

Revisión de la actualización de los procedimientos para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente en Asturias

Procedures for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in
Asturias: Review update

Paloma Fuente González

C.S. El Llano (Gijón)

*Manuscrito recibido: 31-08-2016
Manuscrito aceptado: 22-12-2016*

Cómo citar este documento

Fuente González P. Revisión de la actualización de los procedimientos para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente en Asturias. RqR Enfermería Comunitaria (Revista de SEAPA). 2017 Mayo; 5(2): 50-63.

Resumen

Objetivo

Determinar la situación actual de las técnicas para el diagnóstico de Infección Tuberculosa Latente (ITL) en Asturias.

Método

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el tema acudiendo a fuentes primarias y bases de datos para obtener bibliografía reciente y esencial que permitiese conocer las recomendaciones actuales en cuanto a los distintos métodos diagnósticos de la tuberculosis a nivel nacional e internacional.

Resultados

Actualmente existen dos técnicas para el diagnóstico de ITL: la Prueba de la Tuberculina (PT) y las técnicas Interferon-Gamma Release Assays (IGRA). La bibliografía defiende que las IGRA han supuesto una mejora debido a presentar mayor especificidad y sensibilidad que la PT, además de menor influencia de los problemas técnicos de interpretación y administración y requerir una única visita por parte del paciente. Por ello la Dirección General de Salud Pública (DGSP) en Asturias apuesta por la mayor utilización de las IGRA pasando a ser el uso de la PT básicamente hospitalario.

Conclusiones

Existe discrepancia en la bibliografía consultada acerca de cuál es el mejor método diagnóstico para la TB. Siguiendo las recientes recomendaciones de la *European Centre For Disease Prevention and Control*, parece ser que en el caso de diagnóstico de ITL lo mejor es combinar ambas técnicas; lo cual pone de manifiesto la posible necesidad de revisar de nuevo el protocolo de la DGSP de Asturias para verificar cuál es el más adecuado para poder ofrecer a estos paciente la mejor atención disponible.

Palabras clave

Tuberculosis, tuberculina, prueba de tuberculina, diagnóstico, interferones

Abstract

Objective

To determine the current status of techniques for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection (LTI) in Asturias.

Method

We performed a wide bibliographical revision by reference to primary sources and databases for recent and essential bibliography of the issue providing information about the current recommendations for the different diagnostic methods for tuberculosis domestically and internationally level.

Results

There are currently two techniques for the diagnosis of LTI: Tuberculin Skin Test (TST) and Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) techniques. The bibliography argues that the IGRA has entailed improved due to submit highest specificity and sensitivity than the TST, in addition to less influence of the technical problems of interpretation and administration, and requiring a single visit by the patient. Thus the General Directorate of Public Health (GDPH) in Asturias bet for a greater use of IGRA.

Conclusions

There is disagreement in the bibliography about what is the best diagnostic method for TB. According to the recent recommendations of the European Centre for Disease Prevention and Control, it appears that in the case of diagnosis of LTI is best to combine both techniques; which reveals the possible need to review again the protocol GDPH of Asturias to verify which is more appropriate to provide these patients the best care available.

Keywords

Tuberculosis, tuberculin, tuberculin test, diagnosis, interferons

Introducción

A nivel mundial la tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades transmisibles más mortales¹. Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que en 2014 contrajeron la enfermedad 9,6 millones de personas y que 1,5 millones fallecieron por esta causa.

A pesar de todo, los avances son importantes: la TB va disminuyendo lentamente y las estadísticas muestran que desde el año 1990 su tasa de mortalidad ha disminuido en un 47%, produciéndose la mayor mejora desde el año 2000, cuando fue incluida dentro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y estimándose además que entre 2000 y 2014 se salvaron 43 millones de vidas gracias a la utilización de diagnósticos y tratamientos cada vez más eficaces^{2,3}.

En cualquier caso, no debemos olvidar que todavía existe un número considerable de muertes provocadas por la enfermedad que, al ser evitables en la mayoría de los casos, dan una cifra inaceptablemente alta, siendo, aún hoy en día, la TB una de las mayores amenazas para la salud pública mundial^{1,2,3}.

Si establecemos como meta la propuesta por la OMS para 2050 de conseguir que la incidencia de tuberculosis sea menor de 1 caso por millón de personas al año a nivel mundial, aún queda mucho camino por recorrer.

