

Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa: Documento de consenso de SEPAR, SEIMC y el Ministerio de Sanidad de España

Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Infection: Consensus Document of SEPAR, SEIMC and the Spanish Ministry of Health

José Antonio Caminero^{a,b,1}, Luis Anibarro^{c,d,1}, Eva Tabernero^{e,f}, Fernando Alcaide^{g,h}, Guillermo Pérez-Mendoza^{i,j}, Joan Pau Millet^{k,l,m}, Remedios Guna^{n,o}, Maria-Luiza de Souza-Galvão^p, Paula López-Roa^q, Adrián Sánchez-Montalvá^{r,s,t}, José A. Gullón-Blanco^{u,2}, Verónica González-Galán^{v,x,2}

1. Joint first authors.

2. Co-senior authors.

a. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

b. Dirección de Actividades Científicas, ALOSA TB Academy, España.

c. Unidad de Tuberculosis, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

d. Grupo de Investigación en Inmunología, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS-Galicia Sur), Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España.

e. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Cruces (OSI EEC), Barakaldo, España.

f. Instituto de Investigación Sanitaria BioBizkaia, España.

g. Departamento de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

h. Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

i. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Negrín de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España.

j. Grupo de Estudio PII-TB&MNT y SEPAR, España.

k. Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, España.

l. Serveis Clínics, Barcelona, España.

m. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.

n. Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

o. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

p. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

q. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

r. Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

s. Grupo de Estudio de Infecciones Micobacterianas (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, España.

t. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

u. Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España.

v. Laboratorio de Micobacterias, Sección de Microbiología, UCEIM, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur, Sevilla, España.

x. Grupo de Microbiología Clínica y Molecular, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España.

Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa: Documento de consenso de SEPAR, SEIMC y el Ministerio de Sanidad de España

Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Infection: Consensus Document of SEPAR, SEIMC and the Spanish Ministry of Health

José Antonio Caminero^{a,b,1}, Luis Anibarro^{c,d,1}, Eva Tabernero^{e,f}, Fernando Alcaide^{g,h}, Guillermo Pérez-Mendoza^{i,j}, Joan Pau Millet^{k,l,m}, Remedios Guna^{n,o}, Maria-Luiza de Souza-Galvão^p, Paula López-Roa^q, Adrián Sánchez-Montalv^{r,s,t}, José A. Gullón-Blanco^{u,2}, Verónica González-Galán^{v,x,2}

1. Joint first authors.

2. Co-senior authors.

a. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

b. Dirección de Actividades Científicas, ALOSA TB Academy, España.

c. Unidad de Tuberculosis, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

d. Grupo de Investigación en Inmunología, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS-Galicia Sur), Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España.

e. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Cruces (OSI EEC), Barakaldo, España.

f. Instituto de Investigación Sanitaria BioBizkaia, España.

g. Departamento de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

h. Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

i. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Negrín de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España.

j. Grupo de Estudio PII-TB&MNT y SEPAR, España.

k. Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, España.

l. Serveis Clínics, Barcelona, España.

m. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.

n. Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

o. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

p. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

q. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

r. Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

s. Grupo de Estudio de Infecciones Micobacterianas (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, España.

t. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

u. Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España.

v. Laboratorio de Micobacterias, Sección de Microbiología, UCEIM, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur, Sevilla, España.

x. Grupo de Microbiología Clínica y Molecular, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España.

Recepción: 07/12/2024

Aceptación: 18/09/2025

Publicación: 15/10/2025

*Correspondencia: Eva Tabernero: evataberna@yahoo.es

Resumen

En el camino hacia la eliminación de la tuberculosis (TB), todas las estrategias priorizan el abordaje de la infección tuberculosa (IT), especialmente la identificación de las personas y grupos poblacionales en los que se debería intervenir con tratamiento preventivo de la TB (TPT).

En nuestro país, antes de recomendar un TPT está indicado realizar una prueba diagnóstica de IT, priorizando las pruebas de liberación de interferón-gamma (IGRA) frente a la prueba de tuberculina (PT), aunque esta última puede utilizarse en entornos donde el IGRA sea de difícil aplicación o se requiera aumentar la sensibilidad diagnóstica. Las nuevas pruebas cutáneas con antígenos específicos (ESAT-6, CFP-10) podrían tener un papel relevante en un futuro cercano.

Como medida general, se recomienda realizar una prueba de IT a todas las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo de desarrollar TB, en especial a los contactos de casos con TB pulmonar, las personas que viven con el VIH, las inmunodeprimidas y aquellas con condiciones que incrementen el riesgo de progresión.

Una vez diagnosticada la IT en estos grupos, se debe aplicar el algoritmo propuesto para descartar enfermedad activa. Confirmada su ausencia, se indicará un TPT. Mientras la rifapentina (P) no esté disponible en nuestro país, la pauta prioritaria será la combinación diaria de isoniazida y rifampicina durante 3 meses (3HR). Cuando este fármaco esté disponible, podrán emplearse las pautas 1HP (diaria) o 3HP (semanal).

Finalmente, deben establecerse medidas para garantizar la adherencia al tratamiento preventivo, así como el seguimiento clínico y analítico de los posibles efectos adversos de la medicación.

Palabras clave: Infección tuberculosa. IGRA. Tratamiento biológico. Contactos de TB. Tratamiento preventivo.

Abstract

In the path toward tuberculosis (TB) elimination, all strategies prioritize addressing tuberculosis infection (TI), particularly identifying individuals and population groups in whom tuberculosis preventive treatment (TPT) should be implemented. In our country, before recommending TPT, it is necessary to perform a diagnostic test for TI. Interferon-gamma release assays (IGRAs) should be prioritized over the tuberculin skin test (TST), although the latter may still be used in settings where IGRAs are difficult to implement or when additional diagnostic sensitivity is desired. New skin tests using specific antigens (ESAT-6, CFP-10) are expected to play a relevant role in the near future.

As a general measure, diagnostic testing for TI should be performed in all individuals belonging to high-risk groups for TB development, particularly in contacts of pulmonary TB cases, people living with HIV, immunocompromised individuals, and others at increased risk of TB progression.

Once TI is diagnosed in these high-risk groups, the algorithm described in this document should be followed to rule out active TB disease. After exclusion of active disease, TPT should be recommended. While rifapentine (P) is not yet available in our country, the preferred regimen is daily isoniazid plus rifampicin for three months (3HR). Once rifapentine becomes available, shorter regimens such as 1HP (daily) or 3HP (weekly) may be used.

Finally, it is essential to implement measures to ensure adherence to TPT, as well as to monitor and manage potential adverse drug reactions through appropriate clinical and laboratory follow-up.

Keywords: Tuberculosis infection. IGRA. Biological therapy. TB contacts. Preventive treatment.

Abreviaturas

BCG: bacilo de Calmette y Guérin

CFP-10: culture filtrate protein de 10 KDa

ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target de 6KDa

H: isoniazida

IFN- γ : Interferón-gamma

IGRA: pruebas de liberación de interferón-gamma

IT: infección tuberculosa

ITS: infecciones de transmisión sexual

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: rifapentina

PCR: reacción en cadena de polimerasa

PPD: derivado proteico purificado

PT: prueba de tuberculina

R: rifampicina

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TNF: Factor de Necrosis Tumoral α

TB: tuberculosis

TB-MDR: tuberculosis multirresistente

TPT: tratamiento preventivo de la tuberculosis

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Consideraciones sobre la terminología

En los últimos años, se han experimentado grandes avances en la comprensión de la patogénesis de la tuberculosis (TB) y la compleja interacción que existe entre la micobacteria y la respuesta inmunitaria. La infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* se entiende como un espectro continuo que va desde la exposición a la micobacteria hasta la enfermedad manifiesta, por lo que numerosos autores consideran insuficiente e inadecuada la clásica terminología dicotómica de infección latente frente a tuberculosis activa^{1,2}. Sin embargo, esta clasificación ha sido eficaz durante décadas por ser simple, práctica y fácil de entender para los/las pacientes y personal sanitario: una persona con infección latente podría ser tratada con un solo fármaco y no poseería capacidad de contagio, mientras que el diagnóstico de TB activa exigía la administración de varios fármacos además de presentar una potencial capacidad de contagio en los casos de localización respiratoria, incluso en ausencia de sintomatología.

