
Recomanacions per al cribratge de la infecció tuberculosa latent a Catalunya

16/5/2023

Coordinació:

Anna Rodés. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Sandra Pequeño. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Autors:

Elena Adán. Subdirecció General d'Addiccions, VIH, Infeccions de Transmissió Sexual i Hepatitis Víriques. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Neus Altet. Serveis Clínics.

Irene Barrabeig. Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Barcelona Sud. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Laura Clotet. Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Vallès. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Anna Ferrer Traid. Medicina Familiar i Comunitària. Equip d'atenció primària Esparraguera. SAP Baix Llobregat Nord.

Glòria Ferrus Serra. Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública del Camp de Tarragona. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Núria Follia. Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Girona. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Roser Font Canals. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Pere Godoy. Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Lleida i Alt Pirineu i Aran. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Mireia Jané. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

M^a Angeles Jiménez. Unitat de Tuberculosi. Vall d'Hebron – Drassanes. Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron.

Sandra Manzanares. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Andrés Marco. Malalties Infeccioses. Programa de Salut Penitenciària. Institut Català de la Salut.

Joan-Pau Millet. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Àngels Orcau. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Ignasi Parron. Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Barcelonès Nord i Maresme. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Sandra Pequeño Saco. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Tomàs Perez Porcuna. Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

Daniel Roca Lahiguera. Medicina Familiar i Comunitària. Equip d'atenció primària Raval Sud. SAP.

Lourdes Rosa Rafael-Valdivia. Medicina Familiar i Comunitària. CAP Roger. EAP 3 - Sants-Badal. SAP Barcelona Esquerre. Gerència Territorial de Barcelona. Institut Català de la Salut.

Anna Rodés. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Silvia Roure Díez. Unitat de Salut Internacional PROSICS Metropolitana Nord.

Recomanacions per al cribratge de la infecció tuberculosa latent a Catalunya.
Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Miquel Santín. Hospital Universitari de Bellvitge. Institut Català de la Salut. L'Hospitalet de Llobregat(*)

Joan-Maria Ventosa. Hospital Universitari Joan XXIII. Institut Català de la Salut. Tarragona.

(*) *Participació en el desenvolupament del capítol 4.1 que inclou el Cribratge de la infecció tuberculosa latent en persones immunosuprimides.*

Document aprovat per la [Comissió de Vigilància Epidemiològica](#), en el mes gener de 2023

Revisió externa:

Grup de Treball de Malalties Infeccioses de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC).

Societat Catalana de Pediatria

A nom de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica:

Fernando Alcaide. Servei de Microbiologia, Hospital Universitari de Bellvitge. Institut Català de la Salut. L'Hospitalet de Llobregat.

Pere-Joan Cardona. Servei de Microbiologia, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Institut Català de la Salut. Badalona.

Julià González. Servei de Microbiologia. Hospital Clínic. Barcelona.

Teresa Tórtola. Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a la pàgina web de Creative Commons.

Unitat promotora:

Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Secretaria de Salut Pública de Catalunya.

Edició:

Barcelona, maig de 2023

Assessorament editorial:

Gabinet del Conseller. Serveis editorials

Assessorament lingüístic:

Servei de Planificació Lingüística del Departament de Salut

Pla editorial 2023:

Núm. de registre 6867

Disseny de plantilla accessible 1.06:
Oficina de Comunicació. Identitat Corporativa.

Sumari

1	Introducció. Justificació d'objectius	7
2	Proves diagnòstiques de la infecció tuberculosa latent	10
2.1	La prova de la tuberculina (tècnica de Mantoux)	11
2.2	Les tècniques de detecció de l'interferó γ	17
3	Tractament de la infecció tuberculosa latent.....	20
3.1	Opcions terapèutiques per al tractament de la infecció tuberculosa latent.....	20
3.2	Contraindicacions del TITL i actuacions que cal realitzar	22
3.3	Calendari de controls.....	24
3.4	Efectes secundaris més freqüents	24
3.5	Tractament d'infecció tuberculosa latent (TITL) en situacions especials.....	25
4	Cribratge de la infecció tuberculosa latent en diferents grups de risc.....	26
4.1	Persones immunosuprimides	26
4.1.1	Persones infectades pel VIH (persones adultes, adolescents i infants)	26
4.1.2	Persones que inicien teràpia biològica.....	27
4.1.3	Persones en teràpia renal substitutiva (diàlisi).....	28
4.1.4	Persones que han de ser sotmeses a trasplantament d'òrgans	29
4.1.5	Altres situacions d'immunosupressió	30
4.2	Persones amb vulnerabilitat social	30
4.2.1	Persones que consumeixen drogues	32
4.2.2	Persones sense llar	33
4.3	Persones en centres residencials	34
4.3.1	Interns a presó.....	34
4.3.2	Centres de menors	35
4.3.3	Cribratge ITL en persones a comunitats terapèutiques / Centres residencials de drogodependències	37
4.4	Immigrants recents	38

4.5	Personal sanitari i de centres socio-sanitaris	41
5	Seguiment i avaluació del programa de cribratge de la ITL.....	43
	Definicions	47
	Annex 1	49
	Annex 2	50
	Annex 3	53
	Referències bibliogràfiques	54

Sigles

ART	Tractament antiretroviral
BCG	Bacil de Calmette - Guérin
IGRA	Interferon-Gamma Release Assays
ITL	Infecció tuberculosa latent
OMS	Organització Mundial de la Salut
PPD	Derivat proteic purificat
PQID	Persones que s'injecten drogues
PQCD	Persones que consumeixen drogues
PSS	Persones sense sostre
PT	Prova de la tuberculina
REDAN	Dispositiu de reducció de danys
TB	Tuberculosi
TITL	Tractament de la infecció tuberculosa latent
VIH	Virus de la Immunodeficiència Humana

1 Introducció. Justificació d'objectius

La infecció per tuberculosi latent (ITL) es defineix com un estat de resposta immune persistent a l'estimulació per part dels antígens de *Mycobacterium tuberculosis* adquirits anteriorment, sense evidència de tuberculosi (TB) activa clínicament manifesta, o radiològicament, ja que a vegades una persona pot ser asimptomàtica (sobretot en la població infantil) i, en canvi, manifestar radiològicament una TB activa (1).

Es calcula que, fins a una quart part de la població mundial podria estar infectada amb *M. tuberculosis* (2–4) i la gran majoria no té signes ni símptomes de la malaltia de la tuberculosi i no són persones infeccioses, tot i que corren el risc de patir una TB activa i de convertir-se en infeccioses. Diversos estudis han demostrat que, de mitjana, entre el 5 i el 10% dels infectats desenvoluparan una TB activa al llarg de la seva vida, generalment durant els primers 5 anys després de la infecció inicial (5,6).

El risc de desenvolupar una TB activa després de la infecció depèn de diversos factors, entre els quals destaquen l'estat immunològic o l'edat, entre altres. (Annex 1) (1).

La reactivació de la TB es pot evitar mitjançant el tractament preventiu. Actualment, els tractaments preventius tenen una eficàcia que varia entre un 60% i un 90% (7). Cal sospesar acuradament els possibles beneficis contra els riscos d'efectes adversos dels tractaments. L'estudi i el tractament massiu de la ITL no són factibles perquè les proves no són perfectes, hi ha risc d'efectes secundaris greus i el cost és elevat. Els beneficis superen als efectes nocius en el cas de persones infectades que formen part de grups en els quals el risc de progressió a malaltia activa és considerablement superior al de la població general. L'atenció de la ITL requereix un conjunt complet d'intervencions: selecció de les persones que han de ser estudiades, administració d'un tractament segur i eficaç de tal manera que la majoria dels que l'iniciïn l'acabin amb un risc mínim d'efectes adversos, i el seguiment i l'avaluació del procés.

En aquest sentit, la prevenció de la TB activa mitjançant el tractament de l'ITL és un component crític de l'estratègia de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) per acabar amb la TB, ja que mentre hi hagi aquest reservori, l'eliminació de la TB no serà factible (1).

El maig de 2014, l'Assemblea Mundial de la Salut va adoptar la nova estratègia "Global End TB" per intensificar els esforços per a l'eliminació de la TB a tot el món, essent el seu objectiu reduir el 90% la incidència de la TB, així com la mortalitat per TB en un 95%, entre el 2015 i 2035 (1).

En aquesta línia i per als països de baixa incidència, definits com països amb una incidència de TB de menys de 10 per 100.000 habitants, l'OMS va desenvolupar un marc per a l'eliminació de la TB i un Pla d'Acció de Tuberculosi 2016-2020 de la Regió Europea que estableix un objectiu provisional per aconseguir una reducció del 25% en la incidència de la TB el 2020 (8,9).

Les intervencions clau del marc d'eliminació són la detecció de la ITL en poblacions d'alt risc per a la TB i la provisió de tractament preventiu als infectats. En aquesta línia, el Centre Europeu de Prevenció i Control de Malalties (ECDC) preveu en el seu Pla de lluita contra la TB en els països de la UE/EEE la conveniència d'abordar la ITL en els seus estats membres (10).

Així mateix, en funció del risc d'exposició a *M. tuberculosis* i el risc de desenvolupar TB activa, l'OMS va elaborar unes recomanacions sobre a qui està indicat fer el cribratge sistemàtic de la ITL, en funció de l'epidemiologia i els recursos disponibles (Taula 1). Aquestes directrius busquen un impacte al reservori de la infecció a països on la incidència de TB és de menys de 10 casos per cada 100.000 habitants, (7,11) els països que més probablement poden beneficiar-se d'aquestes recomanacions degut a la seva epidemiologia local i a la disponibilitat de recursos. Per fer aquesta classificació de grups de risc, l'OMS es basa en la valoració de les dades científiques disponibles, en el balanç entre els beneficis i els efectes nocius, els valors i preferències dels usuaris i professionals sanitaris, i en els recursos disponibles.

Taula 1. Recomanacions de l'OMS per al cribratge de la infecció tuberculosa latent (ITL) en països desenvolupats amb incidència de tuberculosi (TB) < de 10 casos per 10⁵ habitants.

Grup	Recomanacions de cribratge
<u>Grup A.</u> <u>Realitzar sempre el cribratge sistemàtic</u>	<ul style="list-style-type: none">• Persones infectades pel VIH.• Adults i nens en contacte amb malalts amb TB pulmonar• Pacients que inicien teràpia biològica• Malalts en teràpia renal substitutiva• Persones que es preparen per rebre trasplantaments d'òrgans o hemàtics• Pacients amb silicosis
<u>Grup B.</u> <u>Considerar el cribratge sistemàtic en funció de l'epidemiologia local i els recursos disponibles</u>	<ul style="list-style-type: none">• Interns a les presons• Personal sanitari• Immigrants procedents de països amb alta càrrega de TB• Persones sense sostre• Persones usuàries de drogues injectables
<u>Grup C.</u> <u>No realitzar el cribratge sistemàtic*</u>	<ul style="list-style-type: none">• Diabètics• Persones amb consum d'alcohol de risc• Fumadors• Persones amb pes insuficient

* Tret que se'ls apliquin les recomanacions assenyalades anteriorment
TB: tuberculosi; VIH: virus de la immunodeficiència humana

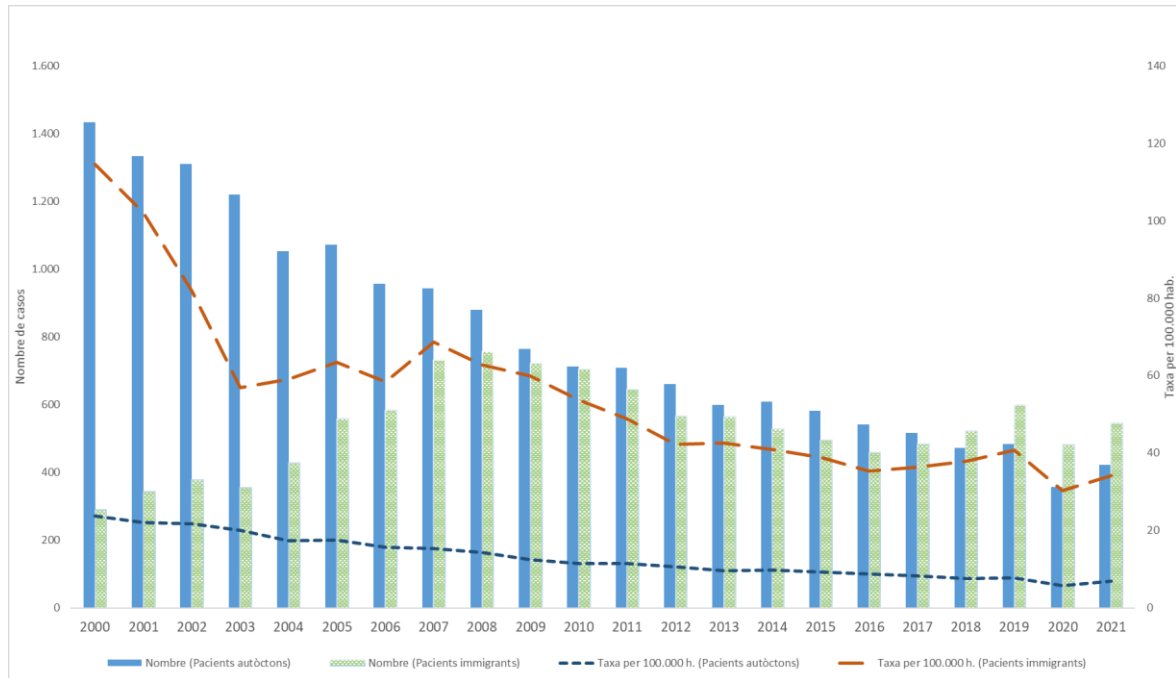
Si bé es recomana que les prioritats en el control de la TB continuïn sent la detecció i el tractament dels casos de TB activa seguit de la gestió adequada de contactes en risc, la concentració de la TB en grups específics fa que sigui rellevant considerar el cribatge selectiu de la ITL.

A Espanya, els darrers anys, la TB ha presentat una disminució contínua de la incidència, situant-la, el 2021, en 7,61 casos per 100.000 habitants (12).

A Catalunya, en els darrers anys s'han vist canvis notables en l'epidemiologia de la TB que han presentat una disminució sostinguda de la taxa d'incidència (TI). No obstant això, després de la marcada davallada de la incidència evidenciada al 2020, a causa de l'impacte de la pandèmia de la COVID-19, l'any 2021 es va presentar una TI de 12,5 casos per 100.000 habitants, xifra que correspon a 969 casos notificats, i que representa un increment de la TI del 16,7% respecte del 2020; i amb una concentració cada vegada més evident en subgrups de població específics, especialment els immigrants i les persones en situació de precarietat social. Així mateix, l'epidemiologia de la TB a Catalunya està significativament influenciada pel nombre i els països d'origen de les persones immigrants. La població immigrant representa una taxa d'incidència de TB quasi cinc vegades superior a l'observada entre les persones autòctones (a l'any 2021, 34,2 i 6,9 casos per 100.000 habitants respectivament) (Figura 1) (13).

Els esforços per a la prevenció i el control de la TB a Catalunya cerquen aconseguir que la incidència de TB sigui inferior al nivell de preeliminació (menys d'un cas per cada 100.000 habitants) abans de l'any 2035. Per assolir-ho, s'hauria d'incorporar el control de la ITL a les estratègies per a la prevenció i control de la TB, com recomana el Centre Europeu per a la Prevenció i el Control de les Malalties (ECDC), als estats de l'àrea econòmica de la Unió Europea/ Espai Econòmic Europeu (UE/EEE) (14).