La TB es una enfermedad infecciosa transmisible causada por micobacterias, siendo el agente etiológico más frecuente el *Mycobacterium tuberculosis*, descubierto por Koch en 1882. La enfermedad, de evolución crónica y caracterizada por la formación de granulomas, se expresa en diferentes formas clínicas que incluyen afectación pulmonar, del sistema nervioso, del riñón o del hueso, pudiendo llegar incluso a producir sepsis^{4,5}. De todas estas manifestaciones, la forma clínica más frecuente es la pulmonar, la cual representa el 70% de los casos⁶.

El reservorio fundamental de *M.tuberculosis* es el ser humano infectado, por lo que el mecanismo de transmisión más habitual es la vía aérea mediante la suspensión de bacilos en gotas de pequeño tamaño. Estas gotas son expulsadas por personas que padecen lesiones activas en el parénquima pulmonar o en las mucosas respiratorias especialmente al toser o estornudar y, al ser inhaladas por personas susceptibles, son capaces de llegar a los alvéolos pulmonares de éstas, donde serán fagocitados por los macrófagos causando nuevas infecciones⁶.

Desde el momento en que se produce la infección hasta que aparece una lesión primaria demostrable o una reacción tuberculínica significativa pueden transcurrir de 2 a 12 semanas. Siendo de vital importancia tener en cuenta este periodo, al que denominamos "periodo de incubación"⁶, a la hora de realizar una prueba diagnóstica.

Es destacable que el 90% de las personas infectadas desencadenan una respuesta inmunitaria suficiente capaz de evitar el desarrollo de la enfermedad clínica, permaneciendo los bacilos de forma latente en pequeños focos en el organismo y provocando lo que se denomina Infección Tuberculosa Latente (ITL). En estos casos las pruebas que pueden determinar que el sujeto está infectado son la presencia de una reacción tuberculínica mediante el uso de la Prueba de la Tuberculina (PT) y/o el uso de técnicas *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA).

El riesgo de que la enfermedad progrese hasta producir manifestaciones clínicas es máximo los 2 primeros años posteriores a la infección inicial y suele ocurrir dentro de los 5 años post infección en la mitad de los casos, mientras que la otra mitad lo hace en un periodo posterior a lo largo de su vida⁶.

Datos extraídos del Informe Epidemiológico sobre la situación de la Tuberculosis en España publicado en 2015 por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, indican que en nuestro país fueron notificados 5.018 casos en el año 2014, lo que se corresponden con una tasa de incidencia de 10,80 casos por 100.000 habitantes. Siendo esta tasa un 10% inferior a la del año anterior y situando a España dentro de la clasificación de países de baja incidencia según criterios del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), que incluye en este grupo a aquellos en los que la incidencia es menor de 20 casos por cada 100.000 habitantes⁷.

En cuanto a Asturias, según datos del último informe epidemiológico realizado por el Observatorio de Salud, tras una década de descenso continuado, la TB empieza a estabilizarse presentando un descenso más moderado en los últimos años.

Históricamente, en nuestra Comunidad Autónoma (CC.AA) la TB respiratoria mostraba una incidencia superior a la media nacional. Si bien esta diferencia estadística ha ido disminuyendo con el paso de los años, aún continúa siendo superior a la media de España, manteniéndose Asturias como la sexta CC.AA que presenta una tasa de TB respiratoria o pulmonar más elevada (por detrás de Ceuta, Melilla, Galicia, Aragón y Cataluña) y como la novena en casos de TB de forma general⁸.

Algunos de los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar esta enfermedad y que podemos ver más frecuentemente en nuestra CC.AA son: tabaquismo, contacto con enfermos, diabetes, alcoholismo, terapias inmunosupresoras, neoplasias (sobre todo en cabeza y cuello), silicosis, infección por VIH-SIDA y la presencia de lesiones fibróticas antiguas^{6,8}.

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pulmonar son poco específicas e incluso asintomáticas. La persona habitualmente presenta tos, expectoración (que puede ser hemoptoica), dolor torácico y sintomatología general como febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna de varias semanas de evolución⁹. Por lo cual, en todos aquellos pacientes que presenten estos signos con más de dos semanas de evolución, que no obedezcan a otra posible causa conocida y que no cedan al tratamiento sintomático en el curso de una semana, debe descartarse el diagnóstico de TB⁹.

