tratamiento con rifampicina semanalmente en combinación con isoniacida durante tres meses.

8.8 Costoefectividad

Aunque se han hecho varios estudios acerca de la costoefectividad del tratamiento preventivo de la tuberculosis, su gran heterogeneidad impide una evaluación integral de la costoefectividad del manejo de la ILTB estratificada por grupo de población y tipo de intervención. La medición directa de la costoefectividad en ciertos entornos y grupos de población permitiría ampliar la estrategia para la ILTB a nivel nacional o local.

8.9 Tratamiento preventivo para contactos de personas con TB-MDR

Se necesitan urgentemente ensayos controlados aleatorizados con suficiente peso para actualizar la recomendación sobre el tratamiento preventivo para contactos de personas con TB-MDR. Habría que hacer ensayos con grupos de población tanto adulta como pediátrica y con grupos en riesgo, como las personas con infección por el VIH. Hay que optimizar la composición, la dosificación y la duración del tratamiento preventivo de la TB-MDR y se debe investigar el posible papel de los medicamentos más nuevos que tienen buenas propiedades de esterilización. Es necesario evaluar en condiciones operativas la efectividad y la seguridad del tratamiento preventivo para contactos de personas con TB-MDR. Es importante obtener más evidencia del riesgo de progresión a tuberculosis activa que corren los contactos de personas con TB-MDR para comprender los beneficios del tratamiento preventivo.

8.10 Gestión de programas

Se necesitan investigaciones epidemiológicas para determinar la carga de la ILTB en diversos entornos geográficos y grupos en riesgo y como base para intervenciones adaptadas a nivel nacional y local, con enfoques comunitarios integrados. También se necesitan investigaciones de los modelos de prestación de servicios para que los pacientes sean bien manejados; con intervenciones adicionales para los fumadores de tabaco, los consumidores de drogas ilícitas y las personas con consumo nocivo de alcohol. Los modelos de implementación en el hogar podrían aumentar la efectividad y la eficiencia de las intervenciones. Es necesario crear y evaluar herramientas para facilitar el seguimiento y la evaluación del manejo programático de la ILTB.

9. Referencias

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35.
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-21.
3. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e4539.
4. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
5. 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.
6. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-801.
7. OMS. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011.
8. OMS. Guidance for National tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. 2014.
9. OMS. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. 2015.
10. 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.
11. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. 2012.
12. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis 2017.
13. Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52.
14. WHO. WHO Handbook for Guideline Development – Segunda edición. 2014.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924.
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20714.
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1.
18. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014.

- 
19. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
 20. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e9.
 21. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161-9.
 22. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum Tuberculosis Incidence and Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(2):241-9.
 23. Bothamley G. Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations. *Drug Safety*. 2001;24(7):553-65.
 24. OMS. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. 2015.
 25. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7585):136.
 26. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):21-31.
 27. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):322-7.
 28. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011;66(6):496-501.
 29. OMS. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach – Segunda edición. 2016.
 30. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391.
 31. OMS. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. 2016.
 32. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H, et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47.a Conferencia Mundial de Salud Pulmonar de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2016; Liverpool, Reino Unido.
 33. Van't Hoog AHL, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom and chestradiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIVnegative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO. 2013. www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf. 2013.
 34. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1157-62.
 35. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1646-52.

36. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):12-8.
37. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247-55.
38. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45-55.
39. Mahomed H, Hawkrigide T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.
40. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421-8.
41. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647-53.
42. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
43. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):77-87.
44. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1001012.
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):248-55.
46. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847-50.
47. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*. 2016;30(5):797-801.
48. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-28.
49. Galli L, Lancellata L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
50. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, 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(6):715-22.
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.

53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55.
56. Moro R, Scott N, Vernon A, Goldberg S, Schwartzman K, Narita M, et al. Pregnancy Safety Assessment of 3 Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid and 9 Months of Daily Isoniazid: A Post-Hoc Analysis of the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A7859. En: American Thoracic Society 2016 International Conference; 2016; San Francisco.
57. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689-97.
58. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51.
59. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71.
60. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322-7.
61. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079-85.
62. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sahné Schepisi M, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *The European Respiratory Journal*. 2015;45(4):1170-3.
63. OMS. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). 2017.
64. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1292-8.
65. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):500-3.
66. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):912-8.
67. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765-71.
68. OMS. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2014.
69. OMS. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. 2015. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(6):3929.

70. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(1):127-9; discussion 60-2.
71. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones.
72. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(1):118-22; discussion 23-6.
73. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(2):137-40.
74. OMS. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. 2017.
75. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001;91(11):177682.
76. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *European Respiratory Journal*. 2016;47(5):1327-30.

Anexo 1. Cuadros del perfil GRADE para las recomendaciones nuevas

PICO 1: ¿Cuál es la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la prevalencia acumulativa de la tuberculosis activa en los contactos del hogar no infectados por el VIH en diferentes grupos etarios en países con incidencia alta de tuberculosis?

Prevalencia y riesgo de ILTB en contactos del hogar seronegativos al VIH en países con incidencia alta de tuberculosis

Evaluación de la calidad:						Número de casos positivos para ILTB/Número de personas sometidas a pruebas		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Comparador	0-5 años	RR (IC de 95%)	Absoluto por 1000 (IC de 95%)		
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 10 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS											
14 (1-14)	Transversal	No es grande ^{1,2}	Grande ³	No es grande	No es grande ⁴	2265/8507	1298/9526	1,62 (1,25-2,11)	85,1 (34,2-151,1)	Moderada	Importante
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 10 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS											
11 (1, 3, 5, 7-14)	Transversal	No es grande ⁵	Grande ⁶	No es grande	No es grande ⁷	2616/6782	1093/9005	2,33 (1,55-3,50)	161,6 (67,2-303,3)	Moderada	Importante
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS											
16 (3, 5, 8, 10, 12, 15-25)	Transversal	Grande ⁸	Grande ⁹	No es grande	No es grande ¹⁰	3709/8772	1605/5095	1,32 (1,11-1,56)	99,7 (34,9-176,5)	Baja	Importante
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: MAYORES DE 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS											
19 (3-5, 8-10, 12-14, 16, 17, 19, 20-26)	Transversal	No es grande ¹¹	Grande ¹²	No es grande	No es grande ¹³	13218/21962	1979/6763	2,04 (1,53-2,63)	293,9 (155,1-475,7)	Moderada	Importante

¹ Posible sesgo de selección en (2), ya que solo 69% de los participantes eran contactos del hogar.

² Posible clasificación errónea: en ocho estudios (3-5, 7, 10, 11, 13, 14) no se indicó si los contactos del hogar con tuberculosis activa habían sido excluidos del análisis o no se proporcionaron datos suficientes para calcular el número de contactos del hogar con tuberculosis activa por estrato etario.

³ Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 94\%$), debida probablemente a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis. Las razones de riesgo de dos estudios (1, 5) mostraron efecto opuesto.

⁴ Tamaño pequeño de la muestra en (5) ($n < 50$).

⁵ Posible clasificación errónea: en los informes de siete estudios (3, 5, 6, 10, 11, 13, 14) no se indicó si los contactos del hogar con tuberculosis activa habían sido excluidos del análisis o no se proporcionaron datos suficientes para calcular el número de contactos del hogar con tuberculosis activa por estrato etario.

⁶ Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 97\%$), debida probablemente a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis. La razón de riesgo de un estudio (5) mostró el efecto opuesto.

