



CIRCULAR: 04/2015, de 21 de mayo de 2015
ORIGEN: Dirección General de Salud Pública
ÁMBITO: Prevención y control de la Tuberculosis en Asturias
ASUNTO: Actualización de los procedimientos para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) y la adquisición de Tuberculina PPD en Asturias

Actualización de los procedimientos para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) y la adquisición de Tuberculina PPD en Asturias

Introducción

En el año 2014, como consecuencia de problemas de suministro de Tuberculina PPD, utilizada para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) por la técnica de Mantoux (Prueba de la Tuberculina), la Dirección General de Salud Pública (DGSP) emitió la Circular 04/2014, de 4 de julio, en la que se establecían recomendaciones temporales para adaptar el diagnóstico de ITL a esa situación. Tras haberse solucionado recientemente dichos problemas de suministro, se ha decidido revisar y actualizar las recomendaciones para el diagnóstico de la ITL en Asturias, en base a la bibliografía reciente, nacional e internacional, a la situación actual de la enfermedad tuberculosa en Asturias y a la consulta técnica solicitada a determinados expertos.

El diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente se basa en la Prueba de la Tuberculina (PT) y en el uso de técnicas IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), tanto en el contexto del Estudio de Contactos (EC) de un caso de tuberculosis, como en el despistaje de ITL en determinados pacientes en los que está indicado. Las técnicas IGRA disponibles en Asturias son el *QuantiFERON-TB Gold In Tube*® (QFT-GIT) y el *T-SPOT.TB*® (T-SPOT), que se describen en el Anexo 1.

Históricamente, la PT ha sido considerada como la prueba de elección para el diagnóstico de la ITL, debido a que era la única prueba diagnóstica disponible hasta hace unos años, a su bajo coste y a que su realización solo necesita un nivel muy básico de tecnología; sin embargo, esta prueba presenta una serie de limitaciones. La PT puede presentar falsos resultados positivos en sujetos vacunados con BCG o sensibilizados con micobacterias no tuberculosas (MNT), lo que disminuye la especificidad de la prueba, y falsos resultados negativos en sujetos con enfermedades graves o en inmunodeprimidos, lo que reduce su sensibilidad. Otra limitación de esta prueba es la dificultad técnica que entraña tanto la inoculación del PPD (inyección intradérmica) como la lectura de la prueba, lo que puede llevar a interpretaciones poco reproducibles de los resultados. A su vez, la PT está sometida a la posibilidad de un efecto *booster* cuando se realiza una nueva PT, por el refuerzo de una respuesta inmune debilitada debido a la primera PT realizada.

En los últimos años se han desarrollado las técnicas IGRA como un nuevo sistema que permitiría mejorar el diagnóstico de la ITL. Estos test permiten evitar los falsos positivos relacionados con la vacunación BCG y reducir los relacionados con MNT y los falsos negativos en personas con inmunodepresión. Por otro lado, la interpretación del test es mucho más objetiva ya que el resultado de laboratorio da directamente una determinación cuantitativa. En contrapartida, las técnicas IGRA son más caras y requieren un procesamiento de las muestras en laboratorio.

En la revisión de los estudios de comparación entre ambas pruebas, se encuentra que el QFT-GIT tiene una sensibilidad similar a la PT, en torno al 70-80%, y es más alta para el T-SPOT, en torno al 90%. Las técnicas IGRA tienen una alta especificidad, tanto en personas vacunadas como no vacunadas, mientras que la PT muestra una alta especificidad en personas no vacunadas, pero es baja en personas vacunadas (en torno al 60%). El rendimiento de los test IGRA es menor en personas con inmunodepresión, pero su sensibilidad en estas personas es superior a la de la PT, al igual que ocurre en niños.



En relación al uso combinado de ambas técnicas, y en base al conocimiento actual, se pueden establecer claramente las siguientes consideraciones:

- **todo resultado positivo con la PT, en una persona vacunada, debe ser confirmado mediante las técnicas IGRA**
- **todo resultado negativo con la PT, en personas con inmunodepresión, de edad avanzada o en niños pequeños, debe ser confirmado mediante las técnicas IGRA**
- **cuando se requiere la máxima sensibilidad** en la detección de ITL, como en los candidatos a recibir un tratamiento inmunosupresor, **deben realizarse simultáneamente tanto la PT como ambas técnicas IGRA** (realizando la extracción de sangre para los IGRA antes de aplicar la Tuberculina PPD).