Figura 1. Evolució de la tuberculosi (TB) a Catalunya segons l'origen dels malalts. 2000-2021.



Font: RDMI-TBC. Repositori epidemiològic de Catalunya (REC)

L'objectiu d'aquest protocol és presentar les estratègies a realitzar als grups de risc que són candidats per a la detecció sistemàtica i el tractament de la ITL. Els objectius específics inclouen la identificació i la prioritització de grups de població en risc per al cribatge selectiu, incloent-hi la definició d'un algoritme i la recomanació d'opcions de tractament específics. Les recomanacions es presenten lògicament segons la cascada d'atenció per a la gestió de la ITL: identificació de poblacions en risc, exclusió de TB activa, les proves diagnòstiques d'ITL, el tractament preventiu, el monitoratge d'esdeveniments adversos, de l'adherència i de la finalització del tractament, seguiment i avaluació. En aquest document no s'inclouen les recomanacions relatives a l'estudi dels contactes dels casos de TB contagiosa atès que han estat tractades recentment en el document de "Recomanacions per a la realització d'estudi de contactes de malalts amb tuberculosi a Catalunya" ([enllaç al document](#)) (15).

2 Proves diagnòstiques de la infecció tuberculosa latent (ITL)

La ITL és un diagnòstic immunològic, que s'estableix demostrant una infecció anterior per *Mycobacterium tuberculosis* excloent la TB activa. Les proves disponibles per demostrar la ITL inclouen la prova de la tuberculina (PT) i els assaigs d'alliberació de gamma interferó (IGRA). Cap dels dos mètodes diferencia entre la ITL i la TB activa, i no hi ha valors predictors de risc de progressió d'ITL a TB activa.

2.1 La prova de la tuberculina (tècnica de Mantoux)

La reacció tuberculínica consisteix a posar en contacte la persona estudiada amb un extracte de bacil tuberculós (PPD –Purified Protein Derivative–), amb la finalitat de detectar la sensibilització del seu organisme a la *infecció tuberculosa*. La tuberculina és un extracte de cultius de bacils tuberculosos morts. La tuberculina utilitzada a Catalunya és PPD-RT 23, administrant-se una dosi de dues unitats de tuberculina (0,1 ml).

La tècnica de Mantoux consisteix a administrar la tuberculina per via intradèrmica, al terç proximal de la cara anterior de l'avantbraç. La tuberculina s'administra amb una agulla del calibre 27G (0,40 mm) i un angle d'inclinació de 5°-15°. El vial de tuberculina s'ha d'agitar abans de carregar la xeringa. Si es neteja la pell amb un antisèptic, cal deixar-la eixugar per evitar que la penetració de l'antisèptic a la dermis afecti el resultat de la prova.

En administrar la tuberculina s'ha de veure que immediatament hi apareix una pàpula de 6-10 mm de diàmetre, la qual ha de desaparèixer pocs minuts després. Si en retirar l'agulla surt alguna gota de sang, es pot netejar, però sense pressionar sobre la pàpula. Si la pàpula no hi apareix, això indica que l'administració ha estat subcutània i no pas intradèrmica. En casos d'una mala tècnica, amb un resultat interpretat com a negatiu, si es valora repetir la prova, caldria esperar una setmana com a mínim. Un cop administrada la tuberculina, s'ha de demanar al pacient que no es rasqui ni manipuli el lloc d'injecció.

Figura 2. Realització de la prova de la tuberculina



La lectura s'ha de fer un cop transcorregudes entre 48 i 72 hores (la prova és vàlida fins la setmana, especialment si la prova és de 0 mm). Es mesura únicament el diàmetre transvers d'induració (i no pas el de la zona eritematosa, que sol ser més gran que el de la zona indurada). La lectura s'ha de fer per inspecció i palpació, delimitant i marcant les vores de la induració i mesurant-ne el diàmetre transvers (figura 2).

Figura 3. Lectura del resultat de la prova de la tuberculina.



Per delimitar els límits d'aquesta zona d'induració es pot utilitzar la tècnica de Sokal, segons la qual s'estira la pell de la cara anterior de l'avantbraç, agafant aquest per la seva cara dorsal i estirant-ne discretament la pell. Amb un bolígraf de punta rodona (no pas fina) es comença a guixar des de la part externa de l'avantbraç cap a la zona indurada. En arribar a aquesta darrera zona es nota un

augment sobtat de la resistència (com si hi hagués un esglaó). Aquest és el límit extern de la induració. Aquest procediment es repeteix des de la part interna de l'avantbraç, fins a l'altre límit de la induració (figura 3).

La lectura s'ha de fer amb un regle mil·limetrat, flexible i transparent. Cal mesurar la distància entre els dos límits i expressar aquesta mesura en mil·límetres. El resultat de la prova no és ni positiu ni negatiu, sinó que s'expressa en mil·límetres d'induració. L'absència d'induració s'expressa com 0 mm. És convenient anotar la data i el resultat de la prova en la història clínica i la lectura l'han de fer professionals entrenats.

Una lectura de la PT, interpretada com a negativa, es pot repetir tantes vegades com sigui necessari, ja que la prova no sensibilitza les persones no infectades. En canvi, quan s'obté una lectura de la PT interpretada com a positiva, no s'ha de repetir, ja que a partir d'aquest moment la persona es manté positiva per sempre i, per tant, la prova perd la seva utilitat.

Conservació i manipulació de la tuberculina

Les solucions de tuberculina contenen un estabilitzador anti-adsorbent, el Tween 80, per disminuir la pèrdua d'activitat biològica per adsorció a les parets de l'envàs i a la xeringa.

La tuberculina s'ha de conservar sempre en frigorífic, a temperatura baixa (al voltant de 4 °C). No s'ha de congelar mai. És fonamental protegir-la de la llum del dia, de la dels fluorescents i de la llum ultraviolada. Cal procurar que el temps d'exposició a la llum i temperatura ambient sigui tan breu com sigui possible. L'interval màxim permès entre el moment d'omplir la xeringa i la realització de la prova és de 30 minuts.

Tot i que s'aconsella, segons fitxa tècnica, no conservar flascons mig buits més enllà de les 24 hores de la primera extracció (pel risc de contaminació microbiana i per la pèrdua d'activitat deguda al fenomen d'absorció), un estudi prospectiu (16) indica que la tuberculina RT23 2UT no perd potència ni es contamina tot i que es mantinguin els flascons oberts durant un mes, si no se supera la data de caducitat i si s'han pres les precaucions necessàries. Cal rebutjar-los en cas d'observació de canvis en la seva coloració.

Contraindicacions de la prova de la tuberculina

En general, la PT no té contraindicacions. Es pot practicar durant tot l'embaràs, en persones afectades per processos al·lèrgics i en persones de qualsevol edat (p. ex. lactants o gent gran).

La PT està contraindicada en aquella persona que hagi donat positiu en una PT anterior (cal recordar que la presència de vesícules i la necrosi es consideren resultats positius). Tampoc no s'ha d'administrar en cas de lesions cutànies extenses. Si s'ha d'administrar la PT juntament amb vacunes vives (com la triple vírica, la vacuna contra la febre groga o la antirotavírica), s'han de seguir les recomanacions següents:

- a) Es poden administrar simultàniament.
- b) Si s'administra una vacuna viva, cal esperar 4 setmanes abans d'administrar la PT, per evitar un fals negatiu.
- c) En cas que la PT s'administri primer, es pot posar la vacuna viva en qualsevol moment.
- d) No es pot administrar la PT a un pacient amb malaltia vírica greu.

Taula 2. Causes principals de falsos positius en la prova de la tuberculina

Principals causes de falsos positius de PT
1. Vacuna BCG: les persones que provenen de països amb alta endèmia solen estar vacunades amb aquesta vacuna (17). Però no cal oblidar que també tenen un alt risc de tenir infecció latent.
2. Infecció per micobacteris ambientals no tuberculosos.
3. Reaccions d'hipersensibilitat a algun component (sol produir una reacció molt més precoç).
4. Hematoma o infecció local.
5. Contaminació bacteriana.
6. Transfusions de sang.
7. Defecte de lectura, generalment per part de personal inexpert.

Taula 3. Causes principals de falsos negatius en la prova de la tuberculina

Principals causes de falsos negatius de PT
1. Fallades derivades de la tècnica: antigen caducat, emmagatzemament inadequat, dosificació inadequada, tècnica d'injecció inadequada, etc.
2. Període finestra (no han passat 8 -12 setmanes des de l'últim contacte amb el cas contagiós).
3. Tuberculosis disseminades o greus.
4. Infecció pel VIH.
5. Vacunes amb virus vius.
6. Altres infeccions víriques o bacterianes (xarampió, parotiditis, brucel·losi, etc.).
7. Tractaments immunosupressors amb corticoides i altres fàrmacs (anti-TNF).
8. Neoplàsies i malalties immunosupressores.
9. Alteracions metabòliques com la insuficiència renal.
10. Edats extremes: nounats (la prova no és fiable en nadons de menys de 6 mesos) o gent gran (l'estat d'immunosupressió associat a l'edat és causa freqüent de resultats negatius).
11. En el moment del diagnòstic, la PT pot resultar negativa en un 20% dels pacients amb TB.
12. Defecte de lectura, generalment per part de personal inexpert.

Taula 4. Interpretació del resultat de la prova de la tuberculina en grup de risc (18,19)

PT ≥ 5 mm es considera POSITIVA
<ol style="list-style-type: none">1. Pacients infectats pel VIH.2. Contactes propers de persones amb TB pulmonar o laríngia.3. Nens < 5 anys no vacunats prèviament amb BCG i que provenen de països amb alta incidència.4. Si té feta una radiografia de tòrax, presència de canvis fibròtics indicatius de TB prèvia.5. Persones receptores de trasplantaments d'òrgans.6. Persones immunodeprimides per altres causes: p. ex, reben dosis equivalents a ≥ 15 mg/dia de prednisona durant un mes o més, persones que inicien teràpia biològica.7. Persones amb malaltia renal avançada.
PT ≥ 10mm es considera POSITIVA
<ol style="list-style-type: none">1. Immigrants procedents de zones d'alta prevalença de TB en els darrers 5 anys.2. Persones que s'injecten drogues.3. Residents i empleats en llocs on es congreguen situacions d'alt risc: institucions sanitàries amb exposició a TB, personal de laboratori de microbiologia, presons, albergs o refugis per a persones sense llar, centres de deshabitació de toxicòmans, cooperants i militars en zones d'alta endèmia tuberculosa.4. Persones amb factors de risc per a la TB diferents als de la infecció pel VIH.5. Pacients amb condicions clíniques com: silicosis, diabetis, insuficiència renal crònica en teràpia renal substitutiva, malalties hematològiques –leucèmies i limfomes–, altres tumors malignes –carcinoma de cap, coll o pulmó–, pèrdua de pes superior al 10% del pes ideal, gastrectomia, <i>bypass</i> jejú-ileal, malaltia celíaca.6. Nens < 15 anys (tret dels provinents de països amb alta incidència no vacunats amb BCG).
PT ≥ 15mm es considera POSITIVA
<ol style="list-style-type: none">1. Persones sense factors de risc coneguts i baix risc d'infecció (cribratge administratiu)

Efecte empenta

Aquest efecte (també anomenat efecte *booster*) s'observa en persones prèviament sensibilitzades per microorganismes del gènere *Mycobacterium*. En una primera reacció tuberculínica, aquestes persones presenten un resultat negatiu de la PT perquè se n'havia esvaït la reactivitat. Això succeeix en persones infectades per *M. tuberculosis complex*, per micobacteris ambientals i en vacunats amb BCG. Quan es repeteix la PT entre una i quatre setmanes després, el resultat és positiu per reforçament de la resposta immunitària.

Conversió tuberculínica

La definició estricta de conversió tuberculínica seria una induració que ha augmentat ≥ 6 mm en comparació amb una prova anterior realitzada durant els dos anys previs. Malgrat això, en el context de cribratge, cal pensar que en induracions < 10 mm cal fer un IGRA per valorar si realment hi ha una infecció latent.

2.2 Les tècniques de detecció de l'interferó γ

Les tècniques IGRA (per la seva sigla en anglès) són mètodes immunològics que quantifiquen la resposta immunitària cel·lular *in vitro*. Es basen en la producció d'interferó γ (IFN- γ) per les cèl·lules T de les persones prèviament infectades quan es retroben amb els antígens micobacterians. L'IFN- γ és una citocina important per controlar la infecció tuberculosa. Aquesta citocina, produïda pels limfòcits T CD4, els limfòcits T CD8 i les cèl·lules NK, activa els macròfags infectats, amb l'alliberament d'interleucina-1 i TNF- α que limiten el creixement i la multiplicació del micobacteri. Aquestes proves utilitzen antígens més específics de *M. tuberculosis complex*, evitant així la reacció creuada deguda a infecció per altres micobacteris no tuberculosos i la soca de la vacuna BCG.

En l'actualitat s'utilitzen dues proves: QuantiFERON®-TB Gold Plus i ELISPOT (T-SPOT®.TB) (Annex 2). Ambdues proves es realitzen mitjançant analítica de sang de la persona en estudi.

Taula 5. Causes principals de falsos negatius i falsos positius en les proves IGRA

<ul style="list-style-type: none">• Anergia per malaltia avançada, malnutrició, immunosupressió o concentració baixa de limfòcits T CD4 (<200/mL).• Retard en el transport de la mostra al laboratori.• Manipulació o transport inadequats de la mostra.• Període finestra.
<ul style="list-style-type: none">• <i>M. kansasii</i>, <i>M. szulgai</i> i <i>M. marinum</i>, comparteixen els antígens ESAT-6 i CFP-10 amb <i>M. tuberculosis</i>. Tot i que no s'ha demostrat la rellevància clínica d'això, s'ha de tenir en compte la possibilitat de falsos positius en infeccions per aquests microorganismes.

L'especificitat dels IGRA és molt superior a la de la PT en les persones prèviament vacunades amb la vacuna BCG, excepte en els infants que han rebut una dosi única en néixer, si fa més de 5 anys que els l'han administrada (no és aplicable a infants o adults que hagin rebut més d'una dosi de BCG).

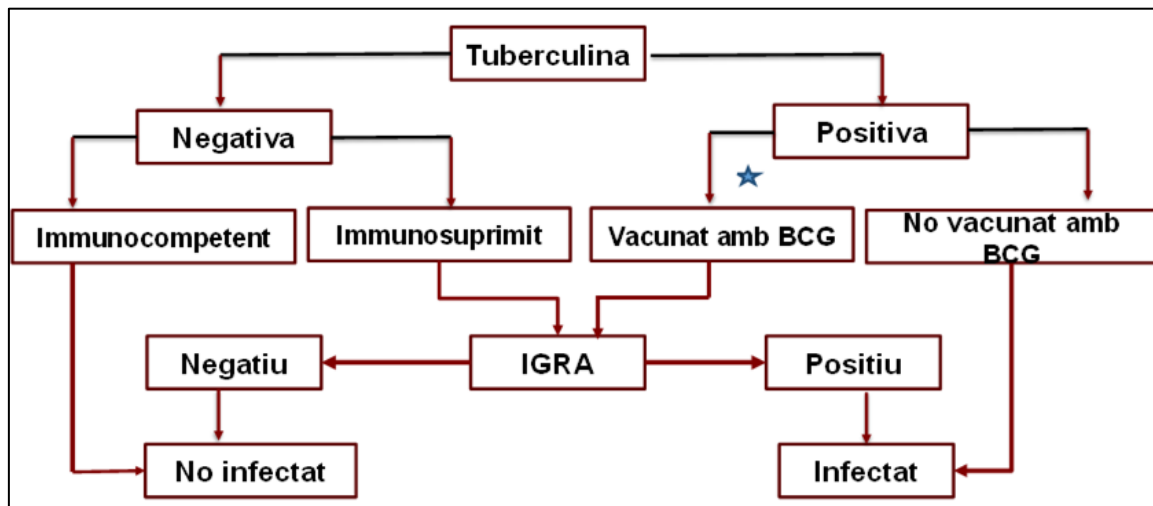
En persones amb immunodepressió (infectades pel VIH i amb un recompte de limfòcits T CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$ o amb teràpia immunosupressora), les proves IGRA són més específiques i més sensibles que la prova de la tuberculina, però sembla que aquesta darrera és més sensible en persones immunocompetents. Una metanàlisi ha mostrat que el valor predictiu positiu de progressió a tuberculosi activa és del 2,7% (2,3%-3,2%) per a les proves IGRA i de l'1,5% (1,2%-1,7%) per a la PT (20).

