

Estudio de Contactos de Tuberculosis

JOSÉ MARÍA GARCÍA GARCÍA

Unidad de Gestión Clínica de Neumología.
Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.

josemariagarcia@ gmail.com

RESUMEN

El objetivo del estudio de las personas en contacto con pacientes con tuberculosis es encontrar casos de infección tuberculosa subsidiarios de tratamiento para evitar el desarrollo de enfermedad y diagnosticar enfermos que puedan ser la verdadera fuente de contagio. El estudio debe centrarse en el medio personal del enfermo, principalmente en el ámbito familiar y en personas en contacto estrecho como puede ser el círculo de amistades y el laboral. En ocasiones, se han de estudiar colectivos especialmente sensibles como escuelas e instituciones cerradas. Serían contactos de alta prioridad aquellos en contacto diario de más de 6 horas, principalmente si son niños o personas con alteraciones del sistema inmunitario. Se realizará una historia clínica dirigida (antecedentes de tratamiento de infección o enfermedad, vacunación de BCG, síntomas), Rx de tórax y prueba diagnóstica de infección tuberculosa (tuberculina e IGRAs, *Interferon-Gamma-Release Assays*). Si los estudios iniciales son negativos se ha de repetir la prueba de infección tuberculosa pasadas 8-12 semanas del contacto. Al final clasificaremos a los contactos en uno de tres grupos: expuestos no infectados, infectados y enfermos. En los infectados se decidirá si está indicado el tratamiento de la infección, principalmente con hidrácidas. Todo ello son medidas fundamentales para el control de la tuberculosis.

Palabras Clave: Tuberculosis, contactos, estudio.

Patogenia y transmisión de la tuberculosis¹⁻⁴

La cadena epidemiológica de transmisión de la tuberculosis (TB) necesita de:

1. Un agente causal (el complejo *M. tuberculosis* que agrupa principalmente a *M. tuberculosis* y *M. bovis*).
2. Un reservorio (que es el hombre sano infectado y/o enfermo) que potencialmente pueda transformarse en fuente de infección.
3. Una fuente de infección (hombre enfermo).
4. Un mecanismo de transmisión (vía aérea principalmente).
5. Un huésped susceptible de enfermar (la persona en contacto con el enfermo con tuberculosis).

La transmisión ocurre principalmente por vía aérea, y tras la inhalación y depósito del bacilo en los pulmones pueden producirse varias situaciones: a) eliminación del germen sin infección, b) desarrollo de infección tuberculosa, c) enfermedad inicial (enfermedad primaria), d) enfermedad activa años después de la infección (enfermedad por reactivación).

El hombre enfermo, en diversas situaciones (fundamentalmente al hablar, cantar, reír, estornudar y, sobre todo, al toser), elimina una serie de pequeñas microgotas, en forma de aerosoles, cargadas de micobacterias. Las microgotas más pequeñas (1-5 μm), son las realmente infecciosas, al poder llegar y depositarse en la región alveolar. Los mecanismos de defensa del organismo pueden eliminar los bacilos sin que lleguen a producir infección tuberculosa. Si penetran en la vía aérea distal, los macrófagos en primera instancia, y los linfocitos después, acuden a la zona y en la gran mayoría de los casos logran detener la multiplicación, formando granulomas locales (lesión de Ghon) o bien la infección se puede extender a ganglios torácicos o al pulmón, con calcificación posterior (complejo de Ranke). En otros casos los mecanismos de defensa son insuficientes y se produce enfermedad tuberculosa inicial, denominada primaria. Los mecanismos de defensa celulares dependientes de los linfocitos se desarrollan en unas 2-6 semanas tras la infección. El bacilo también puede extenderse por vía hematogena a diversos órganos, pudiendo permanecer en ellos durante años. Si en la infección inicial los mecanismos de defensa son insuficientes también se puede producir una enfermedad primaria diseminada.