Actualmente, no existe consenso unánime sobre el uso de la terminología entre los/las investigadores/as. Conceptos tales como infección tuberculosa, infección tuberculosa latente, infección por el complejo *M. tuberculosis*, TB incipiente, TB subclínica o tuberculosis asintomática/paucisintomática se solapan y pueden generar confusión en los/las pacientes, personal sanitario y hasta en los propios expertos/as en TB³⁻⁶. Además, estos términos no son capaces de diferenciar, debido a las técnicas diagnósticas indirectas que se utilizan actualmente, la persistencia de la micobacteria en fase quiescente o de baja actividad, de la presencia de una respuesta inmunológica adaptativa por exposición a antígenos presentes en el complejo *M. tuberculosis*.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, para la redacción del presente documento se ha adoptado la terminología sugerida por la Organización Mundial de Salud (OMS) y otros grupos de expertos/as, prefiriendo el término “infección tuberculosa” en lugar de “infección latente tuberculosa”, definida como la presencia de una respuesta inmune adquirida detectable mediante las técnicas diagnósticas actuales, a antígenos presentes, aunque no exclusivos, de *M. tuberculosis* y sin síntomas o signos de enfermedad. En consecuencia, se utiliza la terminología “tratamiento preventivo de la TB” (TPT) en lugar de “tratamiento de la infección latente”⁷. De la misma forma, se ha preferido utilizar la terminología de enfermedad tuberculosa o tuberculosis, en lugar de “tuberculosis activa”.

La importancia del abordaje de la infección tuberculosa

La TB continúa siendo la enfermedad infecciosa humana que ocasiona mayor número de muertes cada año en el mundo. Según el informe de la OMS, en el año 2023 se estimó 10,8 millones de casos nuevos y 1,25 millones de fallecimientos⁸. La infección tuberculosa (IT) afecta a una cuarta parte de la población mundial⁹. Reconocer,

diagnosticar y tratar la IT es clave para prevenir la progresión a enfermedad tuberculosa y contribuir al control de la enfermedad a nivel global^{10,11}.

En el año 2014, la OMS lanzó la Estrategia “END-TB” con el ambicioso objetivo de reducir un 90% la incidencia y un 95% las muertes por TB para el año 2035, en comparación con 2015. Esta estrategia destaca el abordaje de la IT como una medida esencial para alcanzar dichas metas. En España los casos notificados de TB han disminuido progresivamente en las últimas décadas hasta estar por debajo de 10/100.000 habitantes¹², lo que permite la consideración de país de baja incidencia. Sin embargo, la carga de IT sigue siendo importante y su abordaje cobra especial relevancia. El TPT en población con riesgo de desarrollo de TB ha demostrado ser una herramienta eficaz y coste-efectiva para reducir la incidencia de la enfermedad^{13,14}.

No obstante, el TPT no está exento de efectos secundarios y representa un coste significativo. Por ello, resulta esencial seleccionar cuidadosamente a la población con mayor riesgo de progresión a TB, asegurando que el beneficio supere los posibles eventos adversos. Factores como el cambio demográfico, el incremento en el uso de tratamientos inmunosupresores y la vulnerabilidad social han provocado que aumenten las personas susceptibles de progresión de IT a TB.

El TPT no solo es crucial desde una perspectiva médica y de salud pública, sino también desde un enfoque de justicia social y equidad. El informe de la OMS de 2024 introduce por primera vez datos sobre el impacto económico de la TB en los hogares, señalando que la mitad de las familias con un caso de TB se enfrentan a costes catastróficos. En este sentido, la prevención de la progresión de la IT a TB es también una medida que mitiga desigualdades sociales y sanitarias⁸.

La introducción de técnicas diagnósticas como las pruebas de liberación de interferón-gamma (IGRA) y los nuevos test cutáneos basados en antígenos específicos, junto con esquemas de TPT más cortos y efectivos, han llevado a que la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), dentro del convenio suscrito con la División de control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, consideren necesario la elaboración de un documento conjunto que actualice el consenso nacional sobre el diagnóstico y tratamiento de la IT, de 2010¹⁵ y 2016¹⁶. Este documento está dirigido al personal sanitario que atiende a poblaciones en riesgo de IT y de progresión a TB.

En este documento de consenso, un grupo multidisciplinar de expertos/as aborda el manejo integral y sostenible de la IT en España, con el objetivo de adaptar las directrices de la Estrategia END-TB, así como los compromisos de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas de 2023 y la OMS, a los últimos avances y a las necesidades, recursos y epidemiología en nuestro país.

Patogenia de la tuberculosis. El espectro desde la exposición a la infección y enfermedad

La patogenia de la TB es un proceso complejo que involucra una interacción dinámica entre el microorganismo agresor y el sistema inmunológico del hospedador. Esta interacción determina el curso de la infección, desde la respuesta inmune innata inicial, hasta la contención o aclaramiento de la infección por la respuesta adoptiva en etapas posteriores o la progresión de la infección hasta enfermedad. La comprensión de estos procesos es esencial para el desarrollo de estrategias diagnósticas, de seguimiento y terapéuticas contra *M. tuberculosis*.

Tras una exposición a *M. tuberculosis*, este se inhala hacia el árbol respiratorio y penetra a través de su mucosa. La presencia del microorganismo en el tejido pulmonar provoca su reconocimiento como un elemento no propio, lo que desencadena una respuesta innata mediada principalmente por macrófagos alveolares residentes, células dendríticas y neutrófilos^{17,18}. Esta respuesta inmune efectora puede aclarar la bacteria y eliminar la agresión sin que quede memoria inmunitaria, y por tanto, indistinguible con la metodología diagnóstica actual, de personas no expuestas al *M. tuberculosis*. Cuando esto no ocurre, el bacilo migra a los ganglios linfáticos utilizando las células del sistema inmune, se replica en los macrófagos y posteriormente se disemina por vía hematogena. En el ganglio linfático, tiene lugar la interacción entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T *naïve*, lo que estimula a estos últimos hacia fenotipos activos que migran al pulmón para activar una respuesta inmune adaptativa mediada principalmente por interferón-gamma (IFN- γ). Esto genera una activación macrofágica, la producción de citocinas estimulantes y la generación de factores microbicidas que contribuyen al control bacteriano.

La contención de la replicación bacteriana se puede conseguir con una respuesta inmune balanceada que evita la replicación de los bacilos en el macrófago, y encierra las bacterias extracelulares en un elemento de contención y aislamiento, como es el granuloma. El granuloma en humanos está formado por una parte central de macrófagos infectados que se han diferenciado a células gigantes multinucleadas, células epitelioides, macrófagos espumosos y neutrófilos. Esta estructura interna está rodeada de linfocitos (linfocitos T CD4, T CD8 y linfocitos B) y fibroblastos que crean una cápsula fibrótica periférica¹⁹. En la IT, el bacilo persiste en la zona central en un estado de poca actividad metabólica, mientras que en la enfermedad tuberculosa existe replicación en el interior del granuloma. Se han descrito numerosos mecanismos de supervivencia y evasión de la respuesta inmune, como la creación de un microambiente que dificulta la acción de las células inmunitarias y la inhibición de la fusión del fagolisosoma mediante, entre otros mecanismos, la liberación

de proteínas como *early secreted antigenic target 6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein 10* (CFP-10)^{20,21}.