- ⁷ Gran intervalo de confianza de la razón de riesgo combinado. Tamaño pequeño de la muestra en (5) ($n < 50$) y (12) ($n < 100$).
- ⁸ Posible sesgo de selección en (15), ya que solo 89% de los participantes eran contactos del hogar.
- ⁹ Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 93\%$), debida probablemente a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis. Las razones de riesgo de tres estudios mostraron efectos opuestos (5, 19, 21).
- ¹⁰ Tamaño pequeño de la muestra en (5) y (18) ($n < 50$).
- ¹¹ Posible clasificación errónea: en los informes de diez estudios (3-5, 10, 13, 14, 20, 21, 23, 26) no se indicó si los contactos del hogar con tuberculosis activa habían sido excluidos del análisis o no se proporcionaron datos suficientes para calcular el número de contactos del hogar con tuberculosis activa por estrato etario.
- ¹² Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 98\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.
- ¹³ Tamaño pequeño de la muestra en (5) y (26) ($n < 100$).

Aparición de tuberculosis activa en contactos del hogar con ILTB en países con incidencia alta de tuberculosis

Evaluación de la calidad							Número de contactos (tuberculosis activa/ILTB)		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Limitaciones	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Comparador	0-5 años	RR (IC de 95%)	Absoluto por 1000 (IC de 95%)		
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS												
4 (8, 13, 15, 16)	Cohorte	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande	Grande ²	54/1329	73/630	0,28 (0,12-0,65)	83,8 (40,3-102,3)	Baja	Fundamental
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: MAYORES DE 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS												
3 (8, 13, 16)	Cohorte	No es grande	No es grande	Grande ³	No es grande	No es grande	186/4746	73/595	0,22 (0,08-0,60)	95,5 (49,1-112,6)	Moderada	Fundamental

Como había pocos estudios en las otras categorías, en el cuadro se presentan solo datos de estudios en países con incidencia alta de tuberculosis con un seguimiento de uno o dos años.

¹ Grandes incongruencias debidas a la heterogeneidad ($I^2 = 71\%$). Un estudio reveló un mayor riesgo en el grupo de 5 a 15 años. Eso no se observó en los otros estudios.

² Pocos eventos.

³ Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 89,3\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis y los métodos utilizados para el diagnóstico de la tuberculosis activa.



Prevalencia acumulativa de la tuberculosis activa en contactos del hogar, independientemente del estado inicial de la ILTB, en países con incidencia alta de tuberculosis

Evaluación de la calidad							Número de contactos (tuberculosis activa/número de contactos)		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Limitaciones	Incongruencia	Carácter Indirecto	Imprecisión	Comparador	0-5 años	RR (IC de 95%)	Absoluto por 1000 (IC de 95%)		
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS												
6 (8, 13, 15, 16, 18, 27) ¹	Cohorte	No es grande	No es grande	Grande ²	No es grande	No es grande	131/4389	203/2903	0,39 (0,18-0,85)	42,9 (10,6-57,6)	Moderada	Importante
COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: MAYORES DE 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS												
4 (8, 13, 16, 27)	Cohorte	No es grande	No es grande	No es grande	No es grande	No es grande	417/1085	192/2764	0,68 (0,56-0,83)	22 (12,1-30,3)	Alta	Importante

Como había pocos estudios en las otras categorías, en el cuadro se presentan solamente datos de estudios realizados en países con incidencia alta de tuberculosis con un seguimiento de uno o dos años.

¹ Se excluyó un estudio atípico (28) debido a la incertidumbre acerca de los casos incluidos (casos covevientes y casos incidentes).

² Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 87,6\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.



Tuberculosis activa en contactos del hogar con ILTB y en la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (12 meses)

TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR CON ILTB EN PAÍSES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS COMPARACION CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE 12 MESES)											
Evaluación de la calidad						Número de contactos (tuberculosis activa/ contactos con ILTB)		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter Indirecto	Imprecisión	Comparador	Población general	RR (IC de 95%)	Absoluto por 1000 (IC de 95%)		
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
2 (8,15)	Cohorte	Grande	Grande ³	No es grande	Muy grande ⁴	0/35 32/230	41/10 000 13/10 000	24,32 (0,73-811,02)	63 (-0,7-2187,1)	Muy baja	Fundamental
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ²	No es grande	No es grande	Grande ⁵	12/298	13/10 000	30,98 (14,26-67,31)	39 (17,2- 86,2)	Baja	Fundamental
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ²	No es grande	No es grande	Grande ⁵	26/363	13/10 000	55,1 (28,55-106,33)	70,3 (35,8-136,9)	Baja	Fundamental
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 15 A 19 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
2 (8,15)	Cohorte	Grande ²	No es grande ⁵	No es grande	Grande ⁵	4/67 38/661	41/10 000 13/10 000	27,13 (17,47-54,07)	70,5 (21,3-220,7)	Baja	Fundamental
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 20 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ³	No es grande	No es grande	Grande ⁶	155/3879	13/10 000	30,74 (17,46-54,07)	38,7 (21,4-69)	Baja	Fundamental

¹ La ILTB no se aplica a la población general.

² Sesgo de determinación sumamente probable. Los casos de tuberculosis en la población general fueron detectados pasivamente, mientras que los casos de tuberculosis en los contactos fueron detectados activamente. Por consiguiente, se podrían sobrestimar los riesgos relativos y absolutos. La composición de la población general y la población del estudio difiere (población general de todas las edades en comparación con un grupo etario específico).

³ Gran heterogeneidad ($I^2 = 83,9\%$) de los estudios, probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.

⁴ Gran imprecisión con un gran intervalo de confianza para las estimaciones del efecto, probablemente debida al tamaño pequeño del estudio y al número de eventos incluidos en los resultados.

⁵ $P = 72,5\%$, que indica una heterogeneidad moderada, probablemente debida a diferencias en los antecedentes de la prevalencia de la tuberculosis; sin embargo, se observa una tendencia en todos los grupos etarios y estudios.

⁶ Pocos eventos y gran intervalo de confianza.

Tuberculosis activa en contactos del hogar con ILTB en comparación con la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (24 meses)

TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR CON ILTB EN PAÍSES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE HASTA 24 MESES) ¹											
Evaluación de la calidad						Número de contactos (tuberculosis activa/ contactos con)		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Comparador	Población general ²	RR (IC de 95%)	Absoluto por 1000 (IC de 95%)		
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
3 (8,15,16)	Cohorte	Grande ³	Grande ⁴	No es grande	Grande ⁵	0/35	82/10 000	22,87 (7,65-68,63)	108,6 (33-334,6)	Muy baja	Importante
						26/320	41/10 000				
						32/230	26/10 000				
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ³	No es grande	No es grande	Grande ⁵	2/298	26/10 000	15,49 (7,89-30,4)	37,7 (17,9-76,4)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ³	No es grande	No es grande	Grande ⁵	26/363	26/10 000	27,55 (16,16-46,96)	69 (39,4-119,5)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
3 (8,15,16)	Cohorte	Grande ³	Grande ⁶	No es grande	Grande ⁵	4/67	82/10 000	8,22 (2,3-29,36)	35,8 (6,5-140,8)	Muy baja	Importante
						6/475	41/10 000				
						38/661	26/10 000				
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
2 (8,16)	Cohorte	Grande ³	No es grande ⁷	No es grande	No es grande	26/571	41/10 000	13,35 (9,46-18,83)	41,4 (28,3-59,7)	Moderada	Importante
						155/3879	26/10 000				

¹ Estas comparaciones se basan en estudios con un seguimiento de 24 meses como máximo. La incidencia de la tuberculosis en la población general se multiplicó por 2 para estimar el número de casos que se producían en un periodo de 24 meses.

² La ILTB no se aplica a la población general.

³ Sesgo de determinación es sumamente probable: Los casos de tuberculosis en la población general se detectaron pasivamente; los casos de tuberculosis en los contactos se detectaron activamente. Como resultado, podrían haberse sobreestimado los riesgos relativos y absolutos. Difiere la composición de la población general y la población de estudio (población general de todas las edades frente a un grupo de edad específico). La incidencia de la tuberculosis en la población se calculó al multiplicar la tasa de notificación anual por un factor de 2.