La discordança de la PT i les proves IGRA en pacients com els infectats pel VIH o immunodeprimits i els vacunats amb BCG, suggereix que les proves IGRA han d'estar disponibles per poder ser utilitzades en aquestes situacions (21,22). El cost econòmic i la limitada disponibilitat d'aquestes proves en el moment actual, fan que el seu ús sigui restringit a les ocasions estrictament necessàries, malgrat que hi ha estudis que suggereixen que aquestes proves podrien ser més cost efectives que la PT a mig-llarg termini (16,23).

A la Taula 18 de l'annex 2 es mostren els criteris d'interpretació d'ambdós IGRA. Cal assenyalar que quan el resultat es "indeterminat", cal repetir l'anàlisi. És important no només saber si el resultat es "positiu" o "negatiu", cal que ens donin el resultat en nombre d'spots o en IU/mL, ja que s'ha demostrat que els contactes amb xifres més altes tenen un major risc de desenvolupar la malaltia.

A la figura 4, i de forma orientativa, es presenta l'algoritme d'utilització conjunta de la PT i les tècniques de determinació d'interferó gamma (IGRA) pel diagnòstic d'infecció tuberculosa presentat al Document de Consens de Diagnòstic i Tractament de la TB de l'Associació Espanyola de Patologia Respiratòria (SEPAR) (24).

Figura 4. Algorisme d'utilització conjunta de la prova de tuberculina (PT) i les tècniques de determinació de l'interferó gamma (IGRA) per al diagnòstic de la infecció tuberculosa (ITL).



BCG: Bacil de Calmette-Guérin

Adaptat de González-Martin J, et al. *Documento de consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis*. Arch Bronconeumol 2010, 46: 255-74

★ Si la PT està per sobre de 15 mm no cal realitzar IGRA.

Taula 6. Avantatges i inconvenients de les proves IGRA respecte a la prova de la tuberculina.

Els avantatges del diagnòstic <i>in vitro</i> respecte a la PT són:
<ul style="list-style-type: none">- Elimina la subjectivitat.- Absència de falsos positius en persones vacunades amb la vacuna BCG o en persones infectades per micobacteris atípics.- Control de falsos negatius en malats infectats pel VIH.- Menys tractaments de la infecció tuberculosa.
Els inconvenients del diagnòstic <i>in vitro</i> respecte a la PT són:
<ul style="list-style-type: none">- Més car.- El seu ús és difícil en cribatges comunitaris, per l'extracció de sang i pel seu transport i conservació.- No es recomana en nens menors de 5 anys per baixa concordança amb la PT, la qual cosa fa difícil la interpretació de la prova.

Cal tenir present que ni la prova de la tuberculina ni les IGRA permeten diagnosticar la malaltia tuberculosa activa, ja que no distingeixen la infecció latent de la TB activa.

Cap d'aquestes proves pot predir la progressió a tuberculosi en les persones amb un resultat positiu de la prova.

Vegeu l'Annex 2 per a més informació sobre sensibilitat, especificitat i criteris d'interpretació d'aquestes proves.

Prova de tuberculina (PT), d'IGRA i COVID-19.

Es recomana repetir les PT i d'IGRA a les quatre setmanes de la resolució dels símptomes de la COVID-19 en persones que tenen un risc elevat de tenir una infecció de tuberculosi latent (contactes estrets d'un cas de TB bacil·lífera) que presenten o han presentat COVID-19 greu recentment, si els resultats de la prova IGRA o PT és indeterminada o negativa (25-29).

Cal tenir present que en un estudi de contactes sempre es repeteix la prova a les 12 setmanes de finalitzar el contacte amb el cas índex.

3 Tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL)

Qualsevol individu amb alt risc de progressió (Grup A i B, Taula 1) a TB activa que té un resultat positiu en les proves de cribatge de l'ITL ha de ser tractat de la infecció tuberculosa latent (TITL) si, a més, també compleix els següents criteris:

- No té símptomes, signes o imatges radiològiques d'una TB activa.
- Està disposat a completar un curs complet de tractament.
- No té contraindicacions mèdiques.

En cas de TITL correcte previ, no cal retractar, excepte en casos excepcionals com els d'individus amb exposició de risc a malalts amb TB bacil·lífera que compleixi alguna de les condicions següents:

- Estar infectat pel VIH.
- Patir una procés mèdic de risc per al desenvolupament de la TB activa (Annex 1).
- Nens (sobretot els menors de cinc anys).
- Haver patit una exposició molt extensa amb existència de casos secundaris o conversions.

3.1 Opcions terapèutiques per al tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL).

L'objectiu del TITL és evitar la progressió a TB activa en cas d'haver-se infectat. El TITL es basa fonamentalment en l'ús d'isoniazida i/o rifampicina, en tot tipus de pacients (inclosos els portadors d'VIH). La isoniazida en pautes de 6-9 mesos ha estat la medicació de referència utilitzada per al tractament de la ITL amb àmplia experiència d'ús (30,31). Les pautes de TITL recomanades les trobareu a la Taula 7 que inclou les més noves, més curtes, entre 3-4 mesos, utilitzant associacions de rifampicina i isoniazida, o la rifampicina sola, tal i com hem esmentat (32,33).

El TITL en els contactes de malalts amb MDR-TB es podria fer amb fluoroquinolones o un altre fàrmac de segona línia (34,35).

A tots els infectats s'hauria de fer el seguiment dels possibles efectes secundaris.

Segons una revisió sistemàtica (36), les pautes de TITL amb millor compliment són les pautes curtes de 3 o 4 mesos amb rifampicina més isoniazida o rifampicina sola (Taula 7) però els resultats són molt variables tant en la iniciació de tractament com en la finalització. Tots els esquemes provats han demostrat llur efectivitat en la prevenció de la TB activa però aquesta es veu afectada pels diferents graus d'adherència entres les diferents poblacions (contactes, persones amb comorbiditats, treballadors sanitaris, etc.) (37).

Taula 7. Opcions terapèutiques per al tractament de la infecció tuberculosa latent (32,38,39)

	6H	9H	3HP*	3HR	4R	1HP*
Medicaments	Isoniazida	Isoniazida	Isoniazida + Rifapentina*	Isoniazida + rifampicina	Rifampicina	Isoniazida + rifapentina*
Duració (mesos)	6	9	3	3	4	1
Interval	Diari	Diari	Setmanal	Diari	Diari	Diari
Embaràs	Ús segur [§]		Desconegut	Ús segur ^{§,&}	Possiblement segur, encara que no es compta amb dades de seguretat o eficàcia específiques en aquest grup de la població ^{&}	Desconegut

* Rifapentina: ús encara pendent d'aprovació per la UE.

[§] En un assaig aleatoritzat es va demostrar que les mares que prenen isoniazida durant l'embaràs tenen un risc més alt de resultats obstètrics desfavorables; no obstant això, altres estudis han revelat els beneficis del TITL; per tant, la precaució és necessària.

[&] S'ha comunicat la presència d'hemorràgia atribuïda a la hipoprotrombinèmia als lactants i mares després de l'ús de rifampicina al final de l'embaràs; es recomana administrar vitamina K a la mare i al lactant després del part quan s'utilitza rifampicina durant les darreres setmanes de l'embaràs (FDA).

Taula 8. Dosis recomanades de fàrmacs per al tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL) (33)

Pauta terapèutica	Dosi adults i nens >= 12 anys	Dosi nens < 12 anys	Dosi màxima
Isoniazida sola, diària durant 6 o 9 mesos	5 mg/Kg/dia	10 mg/Kg/dia (rang, 7-15 mg)	300 mg
Rifampicina sola, diària durant 4 mesos	10 mg/Kg/dia	15 mg/Kg/dia (rang, 10-20 mg)	600 mg
Isoniazida i Rifampicina, diària durant 3-4 mesos	Isoniazida: 5 mg/Kg/dia Rifampicina: 10 mg/Kg/dia 15 mg (rang, 10-20 mg)	Isoniazida: 10 mg/Kg/dia (rang, 7-15 mg) Rifampicina: 15 mg/Kg/dia (rang, 10-20 mg)	Isoniazida, 300 mg Rifampicina, 600 mg

La rifampicina i la isoniazida s'han de prendre en dejú, ja que els aliments en redueixen l'absorció i, per tant, la seva eficàcia. També cal prendre la medicació en una única presa diària, sigui quin sigui el nombre de pastilles indicades.

La selecció del tractament s'ha de fer tenint en compte la coexistència d'una malaltia de base, les possibles interaccions medicamentoses i el consens amb el pacient per triar la pauta més adequada i facilitar-ne el compliment.

1. L'ús de les pautes curtes (3HR o 4R) podria millorar el compliment del TITL si no hi ha contraindicacions. Els règims més curts no s'haurien d'utilitzar per a pacients en els quals les rifamicines estan contraindicades, inclosos aquells que prenen medicaments amb interaccions significatives a rifamicines (vegeu la Taula 9)
2. Indicació d'ús de la isoniazida (6H-9H):
 - Intolerància o incompatibilitat a la rifampicina
 - Resistència del cas índex a la rifampicina
 - Embaràs i lactància
 - Infectats per VIH (9H) i es pot valorar 4R i també l'esquema 6R
3. Indicació de la rifampicina (4R):
 - Intolerància o incompatibilitat medicamentosa a la isoniazida
 - Resistència del cas índex a la isoniazida

3.2 Contraindicacions del TITL i actuacions que cal realitzar

Abans d'iniciar un TITL cal tenir en compte alguns aspectes clínics:

- Consum d'alcohol: es recomana que el pacient s'abstingui de prendre alcohol durant el tractament i que es faci controls analítics més freqüentment. Cal valorar la pauta menys hepatotòxica.
- Interaccions farmacològiques: cal valorar si la medicació de base del pacient és compatible amb la pauta seleccionada i les conseqüències d'una possible interacció (taula 9).
- Contraindicacions absolutes:
 - TB activa
 - Hepatopatia aguda o greu
 - Antecedent d'hipersensibilitat o toxicitat per anti-TB
 - Impossibilitat de fer-ne un seguiment
 - Probable incompliment
- Contraindicacions relatives:
 - TITL o tractament de la TB activa anterior. En alguns casos de reinfecció i, sobretot, si hi ha immunosupressió, cal realitzar un nou tractament.

Taula 9. Interaccions dels fàrmacs antituberculosos usats en el tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL)

Aquestes són les interaccions més freqüents:

Fàrmacs	Interaccions farmacològiques més freqüents
Isoniazida	Augmenta la concentració de fenilhidantoïna, carbamazepina, anticoagulants, corticoides i paracetamol.
Rifampicina	En ser un potent inductor enzimàtic del sistema del citocrom P450, disminueix la concentració de blocadors dels canals de calci (verapamil, diltiazem, nifedipina), digital, ciclosporina, corticoides, anticoagulants orals, teofil·lina, metadona, buprenorfina i altres opiacis, antifúngics, anticonceptius orals, benzodiazepines, barbitúrics, fluoroquinolones, enalapril, blocadors β , inhibidors de la proteasa i inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids.

No obstant, poden haver altres interaccions que no apareixen en aquest llistat. Es recomana consultar les següents pàgines web per obtenir més informació:

- [Pàgina web interaccions VIH](#)
- [Pàgina web HIV drug interactions](#)

Quan la malaltia i la medicació de base del pacient impossibiliten la prescripció de rifampicina i isoniazida o, en administrar aquests fàrmacs, el pacient presenta efectes secundaris que fan que s'hagin de retirar, no s'ha d'oblidar que el pacient continua tenint un risc alt d'aparició de la TB activa i que cal fer-li un seguiment clínic i radiogràfic estricte durant els primers dos anys.

En cas d'immunosupressió, es recomana un control amb radiografia (radiografia toràctica cada 6 mesos durant els dos primers anys).

3.3 Calendari de controls

No es recomana analítica basal en persones sanes abans d'iniciar el TITL, tot i que es pot realitzar per indicació mèdica si l'avaluació del pacient ho requereix.

Es recomana un control clínic i analític mensual amb la finalitat de motivar el pacient, que ha de conèixer la utilitat del TITL i l'ús correcte de la medicació. S'ha de comprovar el compliment del tractament fins al final i cal detectar els possibles efectes adversos.

S'han d'explicar els símptomes d'hepatotoxicitat, sobretot si la pauta inclou isoniazida (dolor abdominal, nàusees, vòmits, icterícia, colúria), i s'han de donar instruccions de l'actuació que s'ha de seguir en cas que els símptomes apareguin. Si hi ha una simptomatologia sospitosa de toxicitat hepàtica, es recomana aturar la medicació i consultar amb el metge, el qual ha de valorar la realització d'una analítica de control urgent.

En casos de risc d'hepatotoxicitat (malaltia hepàtica crònica, consum regular d'alcohol, etc.) per malaltia de base, s'han d'escurçar els intervals de control.

S'ha de retirar la medicació si el pacient presenta símptomes d'hepatotoxicitat i un augment de les transaminases que triplica el valor normal o si, tot i ser asimptomàtic, l'augment de transaminases és més de cinc vegades superior al valor normal.

En cas que es retiri la medicació per intolerància, i segons el grau de risc del pacient, s'ha de valorar seguir una pauta diferent de la que ha provocat la retirada.

3.4 Efectes secundaris més freqüents

Les persones que reben TITL són persones sanes, motiu pel qual és necessari fer un seguiment proper dels efectes secundaris per minimitzar els riscos induïts per la medicació pautaada.

Taula 10. Efectes secundaris més freqüents dels fàrmacs antituberculosos usats en el tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL)

Fàrmacs	Efectes secundaris més freqüents del tractament farmacològic per a l'ITL
Isoniazida	Neuropatia perifèrica (evitable amb piridoxina), erupció cutània, augment de les transaminases, hepatotoxicitat, mareig, somnolència, astènia.
Rifampicina	Coloració taronja dels fluids corporals com l'orina, la suor, el semen i les llàgrimes (tinció de les lents de contacte de llarga durada), rubor i pruija, dolor gastrointestinal, síndrome gripal (sobretot si hi ha presa intermitent per incompliment del tractament), augment de les transaminases i hepatotoxicitat, síndrome respiratòria (poc freqüent, però greu), neutropènia, púrpura trombocitopènica, alteració de la funció renal.

La rifampicina és un gran inductor enzimàtic, per la qual cosa cal vigilar molt els fàrmacs que pren el pacient. No s'han d'oblidar els anticonceptius i s'ha de recomanar un mètode de barrera per evitar l'embaràs fins a un mes després d'acabar el tractament amb la rifampicina.