Si bien esta enfermedad puede afectar a cualquier persona, existen colectivos de mayor riesgo entre los que destacan: convivientes y contactos próximos de pacientes tuberculosos, usuarios de drogas por vía parenteral, residentes de instituciones cerradas donde se concentran personas con factores de riesgo, inmigrantes recientes de los últimos 5 años procedentes de países con alta incidencia de TB, alcohólicos, pacientes con tratamientos inmunosupresores⁹...

En el caso concreto de Asturias la mayor incidencia de casos de TB se presenta en hombres (67%), siendo más elevada dentro del grupo de más de 75 años (23.7%), por lo que deben ser considerados con especial atención a la hora de realizar una sospecha diagnóstica⁸.

Dado que la TB es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO), individualizada o nominal, vigilada mediante un sistema de Registro de Casos, son imprescindibles tanto la identificación oportuna como el tratamiento adecuado de los nuevos casos con el fin de reducir la exposición de otros individuos, disminuyendo con ello la incidencia y, a la larga, la prevalencia de dicha enfermedad⁶.

Entre las medidas preventivas surge por tanto la necesidad de estudiar los contactos (EC), es decir aquellas personas que han tenido relación con un caso de TB activa durante el periodo de transmisibilidad, pues el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto de estos enfermos son fundamentales para conseguir reducir dicha incidencia y mortalidad.

Este tipo de diagnóstico temprano en los pacientes portadores es especialmente importante debido a las consecuencias que un retraso puede generar por el riesgo de transmisión, complicaciones y de muerte que presentan¹⁰.

Por todo ello, los métodos de diagnóstico se vuelven fundamentales dentro de la lucha contra la enfermedad.

Como ya se ha dicho anteriormente, el diagnóstico de la ITL se basa en el uso de la PT y/o el uso de técnicas IGRA, tanto en el contexto de EC como en el despistaje de ITL en determinados pacientes.

El hecho de que el EC sea una de las actuaciones sanitarias más eficaces para el control de la TB se debe a que permite la detección de todos los posibles nuevos casos de enfermos e infectados originados como consecuencia del contacto con el foco infeccioso, rompiendo así la cadena de transmisión de la enfermedad¹¹. En el caso de personas que no presenten signos clínicos, bacteriológicos ni radiológicos, sólo se realizará el diagnóstico en aquellas que pertenezcan a grupos considerados de riesgo⁹.

Aunque no existe una herramienta diagnóstica "estándar oro", históricamente la prueba utilizada para estudiar a estos pacientes ha sido la PT o Mantoux, debido a que era la única prueba disponible, que presentaba un bajo coste y requería un nivel muy básico en cuanto a la tecnología necesaria para llevarla a cabo^{12, 13}. Sin embargo, esta prueba presenta una serie de limitaciones relacionada con: los falsos positivos en sujetos vacunados con Bacillus de Calmette y Guérin (BCG) o sensibilizados con micobacterias no tuberculosas, y con los falsos negativos debidos a sujetos con infecciones virales concurrentes, vacunaciones con virus vivos o situaciones de inmunosupresión^{2, 13, 14}. Es decir, en determinados casos puede ver reducida tanto su especificidad como su sensibilidad.

A mayores, existe cierta complicación tanto en la correcta inoculación de la PT como en su lectura que puede conllevar interpretaciones erróneas debido a que los criterios establecidos no son universales, pudiendo variar entre países. Así, dosis reducidas de Tuberculina PPD pueden aumentar la probabilidad de falsos negativos, mientras que dosis elevadas aumentarían los falsos positivos, no existiendo tampoco consenso general en cuanto a los puntos de corte para dichos resultados positivos¹⁵. A todo ello se suma la posibilidad de producirse el denominado efecto *booster*, consistente en que tras una primera PT negativa, una segunda prueba, realizada tras 7-10 días, ofrece resultado positivo debido a que la primera tiene efecto recuerdo en el sistema inmunitario, siendo la segunda la única que consigue producir respuesta inmune^{12,16}. Otros inconvenientes añadidos son la necesidad de una segunda cita para la realización de la lectura y la producción de una inflamación dolorosa en el punto de administración, induración y/o escara contraindicada en determinados pacientes con enfermedades de la piel¹⁵.