Una vez infectada, la persona tiene bacilos en su organismo que pueden producir enfermedad en una fase posterior. Se considera que un 5-10 % de personas infectadas pueden desarrollar enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida, la mitad de ellas en los primeros dos años después de la infección.

Existen otras vías infrecuentes de transmisión como son: 1) la vía digestiva, a partir del ganado vacuno infectado por *M. Bovis*. Hoy día es menos frecuente en los países industrializados debido al control de la enfermedad en animales y a la pasteurización de la leche, aunque constituye todavía

un problema importante en los países en vías de desarrollo. 2) urogenital, a través de la orina y de transmisión sexual, 3) vía cutáneo-mucosa, 4) por inoculación directa tras inyección directa de material infectado, 5) vía transplacentaria que produce la denominada tuberculosis congénita, sobre todo en casos de TB miliar de la madre que acaba atravesando el filtro de la placenta.

Factores que influyen en la transmisión (Tabla I)

1. Virulencia del germen (agente causal).

Existen cepas de *M. tuberculosis*, como por ejemplo la denominada familia Beijing, que tienen más virulencia y son responsables de tasas elevadas de infección y de enfermedad tuberculosa.

2. Características del paciente (fuente de infección).

Los pacientes con baciloscopia positiva y con presencia de enfermedad cavitada en la radiografía de tórax son los que tienen más capacidad de transmitir la enfermedad, aunque también las formas pulmonares con baciloscopia negativa y cultivo positivo pueden hacerlo (aproximadamente una quinta parte de la posibilidad que tienen los casos que cursan con baciloscopia positiva).

Un aspecto importante para la transmisión de la tuberculosis es el efecto del tratamiento en la contagiosidad; está demostrado que desde los primeros días del inicio del tratamiento se produce un descenso muy importante del número de bacilos en el esputo, y por lo tanto de la contagiosidad. Existen estudios sobre los efectos del tratamiento en la población bacilar y su acción bactericida y esterilizante, aunque no se refieren ni se han diseñado en relación con la transmisión de la tuberculosis; con estos datos se asume que la contagiosidad de los pacientes con tuberculosis pulmonar disminuye de forma importante desde el inicio del tratamiento, aunque se desconoce el tiempo en que un paciente tratado deja de ser contagioso, pero de forma empírica se ha establecido en dos o tres semanas

3. Características de la exposición (mecanismo de transmisión).

La frecuencia y duración de la exposición a una fuente de contagio está relacionada con el desarrollo de infección.

- Virulencia del germen
- Características del paciente
 - Concentración de microorganismos en el esputo
 - Enfermedad cavitaria en la radiografía de tórax.
- Características de la exposición
 - Frecuencia y duración de la misma
 - Ventilación del espacio compartido
 - Frecuencia e intensidad de la tos
- Características de la persona expuesta
 - Infección previa por *M. tuberculosis*.
 - Resistencia innata a *M. tuberculosis*.
 - Susceptibilidad genética a infección o enfermedad por *M. tuberculosis*.

Tabla I: Factores que determinan la transmisión de la tuberculosis¹

¹ Modificado de American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care 2005; 172:1169-1227.

También influye la intensidad de la exposición, determinada por el volumen de aire y por la ventilación del lugar compartido.

4. Características de la persona expuesta (huésped susceptible):

- a) Con respecto a la infección, se desconoce lo que condiciona que unas personas en las mismas circunstancias de exposición se infecten y otras no. Posiblemente exista una determinación genética que favorezca o cree resistencia a la infección. Incluso factores que se asocian al desarrollo de enfermedad una vez producida la infección, como es el caso de la infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), no se ha demostrado que favorezcan el desarrollo de infección.
- b) Con respecto a la enfermedad, tienen mayor riesgo de enfermar los contactos recientes, los niños principalmente menores de 5 años, los coinfectados por VIH y otros inmunodeprimidos. Otras situaciones clínicas pueden favorecer la reactivación de la enfermedad (Tabla II).