3.5 Tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL) en situacions especials

Embaràs i lactància

Les dones embarassades presenten un risc més alt d'hepatotoxicitat, però l'ús del TITL està justificat ja que el risc de tuberculosi activa congènita en el nadó és alt si la mare desenvolupa TB activa durant últim trimestre de l'embaràs. També es coneix que el risc de progressió a la malaltia és més alt durant el puerperi. La pauta adequada és amb isoniazida i cal fer un seguiment estricte de la funció hepàtica. La lactància no està contraindicada. Els estudis amb isoniazida han descartat efectes teratogènics. Es poden valorar pautes curtes per a millorar el compliment. (Taula 7)

VIH

Les pautes validades per tractar la infecció tuberculosa latent en les persones infectades pel VIH són:

- Isoniazida: cal fer pautes de 9 mesos com a mínim (9H)
- Rifampicina: pautes de 4 a 6 mesos (4-6R)
- Rifampicina i isoniazida: pauta de 3 mesos (3HR)

4 Cribatge de la infecció tuberculosa latent (ITL) en diferents grups de risc

4.1 Persones immunosuprimides

4.1.1 Persones infectades pel VIH (persones adultes, adolescents i infants)

Justificació

La infecció pel VIH augmenta el risc de TB activa, tant per progressió després de la primoinfecció com per reactivació d'una ITL. A la vegada, la TB incrementa la replicació viral i condiona un major risc de progressió de la malaltia pel VIH i la mort.

Diversos estudis de cohorts mostren que hi ha un augment en el risc de patir TB activa en aquests pacients en comparació amb la població general (14,40).

L'efectivitat del tractament d'ITL per prevenir la TB activa en les persones infectades pel VIH ha estat àmpliament demostrada (41). Les persones amb VIH que tenen una prova positiva d'ITL (prova de la tuberculina o IGRA) es beneficien més del tractament preventiu que aquelles que tenen una prova ITL negativa (21,22). En conseqüència, l'alt risc de TB activa en aquests pacients juntament amb el benefici demostrat del tractament preventiu, justifiquen el cribatge per ITL i el seu tractament en les persones amb infecció pel VIH.

A qui cal cribrar

S'ha de fer cribatge d'ITL a tots els pacients amb infecció pel VIH (adults, adolescents i infants).

Mètode de cribatge

Es recomana que el cribatge es realitzi amb IGRA (QFT-Plus i T-SPOT.TB), i si no es disposa d'IGRA amb la prova de la PT. En pacients amb <200 CD4+, cal practicar un IGRA.

Cal tenir present que en pacients amb infecció avançada pel VIH o SIDA, una prova IGRA negativa o un resultat negatiu a la tuberculina no permet excloure ITL, ja que poden tenir una anergia. Després d'iniciar el tractament antirretroviral (TAR), es recomana repetir la prova d'ITL als pacients amb infecció pel VIH que anteriorment haguessin tingut resultats negatius a les proves d'ITL, ja que el TAR pot restaurar la resposta immunitària.

En el cas de la població pediàtrica, es recomana utilitzar les dues tècniques (IGRA i PT) per augmentar el rendiment de la prova diagnòstica d'ITL (42).

On realitzar el cribratge

Idealment, el cribratge s'hauria de fer a les unitats clíniques especialitzades (VIH o/i TB) que tracten aquests pacients i, alternativament, en altres àmbits en què es puguin trobar, com ara a la presó i als centres de deshabitació.

Tractament de la ITL

S'hauria de donar tractament amb independència del grau d'immunosupressió i també del TAR(33,43). El tractament amb isoniazida durant 9 mesos o, com alternativa, isoniazida i rifampicina durant 3 mesos, o rifampicina durant 4 mesos, redueixen el risc de TB.

L'efecte protector sembla ser perllongat, d'acord amb els resultats d'un estudi recent a Brasil (44). El TAR té un efecte protector addicional, independent del tractament preventiu, i ambdós redueixen la progressió de la malaltia VIH i letalitat. Les pautes curtes amb rifamicines tenen l'inconvenient de les interaccions amb molts dels fàrmacs antiretrovirals (Taula 7 i Taula 9).

4.1.2 Persones que inicien teràpia biològica

Justificació

Paral·lelament a la millora de la qualitat de vida i pronòstic de les malalties inflamatòries immuno-mediades amb la introducció dels agents anti-factor de necrosis tumoral (TNF- α), es va fer evident el risc de TB activa en aquests pacients. Des de llavors s'han desenvolupat una gran quantitat d'agents biològics enfront d'altres dianes terapèutiques, i pels quals el risc de TB activa no és ben conegut. Un estudi de cohorts ha mostrat l'augment del risc de tuberculosi activa en pacients ITL amb malalties autoimmunes que reben inhibidors de TNF- α (14,40).

El cribratge sistemàtic i tractament d'ITL n'ha demostrat l'eficàcia per a reduir la incidència de TB activa associada a les teràpies biològiques (45,46). Els resultats reportats són bàsicament amb isoniazida, si bé les pautes curtes amb rifampicina amb o sense isoniazida són àmpliament usades (47). Tot i així, encara es produeixen casos de TB activa, normalment per manca de tractament preventiu degut a falsos negatius de les proves diagnòstiques (PT), manca d'adherència al tractament preventiu i reinfecció ulterior.

A qui cal cribrar

A totes persones que han de rebre teràpia biològica se'ls ha de fer cribratge per a ITL i tractament, si s'escau. Encara que la ràpida aparició de noves molècules no permet conèixer el risc real de TB activa associat a cada un, tenint en compte que sovint aquests pacients reben diferents tractaments immunosupressors seqüencialment, es recomana fer cribratge a qualsevol pacient que n'hagi de

rebre, sigui quin sigui el fàrmac. En els casos en què inicialment no es demostra ITL, només caldrà repetir el cribratge en el curs del tractament si hi ha una exposició de risc.

Mètode de cribratge

Es recomana el cribratge amb IGRA (QFT-Plus i T-SPOT.TB).

En el cas de la població pediàtrica, es recomana utilitzar les dues tècniques (IGRA i PT) per augmentar rendiment de la prova diagnòstica de ITL (42).

On realitzar el cribratge

Idealment, el cribratge d'ITL s'hauria de fer a les unitats clíniques especialitzades de TB—o equivalents—, on es faria una valoració global de les dades epidemiològiques, radiològiques i clíniques per a prendre la decisió sobre el tractament preventiu. Atesa l'heterogeneïtat de models assistencials en el territori, allà on hi hagi un circuit consolidat, es pot mantenir per al cribratge i tractament d'ITL d'aquests pacients.

Tractament de la ITL

El tractament d'ITL en els pacients que han de rebre teràpia biològica es pot fer en qualsevol de les pautes aprovades per al tractament d'ITL (Taula 7). Encara que no està ben establert quan es pot iniciar el tractament biològic, en general, les guies de pràctica clínica coincideixen a deixar un període d'almenys 4 setmanes entre l'inici del TITL i el tractament biològic. Tot i així, en casos en què es requereix l'inici urgent d'un tractament biològic, com passa sovint en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal, es poden iniciar concomitantment.

4.1.3 Persones en teràpia renal substitutiva (diàlisi)

Justificació

Les persones amb malaltia renal crònica avançada en diàlisi han estat clàssicament reconegudes con un grup de risc de TB activa. Tot i la manca d'evidència sòlida sobre l'efectivitat i les dificultats del tractament en aquests pacients, l'OMS, en l'actualització de la guia per el maneig de la ITL, recomana el cribratge i tractament sistemàtic de les persones en diàlisi. Val a dir que la major part d'ells ja tindrien indicació pel fet de ser sotmesos a trasplantament, tractament d'elecció de la malaltia renal avançada actualment (vegeu l'apartat 4.1.4 Persones que han de ser sotmeses a trasplantament d'òrgans).

Una revisió d'estudis observacionals ha mostrat que hi ha un augment del risc de TB activa en pacients amb ITL amb insuficiència renal terminal o en diàlisi en comparació amb la població general (14,40).

A qui cal cribrar

A totes les persones en teràpia renal substitutiva se'ls ha de fer cribatge per a ITL i tractament, si s'escau.

Mètode de cribatge

Es recomana el cribatge amb IGRA (QFT-Plus i T-SPOT.TB).

On realitzar el cribatge

Idealment, el cribatge d'ITL s'hauria de fer en les unitats clíniques especialitzades de TB dels centres hospitalaris –o equivalents–, on a més es faria una valoració global de les dades epidemiològiques, radiològiques i clíniques per a prendre la decisió sobre el tractament preventiu.

Tractament de la ITL

El tractament d'ITL en els pacients en teràpia renal substitutiva es pot fer en qualsevol de les pautes aprovades per al tractament d'ITL (Taula 7). Tant la rifampicina com la isoniazida tenen metabolisme hepàtic.

4.1.4 Persones que han de ser sotmeses a trasplantament d'òrgans

Justificació

La incidència de TB activa en els receptors de òrgans és superior a la població general. El risc depèn del tipus de trasplantament (el més alt en trasplantament de pulmó i més baix en trasplantament de progenitors hematopoètics) i de la prevalença d'ITL en la població (48).

Si bé l'evidència del benefici del TITL en els receptors d'òrgans és limitada pel que fa a la qualitat, hi ha prou dades per a recomanar el cribatge sistemàtic i tractament de la ITL, i així es recull en les guies de pràctica clínica. L'experiència gairebé es limita a la isoniazida en trasplantament renal i hepàtic (49).

A qui cal cribrar

A tots els pacients que s'han de sotmetre a trasplantament d'òrgan se'ls ha de fer un cribatge per ITL

Mètode de cribatge

Es recomana el cribatge amb IGRA (QFT-Plus i T-SPOT.TB).

En el cas de la població pediàtrica, es recomana utilitzar les dues tècniques (IGRA i PT) per augmentar el rendiment de la prova diagnòstica d'ITL (42).

On realitzar el cribatge

Idealment, el cribatge d'ITL s'hauria de fer en les unitats clíniques especialitzades de TB dels centres hospitalaris –o equivalents–, on a més es faria una valoració global de les dades epidemiològiques, radiològiques i clíniques per a prendre la decisió sobre el tractament preventiu.

Tractament de la ITL

El tractament sovint és difícil per la fragilitat dels pacients i la presa d'altres fàrmacs. És particularment problemàtic en el cas del trasplantament hepàtic, pel risc de toxicitat de la isoniazida. Les rifamicines sembla que són més ben tolerades, però tenen la limitació de les interaccions amb els fàrmacs immunosupressors (Taula 9). Una pràctica habitual és fer el tractament en el post-trasplantament, un cop que les proves hepàtiques ja s'han estabilitzat i el risc de toxicitat es menor.

Avaluació i coordinació

Els pacients sotmesos a trasplantament són fràgils i el seu maneig és complex, tant a la fase pre- com post-trasplantament. Durant el tractament s'ha de fer una vigilància estreta dels efectes secundaris. És primordial la coordinació amb l'equip de trasplantament.

4.1.5 Altres situacions d'immunosupressió

Hi ha altres situacions a la pràctica clínica en què la immunosupressió generada per fàrmacs i altres condicions cròniques debilitants condicionen un major risc de TB activa. Tot i que, a manca d'evidència sòlida, no hi ha recomanacions explícites sobre cribatge i tractament en aquestes situacions, podrien estar justificats un cop valorat el risc-benefici en cada cas particular.

4.2 Persones amb vulnerabilitat social

Justificació

Segons les últimes recomanacions de l'OMS, del 2020, la detecció sistemàtica de la malaltia de TB activa i de la ITL en persones amb factors de risc estructurals és una prioritat en els països de baixa incidència i s'ha de plantejar tenint en compte els recursos i l'epidemiologia local. Els factors de risc estructurals inclouen pobresa, desnutrició, problemes d'habitatge, immigració, així com dificultats d'accés a l'atenció sanitària i condicionen un major risc de progressió d'ITL a TB activa, així com pitjor resultats del tractament de la TB activa. Els factors de risc estructurals no s'exclouen mútuament ni exclouen altres criteris clínics (infecció VIH, diabetis, consum de drogues, alcoholisme) i sovint interaccionen i s'agregen mútuament (39).

A Catalunya, el cribatge de TB activa en subpoblacions amb factors de risc estructurals per la TB com són les persones que consumeixen drogues (PQCD) i

les persones sense sostre (PSS), cal que s'estengui i es consolidi a tot el territori. Els protocols d'actuació tant dels centres d'atenció i seguiment de les drogodependències com dels recursos de reducció de danys en cas de persones consumidores de drogues, així com els usuaris d'albergs i menjadors socials, preveuen el cribatge de la TB activa i de la ITL. Les activitats de cribatge en cada col·lectiu poden recaure en diversos nivells assistencials entre els quals cal coordinació i seguiment des de Salut Pública. Actualment, no es disposa d'un registre centralitzat que reculli la informació del resultat del cribatge ni del seu rendiment.

En un estudi realitzat al Centre de TB Vall d'Hebron-Drassanes, la prevalença global de TB observada en poblacions vulnerables fou del 0,5%, 1,77% en immigrants recents, 0,3% entre les persones usuàries de menjadors i albergs socials i del 0,6% entre les persones usuàries de drogues (50), tot i que en alguna ocasió els pacients pertanyien a més d'un grup de risc.

En un altre estudi de les persones usuàries dels CAS inclosos en el programa de cribatge de TB a Barcelona des de 2017 a 2021, la majoria eren homes amb una mediana d'edat de 41 anys, 1 de cada 4 eren PSS i el 48% amb consum excessiu d'alcohol. La prevalença d'ITL va ser del 23% i els factors associats a la infecció van ser: pertànyer a un territori amb índex socioeconòmic baix, procedir d'un país amb alta incidència de TB, ser PSS i major de 41 anys. Es va observar la necessitat de millorar la indicació de cribatge, acudir a la lectura de la PT i incrementar la indicació de TITL.

En aquest sentit, a la ciutat de Barcelona, la incidència de TB entre PSS, utilitzant el cens dut a terme recentment per l'Ajuntament de Barcelona (51), fou de 117 casos per 100.000 habitants l'any 2020 i de 88 per 100.000 habitants l'any 2021. Aquestes xifres representen un excés d'incidència d'unes deu vegades a la trobada en la població general, i són comparables a les trobades en altres estudis (52). En una revisió de 24 anys dels casos de TB entre PSS a Barcelona, dels 9724 casos de TB, 742 (7,6%) eren PSS. Els factors associats a tenir TB entre les PSS foren: ser home, ser immigrant, tenir antecedents de presó, haver patit una TB anterior, ser fumador, consumidor de risc d'alcohol, i ser usuari de drogues injectades. També tenien pitjor compliment del tractament i es feien menys estudis de contactes.

El perfil de les persones que s'injecten drogues que arriben als dispositius de reducció de danys (REDAN), combinen diverses característiques de vulnerabilitat respecte a la TB; en un 15% tenen la infecció pel VIH, un 57% són estrangeres i un 47% no tenen domicili (53). De les PQID ateses als Centres d'Atenció i Seguiment de les drogodependències (CAS) el 26% tenen anticossos pel VIH, el 28% estrangeres i un 19% no tenen llar (54).

Una preocupació important respecte a l'efectivitat del cribatge i tractament de la ITL en aquestes poblacions, és l'adherència al tractament preventiu. Recentment, en una revisió sistemàtica, els determinants que augmentaven l'adherència eren tractaments més curts, i tractaments supervisats o directament observats. També millorava si s'hi afegien, a més, intervencions més comunitàries, com el suport per parells o educadors comunitaris (55).