⁴ Gran heterogeneidad de los estudios, probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis ($I^2 = 84,4\%$).

⁵ Pocos eventos y gran intervalo de confianza.

⁶ $I^2 = 88,1\%$, que indica una gran heterogeneidad, probablemente debida a diferencias en los antecedentes de la prevalencia de la tuberculosis; sin embargo, se observa una tendencia en todos los grupos etarios y estudios.

⁷ $I^2 = 16\%$.



Tuberculosis activa en contactos del hogar, independientemente del estado inicial de la ILTB, en comparación con la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (12 meses)

Evaluación de la calidad						Número de contactos (tuberculosis activa/ número de contactos)		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Comparador	Población general	RR (IC de 95%)	Riesgo absoluto por 1000 (IC de 95%)		
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
3 (8,15,18)	Cohorte	Grande ¹	No es grande ²	No es grande	Grande ³	2/31	28/10 000	25,86 (16,87-39,66)	68 (43,4-105,7)	Baja	Importante
						9/108	41/10 000				
						73/1791	13/10 000				
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ¹	No es grande	No es grande	Grande ³	35/1464	13/10 000	18,39 (9,75-34,68)	22,6 (11,4-43,8)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ¹	No es grande	No es grande	Grande ³	45/1340	13/10 000	25,83 (13,97-47,76)	32,3 (16,9-60,8)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 15 A 19 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
3 (8, 15, 18)	Cohorte	Grande ¹	No es grande ²	No es grande	Grande ³	8/102	28/10 000	24,11 (16,89-34,43)	63,2 (43,4-91,4)	Baja	Importante
						16/161	41/10 000				
						80/2804	13/10 000				
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 20 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ¹	No es grande	No es grande	No es grande	301/9380	13/10 000	24,68 (14,18-42,98)	30,8 (17,1-54,6)	Moderada	Importante

¹ Sesgo de determinación sumamente probable porque los casos de tuberculosis en la población general se detectaron pasivamente, mientras que los casos de tuberculosis en los contactos se detectaron activamente. En consecuencia, podrían sobrestimarse los riesgos relativos y absolutos. La composición de la población general y la población del estudio difiere (población general de todas las edades frente a un grupo etario específico).

² I² = 0%.

³ Pocos eventos y amplio IC.

Tuberculosis activa en contactos del hogar, independientemente del estado inicial de la ILTB, en comparación con la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (24 meses)

PREVALENCIA ACUMULATIVA DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR, INDEPENDIENTEMENTE DEL ESTADO INICIAL DE LA ILTB, EN PAÍSES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS											
COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE 24 MESES)											
Evaluación de la calidad						Número de contactos (tuberculosis activa/ número de contactos)		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Comparador	Población general	RR (IC de 95%)	Riesgo absoluto por 1000 (95 IC)		
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
5 (8, 15, 16, 18, 27)	Cohorte	Grande ²	No es grande ³	No es grande	Grande ⁴	2/31 38/335 9/108 55/508 73/1791	55/10 000 100/10 000 82/10 000 41/10 000 26/10 000	14,8 (9,82-22,3)	83,9 (53,6-129,5)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ²	No es grande	No es grande	Grande ⁴	35/1464	26/10 000	9,2 (5,55-15,23)	21,3 (11,8-37)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
1 (8)	Cohorte	Grande ²	No es grande	No es grande	Grande ⁴	45/1340	26/10 000	12,92 (8,0-20,86)	31 (18,2-51,6)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 15 A 19 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
5 (8, 15, 16, 18, 27)	Cohorte	Grande ²	Grande ⁵	No es grande	No es grande	8/102 5/439 16/161 10/691 80/2804	55/10 000 100/10 000 82/10 000 41/10 000 26/10 000	6,29 (2,88-13,72)	32,2 (11,4-77,4)	Baja	Importante
COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 20 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL											
3 (8, 16, 27)	Cohorte	Grande ²	No es grande ⁶	No es grande	No es grande	34/432 49/719 301/9380	100/10000 41/10000 26/10000	11,67 (7,55-18,02)	59,4 (36,5-94,7)	Moderada	Importante

¹ Estas comparaciones se hicieron en estudios con un seguimiento de 24 meses como máximo. La incidencia de la tuberculosis en la población general se multiplicó por 2 para estimar el número de casos que se produjeron en un período de 24 meses.



INFECCIÓN LATENTE POR TUBERCULOSIS: DIRECTRICES ACTUALIZADAS Y UNIFICADAS PARA EL MANEJO PROGRAMÁTICO

- 2 Sesgo de determinación sumamente probable porque los casos de tuberculosis en la población general se detectaron pasivamente, mientras los casos de tuberculosis en los contactos se detectaron activamente. En consecuencia, podrían sobrestimarse los riesgos relativos y absolutos. La composición de la población general y la población del estudio difiere (población general de todas las edades frente a un grupo etario específico). La incidencia de la tuberculosis en la población general se multiplicó por 2.
- 3 Heterogeneidad moderada de los estudios ($I^2 = 67,1\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.
- 4 Pocos eventos y amplio IC.
- 5 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 87,5\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.
- 6 Heterogeneidad moderada de los estudios ($I^2 = 72,5\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.

PICO 2: ¿Cuál es la exactitud de la detección de síntomas recomendada por la OMS para descartar la tuberculosis activa en las personas con VIH que están recibiendo tratamiento antirretroviral?

Detección de cuatro síntomas más resultados de la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en las personas con infección por el VIH

Población: Adultos y adolescentes con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral

Sensibilidad	0,85 (IC de 95%: 0,70-0,93)		Prevalencia			1%	5%	10%			
Especificidad	0,30 (IC de 95%: 0,26-0,33)										
Resultado	Número de estudios y pacientes	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia					Efecto por 1.000 pacientes sometidos a prueba			Calidad de la evidencia de la exactitud de la prueba
			Riesgo de sesgo	Carácter indirecto	Incongruencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad de 1% antes de la prueba	Probabilidad de 5% antes de la prueba	Probabilidad de 10% antes de la prueba	
Positivos verdaderos (pacientes con tuberculosis activa)	2 estudios, 646 pacientes	Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte)	No es grande	No es grande	No es grande	Grande ¹	Ninguno ²	8 (7-9)	42 (35-46)	85 (70-93)	⊕⊕⊕○ Moderada
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes sin tuberculosis activa)								2 (1-3)	8 (4-15)	15 (7-30)	
Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa)	2 estudios, 646 pacientes	Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte)	No es grande	No es grande	No es grande	No es grande	Ninguno ²	295 (260-327)	283 (250-314)	268 (237-297)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa)								695 (663-730)	667 (636-700)	632 (603-663)	

De las referencias 29 y 30:

¹ Estimación imprecisa de la sensibilidad; se descontó un punto.

² No se excluyó la posibilidad de que hubiera un sesgo de publicación, pero no se consideró suficientemente preocupante como para rebajar el puntaje.

PICO 3: ¿Qué exactitud tienen la detección de síntomas y la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar no infectados por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis?