Condiciones Clínicas	Riesgo relativo
VIH y sida	100-500
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2,0-4,1
Hemodiálisis / insuficiencia renal crónica	10,0-25,3
Gastrectomía	2-5
Bypass gastrointestinal	27-63
Transplante (renal, cardíaco, pulmonar y otros)	20-74
Carcinomas de cabeza o cuello	16

Tabla II: Riesgo de desarrollar TB según diversas condiciones clínicas¹

¹ Modificado de Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe J, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008;44:551-66.

Diagnóstico de Infección Tuberculosa (IT)

Cuando una persona tiene una Prueba de la Tuberculina (PT) positiva y/o una determinación de *interferon- γ release assays* (IGRA) positiva lo diagnosticamos de infección tuberculosa. Pero ambas pruebas lo que demuestran es una respuesta inmunológica a antígenos del *M. tuberculosis* más que una verdadera Infección por dicho germen. La proporción de personas con positividad persistente de cualquiera de los tests señalados que están realmente infectadas por gérmenes vivos se desconoce. No obstante en la práctica se asume que una persona con cualquiera de los tests citados positivos está potencialmente infectada por *M. tuberculosis*⁵.

Los individuos infectados con *M. tuberculosis* deben ser identificados para recibir Tratamiento de la Infección Tuberculosa (TIT) y evitar así la progresión hacia la enfermedad activa, con el riesgo de transmisión que ésta comporta. La identificación de la IT se realiza fundamentalmente mediante la utilización de la Prueba de Tuberculina que es el método clásico de diagnóstico de la infección tuberculosa. Entre sus ventajas destacamos su bajo coste y la posibilidad de realización de la prueba por personal sanitario entrenado, sin necesidad de personal de laboratorio. La mayoría de proteínas presentes en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis*, sino que se comparten con otras micobacterias y con la BCG, lo que disminuye la especificidad de la prueba. Sin embargo, la PT no logra discriminar la respuesta inmunológica de los individuos vacunados con la vacuna BCG o que están infectados con Micobacterias No Tuberculosas (MNT). Las técnicas de diagnóstico inmunológico *in vitro* conocidas como IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*) se han desarrollado en los últimos años como una alternativa a la PT para el diagnóstico de la IT⁶⁻⁸. El IGRAs se basa en la detección de la respuesta de células T a antígenos específicos secretados por *M. tuberculosis*, fundamentalmente la proteína secretada de 6kD (ESAT6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos, CFP10, y el TB7.7. Actualmente hay dos técnicas disponibles comercialmente para cuantificar la producción de IFN- γ tras la estimulación antigénica ex-vivo: el QuantiFERON-TB-Gold In-Tube (QFN-G; Cellestis Ltd, Carnegie, Australia)

que cuantifica la cantidad de IFN- γ mediante una técnica ELISA immunospot y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, U.K) que cuantifica la cantidad de células sensibilizadas productoras de IFN- γ tras la sensibilización antigénica. Los antígenos utilizados hasta la actualidad son secretados casi exclusivamente por *M. tuberculosis complex* y por algunas MNT: *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* y *M. rydhaiense*.

En conjunto, los datos de recientes revisiones sistemáticas y meta-análisis demuestran que IGRAs tiene una alta especificidad y no se ve interferido por la BCG o por la sensibilización por MNT⁶⁻⁸. Existen datos que sugieren que IGRAs es más sensible que la PT en los inmunodeprimidos⁹. En los estudios de contactos se ha observado que IGRAs presenta una mayor correlación con el riesgo de exposición que la PT, especialmente en los contactos vacunados con BCG. En este sentido, esta prueba podría correlacionar mejor que la PT con el diagnóstico de infección y con el grado de exposición, y podría ayudar a superar las limitaciones de la PT evitando tratamientos innecesarios de la IT¹⁰⁻¹².

Las diferencias entre la prueba de la tuberculina y las dos técnicas de IGRAs se expresan en la Tabla III.