En cas de PSS, en un assaig clínic en què comparaven la incorporació de personal d'infermeria gestora de casos que donava informació i sessions educatives sobre TB i feia cerca activa en cas de pèrdua de visites, va augmentar tant l'adherència com el coneixement de la malaltia (56). Altres estudis han trobat resultats semblants tant en PSS com en PQID (57,58).

Per altra banda, malgrat que a nivell poblacional aquests col·lectius tenen riscos elevats de presentar TB activa, el risc individual de reactivació endògena d'una ITL és difícil de mesurar, ja que en moltes ocasions no es pot assegurar que sigui una infecció recent i, per tant, indicació prioritària de tractament per tal de disminuir el risc de reactivació. A aquest desconeixement del risc individual s'hi han d'afegir els possibles efectes adversos dels medicaments, tenint en compte altres morbiditats associades (abús d'alcohol, diabetis etc.).

4.2.1 Persones que consumeixen drogues

A qui cal cribrar

A les persones que arriben a la Xarxa d'atenció a les drogodependències, dins de l'atenció clínica habitual, se'ls ha de continuar descartant la malaltia tuberculosa, segons els protocols. El mateix s'haurà de fer en els dispositius de reducció de danys (REDAN).

Una vegada descartada la TB activa en aquelles persones que al final del cribatge resultin infectades, caldrà considerar la seva inclusió en TITL:

- Sense límit d'edat, prioritzant les persones més joves, sempre que es pugui garantir la continuïtat assistencial i no presentin contraindicacions.
- En casos d'infecció pel VIH o altra malaltia immunosupressora.
- Contactes de casos actius de TB i persones amb conversió recent documentada ambPT o IGRA.

En aquestes situacions, és important establir una coordinació entre el facultatiu del CAS o del centre REDAN i el facultatiu que fa el cribatge de la TB i indica el TITL. El més adequat potser seria que aquest tractament es donés de manera observada juntament amb el tractament de metadona, per exemple, o amb altres tractaments farmacològics supervisats.

Mètode de cribatge

El cribatge es pot fer amb alguna de les proves disponibles, la PT o els IGRA.

Cal valorar l'ús dels IGRA en persones vacunades amb BCG i en immunodeprimits amb PT negativa.

On realitzar el cribatge

El cribatge de la ITL s'inicia en el moment que la persona arriba al CAS o al dispositiu de REDAN, seguint els protocols habituals.

4.2.2 Persones sense llar

A qui cal cribrar

El cribatge de TB activa s'hauria de realitzar en totes les PSS.

Els programes coordinats amb els serveis socials que ja estan en marxa en alguns territoris per descartar la TB activa en aquest col·lectiu per accedir a menjadors socials o a albergs, s'han de mantenir i estendre a la resta de territoris.

El cribatge de TB a PSS s'ha d'implementar també en l'assistència primària de forma periòdica.

En aquelles persones que al final del cribatge resultin infectades no malaltes, s'ha de considerar la possibilitat d'iniciar el TITL:

- Sense límit d'edat, prioritant les persones més joves sempre que es pugui garantir la continuïtat assistencial i no presentin contraindicacions.
- En casos d'infecció pel VIH o altra malaltia immunosupressora.
- Contactes de casos actius de TB i persones amb conversió recent documentada de la PT o IGRA.

En aquestes situacions s'haurà d'establir una coordinació entre els SVE i altres serveis de salut pública, els responsables del menjador social o algun altre recurs, i el centre on es fa el seguiment clínic per tal garantir una supervisió del TITL.

Mètode de cribatge

El cribatge es pot fer amb alguna de les proves disponibles, la PT o els IGRA.

Cal valorar l'ús dels IGRA en persones vacunades amb BCG i en immunodeprimides amb PT negativa.

On realitzar el cribatge

El cribatge de la ITL s'haurà de fer en el centre assistencial on es fa actualment aquest cribatge.

4.3 Persones en centres residencials

4.3.1 Interns a presó

Justificació

A les presons ingressen persones amb més possibilitats d'estar infectades, ja que freqüentment procedeixen de països amb alta endèmia d'ITL i quan es tracta de persones autòctones habitualment són persones procedents del "quart mon", socialment desfavorides i amb més risc d'infecció. Així mateix, a les presons hi ha més percentatge d'interns amb presència de factors (infecció pel VIH, per exemple) per a desenvolupar la TB activa. A més, la presó és una institució tancada amb més risc de contagi i de difusió de la infecció si hi ha malalts bacil·lífers. Conseqüentment, la prioritat principal dels Programes de Control de la TB a les presons catalanes, implementats a partir del 1985, ha estat la detecció precoç dels casos de TB activa a la fi d'evitar la transmissió i de garantir la curació de la malaltia mitjançant l'ús de tractament directament observat (TDO).

El cribatge de la TB activa a l'ingrés a la presó es una pràctica indispensable en el moment actual. El tractament dels malalts s'efectua en el 100% dels casos mitjançant TDO i el nombre de diagnòstics de TB ha disminuït de forma extraordinària: la reducció del nombre de casos diagnosticats als últims 25 anys, període 1996-2021, va ésser del 94,2% i en 2022 s'han notificat únicament 11 casos (59). Per tant, s'està en condicions d'abordar, també dins de les presons, l'objectiu que l'OMS i l'ECDC estan demanant per als països de baixa incidència: la identificació dels infectats d'alt risc per evitar el desenvolupament de la malaltia mitjançant la prescripció de tractament per la ITL (33,60).

A l'any 2021 a les presons catalanes va haver 13.020 interns (taxa de població encarcerada de 100,3 reclusos per 100.000 habitants) (59). El 93,3% eren homes, l'edat mitjana era de 39,1 anys (el 58,2% ≤ 40 anys) i el 48,3% eren estrangers, la majoria procedents de països de renda baixa. L'estada mitjana dels internats va ser de 466 dies, (134,8 dies d'estada mitjana en els preventius i de 698,6 dies en els penats).

S'estima que la prevalença d'ITL en els reclusos de Catalunya i de la resta de l'Estat és del 40-50%, i encara molt més alta en interns estrangers; és a dir, globalment 2-3 vegades superior a l'estimada per a la població espanyola no encarcerada (61,62). En comparació amb als països del nostre entorn econòmic aquesta prevalença és semblant a la d'Itàlia (42,8%) (63), però molt més alta que la d'Austràlia (13%) (64) o EUA (7-20,1%) (65). No obstant això, la prevalença espanyola podria estar sobreestimada, ja que –com comentaven els autors del treball de prevalença d'ITL a Espanya– no es van considerar en aquest estudi aspectes com la BCG i es va fer servir una interpretació de la prova de la tuberculina més exigent que la que actualment recomanen els CDC (66) o l'OMS (67).

A qui cal cribrar

A les presons de Catalunya, es recomana fer un cribratge universal de la ITL si els ingressats no han estat prèviament diagnosticats d'ITL (PT i / o IGRA previ positiu) o de TB activa. Aquest cribratge és realitzat pels equips d'atenció primària penitenciària durant el reconeixement d'ingrés, que s'efectua en les primeres 24 hores d'estada a la presó. Quan el cribratge és negatiu, es repeteix en cas de que la persona torni a ingressar a la presó com a mínim un any després.

Mètode de cribratge

La prova estàndard pel diagnòstic d'ITL és la prova de la tuberculina. La interpretació de la PT que es fa servir des de 2018 es presenta a la Taula 4. Malgrat l'anterior, hi ha casos puntuals en què es considera que pot haver-hi falsos negatius o falsos positius de la PT (Taulas 2 i 3). En aquests casos, es recomana demanar proves IGRA. Per exemple, en els casos de vacunats en els que el resultat de la prova de la tuberculina està al voltant del límit de positivitat (15 mm) i no podem garantir si hi ha o no ITL.

4.3.2 Centres de menors

Justificació

Els centres d'acollida de menors són unes institucions que acullen infants i adolescents en situació de risc social, menors sense tutors legals al país i menors amb risc de desemparament.

En aquests centres ingressen persones amb més possibilitats d'estar infectades ja que, d'una banda, hi trobem immigrants recents, procedents de països amb altes incidències de TB (vegeu l'apartat 4.4 Immigrants recents) i, de l'altra, hi trobem infants i adolescents autòctons, procedents d'entorns socials vulnerables on el risc d'ITL pot ser més elevat.

Un estudi prospectiu transversal que va incloure 847 immigrants indocumentats d'entre 12 i 18 anys, procedents de països amb una incidència de TB igual o superior a 50 casos per 100.000 habitants i acollits en dos centres de menors del País Basc, va trobar una prevalença d'ITL del 29% (68).

El fet que es tracti de centres tancats on es produeix una alta convivència entre els seus residents i que sovint aquesta convivència és llarga i perllongada en el temps, pot facilitar l'aparició de brots epidèmics i fa que sigui convenient realitzar el cribratge d'aquests menors en el moment del seu ingrés. Aquesta estratègia permetrà detectar ITL, i en situacions de brots residencials determinar infeccions recents entre els contactes que son aquells amb major probabilitat de desenvolupar TB activa.

A més, cal tenir en compte que els nens i adolescents tenen una major probabilitat d'evolució de la infecció a malaltia en els primers anys després de la infecció i els més petits de 5 anys tenen a més a més un risc més alt de presentar formes

greus. Per tant, el diagnòstic i tractament preventiu dels usuaris dels centres d'acollida amb ITL pot ser clau per evitar nous casos de TB.

A qui cal cribrar

Caldria cribrar tots els nous ingressos que no estiguin cribrats en un centre previ o no estigui registrat. Tant autòctons com immigrants.

També cal fer cribatge dels professionals que hi treballen (vegeu l'apartat 4.5 Treballadors d'entorns de risc: personal sanitari i de centres socio-sanitaris, presons i albergs d'acollida).

Cal recordar que a l'ingrés cal interrogar per símptomes compatibles amb TB i, si cal, descartar malaltia activa.

Mètode de cribatge

Actualment, la prova recomanada seria la prova de la tuberculina (positiva si ≥ 10 mm). En els vacunats amb BCG amb prova de la tuberculina positiva, es podria valorar l'ús dels IGRA per confirmar o descartar la infecció. Habitualment no es considera necessari si PT > 15 mm.

On realitzar el cribatge

La PT si és possible s'hauria de fer en el mateix centre. En cas contrari o si hi ha sospita de TB, o si cal iniciar un tractament preventiu d'ITL, caldrà la derivació al centre d'atenció primària.

Cal fer una radiografia de tots els positius i valorar TITL.

Tractament

Tenint en compte les característiques dels residents de centres de menors seria preferible triar una pauta curta.

Per a garantir el compliment cal iniciar-lo quan es pugui garantir una estada suficient al centre, el menor entén la situació i es pot garantir el traspàs d'informació i seguiments si es trasllada o se li dona alta del centre.

Cal recordar que si la radiografia és normal i s'ha descartat raonadament la TB activa, hi ha marge temporal per iniciar el tractament, i cal valorar el millor moment i la millor pauta per la situació personal i social del pacient. Si s'ajorna l'inici del tractament més de 3 mesos des de la radiografia de tòrax seria recomanable repetir-la per descartar malaltia abans d'iniciar el tractament.

4.3.3 Cribratge ITL en persones de comunitats terapèutiques / Centres residencials de drogodependències

Justificació

Les comunitats terapèutiques per a persones amb addiccions (vegeu l'apartat 4.3.1 Persones que consumeixen drogues), són serveis d'acolliment residencial que, amb caràcter transitori, i procurant un règim d'autogestió, proporcionen l'acolliment, l'atenció i la vida comunitària per facilitar la integració social.

Són la reproducció d'un espai social construït amb la finalitat terapèutica de proporcionar a les persones un tractament integral que afegeix a les intervencions tradicionals l'experiència participativa en la vida comunitària, orientada a aconseguir el control i la reducció de les conductes addictives.

Són serveis residencials en règim obert i d'estada limitada per a persones amb addiccions. Estan concebuts com a dispositius orientats a facilitar un espai de convivència adequat on s'aborden els aspectes relacionats amb l'addicció, a fi de:

- Potenciar la consolidació d'hàbits de convivència i habilitats socials.
- Aconseguir el màxim grau possible d'autonomia personal.
- Aconseguir la capacitat d'adaptació i maneig de l'entorn.

Els pisos de reinserció tenen com a objectiu intervenir sobre els elements necessaris perquè la persona pugui consolidar-se en el seu desenvolupament personal (hàbits, estratègies i habilitats personals, aprenentatge de conductes quotidianes, entre altres), i a la vegada, es va consolidant el seu pla de futur i es fa realitat la seva autonomia.

El recurs està situat en un entorn comunitari per tal d'afavorir la total integració social dels usuaris.

Per accedir a ambdós recursos cal una derivació des d'un centre d'atenció i seguiment (CAS) de la Xarxa d'Atenció a les Drogodependències (XAD).

A qui cal cribrar

A les persones que consumeixen drogues (PQCD) i que hagin d'ingressar a les comunitats terapèutiques o als centres residencials de drogodependències se'ls haurà de descartar la TB activa prèviament, segons els protocols habituals. Donat que aquestes persones estan majoritàriament vinculades a un CAS, caldrà revisar si el cribratge s'ha fet amb anterioritat i quin n'és el resultat final. Una vegada descartada la TB activa, en aquelles persones que al final del cribratge resultin infectades, s'ha de considerar la indicació de TITL:

- Sense límit d'edat, prioritzant les persones més joves, sempre que es pugui garantir la continuïtat assistencial.
- En casos d'infecció pel VIH o una altra malaltia immunosupressora.

- Contactes de casos actius de TB i persones amb conversió recent documentada de la PT o IGRA.

En els casos on s'indiqui TITL, caldrà assegurar el seguiment i control del tractament fins que finalitzi per part del servei mèdic del centre, i en els centres que no disposin de personal sanitari caldrà coordinar les visites de seguiment amb el nivell assistencial que el va indicar.

Mètode de cribratge

El cribratge es pot fer amb alguna de les proves disponibles, la PT o els IGRA.

Valorar l'ús dels IGRA en persones vacunades amb BCG i en immunodeprimits amb PT negativa.

On realitzar el cribratge

El cribratge de la ITL s'haurà de fer prèviament a l'ingrés o durant els primers dies d'aquest seguint els protocols habituals (vegeu el capítol 4.3.1) o en el centre de tractament pel servei mèdic d'aquest.

4.4 Immigrants recents

Justificació

Es considera que les persones immigrades tenen un risc elevat de TB per la possibilitat de reactivació de la infecció tuberculosa latent (ITL) adquirida al seu país d'origen, pels viatges freqüents a zones d'alta incidència i per la transmissió a les comunitats d'immigrants dels països receptors (69). Altres estudis han demostrat que una proporció important dels immigrants també s'infecten i desenvolupen la malaltia al país d'acollida (70).

A nivell de la UE/EEE, un estudi sobre les notificacions de TB realitzades als serveis de vigilància epidemiològica, mostra com en els immigrants les taxes de TB són més altes i disminueixen més lentament (71). Una tercera part dels casos TB a la UE/EEE es presenten entre persones immigrants (72). Aquesta proporció és encara superior en regions com Catalunya. Quatre països (França, Alemanya, Espanya i el Regne Unit) aporten el 74,9% de tots els casos reportats entre immigrants (73).