Desde hace unos años se dispone de otros tipos de test para el diagnóstico de la TB: las denominadas técnicas IGRA. Se trata de test inmunológicos de sangre que ofrecen las ventajas de ser más específicos, no tener reacciones cruzadas con la vacuna BCG⁹ (evitando con ello los falsos positivos) y ser más sensibles al evitar los falsos negativos que puedan darse en personas inmunodeprimidas^{12,14}. Otras ventajas adicionales son que requieren una única visita a consulta por parte del paciente, los resultados pueden estar disponibles en 24-48 horas, son más fáciles de realizar por el personal sanitario por tratarse de una extracción de sangre ordinaria y son más objetivas puesto que valoran el resultado de forma cuantitativa. En contrapartida, hay que tener en cuenta que se trata de pruebas caras que requieren ser llevadas a cabo en un laboratorio especializado y de cierta calidad por personas cualificadas¹².

La metodología de funcionamiento de las IGRA se basa en detectar y cuantificar la respuesta inmunológica mediada por células frente a la infección por *M. Tuberculosis*. Las células T producidas como parte de dicha respuesta se sensibilizan frente a los antígenos y, cuando son estimuladas en el laboratorio, generan interferon gamma (IFN- γ). Dichas técnicas miden este IFN- γ o la cantidad de células T que lo producen, en función de que se utilice el QuantiFERON-TB Gold In Tube® (QFT-GIT) o el T-SPOT.TB® (T-SPOT), respectivamente.

En nuestra CC.AA. tanto la PT como las técnicas IGRA son llevadas a cabo en el laboratorio de la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias (URRM) del HUCA.

Objetivos

- Determinar la situación actual de las técnicas diagnósticas de Infección Tuberculosa Latente (ITL) en Asturias.
- Examinar los beneficios aportados por cada uno de los distintos tipos de pruebas diagnósticas.

Método

Para realizar esta revisión se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, DIALNET y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Dicha búsqueda se limitó a idioma español, especie humanos, siendo el límite temporal los artículos publicados en los últimos 5 años, hasta Abril de 2016. Fueron utilizadas como palabras clave: *tuberculosis, tuberculina, prueba de tuberculina, diagnóstico, interferones* y en inglés *tuberculin, tuberculin test, diagnosis e interferons* todas ellas verificadas previamente como términos DeCS y/o MeSH. Para la combinación de términos se utilizaron los operadores booleanos AND (y) y OR (o).

Se seleccionaron un total de 18 documentos, de los cuales 6 son revisiones, estudios descriptivos, ensayos clínicos y artículos especiales (**Tabla 1**), siendo el resto documentos extraídos directamente de las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del Centro Nacional de Epidemiología, el Gobierno del Principado de Asturias o la web de la European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), entre otras (**Tabla 2**).

Tabla 1: Descripción de los artículos seleccionados en las bases de datos.

ARTÍCULO	BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE Y BOOLEANOS	TIPO DE ESTUDIO	AÑO	CONCLUSIONES
Domínguez J, Latorre I. Aplicación y utilidad actual de las técnicas de interferón- γ en el diagnóstico de la tuberculosis	PUBMED	Tuberculosis AND tuberculin	Revisión	2015	Los IGRA han mejorado el diagnóstico de la infección tuberculosa. Su mayor especificidad ha permitido reducir el número de profilaxis innecesarias y ha aumentado el número de resultados positivos en comparación con la PT en inmunodeprimidos.
García-Gasalla M. ¿Podemos mejorar el estudio de contactos en la tuberculosis?	PUBMED	Tuberculosis AND tuberculin test AND diagnosis	Artículo especial	2013	Los test IGRA han abierto nuevas oportunidades para optimizar el diagnóstico de ITL. Sin embargo aún está por definir con claridad en qué situaciones deben utilizarse, siendo necesarios más estudios para establecer un consenso definitivo.

Guio H, Vilaplana C, Cardona PJ. Inmunodiagnóstico y biomarcadores en tuberculosis.	BVS	Tuberculosis AND diagnóstico AND prueba de tuberculina OR interferones	Revisión	2011	Actualmente ningún método inmunológico existente puede diferenciar la tuberculosis latente de la activa. Estudios recientes abordan nuevas estrategias con nuevos biomarcadores pero los altos costos de dichos estudios dificultan la elaboración de metanálisis.
Delgado Naranjo J, Castells Carrillo C, García Calabuig MÁ, Sáez López I. Estudio comparativo de QuantiFERON(®)-TB Gold IT frente a tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en estudios de contactos.	BVS	Tuberculosis AND diagnóstico AND prueba de tuberculina OR interferones	Estudio descriptivo	2011	Frente a la PT, los IGRA constituyen una excelente herramienta en Salud Pública para el diagnóstico de la ITL, proporcionando un diagnóstico más específico, reduciendo el número potencial de tratamientos y mejorando el aprovechamiento de los recursos sanitarios.
Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa.	DIALNET	Tuberculina AND diagnóstico	Revisión	2011	A día de hoy parece que las IGRA pueden complementar la PT, pero no sustituirla.
Ballaz A, Salinas C, Aguirre U, López de Goicoechea MJ, Díez R, Egurrola M. Análisis de la discordancia entre la prueba de la tuberculina y el QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en estudios de contactos	PUBMED	Tuberculosis AND tuberculin test	Ensayo clínico	2013	El QFT, sólo o combinado con la PT, es un método seguro para el diagnóstico de la ILT, contribuyendo a una selección más específica de los individuos que necesitan tratamiento preventivo.