Resultados de la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis sin infección por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis

Prueba índice: cualquier anomalía en la radiografía de tórax | Prueba de referencia: cultivo de esputo o baciloscopia

Lugar de la prueba: triaje

Trayecto de la prueba al tratamiento: resultado positivo de la radiografía de tórax → prueba confirmatoria (cultivo micobacteriano o GeneXpert®) → quimioterapia para la tuberculosis (de 6 a 9 meses con antibióticos)

Resultado	Número de estudios y pacientes	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia					Efecto por 100.000 Sensibilidad: 0,94 (IC de 95%: 0,86-0,98) Especificidad: 0,87 (IC de 95%: 0,80-0,92)	Calidad de la evidencia
			Riesgo de sesgo	Carácter indirecto	Incongruencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Positivos verdaderos (pacientes con tuberculosis activa)	7 estudios, 251 410 pacientes	Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte)	Grande ¹	No es grande ²	No es grande ³	No es grande ⁴	Ninguno ⁵	Prevalencia (2%): 1882 (1716-1954) Prevalencia (5%): 4705 (4290-4885)	⊕⊕⊕○ Moderada
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes sin tuberculosis activa)								Prevalencia (2%): 118 (46-284) Prevalencia (5%): 295 (115-710)	
Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa)	7 estudios, 251 410 pacientes	Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte)	Grande ¹	No es grande ²	No es grande ³	No es grande ⁴	Ninguno ⁵	Prevalencia (2%): 85 064 (78106-89 866) Prevalencia (5%): 82 460 (75715-87 115)	⊕⊕⊕○ Moderada
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa)								Prevalencia (2%): 12 936 (8134-19894) Prevalencia (5%): 12 540 (7 885-19285)	

De las referencias 31 a 37:

¹ Limitaciones del diseño del estudio (véase QUADAS-2): alto riesgo de sesgo de selección en un estudio (37). En todos los estudios, menos de la mitad de los participantes recibieron la norma de referencia; la exactitud se calculó dando por supuesto que los participantes que no recibieron la norma de referencia tuvieron un resultado negativo en el cultivo o la baciloscopia (no tenían tuberculosis activa).

² Carácter indirecto (véase QUADAS-2): cierta inquietud por la aplicabilidad de la norma de referencia en dos estudios. No se descontaron puntos.

³ Incongruencia: poca heterogeneidad de la sensibilidad o la especificidad (basada en una inspección visual de los IC).

⁴ Imprecisión: estimaciones precisas de la sensibilidad y la especificidad.

⁵ Sesgo de publicación: no se aplica (la evidencia del sesgo de publicación en estudios sobre la exactitud de la prueba de diagnóstico es muy limitada).

Cualquier síntoma para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis sin infección por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis

Prueba índice: cualquier síntoma | Prueba de referencia: cultivo de esputo o baciloscopia

Lugar de la prueba: triaje

Trayecto de la prueba al tratamiento: resultado positivo para síntomas → prueba confirmatoria (cultivo micobacteriano o GeneXpert®) → quimioterapia para la tuberculosis (de 6 a 9 meses con antibióticos)

Resultado	Número de estudios y pacientes	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia					Efecto por 100.000 Sensibilidad: 0,73 (IC de 95%: 0,64-0,80) Especificidad: 0,77 (IC de 95%: 0,61-0,87)	Calidad de la evidencia
			Riesgo de sesgo	Carácter indirecto	Incongruencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Positivos verdaderos (pacientes con tuberculosis activa)	11 estudios, 357 609 pacientes	Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte)	Muy grande ¹	No es grande ²	No es grande ³	No es grande ⁴	Ninguno ⁵	Prevalencia (2%): 1460 (1282-1608) Prevalencia (5%): 3650 (3205-4020)	⊕⊕○○ Baja
Negativo falso (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes sin tuberculosis activa)								Prevalencia (2%): 540 (392-718) Prevalencia (5%): 1350 (980-1795)	
Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa)	11 estudios, 357 609 pacientes	Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte)	Muy grande ¹	No es grande ²	Grande ³	Grande ⁴	Ninguno ⁵	Prevalencia (2%): 74 970 (60 074-85 260) Prevalencia (5%): 72 675 (58 235-82 650)	⊕○○○ Muy baja
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa)								Prevalencia (2%): 23 030 (12 740-37 926) Prevalencia (5%): 22 325 (12 350-36 765)	

De las referencias 31-34, 36, 38-43.

¹ Limitaciones del diseño del estudio (véase QUADAS-2): alto riesgo de sesgo de selección en un estudio (den Boon, 2006) y riesgo de sesgo poco claro para la norma de referencia en dos estudios. En 9 de los 11 estudios, menos de la mitad de los participantes recibieron la norma de referencia; la exactitud se calculó dando por supuesto que los participantes que no recibieron la norma de referencia tuvieron un resultado negativo en el cultivo o la baciloscopia (no tenían tuberculosis activa).

² Carácter indirecto (véase QUADAS-2): ningún motivo importante de preocupación con respecto a la aplicabilidad.

³ Incongruencia: heterogeneidad moderada de la sensibilidad y gran heterogeneidad de la especificidad (basada en la inspección visual de los IC); se descontaron puntos por la especificidad.

⁴ Imprecisión: estimaciones precisas para la sensibilidad y estimación imprecisa para la especificidad.

⁵ Sesgo de publicación: no se aplica (la evidencia para evaluar el sesgo de publicación en estudios sobre la exactitud de la prueba diagnóstica es muy limitada).



PICO 4: ¿Se podría usar la prueba de liberación de interferón gamma como opción en vez de la prueba cutánea de tuberculina para determinar quiénes corren el mayor riesgo de progresión de la ILTB a la tuberculosis activa en entornos con incidencia alta de tuberculosis?

PPD o IGRA para identificar a las personas que corren el mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa

Evaluaciones comparativas directas de la PPD y la IGRA (N = 5)

Pregunta de la revisión: En las personas con alto riesgo de ILTB que no reciben tratamiento preventivo de la tuberculosis, ¿con qué prueba (PPD o IGRA), cuando da resultado positivo, se puede determinar mejor quiénes tienen un mayor riesgo de progresión?

Resultado: Utilidad de la PPD en comparación con la IGRA comercial para predecir la progresión a tuberculosis activa.

Pacientes o población: Estudios longitudinales de adultos y niños sin tuberculosis activa al inicio del estudio que no recibían tratamiento preventivo.

Entorno: Cohortes de la comunidad, personas que asistían a consultorios externos (por ejemplo, personas seropositivas al VIH), participantes en ensayos aleatorizados controlados y contactos del hogar en países con incidencia alta.

Prueba índice: PPD (RT23 purificados de proteína del derivado o purificados de proteína del derivado S) o pruebas comerciales de sangre de liberación de interferón gamma (Quantiferon®-TB Gold In-Tube y T-SPOT®.TB)

Importancia: Siguen surgiendo estudios longitudinales del valor predictivo del resultado positivo de la IGRA en países con incidencia alta de tuberculosis ($\geq 100/100\ 000$). Es importante determinar si la IGRA puede usarse como sustituto de la PPD, cuyo uso se ha extendido.

Norma de referencia: Todos los diagnósticos de tuberculosis activa incidente (confirmados microbiológicamente o no).

Estudios: Cualquier diseño de estudio longitudinal (por ejemplo, cohorte prospectiva o retrospectiva) en países con incidencia alta de tuberculosis, independientemente del estado inmunológico (por ejemplo, infectado por el VIH o no) o de los antecedentes de vacunación con BCG. El seguimiento promedio debe ser de un año como mínimo, pero puede ser activo o pasivo.