Se han descrito tres tipos de granulomas: el granuloma caseoso clásico, el granuloma no necrotizante y el granuloma supurativo²². Los granulomas reclutan macrófagos que se infectan y son capaces de migrar posteriormente a otros lugares, pudiendo contribuir a la diseminación de la infección²³. Así, la falta de control del *M. tuberculosis* en el granuloma puede provocar un escape del bacilo, lo que desencadena una TB pulmonar o extrapulmonar.

La respuesta inmune derivada de una IT o de una TB puede variar en función de la edad, sexo y estado inmunológico de la persona²⁴. Es importante señalar que la respuesta inmunitaria en la IT no es completamente estática. Existen factores que pueden inducir una reactivación subclínica, en la cual el bacilo permanece en un estado de baja replicación, pero aún susceptible de activarse en situaciones que puedan descompensar el sistema inmunológico. Estos episodios de reactivación parcial no siempre dan como resultado enfermedad con manifestaciones clínicas, pero pueden aumentar la carga bacteriana y el riesgo de transmisión²⁵.

Así pues, el concepto simplificado de no infectado/a, infectado/a y enfermo/a, ha sido sustituido por un espectro más amplio y continuo de posibilidades, donde la interacción ambiente, hospedador y patógeno determinará la afectación en cada momento. Este cambio de paradigma, sin embargo, no invalida las estrategias de diagnóstico y tratamiento de la IT en personas con riesgo elevado de reactivación, ya que estas estrategias han demostrado ser eficaces en el control de la TB en la comunidad¹⁷.

Situación de la infección y la enfermedad tuberculosa en el mundo y en España

En la actualidad, alrededor de 10,8 millones de personas enferman por TB cada año a nivel mundial. De los 1,25 millones de fallecidos por TB en 2023, 161.000 personas estaban coinfectadas con el VIH⁸. En España, en 2023 se notificaron 4.207 casos. La incidencia en personas autóctonas fue de 8,2 casos por 100.000 habitantes, (n=3.944) lo que supone un aumento del 7% con respecto al 2022, año en el que ya se había observado un incremento del 4,6% respecto a 2021. No obstante, existe un descenso del 22,5% respecto a 2015, cuando se notificaron 4.913 casos (10,6 casos por 100.000 habitantes). En 2023 se notificaron 241 defunciones asociadas a TB, que supone una mortalidad de 0,50 por 100.000 habitantes (0,80 en hombres y 0,23 en mujeres). Con estos datos, se puede afirmar que España es un país con baja incidencia de TB^{12,26}, a pesar de lo cual resulta necesario seguir trabajando en el Plan para la prevención y control en el país²⁷.

La prevalencia de IT en el mundo se sitúa entre el 21,2% y el 24,8%, equivalente a unos 2 mil millones de

personas^{9,28}. La tendencia global ha decrecido con los años, pasando de un tercio de la población mundial estimado por la OMS en 1999 hasta el 23,7% promedio publicado en 2019^{29,30}. La prevalencia está relacionada con la transmisión de los casos y la duración de la infección^{31,32}, y varía según continentes, países, regiones, en virtud de la edad o colectivos de personas con diferentes factores de riesgo para infectarse. Por regiones de la OMS, la mayor prevalencia de IT está en el sudeste de Asia con un 30,8%, seguido por la del Pacífico Occidental 27,7%, África 22,4%, Mediterráneo Oriental 16,3%, Europa 13,7% y finalmente las Américas 11%³³.

En España la prevalencia de IT varía también según las diferentes poblaciones. Entre contactos de casos con TB en Madrid, Galicia y Barcelona en los años 2022-23 la prevalencia fue del 20,8%, 27,2% y 23,4% respectivamente³⁴⁻³⁶. En poblaciones migradas de países de alta prevalencia y en situación de vulnerabilidad, la IT varía según el contexto u origen desde el 17,9% hasta el 40%³⁷⁻³⁹, similares a las regiones de procedencia. Sin embargo, aunque mediado por la edad, el origen o el tiempo de estancia en prisión, las mayores prevalencias de IT se encuentran entre personas privadas de libertad donde se ha observado prevalencias desde el 50,4% hasta el 54,6%^{40,41}, aunque inferiores (19-30,1%) al considerar el IGRA como prueba diagnóstica⁴². Por otro lado, el colectivo de trabajadores sanitarios tiene un mayor riesgo de exposición y se ha observado una prevalencia variable del 11,1% al 15,5%, según procedencia o perfil profesional^{43,44}.

Entre personas vulnerables con alto riesgo de progresión a TB, la prevalencia de IT varía desde el 27,2% en residencias de la tercera edad⁴⁵, hasta el 2,6% en menores que viajan de visita a los países de origen de sus familias con alta indicia de enfermedad⁴⁶. En pacientes candidatos a tratamientos biológicos se ha observado una prevalencia de IT en torno al 4,5%⁴⁷⁻⁴⁹.

Diagnóstico de la infección tuberculosa

El diagnóstico de la IT es indirecto y se basa en la detección de la respuesta inmunitaria del hospedador frente a antígenos del complejo *M. tuberculosis*, sin evaluar la presencia o viabilidad de este microorganismo. Se exponen a continuación las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad, resaltando sus ventajas y limitaciones.

Pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA)

Son pruebas de sangre realizadas *in vitro* que miden la liberación de IFN- γ o el número de linfocitos T que liberan IFN- γ en respuesta a antígenos específicos del complejo *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10). Estos antígenos están ausentes en la cepa vacunal *M. bovis* BCG y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas, excepto *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai* y *Mycobacterium flavescens*. Existen diversas plataformas comerciales⁵⁰ (**Tabla 1**) siendo las más evaluadas:

- QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)⁵¹⁻⁵³. Utiliza 4 tubos, dos de ellos con antígenos específicos polipeptídicos de CFP-10 y ESAT-6 que estimulan células T CD4+ y CD8+ que podrían ser, a priori, relevantes para identificar infecciones recientes o estados infecciosos-activos. La lectura se realiza mediante ELISA/quimioluminiscencia⁵⁴ (Unidades Internacionales).
- T-SPOT.TB⁵⁵. Técnica basada en la cuantificación de linfocitos T productores de IFN- γ , cuya lectura se realiza mediante ELISPOT.

El resultado se interpreta como positivo, negativo o indeterminado, en función de los datos obtenidos con la estimulación de los antígenos específicos, teniendo en cuenta los controles internos positivos y negativos.

Los resultados indeterminados son poco frecuentes y pueden producirse debido a 1): errores en las fases preanalíticas, analíticas, o por fallos en el control positivo y/o negativo y 2): por factores relacionados con el paciente: infecciones virales que alteren la inmunidad celular (p.ej. VIH con recuentos CD4 bajos), medicamentos inmunosupresores (corticoides, quimioterápicos y terapias biológicas), enfermedades autoinmunes y/o hematológicas malignas, enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia renal crónica, hepatopatías avanzadas) o edades extremas de la vida.

Las principales ventajas de los IGRA se basan en su alta especificidad, pues su resultado no se ve afectado por la vacunación con BCG y presenta interferencia con muy pocas especies de micobacterias no tuberculosas. Además, los IGRAs han demostrado mayor sensibilidad que la prueba de la tuberculina (PT) en situaciones de inmunosupresión y ligeramente mayor en las basadas en ELISPOT⁵⁶, requieren una única visita y su lectura e interpretación es objetiva.

Las principales limitaciones derivan de su mayor coste económico, la necesidad de venopunción y los requerimientos de una infraestructura de laboratorio y formación técnica específica. En niños/as menores de 2 años, su aplicabilidad es limitada debido a la menor experiencia con los IGRAs y tasas más elevadas de resultados indeterminados. Al igual que ocurre con la PT, la sensibilidad puede afectarse en casos de inmunosupresión y el resultado no diferencia entre IT y enfermedad⁵⁷⁻⁵⁹.