Estudio Convencional de Contactos (ECC)

Los programas de prevención y control de la TB tienen como objetivo principal la detección precoz y la rápida instauración de tratamiento adecuado en los pacientes con TB siendo el ECC la segunda prioridad¹³. El estudio convencional de contactos se define como el "conjunto de actividades destinadas a establecer confirmación diagnóstica de infección tuberculosa o de enfermedad tuberculosa en todas aquellas personas que hayan mantenido contacto estrecho con un paciente con enfermedad tuberculosa, ya sea pulmonar o extrapulmonar". Está por lo tanto, en países de renta alta, indicado en todo paciente tuberculoso, muy especialmente si es bacilífero, y debe comenzar inmediatamente tras conocerse el diagnóstico de TB¹³.

	T-SPOT.TB	QuantiFERON-TB	Tuberculina
Antígeno	ESAT-6 y CFP10	ESAT-6 y CFP10	PPD
Control +	SI	SI	NO
Uniformidad métodos	SI	SI	NO
Booster	NO	NO	SI
2. ^a visita	No	No	Si
Tiempo	16-20	16-24	48-72
Lugar	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Interpretación	Objetiva	Objetiva	Subjetiva
Unidades	Células IFN- γ	Ui IFN- γ	mm induración
Técnica	ELISpot	ELISA	NA
Substrato	PBMC	Sangre completa	NA
Mide	N.º Células T producen IFN- γ	Concentración IFN- γ producen Células T	NA
Sistema	Mide SPOTS	Valores automatizados	Induración palpable

Tabla III: Diferencia entre la Prueba de la Tuberculina y las dos técnicas de IGRAs¹

1 Modificado de Richeldi, L. An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med Vol 2006; 174: 736-742.

Mediante el ECC se consigue detectar y tratar nuevos casos, así como tratar a las personas infectadas con el fin de que no desarrollen enfermedad, evitando nuevos casos, rompiendo la cadena epidemiológica e impidiendo la transmisión de la enfermedad. La rentabilidad de encontrar pacientes con tuberculosis entre los contactos varía entre un 1-4 % en países con baja incidencia de TB y 10-20% en países con alta incidencia, siendo la rentabilidad del estudio de contactos en el sentido de encontrar pacientes infectados de 30 a 50% respectivamente. Una revisión reciente de más de 50 estudios acerca de la rentabilidad de los contactos en países de alta incidencia demuestra que, como media, un 6% (0.5–29%) de los contactos tenían TB activa. La media del número de contactos domiciliarios que tenían que estudiar para encontrar un caso de TB activa era 19 (14-300). La media de contactos con infección era de 49% (7-90%) y la media de contactos que se tenía que estudiar para encontrar un infectado era de 2 (1-14). Todo ello demuestra la rentabilidad del ECC¹⁴.

El estudio de contactos es complejo, como lo es la transmisión de enfermedad. Por otro lado es fuente de discusión quién es el médico o el nivel asistencial que ha de estudiar los contactos, con opiniones acerca de que sean los médicos de Atención Primaria o, por el contrario, el médico que diagnostica al paciente que en muchas ocasiones pertenece a Atención Especializada¹⁵⁻¹⁶. Existen además importantes diferencias en los estudios en nuestro país^{17, 5}, que hacen hincapié en que existen amplias variaciones entre los departamentos de salud en los procedimientos y resultados de los estudios, siendo preciso por lo tanto una estandarización de los mismos.

Además la decisión de tratar al contacto si está infectado (TI) o la administración de fármacos antituberculosos para prevenir la infección (Quimioprofilaxis Primaria) es difícil en ocasiones y con importantes controversias en la literatura médica en relación con la edad de los contactos y la intensidad del contacto, lo cual puede apreciarse en las diferentes guías nacionales¹⁸⁻²¹ e internacionales²²⁻²³.

Los datos de referencia descritos como objetivos de un plan de estudio de contactos según las normativas internacionales²²⁻²³ que son similares a las nacionales 18 se expresan en la Tabla IV.

Caso infeccioso con al menos un contacto estudiado: 90%.