Número de estudios y pacientes	Diseño	Calidad				Efecto		Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Relativo (combinado)	Efecto absoluto	(GRADE)	
A. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA: PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAS SIN TRATAR									
5 (N = 7675 para la PPD, N = 7641 para la IGRA) (44-48)	Seguimiento prospectivo de cohortes	Grande (A1) (-1)	Grande PPD: I2 = 64,4% IGRA: I2 = 49,6% (A2) (-1)	No es grande (A3)	PPD: gran imprecisión IGRA: sin una gran imprecisión (A4) (-1)	PPD RR = 1,49 (IC: 0,79-2,80) I2 = 64,4% IGRA RR = 2,03 (IC: 1,18-3,50) I2 = 49,6%	PPD: 10 más por 1000 (de 4 menos a 37 más) IGRA: 15 más por 1000 (de 3 más a 36 más)	Muy baja ⊕○○○	Fundamental



Número de estudios y pacientes	Diseño	Calidad				Efecto		Calidad	Importancia
		Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Relativo (combinado)	Efecto absoluto	(GRADE)	
B. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS (CON INFECCIÓN POR EL VIH Y OTROS TRASTORNOS DE INMUNODEPRESIÓN)									
2 (N = 725 para la PPD, N = 710 para la IGRA) (44, 45)	Seguimiento prospectivo de cohorte de mujeres con infección por el VIH antes y después del TAR Seguimiento prospectivo de cohorte de personas con VIH	Grande (B1) (-1)	Grande PPD: I2 = 77,4% IGRA: I2 = 78,7% (B2) (-1)	Grande (B3) (-1)	Muy grande (B4) (-2)	PPD RR = 1,64 (IC: 0,24-11,18) IGRA RR = 4,07 (IC: 0,18-92,72)	PPD: 39 más por 1000 (de 46 menos a 616 más) IGRA: 149 más por 1000 (de 40 menos a 4438 más)	Muy baja ⊕○○○	Fundamental
C. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DE CASOS DE TUBERCULOSIS									
1 (N = 1511 para la PPD, N = 1498 para la IGRA) (48)	Seguimiento prospectivo	Grande (C1) (-1)	No se evaluó; un solo estudio (C2)	Grande C3 (-1)	Grande C4 (-1)	PPD RR, un solo estudio = 1,31 (IC: 0,85-2,04) IGRA RR, un solo estudio = 1,87 (IC: 1,12-3,11)	PPD: 14 más por 1000 (de 7 menos a 45 más) IGRA: 28 más por 1000 (de 4 más a 69 más)	Muy baja ⊕○○○	Fundamental
D. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAL DE SALUD QUE ATIENDE A PACIENTES TUBERCULOSOS									
1 (N = 195 para la PPD, N = 189 para la IGRA) (47)	Seguimiento prospectivo	Grande (D1) (-1)	No se evaluó; un solo estudio (D2)	Grande D3 (-1)	Muy grande D4 (-2)	PPD RR, un solo estudio = 0,40 (IC: 0,02-9,81) IGRA RR, un solo estudio = 3,10 (IC: 0,13-75,04)	PPD: 6 menos por 1000 (de 9 menos a 82 más) IGRA (no se puede computar la diferencia)	Muy baja ⊕○○○	Fundamental
E. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN ADOLESCENTES EN UN ENTORNO DE INCIDENCIA ALTA									
1 (N = 5244 para ambas pruebas) (46)	Seguimiento prospectivo	Grande (E1) (-1)	No se evaluó; un solo estudio (E2)	Grande E3 (-1)	No es grande E4	PPD RR, un solo estudio = 2,71 (IC: 1,42-5,15) IGRA RR, un solo estudio = 2,89 (IC: 1,55-5,41)	PPD: 9 más por 1000 (de 2 más a 21 más) IGRA: 10 más por 1000 (de 3 más a 22 más)	Muy baja ⊕○○○	Fundamental

Notas del cuadro de resumen del método GRADE

Calidad general:

Se descontó un punto de todos los estudios porque ninguno fue un ensayo controlado aleatorizado. El puntaje más bajo que se puede recibir para la calidad es 1 sobre 4; no se da un puntaje negativo. Evaluación de la calidad: se basa en la medición del efecto relativo (RR o razón de tasas de incidencia) para la PPD y la IGRA. No se descontaron puntos de los estudios si las estimaciones para ambas pruebas tenían un puntaje alto para un elemento específico de la calidad del método GRADE.

Otras consideraciones relativas a la calidad de los estudios: se tuvieron en cuenta los ítems de calidad de la escala de Newcastle-Ottawa al evaluar el riesgo de sesgo. Se descuenta un punto si hay al menos una preocupación.

A1: Es posible que haya un riesgo de sesgo (sesgo de selección, sesgo de incorporación, sesgo de determinación o sesgo de publicación). Los métodos para determinar la presencia de tuberculosis incluyeron métodos microbiológicos, pero no todos los casos incidentes de tuberculosis se confirmaron definitivamente mediante cultivo. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

A2: Gran incongruencia sin explicación de la estimación del RR de la PPD. Se descontaron puntos por las grandes incongruencias en ambas estimaciones.

A3: Aunque se incluyeron pocos estudios, representaban una variedad de grupos de población, incluidos adultos y niños, personas inmunodeprimidas y contactos de personas con tuberculosis, y aportaron evidencia directa para estos grupos.

A4: Gran imprecisión de la estimación del RR de la PPD. El límite inferior del IC de 95% indica la falta de valor predictivo. Se descontaron puntos si se encontró una gran imprecisión en la estimación.

B1: Es posible que haya un riesgo de sesgo (sesgo de selección, sesgo de incorporación, sesgo de determinación o sesgo de publicación). No se pudo descartar el sesgo de incorporación para la cohorte de mujeres antes del parto y después del parto porque no había información pertinente; por otro lado, la selección suscitaba preocupación. Las normas de referencia usadas en el estudio de cohortes que recibieron tratamiento antirretroviral no incluían pruebas índice y los asesores no estaban trabajando en anonimato en lo que se refiere a los resultados iniciales de la PPD de los registros de pacientes. Los métodos para evaluar la tuberculosis incluyeron métodos microbiológicos, pero no todos los casos incidentes de tuberculosis fueron diagnosticados de forma definitiva. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

B2: Gran incongruencia sin explicación de la estimación del RR tanto de la PPD como de la IGRA.

B3: Esta estimación combinada se basa en solo dos estudios: uno de personas con VIH que recibían tratamiento antirretroviral con una mediana del número de linfocitos CD4+ de aproximadamente 250 y uno de mujeres con infección por el VIH antes del parto y después del parto. No se encontró evidencia directa para el tratamiento de pacientes que no habían recibido tratamiento, de pacientes infectados por el VIH con un número elevado de linfocitos CD4 o de otros subgrupos de personas con VIH (por ejemplo, niños).

B4: Imprecisión muy grande de las estimaciones del RR de la PPD y la IGRA. Los IC de 95% son grandes e indican tanto un desempeño predictivo considerable como la falta de utilidad predictiva. Los estudios abarcaron pocos eventos.

C1: Es posible que haya un riesgo de sesgo, que podría ser sesgo de selección, sesgo de incorporación (no pudo evaluarse debido a falta de información) o sesgo de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

C2: No se evaluó la incongruencia.

C3: Este estudio aislado abarcó los contactos de casos domésticos en un país con incidencia alta. No se encontró evidencia directa para otros subgrupos de contactos de casos.

C4: Las estimaciones del efecto de la PPD son muy imprecisas. El límite inferior del IC de 95% indica la falta de utilidad predictiva.

D1: Es posible que haya un riesgo de sesgo, que podría ser sesgo de selección, sesgo de determinación (no se usaron pruebas microbiológicas para diagnosticar la tuberculosis), sesgo de incorporación o sesgo de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

D2: No se evaluó la incongruencia.

D3: Este estudio aislado comprendía a los trabajadores de atención de salud en un consultorio de atención primaria de salud. No se encontró evidencia directa para otros subgrupos de trabajadores de atención de salud o todos los entornos de atención de salud.

D4: Imprecisión muy grande del efecto de la IGRA y la PPD. Los IC de 95% son grandes e indican tanto un desempeño predictivo considerable como la falta de utilidad predictiva.