Prueba cutánea de tuberculina (PT)

La PT es la prueba diagnóstica vigente de mayor antigüedad, y la que más se ha utilizado a nivel universal. Mide la respuesta inmune de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, a través de una inyección intradérmica en la cara ventral del tercio proximal del antebrazo (método de Mantoux) de un derivado proteico purificado (PPD) de *M. tuberculosis*⁶⁰.

Para su interpretación se debe medir el diámetro de la induración transversal al eje mayor del antebrazo (no del eritema). Aunque se han aceptado diversos puntos de corte en función de factores de riesgo

Tabla 1. Métodos IGRA utilizados para el diagnóstico de infección tuberculosa (adaptada de Li LS, Yang L, Zhuang L, Ye ZY, et al.⁵⁰).

Técnica	T-SPOT.TB	QFT-plus	LIAISON QFTplus	AdvanSure™ TB-IGRA	Wantai TB-IGRA	Standard E TB-feron	QIArearch QFT	ichroma™ IGRA-TB	VIDAS™ TB-IGRA	T-Track® TB
Fabricante	Oxford, Immunotec, Reino Unido	Hilden, Alemania	DiaSorin S.P.A., Italia	LG Life sciences, Corea	Wantai, China	SD Biosensor, Corea	Hilden, Alemania	Boditech Med Inc., Corea	bioMérieux SA-Marcy l'Etoile, Francia	Mikrogen GmbH, Neuried, Alemania
Muestra	PBMC	Sangre total	Sangre total	Sangre total	Sangre total	Sangre total	Sangre total	Sangre total	Sangre total	Sangre total
Tipo de antígeno	Panel A: ESAT-6 Panel B: CFP-10	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10	Proteínas recombinantes ESAT-6, CFP-10, y TB7.7	Cóctel peptídico que simula ESAT-6 y CFP-10	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10
Tipo de tubos	1 tubo	Nil, TB1, TB2, y tubo con mitógeno	PC, TB-A, TB-B, y control negativo	Nil, TB1, TB2, y tubo con mitógeno	Nil, TB1, TB2, y tubo con mitógeno	Nil, TB1, TB2, y tubo con mitógeno	Tubo de extracción de sangre y tubo de procesamiento	Nil, TB1, TB2, y tubo con mitógeno	Nil, TB1, TB2, y tubo con mitógeno	Nil, TB1, B2, y tubo con mitógeno
Plataforma	ELISPOT	ELISA	CLIA	CLIA	ELISA	ELISA	LFIA	FIA	ELISA	RT-qPCR
Resultados	El número de células que liberan IFN-γ	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	La cantidad de IFN-γ liberada por las células T CD4/CD8	Cambios en los niveles de ARNm de IFNγ y de CXCL10
Sensibilidad	83%	91,4%	78,6%	98,48%	86,4%	88%	96,5%	95,76%	97,5%	94,9%
Especificidad	83%	97,8%	94,7%	97,95%	85,9%	95%	94,2%	88%	97,6%	93,8%

PBMC: célula mononuclear de sangre periférica; ELISPOT: ensayo inmune de puntos ligado a enzimas; ELISA: ensayo inmuno-absorbente ligado a enzimas; CLIA: inmunoensayo quimioluminiscente; IFN-γ: interferón-gamma; LFIA: inmunoensayo de flujo lateral; FIA: inmunoensayo fluorescente; T.SPOT: prueba de detección de células T con puntos (spot); QFTPlus: QuantiFERON-TB-Gold-In-Tube; IGRA: ensayo de liberación de interferón-gamma. QIArearch: kit comercial para la detección de *M. tuberculosis* de Qiagen; VIDAS: nombre de marca registrada de bioMérieux; ESAT-6: antígeno temprano de 6 kDa secretado al medio; CFP-10: antígeno de 10 kDa codificado por el gen *esxB* y secretado al medio; Nil: nulo o control negativo; PC: control positivo; TB-A: tuberculosis-A; TB-B: tuberculosis-B; NC: control negativo; RT-qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcripción inversa; IFN-G: gen de interferón-γ; CXCL: ligando de quimiocina.

individuales y epidemiológicos de desarrollo de enfermedad⁶¹, esta prueba debe realizarse en aquellas personas en las que un resultado positivo condicione un tratamiento preventivo. Por tanto, una induración ≥ 5 mm supondrá la principal medida como punto de corte para el diagnóstico de IT e indicación de TPT. Los puntos de corte basados en induraciones ≥ 10 o ≥ 15 mm tendrían fundamento en estudios epidemiológicos o en situaciones individualizadas donde no esté suficientemente demostrada la eficacia del TPT.

Las principales ventajas de la PT se basan en el menor coste, su amplia disponibilidad, aplicación en el mismo lugar de atención sin precisar infraestructura de laboratorio, además de la gran evidencia acumulada a lo largo de casi un siglo sobre su eficacia, especialmente en población pediátrica.

Por el contrario, las limitaciones derivan de su falta de especificidad con reacciones positivas por la vacunación con BCG o a la exposición a micobacterias no tuberculosas. Además, presenta una sensibilidad variable, condicionada por situaciones de inmunodepresión, careciendo de una prueba paralela de control positivo y/o negativo. A nivel operacional requiere dos visitas del paciente (inyección y lectura a las 48-72 horas) y su lectura es más subjetiva y menos reproducible que los IGRAs.

Pruebas cutáneas con antígenos específicos del complejo *M. tuberculosis*

En los últimos años, se han desarrollado y comercializado pruebas cutáneas que, al contrario que lo que ocurre con la PT, contienen únicamente antígenos altamente específicos del complejo *M. tuberculosis*, presentes en los IGRAs. De esta forma se incrementa la especificidad con respecto a la PT⁶²⁻⁶⁵. La administración se realiza también mediante el método de Mantoux y se mide en mm el diámetro transversal de la induración tras 48-72 horas. La interpretación de la prueba se basa en los mismos criterios que la PT⁶⁶.

Entre las pruebas disponibles, solo una comercializada en España en el momento de la redacción de este documento figuran:

- a) Cy-Tb (SIILTIBCY®) anteriormente C-Tb test. Única aprobada en nuestro país actualmente. Contiene dos proteínas recombinantes de ESAT-6 y CFP-10.
- b) Diaskintest®. Se basa en una proteína recombinante producida por cultivo genéticamente modificado de *Escherichia coli* BL21 (DE3) /pCFP-ESAT.
- c) C-TST. El ingrediente activo es una proteína recombinante de fusión ESAT-6–CFP-10 expresada en *E. coli* genéticamente modificada.

Innovaciones recientes en el diagnóstico de la IT

Apartedemúltiplesmejoras en las plataformas conocidas, se están desarrollando IGRAs rápidos o ultrarrápidos,

mediante técnicas microfluídicas miniaturizadas y otras basadas en citometría de flujo para intentar obtener resultados en el mismo día (<24 horas). Así mismo se están estudiando biomarcadores inmunológicos y pruebas moleculares y transcritómicas, que muestran mayor valor predictivo positivo para el desarrollo de enfermedad, que, sin embargo, no están aún disponibles para su uso clínico^{50,56,67-69}. El objetivo final es obtener una prueba que no solo pueda diagnosticar la IT, sino también identificar aquellos infectados con mayor riesgo de progresión a enfermedad y recomendar de forma más eficiente el TPT.

Algoritmos diagnósticos actuales

El diagnóstico de IT requiere la integración de pruebas microbiológicas con aspectos clínicos y epidemiológicos. En áreas geográficas de alta prevalencia de TB (y habitualmente con menos recursos económicos), la OMS propone priorizar la PT como herramienta de cribado inicial y posterior confirmación con IGRA (p. ej. en personas con vacunación BCG)^{66,70,71}.

En áreas geográficas de baja prevalencia de enfermedad (y habitualmente mayores recursos económicos y sociales) como ocurre en nuestro país, se recomienda priorizar la realización de IGRA, especialmente en vacunados con BCG. En ocasiones puntuales se podría valorar la combinación de PT e IGRA o incluso el uso simultáneo de dos técnicas IGRAs diferentes para aumentar la sensibilidad diagnóstica^{66,72-74}.