Les dificultats econòmiques i socials que pateixen els immigrants, inclòs de vegades un cert grau de rebuig per part de la societat receptora, són factors que afecten la vida de moltes persones immigrades i refugiades arreu d'Europa. Aquests factors poden tenir un paper molt negatiu en la prevenció i control de la malaltia. Basat en els interessos de les persones immigrades i també de la comunitat d'acollida, s'hauria de normalitzar i garantir la detecció i el control de la ITL i de la TB activa. Un estudi va mostrar que quan es pot aconseguir una alta cobertura i tractament de la ITL, es pot assolir una reducció dels casos de TB del 40 al 60% (74). Tanmateix, estudis recents indiquen una manca d'uniformitat en la

detecció de la ITL en persones immigrades entre les diferents regions d'Europa (75). Segons experts de l'ECDC, a més dels contactes de TB i els pacients immunodeprimits, els immigrants i refugiats haurien de ser una prioritat en el control de la ITL. No obstant això, les intervencions pel control de la ITL haurien de tenir en compte les situacions específiques i pròpies de cada país.

Es consideren dos grups d'ITL, un grup d'ITL recent i un altre grup d'ITL remot. Es considera que les infeccions recents, de menys de 5 anys, progressen més ràpid a la malaltia, mentre que les infeccions remotes estabilitzades en el temps tenen una probabilitat molt baixa de reactivació. El risc de progressió és molt més alt en els primers dos anys en comparació amb el període posterior, tant si es produeix per immigració com per transmissió dins del país. Alguns estudis apunten que els immigrants recents a més podrien presentar condicions socioambientals adverses que podrien augmentar aquesta taxa de progressió d'ITL a TB activa. Es considera que el 10% de l'ITL en immigrants són infeccions recents, tanmateix les publicacions i l'evidència sobre aquest percentatge és escassa (76).

Amb l'objectiu d'eliminar la TB, fins i tot els països de baixa incidència busquen intensificar la disminució de la incidència de la TB. Alguns d'aquests països ja han implementat cribatge d'ITL per a les persones immigrades a l'entrada al país i, altres, preveuen l'aplicació d'aquesta mesura. Els Països Baixos, per exemple, han iniciat un estudi pilot per avaluar la viabilitat de la detecció de l'ITL a l'entrada (77). Per a l'avaluació crítica d'aquesta intervenció es vol quantificar i documentar que aquesta mesura és equivalent a la recerca d'ITL en el context de la investigació de contactes i, a més, és cost efectiva.

La detecció de l'ITL en la població immigrada hauria de valorar aspectes com: l'endèmia de la TB en el país de procedència, el temps de residència a Catalunya, l'edat, els antecedents recents d'exposició a algun cas de TB i situacions clíniques personals com la vacuna BCG, la coinfecció pel VIH i l'existència de comorbiditats.

A qui cal cribrar

Atès el risc superior de desenvolupar TB s'hauria d'oferir la detecció de la ITL a totes les persones immigrades, prioritzant els menors de 35 anys, amb cinc o menys anys de residència procedents de països amb alta incidència de la malaltia (incidència >100 casos per 100.000 habitants) (78–80). També s'inclou en aquesta recomanació el cribatge de les persones procedents del Marroc, ja que la incidència en aquest país és propera a aquest valor i aquestes persones representen un important percentatge dels immigrants del nostre país.

També s'hauran de cribrar totes les persones que retornin d'un viatge de llarga durada (més d'un any) a algun d'aquests països d'alta incidència.

Als nens que viatgen a aquest països caldrà aplicar-los l'apartat 5.3 del protocol de "Recomanacions per a la prevenció i el control de la tuberculosi pediàtrica a Catalunya" ([enllaç al protocol](#)). Cal tenir en compte que molts d'aquests nens són nascuts a Catalunya i, per tant, no estan vacunats amb la BCG. Si els recursos són suficients i al nostre país tenim incidències inferiors a 10 casos per 100.000

habitants, les recomanacions per aquests fills d'immigrants no vacunats amb BCG també són d'aplicació encara que no estiguin en edat pediàtrica.

Estratègia d'actuació

- Totes les persones menors de 35 anys nascudes a països d'alta endèmia (80) (annex 3), la primera vegada que contactin amb el sistema sanitari cal valorar si són tributaries de cribatge per ITL. Si són diagnosticades d'ITL, en absència de contraindicació, s'ha d'indicar TITL. Si el pacient és tributari de cribatge però no hi ha possibilitats de fer un seguiment posterior s'ha de procedir a descartar una TB activa però no es fa cribatge d'ITL ni indicació de TITL. En aquest cas, cada vegada que el pacient torni a contactar amb el sistema sanitari s'haurà de tornar a avaluar la possibilitat de fer el cribatge i la indicació de TITL. Aquesta activitat s'ha de realitzar en tots els pacients que faci menys de 5 anys que han arribat des del país d'alta endèmia i, prioritàriament, en aquells que faci menys de 2 anys que hagin arribat.
- A totes les persones menors de 35 anys que hagin nascut –elles o els seus pares– a països d'alta endèmia i sense previ diagnòstic d'ITL, cal d'interrogar-les sobre els viatges al país d'origen cada vegada que contactin amb el sistema sanitari. Si es dona aquesta circumstància, cal valorar realitzar cribatge de malaltia activa o ITL segons la possibilitat d'assegurar el compliment si es decideix la indicació de TITL.
S'hauria de treballar per desenvolupar eines d'avís que facilitessin l'automatització de recordatoris de la necessitat de cribatge cada vegada que el sistema informàtic detecti un possible candidat a cribatge d'ITL.

Mètode de cribatge

Actualment, la prova recomanada seria la prova de l'interferó gamma (IGRA) o la prova de tuberculina (positiva si ≥ 10 mm). En nens menors de 5 anys no vacunats amb BCG o amb estat vacunal desconegut es considera positiva una prova de tuberculina ≥ 5 mm. En els vacunats amb BCG amb prova de tuberculina positiva, es podria valorar l'ús dels IGRA per confirmar o descartar la infecció (Figura 4). Si es valora que no podran tornar per a la lectura, s'ha de prioritzar també l'IGRA.

On realitzar el cribatge

L'àmbit d'aplicació per normalitzar el cribatge hauria d'esser l'atenció primària amb una estratègia oportunista aprofitant el primer contacte de la persona immigrada amb el sistema sanitari independentment del motiu de consulta. També

es poden valorar estratègies més actives lligades a la obtenció de la targeta sanitària o a les consultes de pediatria per cribrar pares de nens nous.

Taula 11. Diagnòstic de la ITL en persones immigrades procedents de països d'alta endèmia de TB a Catalunya

Indicació de detecció oportunista	Interpretació de la prova de cribratge	Indicació de TITL*
<i>Arribada ≤ 5 anys de país d'alta incidència i <35 anys: tots</i>		
Nens <5 anys no vacunats amb BCG o estat vacunal desconegut	PT ≥ 5 mm	Sí
Persones ≥ 5 anys no vacunat BCG o estat vacunal desconegut	PT ≥ 10mm	Sí
Vacunats BCG	PT < 10mm	No
	Si PT ≥ 10mm realitzar IGRA	Sí, si positiu a IGRA. No, si IGRA negatiu.

* Sempre després de descartar malaltia.

4.5 Personal sanitari i de centres socio-sanitaris

Justificació

Personal sanitari i de centres socio-sanitaris

El personal sanitari (PS) que treballa en centres on s'atenen persones amb TB estan exposats a la malaltia infecciosa ocupacional i tenen més risc de tenir TB que la població general (81,82). Una metanàlisi publicada el 2022 (83) assenyala que la prevalença ILT en treballadors de la salut és variable entre països, amb una estimació al voltant del 28% [IC 95% 21% fins al 36%]. Un estudi publicat en el nostre entorn parla d'una prevalença del 14,6% (84).

Tot i que cal remarcar que a mesura que disminueix la incidència poblacional, també disminueix el risc dels professionals sanitaris, ja que la transmissió no controlada és pràcticament inexistent amb les mesures d'aïllament convencionals.

L'OMS diu que es pot considerar la realització de proves sistemàtiques a aquest grup i el posterior tractament de la ITL (45). Aposta per aplicar mesures de control d'acord amb l'epidemiologia i el context de la TB local, la disponibilitat de recursos i les prioritats del sistema sanitari.

On es realitza el cribratge

La responsabilitat de realitzar-lo és del servei de prevenció de riscos laborals del centre sanitari o socio-sanitari.

A qui cal cribrar

Caldria fer cribratge basal a tot el personal sanitari.

El cribratge anual del PS s'ha demostrat que no és cost-efectiu (76) per la qual cosa no es proposa fer cribratge anual.

S'ha de classificar els professionals sanitaris segons el risc laboral d'infectar-se (Taula 12).

Taula 12. Classificació en funció del risc de contraure TB

Classificació	Tipus d'activitats
Activitats o treballs d'alt risc	Procediments d'inducció a la tos, broncoscòpia, laboratori de micobacteris, personal d'anatomia patològica que realitza autòpsies, unitats on ingressen casos de TB no identificats inicialment (per ex: urgències, pneumologia, etc.).
Activitats de risc intermedi	Personal que té contacte directe i regular amb pacients i que treballa en unitats on ingressen pacients amb TB (per ex: pneumologia, planta de malalties infeccioses, etc.). Treballadors d'albergs d'acollida.
Activitats de baix risc	Treballadors de centres sanitaris amb mínim contacte amb pacients (administració, arxius...), treball amb contacte amb pacients o interns però que excepcionalment tenen una TB. Treballadors de presons.

Es recomana cribratge anual o bianual a aquells treballadors amb una prova de base negativa amb risc intermedi o alt.

Cribratge específic en els treballadors quan s'ha produït una exposició sense protecció, per la qual s'activa un estudi de contactes en l'entorn on s'ha produït l'error d'aïllament. Llavors s'haurà de fer la PT i/o un IGRA per descartar ITL (85) i comparar amb les proves realitzades prèviament.

Mètode de cribratge

Les proves disponibles per al diagnòstic específic de la ITL són la prova de la tuberculina i els IGRA. Actualment, la prova recomanada seria la prova de la tuberculina (considerant positiva si ≥ 10 mm). En els vacunats amb BCG amb prova de la tuberculina positiva, es podria valorar l'ús dels IGRA per confirmar o descartar la infecció.

5 Seguiment i avaluació del programa de cribratge de la ITL

La introducció del cribratge sistemàtic i el tractament de la ITL com intervenció de Salut Pública comporta la documentació dels casos cribrats i tractats mitjançant sistemes de monitoratge i avaluació.

Per mesurar l'efecte i l'adequació del programa de cribratge de la ITL, s'han d'establir procediments de gestió de la ITL, informes i seguiment. Els sistemes d'informes haurien d'haver desenvolupat o revisat els processos de recollida de dades adequats, s'han de definir indicadors de rendiment i s'hauria de fer un seguiment regular del programa per permetre una avaluació global de la implementació del programa.

Els procediments nacionals haurien d'estar alineats preferiblement amb els marcs de seguiment i d'avaluació mundials i regionals, per permetre la comparabilitat entre països (14).

Per tant, és necessari disposar d'un registre en què es recullin variables sociodemogràfiques, grup de risc, resultat del cribratge, resultat del tractament i permetin establir indicadors que fonamentin regularment la presa de decisions respecte l'execució del programa de cribratge.

Per una altra banda, i independentment de l'àmbit del cribratge, les persones amb ITL haurien de tenir registrat en la seva història clínica el resultat de la prova de cribratge, per poder fer-ne el seguiment i detectar la conversió.

Taula 13. Relació de variables individuals a registrar en un programa de cribatge de la infecció tuberculosa latent

Tipus de variables	Variables
Sociodemogràfiques	<ul style="list-style-type: none"> • CIP. Nom i cognoms • Edat i sexe • País de naixement i data d'arribada al nostre país si ha nascut a un país diferent al nostre
Motiu pel qual es realitza el cribatge	<ul style="list-style-type: none"> • Estudi de contactes (nombre del cas) • Treballador sanitari • Radiografia de tòrax amb alguna anormalitat • Grup de risc per a realització de cribatge • Cribatge ocupacional/administratiu
Factors de risc d'exposició a TB o de progressió a malaltia activa	<ul style="list-style-type: none"> • Infecció pel VIH • Contacte recent cas TB (2 anys) • Canvis fibròtics a la RX tòrax • Immigrant recent de país amb alta incidència • Resident o treballador de centres tancats (presó, alberg) • Nens menors de 5 anys • Nens o adolescents exposats a adults que pertanyen a grups de risc • Persones amb determinades condicions mèdiques • Silicosi • Leucèmia o limfoma • Malaltia renal crònica • Gastrectomia • Persones que inicien teràpia biològica • Persones amb altres situacions d'immunosupressió • Receptor de trasplantament • Personal treballador laboratori amb micobacteris • Conversió recent d'una PT • Treballador sanitari • Persones usuàries de drogues • Persones sense sostre

Tipus de variables	Variables
Antecedents	<ul style="list-style-type: none">• PT or IGRA positiu? Si la resposta és Sí: any de la prova• TITL anterior incomplet? Si la resposta és Sí: any del tractament
El cribratge	<ul style="list-style-type: none">• Invitació al cribratge. Si la resposta és No: motius pels quals rebutja• Data de realització de la PT (i data de lectura)• Resultat de la PT (mida de la induració)• Data recollida mostra per IGRA (tipus IGRA)• Resultat de l'IGRA (positiu, negatiu indeterminat, resultat quantitatiu)
Prescripció TITL	<ul style="list-style-type: none">• Si rebutja TITL, motius• Tipus de TITL prescrita• Data d'inici de TITL• Detecció d'efectes adversos• Data de finalització de TITL• Compliment del TITL (Sí/No)

Donada l'absència d'evidència i després de discutir l'abast de la recomanació presentada a l'OMS (86), un panel científic de l'OMS va concloure que la implementació de la gestió programàtica d'ITL es pot controlar i avaluar mitjançant els indicadors de seguiment i avaluació de l'OMS.

Aquest panel científic va suggerir mantenir-se en línia amb els indicadors existents (i les seves definicions) per controlar la implementació de l'estratègia per acabar amb la tuberculosi, tal com s'inclou a l'Informe mundial de la tuberculosi de l'OMS 2016 (87):

- Nombre elegible per a la selecció (grups objectiu);
- Nombre examinat (cobertura);
- Nombre donat positiu (rendiment);
- Nombre iniciat en tractament;
- Nombre que completa el tractament.

A partir d'aquestes variables es poden construir els indicadors claus per al monitoratge i l'avaluació del programa de cribratge que es mostren a la Taula 14.

Taula 14. Indicadors d'avaluació del cribatge sistemàtic de la infecció tuberculosa latent (ITL) (14,33,88)

Indicador	Numerador	Denominador	Propòsit
Proporció d'individus elegibles en les poblacions de risc en què s'han realitzat proves de cribatge d'ITL	Nombre total d'individus en les poblacions de risc en què s'han realitzat proves de detecció ITL en un període de temps determinat	Nombre total d'individus en les poblacions de risc que eren elegibles per al cribatge d'ITL en un període de temps determinat	Mesura la cobertura del cribatge en les poblacions de risc elegibles per al tractament preventiu de la TB
Proporció d'individus elegibles en les poblacions de risc amb una prova positiva en el cribatge que són elegibles pel TITL i inicien el tractament	Nombre total d'individus en les poblacions de risc que han iniciat el TITL en un període de temps determinat	Nombre total d'individus en les poblacions de risc que han tingut un resultat positiu en les proves de cribatge i que eren elegibles per al TITL en un període de temps determinat	Mesura la capacitat del programa per iniciar el tractament dels individus en les poblacions de risc que són elegibles per al tractament preventiu de la TB
Proporció d'individus en les poblacions de risc amb una prova d'ITL positiva que va iniciar el tractament preventiu de TB i el van completar	Nombre d'individus en les poblacions de risc que completen el TITL en un període de temps determinat	Nombre total d'individus en les poblacions de risc amb un resultat positiu en les proves de cribatge que inicien el TITL en un període determinat	Mesura la capacitat del programa per garantir que els individus en poblacions de risc s'adhereixin al tractament complet
Proporció d'individus infectats pel VIH que completen tot el tractament preventiu	Nombre d'individus infectats pel VIH que completen un curs de tractament preventiu de la tuberculosi en un període de temps determinat	Nombre total d'individus infectats pel VIH que inicien TITL en un període determinat	Mesura la capacitat del programa per assegurar que les persones infectades pel VIH s'adhereixin al tractament complet

Definicions

Conversió o viratge tuberculínic: La definició de conversió tuberculínica estrictament seria una induració que ha augmentat ≥ 6 mm en comparació amb una prova anterior realitzada els dos anys previs. Malgrat això, en el context de cribatge cal pensar que en induracions < 10 mm cal fer un IGRA per valorar si realment hi ha una infecció latent.