E1: Es posible que haya un riesgo de sesgo, que podría ser sesgo de selección, sesgo de determinación (inclusión de pruebas índice en los métodos para determinar la presencia de tuberculosis incidente) y sesgo de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

E2: No se evaluó la incongruencia.

E3: Este estudio aislado abarcó adolescentes en un entorno de incidencia alta. No se encontró evidencia directa para otros subgrupos de niños o adolescentes.

E4: Sin una gran imprecisión: pocos eventos con muestra de gran tamaño.

PICO 5: ¿Se debe ofrecer rifampicina diariamente durante tres meses en combinación con isoniácida (3RH) para el tratamiento preventivo de niños y adolescentes menores de 15 años como opción en vez de monoterapia con isoniácida (INH) durante un período de seis a nueve meses en países con incidencia alta de tuberculosis?

Rifampicina e isoniácida administrada diariamente durante tres meses en niños y adolescentes menores de 15 años

Calidad general: baja

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifampicina e isoniacida diariamente durante 3 o 4 meses	Monoterapia con isoniacida durante 6 a 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (95%CI)		
TUBERCULOSIS "RADIOLOGICA" (SEGUIMIENTO DE 3 A 7 AÑOS Y DE 7 A 11 AÑOS; EVALUADA CON RADIOGRAFÍA DE TÓRAX)												
1 (49)	Ensayo aleatorizado	Grande ¹	No es grande	Grande ²	No es grande	Ninguna	26/220 (11,8%)	48/200 (24,0%)	RR 0,492 (0,318-0,762)	122 menos por 1000 (de 57 menos a 164 menos)	⊕⊕○○ Baja	Fundamental
MORTALIDAD												
0									No puede estimarse		-	Importante
EVENTOS ADVERSOS (SEGUIMIENTO DE 3 A 7 AÑOS Y DE 7 A 11 AÑOS; EVALUADOS MEDIANTE EL RECONOCIMIENTO DE SÍNTOMAS Y ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS)												
1 (49)	Ensayo aleatorizado	Muy grande ³	No es grande	Grande ⁴	No es grande	Ninguna	27/650 (4,2%)	25/200 (12,5%)	RR 0,332 (0,197-0,559)	83 menos por 1000 (de 55 menos a 100 menos)	⊕○○○ Muy baja	Fundamental
EVENTOS ADVERSOS (SEGUIMIENTO CON UNA MEDIANA DE 97 A 197 DÍAS; EVALUADOS CON PRUEBA DE TOXICIDAD HEPÁTICA Y EXAMEN CLÍNICO)												
1 (50)	Estudio de observación	Grande ⁵	No es grande	Grande ⁴	Grande ⁶	Ninguna	1/220 (0,5%)	5/264 (1,9%)	RR 0,24 (0,03-2,04)	14 menos por 1000 (de 18 menos a 20 más)	⊕○○○ Muy baja	Fundamental

52 INFECCIÓN LATENTE POR TUBERCULOSIS: DIRECTRICES ACTUALIZADAS Y UNIFICADAS PARA EL MANEJO PROGRAMÁTICO

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Ritampicina e isoniazida administrada diariamente durante 3 o 4 meses	Monoterapia con isoniazida durante 5 a 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (95% CI)		
TASA DE CONCLUSIÓN (SEGUIMIENTO DE 3 A 7 AÑOS Y DE 7 A 11 AÑOS)#												
1 (49)	Ensayo aleatorizado	Grande ⁷	No es grande	Grande ⁴	No es grande	Ninguna	220/238 (92,4%)	200/232 (86,2%) RR 1,07	RR 1,07 (1,01-1,14)	60 más por 1000 (de 9 más a 121 más)	⊕⊕○○ Baja	Fundamental
TASA DE CONCLUSIÓN (EVALUADA SOBRE LA BASE DE LA CONCLUSIÓN DE MÁS DEL 80% DEL TRATAMIENTO SIN INTERRUPCIÓN DURANTE MÁS DE DOS MESES)												
1 (51)	Estudios de observación	Grande ⁵	No es grande	No es grande	Grande ⁸	Ninguna	48/72 (66,7%)	29/105 (27,6%)	RR 2,41 (1,70-3,43)	389 más por 1000 (de 193 más a 671 más)	⊕○○○ Muy baja	Fundamental
TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS												
0									No puede estimarse		-	Importante

De las referencias 49 a 51:

- ¹ Aunque había un riesgo de sesgo de selección, las características de los dos grupos eran similares. En el análisis de los resultados del tratamiento no se incluyeron los pacientes que no lo cumplieron bien. Se rebajó un nivel.
 - ² No había enfermedad clínica. El resultado notificado fue los resultados nuevos de la radiografía indicadores de una posible enfermedad activa. No se hicieron comparaciones con 6H. Se rebajó un nivel.
 - ³ Alto riesgo de sesgo de detección debido a la falta de anonimato. El grupo de RH incluía participantes inscritos durante el segundo período, cuyas características eran diferentes y no fueron asignados aleatoriamente a los grupos de RH y 9H. Se rebajaron dos niveles.
 - ⁴ No se hizo una comparación con 6H. Se rebajó un nivel.
 - ⁵ Riesgo de sesgo debido a la falta de comparabilidad de los grupos. Se rebajó un nivel.
 - ⁶ Tasa baja de eventos y amplio IC de 95%. Se rebajó un nivel.
 - ⁷ Falta de anonimato. La prueba de cumplimiento del tratamiento fue realizada en casa por los padres. Aunque había un riesgo de sesgo de selección, las características de los dos grupos eran similares. Se rebajó un nivel.
 - ⁸ Amplio IC de 95%. Se rebajó un nivel.
- # Se notificaron las tasas de cumplimiento; se consideraba que el cumplimiento no era bueno si no se detectaba medicamento en las tiras para análisis de orina, si los pacientes no regresaban para las visitas de seguimiento o si se perdían en el seguimiento. En el análisis se consideró que el cumplimiento deficiente equivalía a no concluir el tratamiento.

PICO 6: ¿Se debe ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniácida para el tratamiento de la ILTB en países con incidencia alta de tuberculosis?

Rifapentina en combinación con isoniácida administrada semanalmente durante tres meses o monoterapia con isoniácida administrada diariamente para el tratamiento de la ILTB en adultos con infección por el VIH

Población: Adultos infectados por el VIH

Comparación: Monoterapia con isoniácida durante un período de seis a nueve meses

Calidad general: alta

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifapentina + isoniazida semanalmente durante 3 meses	Isoniazida durante 6 o 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluta (IC de 95%)		
TUBERCULOSIS ACTIVA												
2 (52, 53)	Ensayos controlados aleatorizados	No es grande	No es grande	No es grande ¹	Grande ²	Ninguna	26/534 (4,9%)	28/520 (5,4%)	RR 0,733 (0,234–2,295)	14 menos por 1000 (de 41 menos a 70 más)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Fundamental
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS												
2 (52, 53)	Ensayos controlados aleatorizados	No es grande	No es grande	No es grande ¹	Grande ²	Ninguna	23/535 (4,3%)	30/513 (5,8%)	RR 0,746 (0,438–1,270)	15 menos por 1000 (de 16 más a 33 menos)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Importante
CUALQUIER EVENTO ADVERSO (DE GRADO III O IV)												
2 (52, 53)	Ensayos controlados aleatorizados	Grande ³	No es grande	No es grande ¹	No es grande	Ninguna	39/535 (7,3%)	59/513 (11,5%)	RR 0,627 (0,426–0,921)	43 menos por 1000 (de 9 menos a 66 menos)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Fundamental
HEPATOTOXICIDAD												
2 (52, 53)	Ensayos controlados aleatorizados	No es grande ⁴	No es grande	No es grande ¹	No es grande	Ninguna	8/535 (1,5%)	30/513 (5,8%)	RR 0,256 (0,118–0,553)	44 menos por 1000 (de 26 menos a 52 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Fundamental