Contactos evaluados: 90%.

Contactos infectados en los que se inicia tratamiento: 85%.

Tratados que finalizan el tratamiento: 75%.

Tabla IV: Objetivos de un Estudio de Contactos de Tuberculosis^{18,22,23}.

Planteamiento práctico del Estudio de contactos

A) Se entiende por **CONTACTO** de un enfermo tuberculoso a aquella persona que presenta una relación de convivencia temporo-espacial con el afectado y clasificándose en función del tiempo de exposición en:

a) Habituales; el contacto es repetido y se produce más de una vez por semana, siendo necesario especificar el número de horas de contacto en función del que se establecen:

I. Diario, > de 6 horas

II. Diario < 6 horas

III. No diario, con un mínimo de una vez por semana

b) Esporádicos; se ha producido un único contacto o si es repetido, ha sido menos de una vez por semana; en cualquiera de los supuestos la coincidencia debe ser inferior a 6 horas para cada uno de ellos. Al iniciar el estudio debe identificarse el ámbito en el que se realiza: familiar, laboral, escolar, instituciones penitenciarias, centros de recreo, espacios de encuentro, residencias de la tercera edad, etc. Resulta también importante especificar si comparten un espacio cerrado, si duermen en una misma habitación o cualquier tipo de vinculación que implique contacto.

B) Se considera **caso índice** inicial a la persona que por síntomas clínicos, datos epidemiológicos o resultados microbiológicos es considerada como tuberculosa, determinando la apertura de una encuesta epidemiológica. Se entiende por caso índice final aquél que al finalizar la encuesta epidemiológica se identifica como origen del contagio de los demás enfermos y/o infectados hallados en la misma.

C) **Caso secundario** es el que ha sido identificado a partir de los individuos estudiados como contactos.

El ECC debe planificarse siguiendo el planteamiento establecido en el esquema de círculos concéntricos¹⁸⁻¹⁹, de modo que si en el entorno más inmediato al caso índice no se identifica ningún enfermo, o la prevalencia de IT es la esperada, deberá suspenderse el estudio, en caso contrario deberá continuarse la búsqueda de casos en los otros niveles.

Según la contagiosidad del caso índice se establecen tres niveles de prioridad¹³:

1. Contactos de alta Prioridad:

- Personas con contacto estrecho o prolongado (mayor de 6 horas al día).
- Niños de menos de 5 años.
- Personas con alteración del sistema inmunitario.

2. Contactos de Prioridad mediana: personas con contacto diario, pero menos de 6 horas.

3. Contactos de Baja Prioridad: contacto esporádico.

Merece una especial consideración el concepto de **brote** de tuberculosis. En el protocolo actual de vigilancia se define como brote la aparición de uno o más casos de TB a partir del primer caso detectado y se establece la notificación del mismo. Por otro lado, todo caso de TB en un niño puede ser indicativo de la existencia de un brote, por lo que se deberá realizar la investigación oportuna¹³.

La existencia de un brote de tuberculosis ha de intensificar más el ECC, en el sentido de ampliar el número de personas estudiadas y la indicación de TIT.

Diagnóstico de IT

Se realiza con la PT, mediante la técnica de Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica, en la cara ventral del antebrazo, de 0,1 ml de PPD RT23 (2UT) o su equivalente. La lectura se hace a las 48-96 h (preferentemente a las 72 horas), mediante la medición en milímetros del diámetro transversal de la induración.

Existen nuevos métodos alternativos denominados IGRAs (QuantIFERON-TB GOLD, ELISPOT) mencionados antes. Se realizará una de las dos técnicas de IGRA según los estándares recomendados por los suministradores. Los resultados se expresan de manera cuantitativa siguiendo dichas normas. La utilización de la Prueba de Tuberculina solamente o en combinación con IGRAs (simultáneamente o tras conocer el resultado de la Prueba de la Tuberculina), dependerá de las posibilidades que existan en la zona dónde se realiza el estudio de contactos, aunque es de desear una mayor utilización de IGRAs en el diagnóstico de Infección

Tuberculosa en las personas con riesgo, como son los contactos de pacientes con tuberculosis. Existen normativas nacionales²⁰⁻²¹ e internacionales²⁴⁻²⁵ sobre el uso de la Prueba de Tuberculina y/o IGRAs en diferentes situaciones.