Sin embargo, en los últimos años, existe evidencia acumulada del alto valor predictivo negativo para el desarrollo de enfermedad (cercano al 100%) ante un resultado negativo de los IGRAs, o de la PT. Para ello, es necesario que las pruebas se realicen antes de la instauración de cualquier tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador y, en contactos con enfermos con TB pulmonar, que hayan transcurrido al menos 8-12 semanas desde el momento de la infección (periodo ventana)^{57,71,75-79}.

Por otra parte, existen estudios que han demostrado superioridad de los IGRAs respecto a la PT y mayor fiabilidad para predecir el desarrollo de enfermedad^{70,75,80-82}.

En población pediátrica <5 años (y especialmente en <2 años) se recomienda la realización de PT (o prueba cutánea con antígenos específicos) + IGRA buscando la máxima sensibilidad diagnóstica. En personas inmunocompetentes >5 años puede utilizarse PT (o pruebas cutáneas con antígenos específicos) o IGRAs, esto especialmente en niños vacunados con BCG⁸³.

A la espera de conocer el papel que puedan desempeñar las pruebas cutáneas con antígenos específicos, esta guía se posiciona a favor de realizar un IGRA como prueba diagnóstica inicial. La prueba de tuberculina (PT) se reserva para aquellos contextos con menor accesibilidad a los IGRAs o con dificultades logísticas para su realización, como los estudios de contactos

comunitarios que involucren un gran número de personas (escuelas, lugares de trabajo, universidades, entre otros). En situaciones que se considere necesario mejorar la sensibilidad diagnóstica, se valorará la realización de ambas pruebas.

Tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT)

Identificación de poblaciones que requieren tratamiento preventivo

Entre los individuos infectados por el complejo *M. tuberculosis*, se estima que aproximadamente el 5-15 % acaban desarrollando enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida. Por tanto, en el momento de seleccionar las poblaciones que deben recibir TPT se debe incidir en aquellos grupos con mayor riesgo de progresión a enfermedad, en los que el beneficio de este TPT es mayor. Para ello es necesario tener en cuenta el escenario en el que se realiza la búsqueda y la estrategia, si es mediante estudio de contactos, o un cribado.

En el contexto de un programa de control de la TB se debe considerar el número de infectados tratados para prevenir un caso de enfermedad, así como la eficacia y adherencia al tratamiento preventivo. En definitiva, se trata de incrementar al máximo la eficiencia de esta intervención. Por ello, la población prioritaria para realizar el estudio son los contactos de enfermos con TB pulmonar, en los que el riesgo de progresión a enfermedad es significativamente más elevado, sobre todo entre contactos familiares o convivientes. Este riesgo varía en función de la edad del sujeto, siendo mayor en niños <5 años, aunque en aquellos con una edad superior puede llegar al 28%⁸⁴⁻⁸⁶. En consecuencia, todos los contactos de un paciente con TB pulmonar son una prioridad para la evaluación de infección por el complejo *M. tuberculosis*, independientemente de la edad y especialmente si han convivido más de 3-6 horas diarias. En contactos con alto riesgo de rápida progresión a enfermedad (menores de 5 años o personas con inmunosupresión severa), se debe considerar la instauración de TPT incluso ante un resultado negativo de IGRA o de la PT (tratamiento preventivo de la exposición). En las personas que han estado expuestas a un paciente con TB pulmonar, con resultado negativo de la PT o IGRA, la prueba debe repetirse después de 8-12 semanas de la última exposición, indicándose TPT si pasa a ser positiva^{78,87,88}. Asimismo, se debe realizar también estudio de contactos ascendente (buscando la fuente de infección) en los casos de TB infantil, incluidas las formas extrapulmonares²⁷.

Por otro lado, en el contexto de una intervención clínica individualizada se debe realizar un balance del riesgo de desarrollo de TB frente a la toxicidad del TPT. En la **Tabla 2** se muestran los factores de riesgo para el desarrollo de TB en sujetos infectados, divididos en elevado, intermedio y bajo riesgo⁸⁹. En esta situación, el estudio de IT se debe realizar en individuos con riesgo elevado y de forma prioritaria en personas con infección

por el VIH, y también en los siguientes grupos: inicio de tratamiento con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), insuficiencia renal crónica en fase terminal, trasplante de órgano sólido o hematológicos y silicosis, donde el beneficio del TPT supera claramente al daño derivado del mismo^{7,90,91}. La presencia de lesiones fibróticas pulmonares nunca tratadas de tamaño ≥ 2 cm² se ha sugerido también como indicación de TPT en pacientes infectados⁹²⁻⁹⁵. De acuerdo con recomendaciones recientes, también podría considerarse, individualmente, el estudio de IT en sujetos en tratamiento con fármacos biológicos, como los inhibidores de IL-6R y JAK4, en los que el riesgo de desarrollar TB no es despreciable^{96,97}. En otras situaciones, como ocurre en el caso de pacientes con diabetes, gastrectomía, enolismo, neoplasias sólidas u oncohematológicas o el tratamiento prolongado con corticoides, el beneficio del TPT no es tan evidente, por lo que la recomendación del cribado de IT y su tratamiento debe considerarse de forma individualizada^{98,99}. En las personas diagnosticadas de IT durante el estudio de contactos de un paciente con TB pulmonar que rechacen el TPT, se debe realizar vigilancia clínica y radiológica cada 6-12 meses durante dos años (tiempo de máximo riesgo de progresión a enfermedad tras la infección)^{100,101}.

En trabajadores sanitarios de primera línea, personas privadas de libertad, migrantes procedentes de zonas de alta prevalencia de TB (especialmente menores de edad y llegados hace menos de 5 años), personas sin hogar y trastornos por consumo de drogas, se puede también considerar de forma individualizada el cribado y eventual tratamiento preventivo^{7,39,102}. La decisión de recomendar o no TPT en pacientes que ya previamente habían sido tratados de TB o IT, debe realizarse de forma individualizada. En estas situaciones, las pruebas de detección de IT son habitualmente positivas y no distinguen si ha habido una nueva infección. Se debe tener en cuenta que las personas que han padecido un episodio previo de TB, presentan mayor riesgo de otro episodio de enfermedad ante una nueva infección por *M. tuberculosis*^{103,104}.

Algoritmo para descartar enfermedad tuberculosa

Previamente a comenzar el tratamiento preventivo, es imprescindible excluir TB.

En población inmunocompetente y sin síntomas sugestivos de TB (tos, hemoptisis, fiebre/febrícula, pérdida de peso, sudoración nocturna), la radiografía de tórax posee una sensibilidad superior al 90-95%, por lo que la ausencia de lesiones puede ser utilizada para descartar razonablemente TB pulmonar¹⁰⁵.

En población coinfectada con VIH, los síntomas tienen una sensibilidad del 83%, pero con una especificidad baja (38%), no mejorada por la radiología (20%); aunque combinándolos con la proteína C reactiva >5 mg/L, la especificidad alcanza el 76%, y el 90% si no se toma tratamiento antirretroviral^{105,106}.

Tabla 2. Riesgo de desarrollar tuberculosis entre sujetos infectados por *M. tuberculosis*.

Factor de Riesgo	Riesgo relativo estimado con respecto a población general
Riesgo elevado	
Contactos pacientes con TB	20
VIH	10-100
Trasplante órgano sólido o hematológico	20-70
Silicosis	2,8
Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis	6,9-52,5
Lesiones radiológicas fibronodulares apicales	6-19
Tratamiento con antiTNF	1,6-25,1
Riesgo moderado	
Tratamiento con glucocorticoides	2,8-7,7
Diabetes	1,6-7,83
Inmigrantes procedentes de países de alta incidencia de TB	2,9-5,3
Tratamiento con fármacos biológicos:* -inhibidores IL-6R (Tocilizumab, Sarilumab) -inhibidores JAK 4(Baricitinib, Upadacitinib, Tofacitinib)	
Riesgo ligero	
IMC ≤ 20	2-3
Fumador (20 cigarrillos diarios)	2-3,4
Granuloma en radiografía de tórax	2
Tratamiento con fármacos biológicos:* CTL4Ig (Abatacept), inhibidores IL 12/23 (Ustekimab), inhibidores IL23 (Guselkumab, Risankizumab), inhibidores IL17 (Secukinumab, Ixekizumab)	

Modificado de Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH⁸⁹.