Tabla 2: Descripción de los documentos utilizados extraídos de diferentes páginas web.

Informe Mundial sobre la Tuberculosis		Año	2014
Página Web	Organización Mundial de la Salud (OMS)		
Enlace Web	http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_es.pdf		
Contenido	Resumen en español del informe original que contiene datos sobre la TB procedentes de 202 países y territorios. Destaca los progresos en cuanto a vigilancia de la enfermedad y las respuestas mundiales y nacionales que se han dado ante el problema en los últimos años.		
Global tuberculosis report		Año	2015
Página Web	World Health Organization (WHO)		
Enlace Web	http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf		
Contenido	Informe completo sobre datos de la TB en 205 países y territorios, abarcando más del 99% de la población mundial. Especifica avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad e identifica las áreas donde los esfuerzos realizados están siendo más potentes.		
Global tuberculosis report		Año	2014
Página Web	World Health Organization (WHO)		
Enlace Web	http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf		
Contenido	Informe completo sobre datos de la TB en 202 países y territorios. Destaca el aumento de casos nuevos y muertes con respecto a años anteriores, debido a la mejoría de la utilización de los datos disponibles a nivel nacional e internacional.		
Capítulo 40 - Tuberculosis. BCG.		Año	2015
Página Web	Comité asesor de vacunas Asociación Española de Pediatría (AEP)		
Enlace Web	http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40		
Contenido	Documento en que se estudia la TB, incluyendo la epidemiología global de la enfermedad en España, por CC.AA. y grupos de edad y sexo. Se hace especial hincapié en los tipos de vacunas, su inmunogenicidad, indicaciones, pautas, etc.		

Guía de práctica clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis.		Año	2009
Página Web	Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya		
Enlace Web	http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf		
Contenido	Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia y con recomendaciones explícitas para las situaciones clínicas más frecuentes a las que se enfrentan los profesionales sanitarios al detectar un caso de TB. Busca contribuir de forma efectiva a un diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y a la prevención de la transmisión de la TB para frenar el avance de este problema de salud.		
Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria.		Año	2013
Página Web	Instituto de Salud Carlos III		
Enlace Web	http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf		
Contenido	Documento consenso de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) para establecer las bases de la vigilancia epidemiológica y las medidas de salud pública para el control de las enfermedades transmisibles que se vigilan y notifican en España.		
Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España		Año	2014
Página Web	Instituto de Salud Carlos III		
Enlace Web	http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf		
Contenido	Informe que presenta la situación epidemiológica de la TB en España con datos procedentes de la declaración individualizada de RENAVE en 2014, así como los datos actualizados de los resultados de tratamiento de la enfermedad correspondientes a los casos declarados en 2013.		
Boletín de Informaciones Nº 15 Abril 2014. La tuberculosis en Asturias, periodo 2007-2012.		Año	2014
Página Web	Observatorio de Salud en Asturias (OBVSA)		
Enlace Web	https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/Informes%20epidemiol%C3%B3gicos/Informe%20TB%202007-2012_web.pdf		
Contenido	Último boletín informativo en que se recogen los datos de TB en el periodo 2007-2012 en Asturias. Establece la situación de dicha enfermedad con respecto al resto de España, sus características y distribución geográfica en particular.		