Efecte d'empenta (també anomenat efecte de reforç o efecte "booster"): fenomen que s'observa en persones prèviament sensibilitzades per microorganismes del gènere *Mycobacterium*. En una primera reacció tuberculínica, aquestes persones presenten un resultat negatiu de la PT perquè se n'ha esvaït la reactivitat. Quan es repeteix la PT entre una i quatre setmanes després, el resultat és positiu per reforçament de la resposta immunitària.

Eliminació de la TB: situació en la qual cada any es detecten menys d'un cas de tuberculosi pulmonar amb bacil·loscòpia d'esput positiva per cada 1.000.000 habitants, com a resultat dels esforços deliberats i amb les mesures de control necessàries per prevenir el restabliment de la transmissió; o bé quan la prevalença de la infecció tuberculosa en la població general és inferior a l'1% i segueix disminuint^{76,77}.

Infecció tuberculosa latent (ITL): situació clínica posterior a la infecció tuberculosa (primoinfecció o reinfecció), consistent en la persistència de resposta immune contra *M. tuberculosis* amb o sense presència dels bacils en forma latent a l'interior dels fagòcits i de granulomes. Es detecta per la positivitat de la reacció tuberculínica i/o dels IGRA sense evidència clínica, radiològica i/o bacteriològica de tuberculosi.

Institució tancada: entorn en el qual un grup de persones resideixen o es reuneixen en proximitat física durant un període limitat o prolongat de temps (presons, albergs i refugis per a les persones sense llar).

Malaltia tuberculosa o tuberculosi activa, (TB activa): és la conseqüència de la progressió de la ITL. S'estima que una persona infectada té un risc de desenvolupar la malaltia d'un 10% durant el transcurs de la vida, però aproximadament el 50% dels casos es produeixen en els 2 primers anys després de la infecció reduïnt-se exponencialment amb el temps. El risc de reactivació es veu incrementat amb alteracions del sistema immunitari: VIH, tractaments immunodepressors, altres comorbiditats i nens < 5 anys.

País amb baixa incidència de tuberculosi: segons la definició del Centre Europeu per al Control de Malalties, país amb una incidència anual de TB inferior a 20 casos per cada 100.000 habitants, i es considera un país que entra en fase d'eliminació de la TB⁸¹.

Països amb alta incidència de la malaltia: incidència >100 casos per 100.000 habitants.

Personal sanitari (PS): es considera personal sanitari el que desenvolupa la seva feina, total o parcialment, en un centre sanitari, amb independència que el treball li sigui retribuït pel centre o no.

PPD: derivat proteínic purificat. És el tipus de tuberculina, extracte de cultiu de *M. tuberculosis*, utilitzada a hores d'ara per provocar la reacció tuberculínica.

Prova de la tuberculina (PT): prova diagnòstica consistent a provocar una reacció inflamatòria derivada de la immunitat cel·lular mitjançant l'administració de la tuberculina, amb la finalitat de detectar la sensibilització de l'organisme respecte a l'agent causal de la tuberculosi.

Tècnica de Mantoux: tècnica que cal seguir per fer la PT. Consisteix en la injecció intradèrmica a la cara ventral de l'avantbraç, preferentment l'esquerra, de 0,1 cc de tuberculina. S'utilitzen 2 UT de tuberculina PPD, varietat RT 23 o bioequivalent, i un diluent amb Tween 80. Si l'administració és correcta, al lloc de la injecció apareix una pàpula que desapareix en pocs minuts. La lectura de la reacció es fa entre les 48-72 hores.

Tècniques *in vitro* d'interferó gamma (Interferon gamma release assays; IGRA): prova de detecció de la secreció d'una citocina, l'interferó gamma (IFN- γ), relacionada amb la resposta immunitària cel·lular generada respecte a *M. tuberculosis*. Aquests tests tenen l'avantatge de ser més sensibles que la prova de la tuberculina, i més específics, ja que no es veuen interferits ni amb la infecció per la majoria de micobacteris ambientals, ni amb la vacunació amb BCG.

Tractament de la infecció tuberculosa probable (TITP): també anomenat quimiopprofilaxi primària (QP1), és l'administració de medicació específica a individus exposats al contagi, sense evidència d'infecció tuberculosa, per tal d'evitar-ne el desenvolupament.

Tractament de la infecció tuberculosa latent (TITL): també anomenat tractament preventiu de la TB o tractament de la infecció tuberculosa latent (ITL), és l'administració de medicació específica a individus amb infecció tuberculosa per tal d'evitar l'aparició de malaltia tuberculosa.

Tuberculosi pulmonar: tuberculosi que afecta el parènquima pulmonar i l'arbre traqueobronquial, incloent-hi la localització laríngia.

Tuberculosi extrapulmonar: tuberculosi que afecta qualsevol altra localització no pulmonar, incloent-hi la pleural i la limfàtica, sempre que no hi hagi afectació del parènquima pulmonar. En cas que hi hagi afectació múltiple, sempre s'ha de considerar que la localització pulmonar és la fonamental i, la resta, addicionals.

Vacuna BCG: vacuna de bacils vius atenuats preparada cultius de soques del bacil boví de Calmette-Guérin. A Espanya es va implementar, com a vacuna sistemàtica, des de 1965 en nadons i infants amb PT prèvia negativa. A Catalunya, es va mantenir fins a mitjans de la dècada dels anys 80 excepte a Barcelona que es va mantenir fins a l'any 1974. Les persones que procedeixen de països amb altes taxes d'incidència de TB, estan vacunades amb BCG al naixement (i en alguns casos revacunades) en una proporció del 70%-90%.

Annex 1

Taula 15. Factors de risc per al desenvolupament de TB entre persones amb prova de la tuberculina positiva (89)

Factor de risc	Risc estimat de TB en comparació amb persones sense factor de risc conegut
Alt risc	
Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida (Sida)	110 a 170
Infecció pel VIH	50 a 110
Trasplantament (relacionat amb teràpia immunosupressora)	20 a 74
Silicosi	30
Fallida renal crònica que requereix teràpia renal substitutiva	10 a 25
Carcinoma de cap i coll	16.0
Infecció tuberculosa recent (2 anys)	15,0
Anomalia a la radiografia de tòrax amb canvis apicals fibronodulars suggestius de TB curada (no granulomes)	6 a 19
Tractament amb anti-TNF-alfa	1,7 a 9
Risc moderat	
Tractament amb glucocorticoides	4.9
Diabetis mellitus (tots els tipus)	2 a 3,6
Primoinfecció en edat jove (≤ 4 anys)	2,2 a 5
Risc lleugerament augmentat	
Baix pes (<85% del pes ideal); per a la major part de les persones és equivalent al BMI ≤ 20)	2 a 3
Fumadors (≥ 1 paquet al dia)	2 a 3
Radiografia de tòrax amb granuloma solitari	2
Baix risc i molt baix risc	
Persona infectada, sense factor de risc conegut i radiografia de tòrax normal	1
<i>Booster</i> positiu sense altres factors de risc coneguts i radiografia de tòrax normal	0,5

Annex 2

Les tècniques de detecció de l'interferó γ

En l'actualitat es comercialitzen dues tècniques: una tècnica ELISA (QuantiFERON®-TB Gold Plus) i una tècnica ELISPOT (T-SPOT®.TB).

1. QuantiFERON®-TB Gold Plus

És una tècnica ELISA que usa sang perifèrica i valora la producció d'IFN- γ com a resposta a l'estimulació dels limfòcits en sang amb antígens específics de *M. tuberculosis*.

Amb QuantiFERON®-TB Gold Plus (QTF-Plus) s'utilitzen quatre tubs específics: dos tubs que inclouen els antígens tuberculosos específics ESAT-6 i CFP-10; un altre tub que conté fitohemoaglutinina (control positiu) i un tercer tub que no conté reactius (control negatiu). Es necessiten 3 ml de sang (1 ml/tub), que s'introdueixen directament als tubs.

Després d'incubar les mostres durant 16-24 h, es mesura la producció d'IFN- γ . Si no s'observa cap resposta en el control positiu és perquè hi ha hagut algun error en la presa o el processament de la mostra, o també pot indicar un problema d'immunocompetència del malalt.

La interpretació de la prova es basa a quantificar la diferència entre la concentració d'IFN- γ produït en la mostra exposada als antígens i en la mostra del control negatiu. Si aquesta diferència és igual o superior a 0,35 IU/mL, es considera que el resultat és positiu. Els valors de QTF molt propers al valor de tall (0,35-0,70 UI/mL) s'han d'interpretar amb precaució ("Valor límit") i cal tenir en compte que podria correspondre a falsos negatius o falsos positius, raó per la qual caldria confirmar-los amb una segona determinació, segons el risc del pacient.

2. T-SPOT®.TB

Es tracta d'una tècnica ELISPOT que utilitza cèl·lules mononuclears de sang perifèrica. Els quatre pouets de la placa s'omplen amb cèl·lules mononuclears (250.000 cèl·lules/ml): en dos pous hi ha els antígens ESAT-6 i CFP-10, i els altres dos són el control positiu i el control negatiu. La placa s'incuba a 37 °C durant 18-22 h i després es realitza l'immunospot, que permet quantificar el nombre de cèl·lules productores d'IFN- γ (nombre de taques o *spots*). La interpretació es basa en el recompte de les taques o *spots* que apareixen en cadascun dels pous. Tècnicament, si es compara amb QTF, T-SPOT®.TB requereix més quantitat de sang, més temps de preparació i la seva realització és més laboriosa.

Sensibilitat i especificat de les proves diagnòstiques

No hi ha una prova de referència per al diagnòstic de la infecció tuberculosa i, per tant, es difícil establir la sensibilitat i l'especificitat d'aquestes noves tècniques diagnòstiques.

La prova de la tuberculina s'utilitza àmpliament i el seu cost és baix, però és poc específica en les persones vacunades amb la vacuna BCG. A més, presenta reaccions creuades amb els micobacteris ambientals i és poc sensible en les persones immunodeprimides.

Els antígens tuberculosos específics de les tècniques IGRA (ESAT-6, CFP-10 i TB 7.7) estan absents en *Mycobacterium bovis* i en la majoria dels micobacteris no tuberculosos (excepte *M. kansasii*, *M. marinum* i *M. szulgai*). Per tant, l'especificitat de les proves IGRA per a *M. tuberculosis* és més alta que la de la prova de la tuberculina (taula 17).

Cal tenir en compte que en alguns estudis recents s'han observat falses conversions (de negatiu a falsos positius) i reversions (de positiu a falsos negatius) més freqüentment amb les proves IGRA que amb la PT (90,91) (Taules 2, 3 i 6).

Taula 16. Característiques de les proves diagnòstiques d'infecció tuberculosa latent disponibles.

Sensibilitat
<ul style="list-style-type: none">- Prova de la tuberculina: 77%.- Tècniques de detecció d'IFN-γ: 70%-90%.
Especificitat
<ul style="list-style-type: none">- Prova de la tuberculina:<ul style="list-style-type: none">- 59% en vacunats amb vacuna BCG.- 97% en no vacunats amb vacuna BCG.- Tècniques de detecció d'IFN-γ:<ul style="list-style-type: none">- 93%-96% en vacunats amb vacuna BCG.- 99% en no vacunats amb vacuna BCG.

Taula 17. Criteris d'interpretació dels IGRA.

Concentració de IFN-γ (Unitats internacionals per ml (UI/ml))			
	Antígens de <i>M. tuberculosis</i>	Control negatiu	Control positiu
Positiu	$\geq 0,35$ IU/ml	$\leq 8,0$ IU/ml	---
Negatiu	$< 0,35$ IU/ml	$\leq 8,0$ IU/ml	$\geq 0,5$ IU/ml
Límit	0,35-0,7 IU/ml	$\leq 8,0$ IU/ml	----
Indeterminat	$<0,35$ IU/ml	$\leq 8,0$ IU/ml	$<0,5$ IU/ml
Indeterminat	-----	$\leq 8,0$ IU/ml	---
Criteris d'interpretació per T-SPOT.TB: recompte d'spots.			
	Antígens de <i>M. tuberculosis</i> ESAT – 6 CFP – 10	Control negatiu	Control positiu
Positiu	≥ 6 i/o ≥ 6	≤ 10	-----
Negatiu	≤ 5 i/o ≤ 5	≤ 10	≥ 20
Límit	Si per a qualsevol antigen es 6 - 9	≤ 10	≥ 20
Indeterminat	≤ 5 i ≤ 5	≤ 10	≥ 20
Indeterminat	---- i ---	≤ 10	≥ 20

Pel que fa a aquestes proven en nens, una anàlisi comparativa de la TST i els IGRA ha estimat: (92)

- Especificitat en nens no vacunats amb BCG: TST: 95-100%; IGRA: 90-95%.
- Especificitat en nens vacunats amb BCG: TST:49-65%; IGRA: 89-100%
- Sensibilitat en nens amb TB confirmada: TST: 75-85%; IGRA: 80-85%
- Sensibilitat en nens amb malaltia TB clínica: TST: 50-70%; IGRA: 60-80%.

Taula 18. Interpretació del resultat dels IGRA (93)

Resultat IGRA	Interpretació
Positiu	Probable ILT
Negatiu	Poc probable ILT, però no es pot excloure, especialment si: 1. El pacient presenta signes i símptomes compatibles amb la malaltia de la tuberculosi. 2. El pacient té un alt risc de desenvolupar la malaltia tuberculosa una vegada infectat amb <i>M. tuberculosis</i> (pacient immunodeprimit).
Indeterminat (només QFTPlus) o no vàlid (només T-Spot)	La prova no ha proporcionat un resultat útil per fer el diagnòstic d'ILT. Cal repetir la prova IGRA o realitzar la prova de la tuberculina.
Límit (borderline)	Repetir IGRA o realitzar la prova de la tuberculina.

Font: CDC. Latent tuberculosis infection: A guide for primary Health. CDC; 2020. (93)

Annex 3

Taula 19. Llistat de països amb alta incidència de la malaltia tuberculosa: incidència >100 casos per 100.000 habitants (OMS 2021-2025) (94).