ANEXO 1. CUADROS DEL PERFIL GRADE PARA LAS RECOMENDACIONES NUEVAS



Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifampicina + Isoniacida semanalmente durante 3 meses	Isoniacida durante 6 o 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS												
2 (52, 53)	Ensayos controlados aleatorizados	No es grande	No es grande	No es grande ¹	Muy grande ²	Ninguna	3/534 (0,6%)	1/520 (0,2%)	RR 2,001 (0,259–15,436)	2 más por 1000 (de 1 menos a 28 más)	⊕⊕○○	Importante
TASA DE CONCLUSIÓN												
2 (52, 53)	Ensayos controlados aleatorizados	No es grande	No es grande	No es grande ¹	No es grande	Ninguna	497/534 (93,1%)	397/520 (76,3%)	RR 1,255 (1,014–1,553)	195 más por 1000 (de 11 más a 422 más)	⊕⊕⊕⊕	Fundamental

- ¹ Aunque uno de los ensayos se realizó en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso afecte el efecto relativo de la rifampicina más isoniacida comparado con la monoterapia con isoniacida. No se rebajó el puntaje.
- ² Los IC de 95% del efecto relativo y el efecto absoluto indican beneficios y perjuicios apreciables con 3HP.
- ³ Ambos ensayos se hicieron sin anonimato, lo cual puede haber introducido un sesgo en la determinación de los eventos adversos.
- ⁴ Aunque los ensayos se hicieron sin anonimato, es poco probable que eso afecte la detección de hepatotoxicidad, que se hace generalmente con una medición objetiva (es decir, análisis de sangre). No se rebajó el puntaje.
- ⁵ Tasas de eventos muy bajas. El límite superior de los IC de 95% del efecto relativo y el efecto absoluto indica un perjuicio apreciable con 3HP. Se rebajó dos niveles.

Rifapentina semanal durante tres meses en combinación con isoniácida o monoterapia diaria con isoniácida para el tratamiento de la ILTB en adultos sin infección por el VIH

Población: Adultos sin infección por el VIH

Comparación: Monoterapia con isoniácida durante 6 o 9 meses

Calidad general: moderada

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifapentina + Isoniácida durante 3 meses	Isoniácida durante 6 o 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
TUBERCULOSIS ACTIVA												
1 (54)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande ²	Ninguna	7/3986 (0,2%)	15/3745 (0,4%)	RR 0,438 (0,179–1,074)	2 menos por 1000 (de 0 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Fundamental
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS												
1 (54)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande ³	Ninguna	31/3986 (0,8%)	39/3759 (1,0%)	RR 0,740 (0,462–1,183)	3 menos por 1000 (de 2 más a 6 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
CUALQUIER EVENTO ADVERSO (DE GRADO III O IV)												
1 (54)	Ensayo controlado aleatorizado	Grande ⁴	No es grande	Grande ¹	No es grande	Ninguna	229/4040 (5,7%)	244/3759 (6,5%)	RR 0,873 (0,733–1,040)	8 menos por 1000 (de 3 más a 17 menos)	⊕⊕○○ Baja	Fundamental
HEPATOTOXICIDAD												
1 (54)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande ⁵	No es grande	Grande ¹	No es grande	Ninguna	18/4040 (0,4%)	103/3759 (2,7%)	RR 0,163 (0,099–0,268)	23 menos por 1000 (de 20 menos a 25 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Fundamental



Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifapentina + isoniazida durante 3 meses	Isoniazida durante 6 o 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS												
1 (54)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande ³	Ninguna	1/3986 (0,0%)	2/3745 (0,1%)	RR 0,470 (0,043–5,179)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
TASA DE CONCLUSIÓN												
1 (54)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande	Ninguna	3273/3985 (82,1%)	2585/3745 (69,0%)	RR 1,190 (1,159–1,221)	131 más por 1000 (de 110 más a 153 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Fundamental

¹ No se hizo ninguna comparación con isoniazida durante seis meses; 2,7% de los participantes en el estudio eran seropositivos al VIH. Aunque el ensayo se hizo en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso influya en el efecto de la rifapentina más isoniazida en comparación con la monoterapia con isoniazida. Se rebajó un nivel.

² Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. El resultado también se encuadró en el margen de no inferioridad preestablecido. No se rebajó.

³ Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. No se rebajó.

⁴ El diseño del ensayo sin anonimato puede haber introducido un sesgo de determinación. Se rebajó un nivel.

⁵ Aunque el ensayo se hizo sin anonimato, es poco probable que eso afecte la detección de la hepatotoxicidad, que se hace generalmente con una medición objetiva (es decir, análisis de sangre). No se rebajó.



Rifapentina con isoniácida semanal durante tres meses o monoterapia con isoniácida administrada diariamente para el tratamiento de la ILTB en niños y adolescentes

Población: Niños y adolescentes

Comparación: Isoniácida durante 6 o 9 meses

Calidad general: moderada

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifapentina + isoniácida durante 3 meses	Isoniácida durante 6 o 9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
TUBERCULOSIS ACTIVA												
1 (55) ¹	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande ²	Ninguna	0/471 (0,0%)	3/434 (0,7%)	RR 0,132 (0,007-2,542)	6 menos por 1000 (de 7 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Fundamental
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS												
1 (55)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ¹	No es grande ³	Ninguna	0/539 (0,0%)	2/493 (0,4%)	RR 0,183 (0,009-3,802)	3 menos por 1000 (de 4 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
CUALQUIER EVENTO ADVERSO (GRADO III O IV)												
1 (55)	Ensayo controlado aleatorizado	Grande ⁴	No es grande	Grande ¹	No es grande ³	Ninguna	7/539 (1,3%)	8/493 (1,6%)	RR 0,875 (0,320-2,396)	2 menos por 1000 (de 11 menos a 23 más)	⊕⊕○○ Baja	Fundamental
HEPATOTOXICIDAD												
1 (55)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande ⁵	No es grande	Grande ¹	No es grande	Ninguna	0/539 (0,0%)	0/493 (0,0%)	No puede estimarse	0 menos por 1000 (de 4 menos-4 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Fundamental
TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS												
0									No puede estimarse		-	Importante

63 INFECCIÓN LATENTE EN TUBERCULOSIS: DIRECTIVAS ACTUALES Y UNIDAD ASIMILAR E INMEDIOS PROBABILITARIOS

Evaluación de la calidad												
Número de estudio	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Insuficiencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifampicina más isoniazida durante 3 meses	Isoniazida durante 6-9 meses	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)	Calidad	Importancia
TASA DE CONCLUSIÓN												
1 (55)	Ensayo controlado aleatorizado	No es grande	No es grande	Grande ^a	No es grande	Ninguna	415/471 (88,1%)	351/434 (80,9%)	RR 1,089 (1,030-1,153)	72 más por 1000 (de 24 más a 124 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Fundamental

- ^a No se hizo ninguna comparación con isoniazida durante seis meses. Aunque el ensayo se hizo en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso influya en el efecto de la rifampicina más isoniazida en comparación con la monoterapia con isoniazida. Se rebajó un nivel.
- ^b Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. El resultado también se encuadró en el margen de no inferioridad preestablecido. No se rebajó.
- ^c Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. No se rebajó.
- ^d El diseño del ensayo sin anonimato puede haber introducido un sesgo de determinación.
- ^e Aunque el ensayo se hizo sin anonimato, es poco probable que eso afecte la detección de la hepatotoxicidad, que se hace generalmente con una medición objetiva (es decir, análisis de sangre). No se rebajó.