Programa de Tuberculosis de la Comunidad Autónoma del País Vasco.		Año	2013
Página Web	Osakidetza – euskadi.eus		
Enlace Web	http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/protocolos_epidem/es_4328/djuntos/Tuberculosis_cas.pdf		
Contenido	Abordaje integral de la TB que pone al día algunos de los aspectos más novedosos de la misma, destacando especialmente los métodos de diagnóstico.		
Informe epidemiológico - Tuberculosis en Asturias Año 2013.		Año	2015
Página Web	Gobierno del Principado de Asturias		
Enlace Web	https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/Informes%20epidemiol%C3%B3gicos/Tuberculosis/Informe%20TB%20Asturias%202013.pdf		
Contenido	Informe en que se analizan los casos de TB registrados en Asturias por el Registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), el Sistema de Información Microbiológica (SIM), el Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud (CMBD), el Registro de SIDA de Asturias y el Registro de Mortalidad de Asturias correspondientes al año 2013.		
Actualización de los procedimientos para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) y la adquisición de Tuberculina PPD en Asturias.Circular 04/2015, de 21 de mayo de 2015.		Año	2015
Página Web	Gobierno del Principado de Asturias		
Enlace Web	https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/CIRCULARS/Circular%20DGSP%2004_2015%20Actualizacion%20diagnostico%20ITL.pdf		
Contenido	Circular elaborada por la Dirección General de Salud pública del Gobierno del Principado de Asturias en la que se establecen las recomendaciones para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) en Asturias en base a la bibliografía reciente internacional, la situación de la enfermedad en Asturias y la consulta a expertos.		
Technical Document. Handbook on TB laboratory diagnostic methods in the European Union.		Año	2016
Página Web	European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC)		
Enlace Web	http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-eu.pdf		
Contenido	Manual destinado a proporcionar a los laboratorios oficiales de la Unión Europea implicados en el diagnóstico de la TB información basada en la evidencia acerca de los principales métodos diagnósticos y protocolos de actuación frente a los casos de TB activa e ITL		

Resultados

Si nos basamos en la bibliografía consultada para determinar cuál sería la mejor técnica a la hora de diagnosticar una ITL, se puede extraer que la mayoría de los estudios defienden los beneficios de las técnicas IGRA frente a uso de la PT, pues demuestran que la sensibilidad de estos test fue del 70-90%, frente al 70-80% de la PT¹². Además, mientras que la especificidad de las técnicas IGRA son altas tanto en vacunados como en no vacunados, la PT únicamente posee alta especificidad en personas no vacunadas, motivo por el cual las recomendaciones actuales en cuanto al uso de estas técnicas establecen que todo resultado positivo con la PT en una persona vacunada debe ser siempre confirmado mediante una técnica IGRA; al igual que para cualquier resultado negativo de la PT en personas de edad avanzada, niños menores de 5 años o pacientes inmunodeprimidos donde son frecuentes los falsos negativos.

En aquellos casos en que se requiera una máxima sensibilidad, se llevarán a cabo ambas pruebas simultáneamente, realizando la extracción de sangre para las IGRA antes de aplicar la tuberculina para evitar posibles alteraciones en los resultados finales¹².

Ya en el caso de que exista necesidad de realizar un diagnóstico de confirmación de tuberculosis como enfermedad, donde el principal objetivo es evitar la demora del diagnóstico, los métodos de elección utilizados serán la radiografía (Rx) de tórax, baciloscopia y cultivo, que pueden ser combinados con la PT o IGRA si se considera necesario.

Es decir, la prioridad de las técnicas diagnósticas para la TB es el poder ofrecer un diagnóstico rápido que permita establecer un tratamiento eficaz con el menor retraso posible, beneficiando enormemente tanto al individuo como al colectivo al evitar la transmisión del bacilo en la comunidad. Sin embargo, también es importante evitar el despistaje indiscriminado en la población general debido a los costes que esto provoca, la imperfección en la realización e interpretación de los mismos y los posibles efectos secundarios que puedan generar.

En Asturias, debido a problemas existentes con el suministro de Tuberculina PPD en el año 2014, se emitió una circular desde la Dirección General de Salud Pública (DGSP) en la que se establecieron una serie de recomendaciones temporales. Dicha circular (04/2014 de 4 de Julio) exponía los problemas de suministro del medicamento comercializado en España debido a retrasos en su fabricación, dando lugar a una ampliación en el uso de alternativas para el diagnóstico de TB mediante la aplicación de las técnicas IGRA. Una vez solucionados los problemas de suministros de PPD, se decidió realizar una revisión y actualización de las recomendaciones de nuestra Comunidad, que provocó una serie de cambios de los protocolos, resumidos en las siguientes consideraciones.