A la hora de valorar las recomendaciones para el diagnóstico de la ITL hay que tener en cuenta, además, el contexto relacionado con la enfermedad tuberculosa en Asturias. Así, la vacunación sistemática con BCG al nacimiento se mantuvo en Asturias hasta el año 1999 (aún cuando ya se desaconsejaba su uso en España desde 1991), por lo que solo se pueden considerar como no vacunadas a las cohortes de nacidos a partir del año 2000.

Por otro lado, en Asturias hay un descenso continuado la incidencia de TB, por lo que va disminuyendo, de manera general, el número de personas en las que se realizan Estudios de Contacto. Por contra, se aprecia un aumento considerable y continuado de personas que reciben tratamientos inmunosupresores, especialmente inmunomoduladores biológicos, en las que es obligado descartar la presencia de ITL, con la máxima sensibilidad posible, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor por el riesgo de desarrollar una TB grave. En la actualidad, y solo en base a los datos de actividad de la consulta específica del HUCA, se realiza el despistaje de ITL en unos 300-350 pacientes al mes, por lo que claramente **la principal indicación actual en Asturias para el diagnóstico de ITL son las personas candidatas a un tratamiento inmunosupresor.**

Por último, no debe olvidarse que, **en los pacientes con antecedente de una PT o técnica IGRA positiva previa, una enfermedad TB con tratamiento anterior o un tratamiento para la ITL previo, no está indicado la realización de pruebas para la detección de ITL**, siendo prioritario la realización de una Radiografía (Rx) de Tórax para descartar enfermedad tuberculosa. **Con carácter general el tratamiento de la ITL se realizará una sola vez en la vida.**

Recomendaciones para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) en Asturias

Teniendo en cuenta la situación actual y las técnicas disponibles para el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) se pueden diferenciar los siguientes grupos, con un procedimiento específico para cada uno de ellos:

1. Estudio de Contactos (EC) de un caso de tuberculosis (TB)
 - 1.1. Personas sin inmunodepresión
 - 1.2. Personas inmunodeprimidas
 - 1.3. Niños < de 5 años
 - 1.4. Casos en los que se sospeche que no van a acudir a futuras consultas
2. Diagnóstico de ITL fuera de un EC
3. Personas que ingresan en centros de acogida, desintoxicación o similares



1.- Estudio de Contactos (EC) de un caso de tuberculosis

Teniendo en cuenta el volumen cada vez menor de personas que entrarían en este grupo, y que la mayor parte se tratarán de personas vacunadas, se considera que **las técnicas IGRA son las pruebas de elección para el diagnóstico de la ITL en el contexto de un EC**, con consideraciones especiales para las personas con inmunodepresión, los menores de 5 años y aquellos en los que se sospeche que puedan no acudir a consultas posteriores.

En el contexto de un EC, la Prueba de la Tuberculina podría utilizarse como única prueba para el despistaje de ITL, solo cuando ocurran todas y cada una de las siguientes circunstancias:

- En personas sin inmunodepresión, mayores de 5 años y que no hayan sido vacunadas con BCG.
- Cuando se tenga la seguridad que van a acudir a la consulta para la lectura de la prueba y otras consultas sucesivas si fuera necesario.
- Cuando se trate de un EC en un grupo familiar o reducido, no en un colectivo de cierto tamaño.
- Que la aplicación de la Tuberculina PPD y la lectura de la prueba se realice por personal sanitario con suficiente experiencia y entrenamiento en la técnica de Mantoux.

1.1. Personas sin inmunodepresión

De manera general se usará la técnica *QuantIFERON-TB Gold In Tube® (QFT-GIT) como técnica IGRA de base*. La realización de T-SPOT quedaría sujeta a la recomendación hecha directamente por el Laboratorio de la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias (URRM) a través de un comentario en el informe de resultados de la prueba base, teniendo en cuenta los resultados obtenidos con el QFT-GIT (resultados indeterminados y algunas otras situaciones, ver Anexo 1). En caso de resultado negativo se debe repetir la prueba a las 8 semanas para descartar que la persona expuesta se encuentre en periodo ventana.

En la página siguiente se muestra el algoritmo para un EC en personas sin inmunodepresión con técnicas IGRA (Figura 1).