La determinación de persona infectada y/o enferma se fundamenta en tres pilares básicos; la prueba de la tuberculina, la radiografía de tórax y la bacteriología para BK. Partiendo de estos parámetros se establecen los criterios de enfermedad tal como se ha definido previamente, o de infección definida como tuberculina positiva (igual o mayor de 5 mm)²² y/o IGRAs positivos. En la práctica clínica, en el estudio de contactos cualquiera de estos métodos (prueba de la tuberculina o IGRAs) positivos debe considerarse como infección tuberculosa y por lo tanto indicativa de valoración de TIT.

El estudio de contactos ha de iniciarse con la obtención de un listado de contactos mediante una encuesta al individuo enfermo de tuberculosis y sus familiares. En la visita

1. Valoración y clasificación del caso índice.
2. Selección y censado de los contactos a estudiar.
3. Apertura de historia clínica a cada contacto según un protocolo perfectamente estructurado y realización de la prueba de tuberculina por personal de enfermería entrenado.
4. Lectura de la prueba de tuberculina a las 48-72 horas y clasificación de los contactos en no infectados, infectados o enfermos.
5. Radiografía de tórax a los infectados y contactos íntimos de bacilíferos con el objetivo de descartar enfermedad TB.
5. Decidir Quimioprofilaxis Primaria, Tratamiento de la Infección Tuberculosa u observación.
6. Seguimiento de los contactos de riesgo no infectados y repetición de la segunda prueba de tuberculina a los 2 meses (8-12 semanas) del último contacto con el paciente.
7. Descartar enfermedad tuberculosa en los conversores.
8. Retirada de QPP a los no conversores y continuación si hay conversión.
9. Seguimiento y finalización del TIT.
10. Cierre del estudio y evaluación global del mismo.

Tabla V: Pasos a seguir en el Estudio Convencional de Contactos.

inicial del estudio de contactos se realizará una historia clínica dirigida especialmente a antecedentes de enfermedad tuberculosa, diagnóstico de infección previa, tratamiento previo de infección o enfermedad, vacunación de BCG, síntomas respiratorios actuales y relación con el caso índice. Como datos complementarios se incluirá la determinación de la PT y determinaciones analíticas (incluido el/los test de IGRAs), solicitando una radiografía de tórax. Posteriormente se ha de citar al contacto para la lectura de la PT y la Rx de tórax. A partir de ahí se tomarán las decisiones oportunas (seguimiento, tratamiento), fundamentalmente el tratamiento de las personas infectadas y el seguimiento de las no infectadas. Se indicará Quimioprofilaxis Primaria (es decir medicación antituberculosa en personas no infectadas con riesgo de estar en periodo ventana de manifestación como positivos de los test inmunológicos de infección tuberculosa) en las personas con más riesgo de desarrollar enfermedad (niños, VIH positivos) y repitiendo la tuberculina a las 8-10 semanas basándonos en las recomendaciones internacionales²²⁻²³, y nacionales¹⁸⁻²¹ para realizar una pauta de actuación, tal cómo se explica más adelante en el cronograma de trabajo. Todos los pasos a seguir en un estudio de contactos de presentan en la Tabla V.