- 1) En caso de necesidad de diagnosticar ITL en EC se considerará prioritario el uso de técnicas IGRA, pasando a utilizarse la PT exclusivamente cuando se den todas y cada una las siguientes circunstancias: personas no inmunodeprimidas mayores de 5 años y no vacunadas de BCG que pertenezcan a un grupo familiar o colectivo reducido, en las que podamos asegurar que acudirán a una segunda consulta para la lectura de la prueba y que dicha prueba pueda ser realizada por personal sanitario con amplia experiencia en la técnica.

"La prioridad de las técnicas diagnósticas para la TB es el poder ofrecer un diagnóstico rápido que permita establecer un tratamiento eficaz con el menor retraso posible"

- 2) Cuando sea necesario diagnosticar ITL en EC en personas sin inmunosupresión que no cumplan todos los criterios anteriores, la técnica de elección será siempre la QFT-GIT; mientras que en inmunodeprimidos se realizará de forma simultánea las técnicas QFT-GIT, T-SPOT, PT y Rx de tórax para conseguir la máxima sensibilidad. Llevándose a cabo todas ellas en las consultas de Atención Especializada (AE).

En determinados casos especiales, tales como los niños menores de 5 años, se recomienda la utilización de ambas técnicas IGRA de forma simultánea por un médico pediatra especialista.

Mientras que en pacientes menos cumplidores, de los que se sospeche que no acudirán a futuras consultas de seguimiento, se recomienda realizar directamente una técnica IGRA junto con Rx de tórax.

- 3) Aquellas personas que requieran diagnóstico de ITL fuera de un EC y que se encuentren inmunodeprimidas o sean candidatas a tratamiento inmunosupresor, las recomendaciones serán las mismas que en el caso de inmunodeprimidos que sí pertenezcan a EC.
- 4) Por último, el despistaje de ITL en personas que ingresan en centros de acogida, desintoxicación o similares, sólo estará indicado en aquellos casos en que exista riesgo real de desarrollo de la enfermedad y en los que se vaya a ofrecer tratamiento si el diagnóstico resulta positivo. Este despistaje será realizado en los centros de Atención Primaria mediante el uso de la prueba QFT-GIT en pacientes inmunocompetentes, reservándose la PT sólo para los casos indicados en el primer apartado para el EC. En pacientes inmunodeprimidos serán realizados los mismos procedimientos que en los casos citados anteriormente desde Atención Especializada.

Estas modificaciones en los protocolos de actuación en nuestra Comunidad conllevan entonces que desde la Atención Primaria ya no se realice la PT de manera habitual, si no que únicamente se reserve para casos muy específicos, lo cual hace importante que los profesionales sanitarios sepan que la Tuberculina deja de suministrarse de forma centralizada y que su adquisición dependerá de las gerencias de cada Área Sanitaria y que debe gestionarse de forma individualizada para cada uno de los casos.

Pero si revisamos otros documentos técnicos como el presentado en Marzo de 2016 por el ECDC, en el cual se analizan los diferentes métodos de diagnóstico de TB realizados por los laboratorios de la Unión Europea, se observa que existe una gran discrepancia entre las guías de actuación recomendadas en cada país. Así, mientras que muchos de ellos ya incluyen las técnicas IGRA en sus protocolos, otros muchos siguen recomendando el uso de la PT, bien de forma conjunta o individualmente. Dichas discrepancias parecen estar directamente relacionadas con la incidencia de la enfermedad en cada uno de dichos países y con el nivel económico de los mismos¹⁷.

Centrándonos específicamente en las recomendaciones aportadas por la ECDC para nuestro país en función de la incidencia y nivel socioeconómico, puede establecerse que lo correcto sería utilizar un enfoque doble:

- En caso de que el objetivo sea diagnosticar una TB activa las técnicas IGRA no deberían sustituir otros métodos estándar, teniendo en cuenta además que un uso combinado de ambas no ofrecería valor añadido alguno, salvo determinadas excepciones.
- Sin embargo, para el EC en adultos existe una clara tendencia a recomendar el uso de las IGRA, especialmente utilizando una estrategia de doble de diagnóstico junto con la PT¹⁷.

Así, comparando ambos documentos, puede verse que quizás exista una propuesta demasiado fuerte en nuestra Comunidad hacia la completa sustitución de la PT por las IGRA en la mayoría de las situaciones, cuando una importante parte de la bibliografía consultada para la realización de la presente revisión parece defender que, hoy por hoy, las IGRA deberían complementar a la PT pero no sustituirla completamente^{5,13,15,17,18}, debiendo ser estudiado cada caso de forma particular antes de tomar la decisión de qué prueba diagnóstica utilizar.