1.2. Personas inmunodeprimidas

En aquellas personas que, dentro de un EC, se encuentren en un estado de inmunodepresión se debe buscar la máxima sensibilidad en la detección de la ITL, por lo que se recomienda realizar, de manera simultánea:

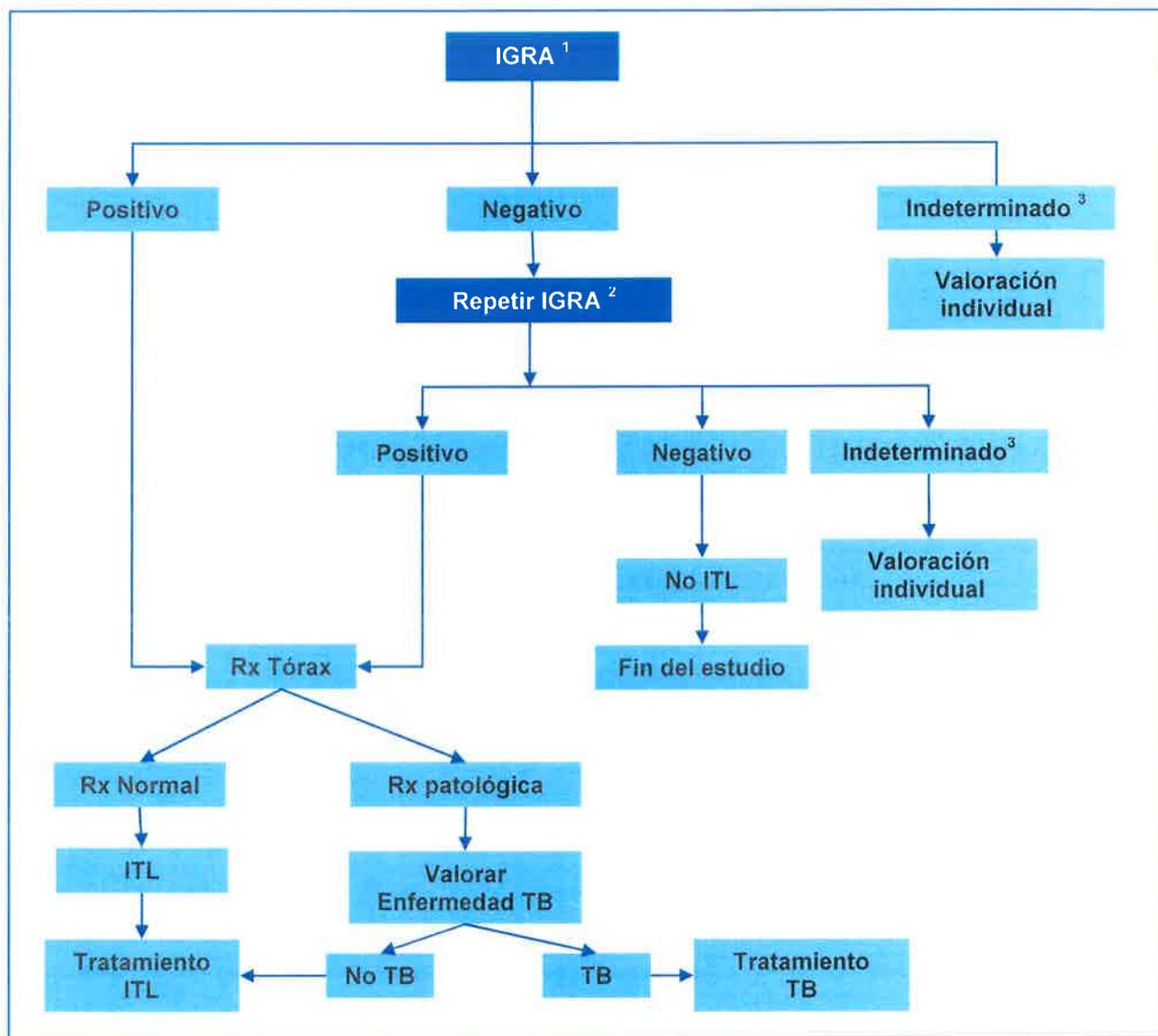
- **las dos técnicas IGRA, el QFT-GIT y el T-SPOT, de manera simultánea**
- **una PT inmediatamente después de tomar las muestras de sangre para ambos IGRA**
- **una Rx de Tórax en la misma consulta.**

Debido a las particularidades clínicas de este tipo de pacientes, el diagnóstico de ITL, tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe realizarse desde **Atención Especializada (AE)**, por lo que ante este tipo de casos se procederá a su derivación a la consulta de AE que cada Área Sanitaria considere referente en esta materia.