Tratamiento de la infección tuberculosa. Tabla VI

La quimioprofilaxis primaria es la administración de medicación específica en personas que hayan tenido un contacto íntimo con un enfermo bacilífero pero sin evidencia de infección (tuberculina negativa y/o IGRAs negativos). Tiene la doble finalidad de evitar el viraje tuberculínico y de adelantar el inicio de la profilaxis durante el período ventana entre el contagio y la infección. Se indicará en contactos menores de cinco años y en personas con infección por VIH, por ser las más susceptibles a desarrollar tuberculosis grave y rápida. Podría incluirse en estos casos de quimioprofilaxis primaria a otras personas jóvenes (niños hasta la adolescencia¹⁸). En estos casos se inicia el tratamiento y se repite la prueba de la tuberculina y/o IGRAs en 8-12 semanas⁶. Si el paciente persiste con tests de infección tuberculosa negativos y ha cesado la exposición al

caso índice de tuberculosis, se interrumpe el tratamiento. En caso de tuberculina y/o IGRAs positivos (viraje) se completa la pauta de TIT, una vez descartada la enfermedad activa mediante valoración clínica, radiografía de tórax y otras exploraciones según hallazgos.

El estudio de los contactos se debe realizar en todas las formas de TB, pero especialmente en las bacilíferas, con la intención de buscar nuevos enfermos e iniciar el tratamiento preventivo adecuado. Se iniciará con los contactos de mayor prioridad (niños, contactos íntimos, HIV), ampliando el estudio según cada caso y evitando hacer estudios innecesarios que no influyan en la actuación terapéutica²². La decisión de iniciar tratamiento se hará teniendo en cuenta los datos de transmisión reciente: proporción alta de infectados entre los contactos, evidencia de transmisión secundaria, enfermedad en contactos de baja prioridad, infección en casos menores de 5 años, casos de conversión tuberculínica, así como en las características del contacto: edad, presencia de hepatopatía, inmunosupresión, abuso de alcohol, uso de otros fármacos⁶.

Las personas infectadas que más se benefician del tratamiento de la infección son: 1. Las que presentan infección reciente (infección diagnosticada en un estudio convencional de contactos o viraje tuberculínico en los dos últimos años). 2. Los pacientes con infección por VIH. 3. Las personas con lesiones residuales en la radiografía de tórax y que no han recibido tratamiento previo.

En los contactos recientes con TB bacilífera que presentan una tuberculina positiva documentada previamente se desconoce el riesgo que presentan de desarrollar la enfermedad. En estos casos, la decisión de iniciar un tratamiento se debe individualizar (valorar tratamiento previo, susceptibilidad del paciente, tipo de contacto: duración e intensidad de la exposición⁶).

En el caso de que en un estudio de contactos hallemos personas con tuberculina y/IGRAs negativos, la prueba se ha de repetir a las 8-12 semanas indicando tratamiento si hay viraje tuberculínico.

El TIT se ha realizado tradicionalmente con isoniacida (H), el fármaco más estudiado y con eficacia demostrada, con

Quimioprofilaxis primaria (expuestos sin infección): isoniacida 8-12 semanas

1. Niños menores de 5 años
2. Infección con VIH.
3. Niños y adolescentes (valoración individual).

Tratamiento de la infección tuberculosa (infectados no enfermos)

Indicaciones:

1. Infección reciente (contactos, conversión tuberculínica)
2. Coinfectados con VIH
3. Lesiones radiológicas sugerentes de TB residual no tratados.

Tipo de tratamiento:

Isoniacida 6 meses como pauta estándar.

Isoniacida 9 meses

Infección con VIH

Niños

Lesiones residuales en Rx

Rifampicina 4 meses

En resistencia a isoniacida.

Rifampicina e isoniacida 3 meses.

Pauta alternativa a isoniacida 6 meses.

Tabla VI: Tratamiento de la Infección Tuberculosa¹

¹ Modificado de Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008;44:551-66.

pautas de 6 a 12 meses²². Se cree que la protección de la pauta es superior si se utiliza 6 o más meses, si bien esto no está claramente demostrado en la práctica clínica²⁶. Tampoco está definida cuál es la mejor duración del tratamiento con H en la coinfección con VIH, si bien la recomendación habitual es prolongarlo de 6 a 9 meses. Una alternativa a la H es la utilización de rifampicina (R), especialmente cuándo hay resistencia a H, siendo utilizada durante 4²² ó 6 meses²³. Por último existe la posibilidad de utilizar R e H durante 3-4 meses, con una eficacia similar a las hidracidas en monoterapia y mejor cumplimiento²⁷⁻²⁸.