* Picchianti-Diamanti A, Aiello A, De Lorenzo C, Migliori GB, Goletti D⁹⁶.



Figura 1. Algoritmo para descartar enfermedad tuberculosa en pacientes candidatos a tratamiento preventivo de tuberculosis.

* Considerar evaluación diagnóstica en pacientes con inmunosupresión severa, o si Proteína C Reactiva > 5mg/L en pacientes coinfectados por virus de inmunodeficiencia humana.

En la **Figura 1** se muestra un algoritmo para descartar enfermedad tuberculosa en sujetos infectados. Se resalta cómo, en nuestro país, es recomendable realizar también una radiografía de tórax para descartar TB en personas en que se detecte infección por el complejo *M. tuberculosis*. Además, las pruebas moleculares rápidas (PCR a tiempo real y otras) para los casos en que presenten síntomas y/o signos radiológicos sugestivos de TB, contribuyen a confirmar o descartar la enfermedad²⁷.

Opciones de tratamiento preventivo de la tuberculosis

Las primeras evidencias de que el TPT podía ser eficaz se publicaron hace más de 50 años, demostrando la eficacia de una monoterapia con la isoniacida (H) durante períodos prolongados^{92,107-117}. Y es que en aquellos años, el único medicamento con buena actividad y tolerancia frente al complejo *M. tuberculosis* era la H. Esto hizo que todos los estudios de aquellas décadas se realizaran con H. Esta evidencia, junto con, la buena tolerancia general de H hizo que durante 3-4 décadas se realizaran numerosos ensayos clínicos y se publicaran múltiples trabajos demostrando la eficacia de este medicamento, administrado durante 6-9 meses. Aunque la máxima eficacia se conseguía con 9-10 meses si la adherencia era correcta^{118,119}, se demostró que, en el terreno, la eficiencia de 6 meses era

similar, pues con las pautas de 9-12 meses había más abandonos de tratamiento^{92,118,119}. Con base en esto y a algunos metaanálisis publicados posteriormente¹²⁰, la tendencia durante décadas ha sido recomendar la pauta de 6 meses con H¹²¹⁻¹²⁵.

Sin embargo, es conocido desde hace décadas que la principal actividad de H es su capacidad bactericida¹²⁶⁻¹²⁸, por lo que su acción principal es frente a bacilos que están en replicación continua. Por lo tanto, su capacidad esterilizante para eliminar los bacilos latentes o semi-latentes, es bastante limitada. Basándonos en esto, no se puede considerar la H como el mejor fármaco para el TPT, ya que para que sea eficaz se necesita una administración prolongada durante muchos meses (para dar oportunidad de que los bacilos latentes/semi-latentes se puedan replicar) y en grupos de muy alto riesgo, donde siempre puede haber una mayor replicación bacilar.

Los medicamentos ideales para el TPT son aquellos que tienen actividad esterilizante que, además, por esta actividad posibilitan acortar la duración del tratamiento¹²⁶⁻¹²⁸. Esto ha hecho que en los últimos años hayan proliferado ensayos clínicos aleatorizados con estos fármacos, fundamentalmente basados en las rifamicinas, sobre todo la rifapentina (P) y la rifampicina (R)^{113,115,120,129-139}. Estos estudios han demostrado que la eficacia de esquemas de 3 meses con H más R (3HR) diaria^{113,115,129-132}, 4R diaria^{113,120,133,134}, 3 HP semanal (12 dosis)¹³⁵⁻¹³⁸ y 1 HP diaria^{139,140} sea similar a 6-9H, con la ventaja importante de la menor duración del tratamiento, lo que facilita la adherencia. Sin embargo, estos esquemas de tratamiento tienen más problemas asociados con las interacciones farmacológicas, al ser las rifamicinas inductores potentes del citocromo P-450.

En la **Tabla 3**, se presentan las pautas de TPT que han demostrado eficacia y seguridad, así como las dosis por grupos de edad y determinadas observaciones sobre sus indicaciones^{7,113,115,120,129-139}.

En base a su menor duración, la pauta de TPT más recomendable sería 1HP diaria, especialmente en población coinfectada con VIH. Además, de momento, no estaría indicada en menores de 14 años, pues este grupo poblacional no fue incluido en los ensayos clínicos y, por tanto, se carece de evidencia, aunque lo más lógico es que también pueda ser eficaz^{7,139,141,142}. La segunda sería la de 3HP semanal, pues conllevaría administrar solo 12 dosis totales, lo que puede facilitar su adherencia y, en casos necesarios, la supervisión de las tomas. Aunque la OMS recomienda la no utilización de P durante el embarazo por la falta de evidencia de no teratogenicidad⁷, algunos estudios han demostrado una seguridad similar a otras pautas de TPT¹⁴³, por lo que se podría valorar su uso en mujeres embarazadas¹⁴⁴. En el momento de la redacción del presente documento, la rifapentina no está disponible en España ni en muchos países europeos, lo que hace impracticable la recomendación de las pautas 1HP y 3HP semanales. Por tanto, en espera de la aprobación y disponibilidad de P, la pauta de elección en nuestro país sería 3HR, dejando las pautas de 6-9H

como alternativa en situaciones en las que no se pueda utilizar R, tanto por toxicidad, interacciones, o tratarse de una cepa con mono-resistencia a R. Un estudio de costo-efectividad realizado en España demostró la pauta 3HR como la más eficiente¹⁴⁵.

En personas que han estado en contacto con enfermos con TB con mono-poli resistencia a H o intolerancia a la misma, la pauta de elección para TPT es 4R^{7,113,120,133,134}. En contactos de enfermos con TB-multirresistente (TB-MDR, resistente al menos a H y R) se recomienda 6 meses con levofloxacino^{7,146-148}. Por su parte, no existe evidencia de la eficacia de algún TPT para contactos de enfermos con TB pre-XDR (TB-MDR resistente también, al menos, a fluoroquinolonas), por lo que estas personas deberían recibir un manejo individualizado. Por su mecanismo de acción, delamanid podría ser una buena opción¹²⁸.

La eficacia del TPT en la prevención de la enfermedad está en relación directa con la adherencia. Es, por tanto, un aspecto clave fomentar el cumplimiento de forma individualizada en todos los puntos del proceso diagnóstico y de tratamiento, especialmente en poblaciones vulnerables¹⁴⁹. Las unidades especializadas de TB han demostrado unas tasas de adherencias elevadas al TPT¹⁵⁰⁻¹⁵³.

Reacciones adversas e interacciones del tratamiento preventivo

Al igual que puede ocurrir con cualquier otro fármaco, el TPT condiciona la posibilidad de efectos adversos que, en ocasiones, pueden ser graves y cuya aparición debe vigilarse mediante seguimientos clínicos y controles analíticos si es preciso.

La aparición de efectos adversos graves es infrecuente, inferior al 5% en la mayor parte de las series^{7,154,155}, siendo la hepatotoxicidad y la sintomatología dispéptica los más frecuentes. La mayor edad, el consumo de alcohol, la hepatopatía basal, la medicación inmunosupresora o la desnutrición, son factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad¹⁵⁶⁻¹⁶⁰. Las pautas de 6-9 meses con H presentan un riesgo ligeramente superior de toxicidad hepática frente a las pautas más cortas con R, P o HR^{134,135,139,161-163}. Sin embargo, las pautas con HP presentan mayor frecuencia de efectos adversos de tipo cutáneo, pseudogripales o sistémicos que pueden obligar muy ocasionalmente a la interrupción de tratamiento^{161,164-166}.