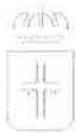
Es importante recalcar que la extracción para los IGRA debe efectuarse **ANTES** de realizar la PT ya que, si inyecta primero la Tuberculina PPD, los resultados de los IGRA pueden alterarse y no podrían ser valorables. En caso de que se haya realizado antes una PT se debe esperar 3 meses para la determinación de los IGRA.

Se considerarán como inmunodeprimidas a las personas con infección por VIH (especialmente con un bajo recuento de CD4+), tratamiento con corticoides a dosis inmunosupresoras (>15 mg/día de prednisona o equivalente durante más de 2 semanas), neoplasias, tratamiento con quimioterapia, trasplantados, tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores biológicos, personas con insuficiencia renal crónica que precisan hemodiálisis o diálisis peritoneal y demás situaciones de inmunosupresión.

Figura 1.- Algoritmo para el despistaje de ITL, con técnicas IGRA, en un Estudio de Contactos en personas sin inmunodepresión



1. De manera general se usará la técnica QFT-GIT como técnica IGRA de base (ver Anexo 1).
2. Se debe repetir la prueba a las 8 semanas para descartar que se encuentre en el periodo ventana.
3. En caso de resultado indeterminado se hará una valoración individual de las circunstancias del paciente, con la realización del T-SPOT si así viene determinado por el laboratorio de referencia.



1.3. Niños menores de 5 años

En este tipo de pacientes se recomienda la realización de los **dos IGRA (QFT-GIT y T-SPOT) de manera simultánea** para así poder incrementar la sensibilidad diagnóstica en la medida de lo posible. Se recomienda que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes sea realizado por un médico especialista en Pediatría.

1.4. Casos en los que se sospeche que no van a acudir a futuras consultas

En aquellas personas en las que se sospeche que puedan no acudir a las consultas posteriores, **se utilizará directamente una técnica IGRA (normalmente QFT-GIT)** como única prueba diagnóstica de ITL, y se realizará simultáneamente una radiografía de tórax, para descartar enfermedad TB.

2. Diagnóstico de ITL fuera de un EC

En aquellas personas en las que se requiere un despistaje de Infección Tuberculosa Latente (ITL) debido a un **estado de inmunodepresión**, o por ser **candidatos a un tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores biológicos**, se debe buscar la máxima sensibilidad en la detección de la ITL, por lo que se recomienda realizar, de manera simultánea:

- **las dos técnicas IGRA, el QFT-GIT y el T-SPOT, de manera simultánea**
- **una PT inmediatamente después de tomar las muestras de sangre para ambos IGRA**
- **una Rx de Tórax en la misma consulta.**

Debido a las particularidades clínicas de este tipo de pacientes el diagnóstico de ITL, tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe realizarse desde **Atención Especializada (AE)**, por lo que ante este tipo de casos se procederá a su derivación a la consulta de AE que cada Área Sanitaria considere referente en esta materia.

Es importante recalcar que la extracción para los IGRA debe efectuarse **ANTES** de realizar la PT ya que, si inyecta primero la Tuberculina PPD, los resultados de los IGRA pueden alterarse y no podrían ser valorables. En caso de que se haya realizado antes una PT se debe esperar 3 meses para la determinación de los IGRA.

También hay que destacar la importancia de realizar siempre el despistaje de la ITL **ANTES** de someterse al tratamiento correspondiente que vaya a generar una inmunosupresión.

3.- Casos que ingresan en centros de acogida, desintoxicación o similares

La realización de pruebas para el despistaje de la ITL solo estarían indicadas en aquellas personas en las que existe riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa y **únicamente cuando se vaya a adoptar una respuesta con el resultado de la prueba** (tratamiento de la ITL si de diagnóstica).