Conclusiones

De acuerdo con las recomendaciones actuales para el diagnóstico de ITL en Asturias, el uso de la PT pasa a ser básicamente hospitalario, utilizándose casi exclusivamente para complementar resultados indeterminados obtenidos con las técnicas IGRA.

Todo ello basado en la premisa de ser estas más adecuadas y eficientes debido a la necesidad de confirmación que generan la mayoría de los resultados obtenidos con el uso previo de la PT y el contexto en que se encuentra actualmente dicha enfermedad en Asturias (incluyendo datos de vacunación BCG de la población, el descenso continuado de la incidencia de TB y el aumento de las personas con tratamiento inmunosupresor en nuestra Comunidad)¹².

En cuanto a la comparación de los métodos diagnósticos de TB existentes, la bibliografía sostiene que las nuevas técnicas IGRA están ganando terreno en su utilización como pruebas diagnósticas debido a presentar una serie de ventajas importantes con respecto a la PT: ser más sensibles, más específicas y más objetivas; frente a la única ventaja de la PT que es su bajo coste.

Así, enlazando ambas conclusiones, si bien parece que no existe duda alguna de que las IGRA contribuyen notablemente a una selección más específica de los individuos que requieren tratamiento preventivo evitando un considerable número de tratamientos innecesarios^{17,18}; tal vez sería recomendable realizar una revisión más amplia que tuviera en cuenta la discordancia presente en la bibliografía para ayudar a confirmar o modificar los protocolos propuestos en nuestra Comunidad con el objetivo final de no basar nuestra actuación únicamente en lo que parece una relación de eficiencia, si no en buscar ofrecer la mejor atención disponible a estos contactos y contribuir con ello activamente en la consecución del ODM propuesto por la OMS para 2050.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2014. OMS; 2014.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. WHO; 2015.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. WHO; 2014.
4. Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. Capítulo 40 - Tuberculosis. BCG [monografía en Internet]. Madrid: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría; 2015 [acceso el 15 marzo de 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>

5. 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. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/26.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013.
7. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015.
8. Observatorio de Salud en Asturias. Boletín de Informaciones Nº 15 Abril 2014. La tuberculosis en Asturias, periodo 2007-2012. Principado de Asturias: OBVSA; 2014.
9. Aristegui Fernández J, Baonza González I, Basterretxea Irurzun M, Cabeza Díez I, García Calabuig MA, Korta Murua J et al. Programa de Tuberculosis de la Comunidad Autónoma del País Vasco [monografía en internet]. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2013 [acceso el 7 de abril de 2016]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/protocolos_epidem/es_4328/adjuntos/Tuberculosis_cas.pdf
10. Pérez Hernández MD. Informe epidemiológico. Tuberculosis en Asturias Año 2013. Oviedo: Servicio de Vigilancia Epidemiológica; 2015.
11. Domínguez J, Latorre I. Aplicación y utilidad actual de las técnicas de interferón- γ en el diagnóstico de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 (supl 2): 15-19.
12. Actualización de los procedimientos para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) y la adquisición de Tuberculina PPD en Asturias. Circular 04/2015, de 21 de mayo de 2015. Dirección General de Salud Pública. Gobierno del Principado de Asturias.
13. García-Gasalla M. ¿Podemos mejorar el estudio de contactos en la tuberculosis? *Med Clin (Barc)*. 2013; 140(7): 305-306.
14. Guio H, Vilaplana C, Cardona PJ. Inmunodiagnóstico y biomarcadores en tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137(9): 408-413.
15. Delgado Naranjo J, Castells Carrillo C, García Calabuig MÁ, Sáez López I. Estudio comparativo de QuantiFERON(®)-TB Gold IT frente a tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en estudios de contactos. *Med Clin (Barc)*. 2011 Sep 17;137(7):289-96.
16. Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol*. 2011 Oct;47(10):521-30.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Document. Handbook on TB laboratory diagnostic methods in the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.
18. Ballaz A, Salinas C, Aguirre U, López de Goicoechea MJ, Díez R, Egurrola M. Análisis de la discordancia entre la prueba de la tuberculina y el QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en estudios de contactos. *Med Clin (Barc)*. 2013 Apr 15;140(7):289-95.