**PICO 7: ¿Se debe recomendar el tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR o resistente a la rifampicina?**

Tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR o resistente a la rifampicina

Se excluyeron cinco estudios en los cuales menos de 20 participantes finalizaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis, así como un estudio de Kristi en el cual se usó solamente monoterapia con isoniazida.

Calidad general: muy baja

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento preventivo	Ningún tratamiento	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS ACTIVA (TANTO SENSIBLE A LOS MEDICAMENTOS COMO RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS)												
4 (56-59)	De observación	Muy grande ¹	No es grande	No es grande	Muy grande ³	Ninguna	2/41 (4,9%)	13/64 (20,3%)	0,20 (0,04-0,94)	154 menos por 1000 (de 273 menos a 36 menos)	⊕○○○ Muy baja	Fundamental
							0/93 (0%)	3/15 (20%)	0,02 (0,00-0,39)	200 menos por 1000 (de 403 menos a 3 más)		
							0/21 (0%)	0/10 (0%)	- 6	0 más por 1000 (de 138 menos a 138 más)		
							0/30 (0%)	0/166 (0%)	- 7	0 más por 1000 (de 45 menos a 45 más)		
INCIDENCIA DE TB-MDR												
3 ² (56, 57, 59)	De observación	Muy grande ¹	No es grande	No es grande	Muy grande ³	Ninguna	0/93 (0%)	3/15 (20%)	0,02 (0,00-0,39)	200 menos por 1000 (de 403 menos a 3 más)	⊕○○○ Muy baja	Fundamental
							0/21 (0%)	0/10 (0%)	- 6	0 más por 1000 (de 138 menos a 138 más)		
							0/30 (0%)	0/166 (0%)	- 7	0 más por 1000 (de 45 menos a 45 más)		

70

INFECCIÓN LATENTE POR TUBERCULOSIS: DIRECTRICES ACTUALIZADAS Y UNIFICADAS PARA EL MANEJO PROGRAMÁTICO

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Incongruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento preventivo	Ningún tratamiento	Relativo (IC de 95%)	Absoluto (IC de 95%)		
MORTALIDAD												
0	No hay evidencia								No puede estimarse		-	Importante
EVENTOS ADVERSOS												
0	No hay evidencia								No puede estimarse		-	Fundamental
APARICIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS												
0	No hay evidencia											Importante

- ¹ Riesgo de sesgo de selección del grupo de control; en ninguno de los estudios se hicieron ajustes para tener en cuenta los factores de confusión. Se rebajaron dos niveles.
- ² Se excluyó el estudio de Shaf et al. porque no se notificó la incidencia de TB-MDR.
- ³ Tamaño pequeño de la muestra y amplio IC de 95%. Se rebajaron dos niveles.
- ⁴ Referencia (58)
- ⁵ Referencia (56)
- ⁶ Referencia (57)
- ⁷ Referencia (59)

Referencias

1. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(5):628-34.
2. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):843-50.
3. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williams JC, Ngamboli K, et al. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993;168(1):106-11.
4. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc.* 1987;37(2):48-52.
5. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M, et al. The Use of Interferon Gamma Inducible Protein 10 as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Uganda. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146098.
6. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, et al. QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):496-502.
7. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 2004;35(2):375-83.
8. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R, et al. Bacillus Calmette-Guerin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):853-9.
9. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid-resistant and isoniazid-susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(6):782-8.
10. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical R. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):282-8.
11. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ.* 1966;34(4):639-54.
12. WHO Tuberculosis Chemotherapy Centre. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. *Bull World Health Organ.* 1961;25(6):831-50.
13. Andrews RH, Devadatta S, Fox W, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Velu S. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India, and influence of segregation of the patient on early attack rate. *Bull World Health Organ.* 1960;23:463-510.
14. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc.* 1958;77(4):623-43.

15. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with *Mycobacterium tuberculosis* among children identified through prospective community-based contact screening in Indonesia. *Trop Med Int Health*. 2015;20(6):737-43.
16. Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, Malone L, Eisenach K, Joloba M, et al. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One*. 2011;6(2):e16137.
17. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH, et al. Whole blood interferon-gamma responses to mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One*. 2008;3(10):e3407.
18. Amanullah F, Ashfaq M, Khawaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia-Farrukh I, et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):520-7.
19. Ma N, Zalwango S, Malone LL, Nsereko M, Wampande EM, Thiel BA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to *M. tuberculosis* infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis*. 2014;14:352.
20. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(10):851-7.
21. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):448-55.
22. Jones-Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidiandi M, Moine S, et al. Cough Aerosol Cultures of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights on TST/IGRA Discordance and Transmission Dynamics. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138358.
23. Kifai EJ, Bakari M. Mantoux skin test reactivity among household contacts of HIV-infected and HIV uninfected patients with sputum smear positive TB in Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr J Public Health*. 2009;6(2):211-8.
24. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, Gicheha C, Brindle RJ, Dunn DT, et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1994;75(1):25-32.
25. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2000;355(9200):275-80.
26. Hesselink AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009;64(10):840-6.
27. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):887-98.
28. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF. Pulmonary tuberculosis in contacts: a ten year survey. *Dis Chest*. 1961;40:516-21.
29. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W, et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014;28(10):1463-72.
30. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):211-7.
31. den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):876-82.

32. Ministry of Health. Report on National TB Prevalence Survey 2009-2010. Nay Pyi Taw, Ministry of Health, Department of Health, 2012.
33. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA, et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One*. 2012;7(7):e38691.
34. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, Metitiri M, Klinkenberg E, Kalisvaart N, et al. The Prevalence of Tuberculosis in Zambia: Results from the First National TB Prevalence Survey, 2013-2014. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146392.
35. Kebede AH, Alebachew Z, Tsegaye F, Lemma E, Abebe A, Agonafir M, et al. The first population-based national tuberculosis prevalence survey in Ethiopia, 2010-2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):635-9.
36. Senkoro M, Mfinanga S, Egwaga S, Mtandu R, Kamara DV, Basra D, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in adult population of Tanzania: a national survey, 2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1014-21.
37. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, Nzabintwali F, Paboriboune P, Iem V, et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010-2011). *Trop Med Int Health*. 2015;20(9):1146-54.
38. Adetifa IM, Kendall L, Bashorun A, Linda C, Omoleke S, Jeffries D, et al. A tuberculosis nationwide prevalence survey in Gambia, 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):433-41.
39. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P, et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*. 2009;4(5):e5602.
40. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS, et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):13-21.
41. Datta M, Radhamani MP, Sadacharam K, Selvaraj R, Rao DL, Rao RS, et al. Survey for tuberculosis in a tribal population in North Arcot District. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(3):240-9.
42. Gopi PG, Subramani R, Radhakrishna S, Kolappan C, Sadacharam K, Devi TS, et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in south India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12):1154-62.
43. Ministry of Health. Report National TB Prevalence Survey, 2002 Cambodia. Phnom Penh, National Tuberculosis Control Programme, 2005.
44. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421-8.
45. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682-90.
46. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.
47. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculosis infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647-53.
48. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.

49. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, 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(6):715-22.
50. Galli L, Lancellata L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11-20.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.
56. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):912-8.
57. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):1292-8.
58. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Hesselning AC, Seddon JA. Managing multidrug-resistant tuberculosis in children: review of recent developments. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(3):2119.
59. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):500-3.



Parlamento de Cantabria

BOLETÍN OFICIAL

Núm. 52

30 de enero de 2020

Página 2237



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Para más información, diríjase a:

Organización Mundial de la Salud
20, Avenue Appia CH-1211 Ginebra 27 Suiza
Programa Mundial contra la Tuberculosis
Sitio web: www.who.int/tb

ISBN 978-92-75-32057-0