Se recuerda que, en los pacientes con antecedente de una PT o técnica IGRA positiva previa (que habrá requerido un tratamiento de la ITL), una enfermedad TB con tratamiento anterior o un tratamiento para la ITL previo, no está indicado la realización de pruebas para la detección de ITL, siendo prioritario la realización de una Rx de Tórax para descartar enfermedad tuberculosa. Con carácter general el tratamiento de la ITL se realizará una sola vez en la vida.

En caso de que sea necesaria su realización se tendrán en cuenta las siguientes recomendaciones:



→ Si el usuario es **inmunocompetente**, será derivado a la unidad de Atención Primaria que tenga de referencia el centro en el que va a ingresar para la realización del despistaje de la ILT y el seguimiento del caso en función del resultado de la prueba. En estas personas **se recomienda que el despistaje de ITL se realice mediante la prueba QFT-GIT como técnica IGRA de base**. En estas personas podría utilizarse la PT como única prueba para el despistaje de ITL siempre que se den todas y cada de las condiciones mencionadas al respecto en el apartado de Estudios de Contacto.

En caso de reingreso tras una estancia de corta duración en el centro, **si la persona ya ha realizado un despistaje de ITL con resultado negativo, no está indicado realizar un nuevo despistaje de ITL hasta que haya pasado, como mínimo, un año desde el despistaje anterior.**

→ En caso de usuarios con **algún tipo de inmunodepresión**, se debe buscar la máxima sensibilidad en la detección de la ITL, por lo que se recomienda realizar, de manera simultánea:

- **las dos técnicas IGRA, el QFT-GIT y el T-SPOT, de manera simultánea**
- **una PT inmediatamente después de tomar las muestras de sangre para ambos IGRA**
- **una Rx de Tórax en la misma consulta.**

Debido a las particularidades clínicas de este tipo de pacientes el diagnóstico de ITL, tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe realizarse desde **Atención Especializada (AE)**, por lo que ante este tipo de casos se procederá a su derivación a la consulta de AE que cada Área Sanitaria considere referente en esta materia.

Organización del diagnóstico de ITL en las Áreas Sanitarias

Cada Área Sanitaria será responsable de organizar, de la manera más adecuada y eficiente, la disponibilidad de las técnicas de diagnóstico de la ITL en función de las características del Área.

Siguiendo las recomendaciones indicadas en este documento, la Prueba de la Tuberculina pasa a ser de uso básicamente hospitalario, en las indicaciones mencionadas anteriormente y estableciéndose su adquisición en el siguiente apartado.

El **laboratorio de la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias (URRM)** será la responsable del suministro de los tubos de las técnicas IGRA a todos los Laboratorios de Microbiología de los Hospitales del SESPA, y éstos, a su vez, son los encargados de su distribución a los diferentes Centros de Salud y Puntos de Extracción Hospitalaria de su Área Sanitaria. La descripción y procedimiento de las técnicas IGRA pueden consultarse en el Anexo 1.

Para la realización de un Estudio de Contactos (EC), el Responsable de Tuberculosis en el Área establecerá la organización y gestión del mismo más adecuada a las circunstancias concretas del estudio.

El diagnóstico de ITL, tratamiento y seguimiento de aquellos pacientes con algún tipo de inmunodepresión o en candidatos a tratamientos con inmunosupresores o inmunomoduladores biológicos deberá realizarse desde **Atención Especializada (AE)**, por lo que ante este tipo de casos se procederá a su derivación a la consulta de AE que cada Área Sanitaria considere referente en esta materia.

Lo mismo ocurre en los niños menores de 5 años, cuyo diagnóstico de ITL, tratamiento y seguimiento será llevado a cabo por médicos especialistas en Pediatría.



Procedimiento para la adquisición de Tuberculina PPD para la PT

Hasta el año 2014, la *Tuberculina PPD Evans®* era el único medicamento comercializado en España para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITL) por *Mycobacterium tuberculosis* mediante la técnica de Mantoux. Por cuestiones históricas, esta prueba diagnóstica era adquirida de forma centralizada para Asturias y distribuida por el Programa de Vacunaciones.

A raíz de la aparición de problemas de suministro de este producto desde abril de 2014, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** actualizó algunas recomendaciones de uso de la Tuberculina PPD, en este contexto de escasez, y realizó diversas gestiones con el fin de asegurar un suministro razonable de Tuberculina PPD procedente de diferentes fabricantes extranjeros. Como consecuencia, la adquisición de Tuberculina PPD pasó a realizarse por el procedimiento de adquisición de medicamentos extranjeros, condicionando que su adquisición fuera mucho más sencilla a través de los Servicios de Farmacia de Atención primaria y Hospitales.