Aunque algunos autores no recomiendan la realización sistemática de un control analítico previo al inicio del TPT en pacientes sin riesgo de presentar toxicidad⁷, en nuestro medio sería recomendable la realización de un análisis basal, además de otros de control durante el tratamiento que incluyan, al menos, pruebas de función hepática. Se debe advertir al paciente que, ante la aparición de síntomas sugestivos de toxicidad hepática, debe contactar con algún sanitario, quien valorará la realización de un control analítico que incluya pruebas de función hepática. Los signos o síntomas de alarma incluyen la aparición de dispepsia intensa, vómitos, fiebre o coloración amarilla de piel y mucosas. La pauta de actuación ante la sospecha de toxicidad y/o presencia de síntomas compatibles se

Tabla 3. Pautas de TPT que han demostrado su eficacia. Dosis y observaciones.

Pauta	Dosis	Observaciones
1 HP	H: 300 mg/día P: 600 mg/día Independiente del peso	No recomendada, de momento, en menores de 14 años. Vigilar interacciones*
3 HP, semanal	H: 900 mg/dosis P: 900 mg/dosis	12 dosis en total. Vigilar interacciones*
3 HR	H: - > 10 años: 5 mg/kg/día - < 10 años: 10 mg/kg/día (rango, 7–15 mg) Dosis máxima: 300 mg/día R: - > 10 años: 10 mg/kg/día - < 10 años: 15 mg/kg/día (rango, 10–20 mg) Dosis máxima: 600 mg/día	Vigilar interacciones*
4R	R: - > 10 años: 10 mg/kg/día - < 10 años: 15 mg/kg/día (rango, 10–20 mg) Dosis máxima: 600 mg/día	Vigilar interacciones*
6-9 H	H: - > 10 años: 5 mg/kg/día - < 10 años: 10 mg/kg/día (rango, 7–15 mg) Dosis máxima: 300 mg/día	
6 Lfx	Lfx: - > 14 años, según peso: - < 50 kg, 500 mg/día; - > 45 kg, 750 mg/día - < 15 años (rango aprox. 15–20 mg/kg/día): - 6–10 kg: 150 mg/día; - 10–15 kg: 200 mg/día - 15–25 kg: 250–300 mg/día - 25–45 kg: 500 mg/día	Aunque no hay datos que los comparen, Moxifloxacino puede ser utilizado si no se puede usar Lfx.

TPT: tratamiento preventivo de la tuberculosis. H: isoniacida P: rifapentina. R: rifampicina. Lfx: levofloxacino.

* Las rifamicinas (R y P) son potentes inductores de algunas enzimas del citocromo P-450 y aceleran el metabolismo de algunos fármacos, disminuyendo así su efecto. Entre otros, se incluyen algunos antirretrovirales, antiepilépticos, antiarrítmicos, quininas, anticoagulantes orales, antifúngicos, anticonceptivos, corticoides, ciclosporina, micofenolato, quinolonas y otros antimicrobianos, hipoglucemiantes, metadona y anti-depresivos tricíclicos.

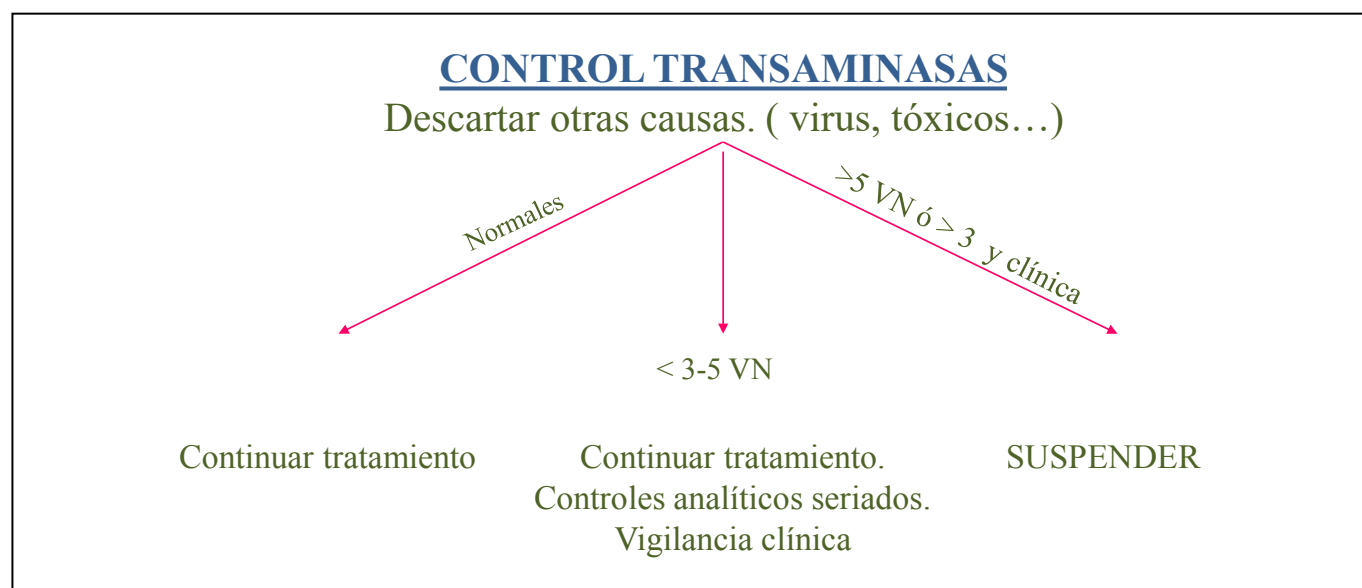


Figura 2. Protocolo de actuación ante la sospecha de hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos.

VN: Valores normales.

Tabla 4. Efectos adversos de fármacos empleados en el tratamiento preventivo de la tuberculosis.

Fármaco	Frecuentes	Infrecuentes
Isoniacida	Elevación asintomática de transaminasas Hepatitis Neuropatía periférica Rash cutáneo Sueño, letargia	Crisis convulsivas Artralgias S. lupus-like Acné Alteraciones psicológicas Pancreatitis
Rifampicina	Dispepsia Elevación asintomática de transaminasas Hepatitis Rash cutáneo Trombocitopenia Coloración de orina y líquidos corporales	Fallo renal agudo Anemia hemolítica Cuadro pseudogripal Hipoprotrombinemia
Rifapentina	Dispepsia Cuadro pseudogripal Rash cutáneo Hepatitis Coloración de orina y líquidos corporales	Hipotensión Leucopenia Anemia Anorexia Hipoprotrombinemia
Levofloxacino	Diarrea Dispepsia Náusea, vómitos Artralgias	Tendinopatías Hepatitis Mialgias Neuropatía periférica Insomnio Prolongación del intervalo Q-T Alteraciones en gusto-olfato

Modificado de WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024.

presenta en la **Figura 2**. En niños sanos, la aparición de efectos adversos medicamentosos es excepcional, por lo que se recomienda realizar únicamente un análisis basal. Solo se repetirá el análisis ante la aparición de signos o síntomas sugestivos de toxicidad.

Otros efectos adversos de frecuencia relativamente elevada se describen en la **Tabla 4**.

De forma general, en el manejo del TPT no se debe reintroducir el mismo fármaco a pacientes que hubieran presentado previamente un efecto adverso grave, siendo preferible el cambio a una pauta de tratamiento distinta^{7,167,168}.

Conclusiones

Tal y como se expone en estas recomendaciones, el abordaje integral de la IT se considera una estrategia prioritaria en el camino hacia la eliminación de la TB.