La combinación de rifampicina y pirazinamida durante dos meses se desaconseja por sus efectos secundarios. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se demuestra que Rifapentina e hidracidas tomadas una vez a la semana durante 12 semanas es igual de eficaz que la toma de hidracidas diaria durante nueve meses, con un mejor cumplimiento²⁹. En contactos de pacientes con tuberculosis multi-resistente no existe ninguna pauta recomendada y que haya demostrado su eficacia, creyendo preferible la vigilancia de los contactos³⁰.

En relación con los controles que debe seguir una persona en la que se le inicia el TIT, se debe vigilar clínicamente hasta su finalización, incentivando el cumplimiento en cada visita y observando la aparición de efectos secundarios de la medicación. Los controles analíticos no son absolutamente necesarios aunque nuestra recomendación es realizarlos antes del inicio del tratamiento y al mes, valorando repetirlos al finalizarlo y siempre que se presenten síntomas sugerentes de efectos secundarios del tratamiento. La indicación es más firme en los pacientes con riesgo de presentar efectos secundarios (hepatopatías, etilismo, infección por VIH, tres meses post-parto³¹).

Como conclusión el estudio de contactos es una prioridad en el control de la tuberculosis y ha de realizarse en los pacientes con tuberculosis con la finalidad de encontrar individuos infectados recientemente y tratarlos para que no desarrollen la enfermedad, así como para diagnosticar nuevas personas enfermas, por ser estas medidas fundamentales para el control de la tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1169-1227.
2. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-95.
3. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. 1-390. 2003. Paris, Imprimerie Chirat. Ref Type: Serial (Book, Monograph).
4. García García JM, Palacios JJ. Tuberculosis. Capítulo de libro "Neumología Clínica". Elsevier. Barcelona. 2010. ISBN: 978-84-8086-298-1.
5. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925-949.
6. 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): 1-55.
7. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med*. 2008; 149:177-84.
8. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent M.tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *ERJ*, 2010. doi: 10.1183/09031936.00115110
9. Dominguez J, Latorre I, Altet N, et al. Interferon-gamma release assays to diagnose tuberculosis infection in the immunocompromised individual. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2009; 3(3): 309-27
10. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, 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: e3407.
11. Altet-Gómez N, de Souza Galvao ML, et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2010 August 20, doi: 10.1183/09031936.00022710.
12. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao ML, et al. Comparison of two Interferon-gamma blood tests commercially available for immunodiagnosis of tuberculosis infection. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(1): 168-71.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la Tuberculosis en España. Noviembre, 2007.
14. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf
15. Martínez Sanchis A., Calpe Calpe J.L., Llavador Ros G., Ena Muñoz J., Calpe Armero A. Prevención primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniácida: eficacia de un programa de control, 1997-2002 *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 27 - 33
16. Vidal R, Miravilles M, Caylá J, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108:361-5.
17. Rodrigo T, Caylá J.A. Efectividad de los programas de control de la tuberculosis en España *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 375-8.
18. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:441-51.
19. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de los contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112:151-6.
20. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe J, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008;44:551-66.
21. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Documento conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch*

Bronconeumol 2010;46(5):255–274 y Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28(5): 297.e1–297.e20.

22. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(4 pt 2): S221-524.

23. National Collaborating Centre for Chronic Conditions Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006.

24. MMWR Update Guidelines for Using *Interferon Gamma Release Assays* to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. June 25, 2010/ vol.59/ No. RR-5.

25. CCDR. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. Update June 2010; vol. 36; ACS-5.

26. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001363.

27. Ena J, Valls V. Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;40:670-6.

28. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. Clin Infect Dis 2007; 45:715–22.

29. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2011; 365:2155-66.

30. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD005435.

31. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. on behalf of the ATS Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:935–952.