El 20 de abril de 2015 la AEMPS informa que UCB PHARMA S.A., titular de la autorización de comercialización del medicamento *Tuberculina PPD Evans®* 2 UT/0,1 ml solución inyectable, 1 vial de 1,5 ml (15 dosis) (Nº Registro 58281, C.N. 685461), ha reanudado el suministro del citado medicamento, por lo que pasa a poder adquirirse por el procedimiento normal de un medicamento comercializado en España.

Teniendo en cuenta las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de la ITL de este documento, en las que la PT pasa a ser de uso básicamente hospitalario, y al tratarse de una **prueba diagnóstica** como otras, el Programa de Vacunaciones deja de adquirir y suministrar, de forma centralizada, este producto en Asturias.

La adquisición y gestión de las existencias de Tuberculina PPD pasa a depender de las gerencias de Área Sanitaria, como cualquier otro producto para el diagnóstico, realizándose a través de los Servicios de Farmacia del Área.

Se recuerda que los viales abiertos de tuberculina podrán conservarse hasta 28 días, manteniéndolos refrigerados (2-8°C) y utilizándolos con una asepsia adecuada.

Oviedo, a 21 de mayo de 2015

EL DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA

Fdo.: Julio Bruno Bárcena





Anexo 1.- Descripción y procedimiento de las técnicas IGRA

Los **IGRA**, acrónimo inglés de *Interferon-Gamma Release Assays*, permiten detectar y cuantificar la respuesta inmunológica a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* mediada por células.

Como parte de la respuesta inmunológica a la infección tuberculosa, las células T de los pacientes quedan sensibilizadas frente a los antígenos de *M. tuberculosis*, y cuando en el laboratorio son estimuladas con antígenos específicos (ESAT-6 y CFP-10), las células T memoria, principalmente CD4 pero también CD8, producen interferón gamma.

La región del genoma de *M. tuberculosis* responsable de la síntesis de estos antígenos es la denominada RD1, esta región se encuentra delecionada en *M. bovis BCG* por lo que el hecho de estar vacunado con BCG no interferirá en el resultado de los IGRA, lo cual supone una ventaja en poblaciones masivamente vacunadas como es el caso de nuestro país; además, tampoco se encuentra en la mayoría de micobacterias atípicas con la excepción de *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*.

En España se encuentran comercializadas dos plataformas diagnósticas diferentes: **QuantIFERON TB Gold In Tube® (QFT-GIT)** y **T-SPOT.TB® (T-SPOT)**. El laboratorio de la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias (URRM) del HUCA incluye ambas técnicas en su cartera de servicios.

QuantIFERON TB Gold In Tube® (QFT-GIT)

Para esta prueba se requiere una muestra de **3 ml de sangre total**, recogida en 3 tubos (1 ml de sangre para cada tubo) específicamente diseñados para la misma denominados *QFT-Nil* (sirve como control negativo), *QFT-Antigen* (tubo problema, contiene los antígenos tuberculosos específicos) y *QFT-Mitogen* (sirve como control positivo, contiene fitohemaglutinina).

Los tubos deben invertirse varias veces para que la sangre se mezcle con ellos, y luego deben remitirse a los **Laboratorios de Microbiología del SESPA de cada Área Sanitaria**, todo ello puede realizarse a temperatura ambiente y en un plazo máximo de 18 horas.

En los diferentes laboratorios de Microbiología se llevará a cabo la incubación de los tubos en estufa a 37°C durante 18-22 horas, tras las cuales se centrifugarán para separar el plasma (tras esto los tubos pueden ser almacenados en nevera a 4-8°C durante varios días antes de ser remitidos al laboratorio de la URRM del HUCA donde se llevará a cabo el ensayo inmunoenzimático para detectar la producción o no de interferón gamma específico.

En el caso del **Área Sanitaria IV**, las extracciones pueden realizarse cualquier día laborable **DE LUNES a JUEVES, evitando viernes y vísperas de festivos**. En el resto de áreas se seguirán las instrucciones propias del Laboratorio de Microbiología de cada hospital.