Categoria d'incidència	Països, territoris i àrees inclosos, per regió de l'OMS*
Severament endèmic (≥500 casos nous i de recaiguda per 100.000 habitants per any)	Àfrica: República Centreafricana, Gabon, Lesotho i Sud-àfrica Sud-est asiàtic: República Popular Democràtica de Corea Pacífic occidental: Filipines
Altament endèmic (300-499 casos nous i de recaiguda per 100.000 habitants per any)	Àfrica: Angola, Congo, República Democràtica del Congo, Eswatini, Guinea Bissau, Libèria, Moçambic, Namíbia, Zàmbia Sud-est asiàtic: Indonèsia, Myanmar, Timor-Leste Pacífic occidental: Kiribati, Illes Marshall, Mongòlia, Papua Nova Guinea
Endèmic (100-299 casos nous i de recaiguda per 100.000 habitants per any)	Àfrica: Botswana, Burundi, Camerun, Txad, Costa d'Ivori, Guinea Equatorial, Etiòpia, Gàmbia, Ghana, Guinea, Kenya, Madagascar, Malawi, Nigèria, Santo Tomé i Príncep, Senegal, Sierra Leone, Sudan del Sud, Uganda, Estats Units República de Tanzània, Zimbabwe Amèrica: Bolívia (Estat Plurinacional de), Haití, Perú Mediterrani oriental: Afganistan, Djibouti, Pakistan, Somàlia Europa: Groenlàndia, Kirguizistan Sud-est asiàtic: Bangla Desh, Bhutan, Índia, Nepal, Tailàndia Pacífic occidental: Cambodja, República Democràtica Popular Laos, Micronèsia (Estats Federats de), Nauru, Illes Mariannes del Nord, Tuvalu, Vietnam

*Els territoris i les àrees s'enumeren segons l'Oficina Regional de l'OMS que és responsable del procés anual de recollida de dades relacionades amb la tuberculosi, tal com s'acorda amb els respectius estats sobirans.

Marroc: Considerat dintre del grup de països amb un incidència Alta-moderada (50-99 casos nous i de recaiguda per 100.000 habitants per any): Incidència de TB en aquest país, l'any 2021, va ser de 94 casos per 100.000 habitants per any.

Referències bibliogràfiques

1. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *The Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1799–801. Disponible a: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615605700/fulltext>
2. World Health Organization. Tuberculosis. 2021. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* . 1999 Aug 18;282(7):677–86. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10517722/>
4. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct 25;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. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4810628/>
6. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev* . 2018 Oct 1;31(4). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021818/>
7. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente . 2015. Disponible a: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241548908>
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016– 2020. 2015;1–16.
9. World Health Organization. Framework towards Tuberculosis Elimination in Low-Incidence Countries. Framework towards Tuberculosis Elimination in Low-Incidence Countries . 2014; Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254256/>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Framework Action plan to fight Tuberculosis in the European Union . 2008. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/framework-action-plan-fight-tuberculosis-european-union>
11. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Abdel Aziz M, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* . 2015 Dec 1;46(6):1563–76. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405286/>
12. Ministerio de Sanidad. Indicadores año 2021. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. 2021. Disponible a: chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Indicadores_seguimiento_Plan_TB-2021Feb2023.pdf
13. López Espinilla M, Martínez Alguacil H, Pequeño Saco S, Sicart Torres E. La tuberculosis a Catalunya l'any 2021. *Scientia*. 2023; Disponible a: <http://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/9228>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union . 2018. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/programmatic-management-latent-tuberculosis-infection-european-union>

15. Barrabeig-Fabregat I, Clotet-Romero L, Godoy P, Mercè R, Orcau-Palau À, Parrón-Bernabé I, et al. Recomanacions per a la realització d'estudis de contactes de malalts amb tuberculosi a Catalunya. *Scientia* . 2016; Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/3371>
16. Fernández-Villar A, Goris A, Otero M, Chouciño N, Vázquez R, Muñoz MJ, et al. Conservation of Purified Protein Derivative RT-23 Tuberculin. *Arch Bronconeumol* . 2004 Jul 1;40(7):301–3. Disponible a: <https://www.archbronconeumol.org/en-conservation-purified-protein-derivative-rt-23-articulo-S1579212906603066>
17. 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 Mar;8(3). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445325/>
18. Centers for Disease Control and Prevention. Prueba cutánea de la tuberculina . CDC. 2012. Disponible a: https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/testing/skintesting_es.htm
19. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. 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. *Clin Infect Dis* . 2017 Jan 15;64(2):111–5. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052967/>
20. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* . 2011 Jan 1;37(1):88–99. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030451/>
21. Schwartz IS, Bach PJ, Roscoe B, Majury A, Hopman WM, Ellis E, et al. Interferon-gamma release assays piloted as a latent tuberculous infection screening tool in Canadian federal inmates. *Int J Tuberc Lung Dis* . 2014 Jul 1;18(7). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902553/>
22. Marco Mouriño A, Orcau Palau A, Jané Galliga R, Escribano Ibáñez M, Caylà Buqueras JA, Solé Zapata N, et al. Concordancia de las pruebas de tuberculina e interferon gamma en población reclusa. *Rev Esp Sanid Penit* . 2011;13(1):15–20. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21484074/>
23. Nijhawan AE, Iroh PA, Brown LS, Winetsky D, Porsa E. Cost analysis of tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-tube test for tuberculosis screening in a correctional setting in Dallas, Texas, USA. *BMC Infect Dis* . 2016 Oct 12;16(1). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733123/>
24. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. *Arch Bronconeumol* . 2010 May 1;46(5):255–74. Disponible a: <https://www.archbronconeumol.org/en-consensus-document-on-diagnosis-treatment-articulo-S1579212910700616>
25. Provincial TB Services Update: Timing of TST or IGRA and COVID-19 vaccination or post COVID-19 infection. BCCDC Website. 2022. Disponible a: <chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Educational%20Materials/TB/TBS%20External%20Communication-Timing%20of%20TST%20or%20IGRA%20post%20COVID-19%20infection.pdf>
26. Torre A, Aliberti S, Castellotti PF, Cirillo DM, Grisolia A, Mangioni D, et al. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med*. 2020 Dec 1;175. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106204>

27. Shiera KL. Elevated Rates of Indeterminate Results on QuantiFERON-TB Gold Plus in COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol*. 2021 Oct 1 [cited 2023 Feb 17];59(10). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34346720/>
28. Ward JD, Cornaby C, Schmitz JL. Indeterminate QuantiFERON Gold Plus Results Reveal Deficient Interferon Gamma Responses in Severely Ill COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol*. 2021 Oct 1;59(10). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232708/>
29. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection. 2022;6(S1):49–65. Disponible a: <https://doi.org/101080/2474533220222036503>
30. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* . 1999 Oct;3(10):847–50. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524579/>
31. Pina-Gutiérrez JM, Ferrer-Traid A, Arias C, Sala-Farré MR, López-Sanmartín JL. Cumplimiento y efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa con isoniazida durante 9 meses en una cohorte de 755 pacientes. *Med Clin (Barc)* . 2008 Feb 16;130(5):165–71. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341830/>
32. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* . 2020 Feb 1;69(1):1–11. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053584/>
33. WHO WHOrganization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management . *Patient Care*. 2018;38(8):13–4. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30277688/>
34. Geneva: World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2020;98.
35. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 1;92S:S15–25. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032752/>
36. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016 May 17;16(1):1–12. Disponible a: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1550-y>
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management. Stockholm: ECDC. 2018. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/review-reviews-and-guidelines-target-groups-diagnosis-treatment-and-programmatic>
38. Migliori GB, Wu SJ, Matteelli A, Zenner D, Goletti D, Ahmedov S, et al. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2022 Mar 1;26(3):190–205.
39. Geneva: World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1 - prevention: tuberculosis preventive treatment . 2020. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>
40. World Health Organization. Evidence to decision framework: appendix to the guidelines on the management of latent tuberculosis infection . 2015. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/158915>
41. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* . 2010 Jan 20;2010(1). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091503/>
42. Noguera-Julian A, Calzada-Hernández J, Brinkmann F, Roy RB, Bilogortseva O, Buettcher M, et al. Tuberculosis Disease in Children and Adolescents on Therapy With

- Antitumor Necrosis Factor- α Agents: A Collaborative, Multicenter Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 15;71(10):2561–9. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796965/>
43. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings . 2011. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44472>
 44. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 15;60(4):639–45. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365974/>
 45. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1766–72. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15934089/>
 46. Munoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martínez C, Santin M. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 1;60(3):349–56. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313252/>
 47. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, et al. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. *Arch Bronconeumol*. 2016 Jan 1;52(1):36–45. Disponible a: <https://www.archbronconeumol.org/en-consensus-document-on-prevention-treatment-articulo-S1579212915003547>
 48. Muñoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation*. 2016 Aug 23;100(9):1840–52. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306535/>
 49. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440–53. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067931/>
 50. Jiménez-Fuentes MA, Milaauge C, Gómez MNA, Peiro JS, de Souza Galvao ML, Maldonado J, et al. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Dec 1;18(12):1459–65. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517812/>
 51. Dades D d'Estadística i D de, Dades OM de, Municipal G. La població de Barcelona : lectura del Padró municipal d'habitants a 01-01-2022 ; síntesi de resultats. 2022; Disponible a: <http://hdl.handle.net/11703/126368>
 52. Feske ML, Teeter LD, Musser JM, Graviss EA. Counting the homeless: a previously incalculable tuberculosis risk and its social determinants. *Am J Public Health* . 2013 May;103(5):839–48. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23488504/>
 53. Subdirecció General d'Addiccions VI de TS i HV. Registre de reducció de danys. 2021.
 54. Subdirecció General d'Addiccions VI de TS i HV. Sistema d'informació de drogodependències de Catalunya. 2021.
 55. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 8;16(1). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27268103/>
 56. Nyamathi AM, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Jul;10(7):775–82. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848340/>
 57. Herrmann ES, Matusiewicz AK, Stitzer ML, Higgins ST, Sigmon SC, Heil SH. Contingency Management Interventions for HIV, Tuberculosis, and Hepatitis Control Among Individuals

- With Substance Use Disorders: A Systematized Review. *J Subst Abuse Treat.* 2017 Jan 1;72:117–25. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394070/>
58. Tulskey J, Hahn J, Long H, Chambers D, Robertson M, Chesney M, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults - PubMed. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2004;8(1):83–91. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14974750/>
 59. Departament de Justícia. Descriptors estadístics serveis penitenciaris. Disponible a: http://www.gencat.cat/justicia/estadistiques_serveis_penitenciaris/2_condemna.html
 60. European Centre for Disease Prevention and Control, Cai R, Vanhomerig J, Vonk Noordegraaf-Schouten M. Mathematical modelling of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in countries with low tuberculosis incidence . *European Centre for Disease Prevention and Control.* 2018. Disponible a: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/303841>
 61. García-Guerrero J, Marco Mouriño A, Sáiz de la Hoya Zamácola P, Vera-Remartínez EJ. Estudio multicéntrico de prevalencia de infección tuberculosa latente en los internados en prisiones españolas. *Rev Esp Sanid Penit.* 2010 Feb;12(3). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128564/>
 62. Marco A, Solé N, Orcau A, Escribano M, del Baño L, Quintero S, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in inmates recently incarcerated in a men's prison in Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Jan;16(1):60–4. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236847/>
 63. Sagnelli E, Starnini G, Sagnelli C, Monarca R, Zumbo G, Pontali E, et al. Blood born viral infections, sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in italian prisons: a preliminary report of a large multicenter study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(15):2142–6. Disponible a: <https://www.europeanreview.org/article/2805>
 64. Butler T, Levy M. Mantoux positivity among prison inmates--New South Wales, 1996. *Aust N Z J Public Health.* 1999;23(2):185–8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10330735/>
 65. Baillargeon J, Black SA, Pulvino J, Dunn K. The disease profile of Texas prison inmates. *Ann Epidemiol.* 2000 Feb;10(2):74–80. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10691060/>
 66. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Tuberculosis (TB) - Español. Disponible a: <https://www.cdc.gov/tb/esp/>
 67. World Health Organization. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos : medicamentos utilizados en las enfermedades micobacterianas . Organización Mundial de la Salud. 1992. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38903>
 68. Salinas C, Ballaz A, Díez R, Aguirre U, Antón A, Altube L. Cribado de la tuberculosis en inmigrantes adolescentes indocumentados usando el QuantiFERON®-TB Gold In-Tube. *Med Clin (Barc).* 2015 Jul 6;145(1):7–13.
 69. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhavan P, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet.* 2016 Nov 19;388(10059):2510–8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742165/>
 70. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):568–74. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19681961/>
 71. Hollo V, Beauté J, Ködmön C, van der Werf M. Tuberculosis notification rate decreases faster in residents of native origin than in residents of foreign origin in the EU/EEA, 2010

- to 2015. *Euro Surveill.* 2017 Mar 23;22(12). Disponible a:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367798/>
72. European Centre for Disease Prevention and Control WRO for E. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 –2020 data . Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2022-2020-data>
73. van der Werf MJ, Zellweger JP. Impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in the EU/EEA. *Euro Surveill.* 2016 Mar 24;21(12). Disponible a:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035852/>
74. Lönnroth 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 Apr 1;45(4):928–52. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792630/>
75. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J.* 2014 May 1;43(5):1410–20. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389868/>
76. Altes HK, Kloet S, Cobelens F, Bootsma M. Latent tuberculosis infection in foreign-born communities: Import vs. transmission in The Netherlands derived through mathematical modelling. *PLoS One.* 2018 Feb 1;13(2). Disponible a:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444122/>
77. Lönnroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jun 1;21(6):624–36. Disponible a:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28482956/>
78. Organització Mundial de la Salut. Observatori de Salut Global. Atlas de la Tuberculosis als països del Mon. Disponible a:
http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/tb/cases/atlas.html
79. Greenaway C, Pareek M, Abou Chakra CN, Walji M, Makarenko I, Alabdulkarim B, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Eurosurveillance.* 2018 Apr 5;23(14).
80. WHO. TB country, regional and global profiles. 2022. Disponible a:
https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22AF%22
81. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med.* 2006 Dec;3(12):2376–91. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17194191/>
82. Martínez-Lacasa X, Font R, Gonzalez S, Sallent S, Jaen A, Lite J, et al. Usefulness of Quantiferon-TB Gold in Tube® in screening for latent tuberculosis infection in health workers. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Oct 1;33(8):525–31. Disponible a:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613557/>
83. da Silva EH, Lima E, dos Santos TR, Padoveze MC. Prevalence and incidence of tuberculosis in health workers: A systematic review of the literature. *Am J Infect Control.* 2022 Jul 1;50(7):820–7. Disponible a:
<http://www.ajicjournal.org/article/S0196655322000566/fulltext>
84. Iler MA, Rivest P, Mason J, Brassard P. Screening employees of services for homeless individuals in Montréal for tuberculosis infection. *J Infect Public Health.* 2013 Jun;6(3):209–15. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668466/>
85. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands

- Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002;19(4):765–75. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11999007/>
86. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization. 2015.
 87. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Global tuberculosis report 2016. 2016. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441>
 88. de Vries G, van Hest R, Bakker M, Erkens C, van den Hof S, Meijer W, et al. Policy and practice of programmatic management of latent tuberculosis infection in The Netherlands. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2017 May 1;7:40–8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723700/>
 89. Menzies D. Use of the tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-the-tuberculin-skin-test-for-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>
 90. Gandra S, Scott WS, Somaraju V, Wang H, Wilton S, Feigenbaum M. Questionable effectiveness of the QuantiFERON-TB Gold Test (Cellestis) as a screening tool in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Dec;31(12):1279–85. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20979495/>
 91. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, et al. Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability? *PLoS One.* 2013 Jan 31;8(1). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23382955/>
 92. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. *Pediatrics.* 2021 Dec 1;148(6). Disponible a: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/6/e2021054663/183445/Tuberculosis-Infection-in-Children-and-Adolescents>
 93. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013. Disponible a: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/default.htm>
 94. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025: background document. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible a: <http://apps.who.int/bookorders>.