El laboratorio de la URRM es el que suministra los tubos de QFT-GIT a todos los Laboratorios de Microbiología del SESPA, y éstos, a su vez, son los que los distribuyen a los diferentes Centros de Salud de su Área Sanitaria y a los Puntos de Extracción de su hospital.

Se podrá disponer de los resultados entre 2 y 7 días. Si el resultado es negativo, y teniendo en cuenta la valoración del riesgo de la persona estudiada, podría ser necesario repetir la prueba a las 8 semanas para descartar que los resultados negativos se deban al periodo ventana.



T-SPOT.TB® (T-SPOT)

Para la realización de esta técnica se precisa una muestra de **sangre heparinizada** de volumen variable de acuerdo a la edad de los pacientes:

- Para adultos y niños mayores de 9 años, un tubo de 8 a 10 ml
- Para niños de 2 a 9 años, un tubo de 4 ml
- Para niños ≤ 2 años, un tubo pediátrico de 2 ml

La sangre debe ser remitida **el mismo día de su extracción** al laboratorio de URRM del HUCA **antes de las 15:00 horas** a través de los laboratorios de Microbiología de cada hospital (cada uno tiene establecida su propia logística para los envíos).

Una vez en el HUCA se procederá a separar la capa mononuclear de la sangre periférica y, tras varios lavados, se cuantificarán las células mononucleares extraídas para luego distribuir las en la cantidad adecuada en 4 pocillos diferentes a los que se añadirán los antígenos específicos y los correspondientes controles. Se incubarán en estufa de CO₂ durante 18-22 horas, tras las cuales se llevará a cabo un ensayo inmunospot lo que permitirá identificar y cuantificar las células efectoras (productoras de interferón gamma específico).

El T-SPOT se realizará a partir de muestras de sangre heparinizada **extraídas los LUNES y los MIÉRCOLES**, evitando festivos y vísperas de festivos, ya que es una técnica laboriosa y, además, la sangre para esta prueba diagnóstica, una vez extraída, **NO PUEDE SER ALMACENADA MÁS ALLÁ DE 24 horas**. El resultado estará disponible en las 48-72 horas desde la recepción de la muestra.

Criterios de uso de las técnicas IGRA

Cuando se utilicen las técnicas IGRA para el diagnóstico de ITL por *M. tuberculosis* tanto en EC como en despistaje de la ITL, la **selección de la técnica a usar** será la siguiente:

- De manera general se usará la técnica QFT-GIT como técnica IGRA de base.
- La realización de T-SPOT (excepto en los casos en los que están indicadas las dos técnicas IGRA) quedaría sujeta a la recomendación hecha directamente por el Laboratorio de la URRM a través de un comentario en el informe de resultados de la prueba base, teniendo en cuenta los resultados obtenidos con QFT-GIT (resultados indeterminados y algunas otras situaciones).
- Cuando se precisa realizar el diagnóstico de la ITL en pacientes inmunodeprimidos, en niños menores de 5 años o en pacientes susceptibles de tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores biológicos, se recomienda la utilización de los dos IGRA de manera simultánea.



Anexo 2.- Bibliografía

- Public Health England and National Health Service. Collaborative Tuberculosis Strategy for England 2015 to 2020. PHE & NHS, London, 2015.
- Public Health Agency of Canada, The Lung Association, Canadian Thoracic Society. Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition. Minister of Health, 2014. Disponible en: www.phac-aspc.gc.ca
- Buchelli Ramirez HL, García-Clemente MM, Álvarez-Álvarez C, Palacio-Gutierrez JJ, Pando-Sandoval A, Gagatek S, Arias-Guillén M, Quezada-Loaiza CA, Casan-Clara P. Impact of the XpertW MTB/RIF molecular test on the late diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014, 18(4):435–437.
- Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol*, 2011; 47(10):521–530.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. ECDC, Stockholm, 2011.
- Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR Jr. Priorities for Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011;184(5):590-601.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE, Royal College of Physicians, London, 2011.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection – Unites States 2010. *MMWR* 2010, 59 (RR-05).
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(11):1192–1204.
- Puñal Riobóo J, Queiro Verdes T. Interferón-γ release assays (IGRAs) en el diagnóstico de la infección y enfermedad tuberculosa. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2009. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: avalia-t Núm. 2009/01-1.