En nuestro país, previo a indicar un TPT se debe realizar una prueba diagnóstica de IT, debiendo priorizarse las técnicas de IGRA sobre la PT, aunque las pruebas cutáneas con antígenos más específicos pueden tener un papel relevante en un futuro cercano. Las pruebas diagnósticas de IT se deberían aplicar a todas las personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo de padecer TB que se exponen en estas recomendaciones. Una vez ya realizado el diagnóstico de IT y descartada la enfermedad

tuberculosa, se debe recomendar un TPT, prioritariamente, en la actualidad, la pauta 3HR, aunque se podrá recurrir a 1 HP, o 3 HP (semanal), cuando la rifapentina esté disponible en nuestro país. Es fundamental la realización de medidas encaminadas a favorecer y asegurar la adherencia al TPT.

Además de un diagnóstico y tratamiento correcto y precoz de los casos de TB e IT, el buen control de la enfermedad requiere un manejo exhaustivo y adecuado de los casos y de sus contactos y de los grupos con alto riesgo de desarrollar enfermedad. Para ello es fundamental, siempre bajo una visión multidisciplinar de programa de control de TB, notificar todos los casos de enfermedad, realizar un buen censo y estudio de contactos, así como acciones de cribado tanto de TB como de IT.

Agradecimientos

A las personas que han contribuido con comentarios y sugerencias en la elaboración del documento de las siguientes organizaciones: División de Control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad. Grupo de trabajo en tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Centro Nacional de Epidemiología. Comité de Gestión Documental de SEPAR. Miembros del Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de SEIMC. Dirección Xeral de Saude Pública do Servicio Galego de Saúde. Agência de Salut Pública de

Referencias

- Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4). Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
- Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 4:S1179–86. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir451>
- Coussens AK, Zaidi SMA, Allwood BW, et al. Classification of early tuberculosis states to guide research for improved care and prevention: an international Delphi consensus exercise. *Lancet Respir Med.* 2024;12(6):484–98. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00028-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00028-6)
- García-Basteiro AL, Ehrlich J, Bonnet M, et al. A global tuberculosis dictionary: unified terms and definitions for the field of tuberculosis. *Lancet Glob Health.* 2024;12(5):e737–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00083-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00083-4)
- World Health Organization. Report of the WHO consultation on asymptomatic tuberculosis, Geneva, Switzerland, 14–15 October 2024. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Ehrlich J, Suñer C, Churchyard G, et al. Unveiling a hidden phenotype of early tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2025 Mar 21. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00092-X)
- World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/378535>
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA.* 2005;293(22):2767–75. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.293.22.2767>
- Ongoz E, Aycicek O, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Retrospective evaluation of active tuberculosis cases in terms of chemoprophylaxis indication: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(27):e43202. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000043202>
- Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España, año 2023. Available from: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/renave_informe_vigilancia-tb_-2023
- Mahon J, Beale S, Holmes H, et al. A systematic review of cost-utility analyses of screening methods in latent tuberculosis infection in high-risk populations. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):375. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02149-x>
- Gupta RK, Calderwood CJ, Yavilinsky A, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med.* 2020;26(12):1941–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0>
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(5):255–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.02.010>
- Santin M, García-García JM, Rigau D, et al. Executive summary of the guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(5):304–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.021>
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127–35. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1405427>
- Joosten SA, van Meijgaarden KE, Arend SM, et al. Mycobacterial growth inhibition is associated with trained innate immunity. *J Clin Invest.* 2018;128(5):1837–51. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI97508>
- Flynn JL, Chan J. Immune cell interactions in tuberculosis. *Cell.* 2022;185(25):4682–702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.025>
- Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2014;94(1):8–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.07.004>
- Goldberg MF, Saini NK, Porcelli SA. Evasion of innate and adaptive immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr.* 2014;2(5). Available from: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0005-2013>
- Lin PL, Rodgers M, Smith L, et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect Immun.* 2009;77(10):4631–42. Available from: <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09>
- Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell.* 2009;136(1):37–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.014>
- Coppola M, Villar-Hernández R, van Meijgaarden KE, et al. Cell-mediated immune responses to in vivo-expressed and stage-specific *Mycobacterium tuberculosis* antigens in latent and active tuberculosis across different age groups. *Front Immunol.* 2020;11:103. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00103>
- Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ.* 2018;362:k2738. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2738>
- Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo FJ, Ruiz-Galiana J, et al. Tuberculosis in Spain: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter.* 2023;36(6):562–83. Available from: <https://doi.org/10.37201/req/115.2023>
- Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
- Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3). Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA.* 1999;282(7):677–86. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.282.7.677>
- Ding C, Hu M, Guo W, et al. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990–2019. *Int J Infect Dis.* 2022;122:46–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.029>
- Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1985;60:117–19.
- van Leth F, van der Werf MJ, Borgdorff MW. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis: a re-assessment of the Styblo rule. *Bull World Health Organ.* 2008;86(1):20–6. Available from: <https://doi.org/10.2471/blt.06.037804>
- Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
- Registro regional de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Informe del año 2023. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad; 2023. Available

from: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_regional_tb_2023.pdf

35. Xunta de Galicia. Informe da tuberculose en Galicia: características dos casos de tuberculose no ano 2023. Evolución do período 1996–2023. Available from: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilancia-epidemiologica-da-TB-en-Galicia>
36. Millet JP, Orcau A, López-Muley C, et al. La tuberculosis a Barcelona: informe 2022. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2024.
37. Serre-Delcor N, Treviño-Maruri B, Tórtola MT, et al. Sequential strategy for the LTBI screening of newly-arrived immigrants in vulnerable social situations. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(9):550–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.010>
38. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Lozano-Serrano AB, Soriano-Pérez MJ, Vázquez-Villegas J, Cuenca-Gómez J. Newly arrived African migrants to Spain: epidemiology and burden of disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(1):319–25. Available from: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0604>
39. Godoy S, Alseda M, Parrón I, et al. Exposure time to a tuberculosis index case as a marker of infection in immigrant populations. *Pathogens*. 2025;14(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens14020175>
40. García-Guerrero J, Marco Mourifié A, Sáiz de la Hoya Zamácola P, Vera-Remartínez EJ, Grupo de Prisiones de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Multi-centre study of the prevalence of latent tuberculosis infection amongst inmates in Spanish prisons. *Rev Esp Sanid Penit*. 2010;12(3):79–85. Available from: <https://doi.org/10.4321/S1575-06202010000300003>
41. López de Goicoechea-Saiz ME, Sternberg F, Portilla-Sogorb J. Prevalence and associated risk factors of latent tuberculosis infection in a Spanish prison. *Rev Esp Sanid Penit*. 2018;20(1):4–10.
42. Baca R, Vivancos-Gallego MJ. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in the prison population with a positive tuberculin test: a descriptive study in a prison (Burgos, Spain). *Rev Esp Sanid Penit*. 2023;25(3):104–11. Available from: <https://doi.org/10.18176/resp.00076>
43. Sol Vidiella J, Catalán Gómez T, Callau Casanova C, Lejeune M. Latent tuberculosis infection in healthcare personnel at a primary level general hospital in Catalonia, Spain. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2014;17(2):97–101. Available from: <https://doi.org/10.12961/aprl.2014.17.2.05>
44. Casas I, Esteve M, Guerola R, et al. Incidence of tuberculosis infection among healthcare workers: risk factors and 20-year evolution. *Respir Med*. 2013;107(4):601–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.008>
45. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán JV, Romeu-García M, et al. Vitamin D status and latent tuberculosis infection: conversion in nursing homes, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(3):278–86. Available from: <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0365>
46. Perez-Porcuna TM, Noguera-Julian A, Riera-Bosch MT, et al. Tuberculosis among children visiting friends and relatives. *J Travel Med*. 2024;31(6). Available from: <https://doi.org/10.1093/jtm/taae037>
47. Busquets-Pérez N, Ponce A, Ortiz-Santamaria V, et al. How many patients with rheumatic diseases and TNF inhibitors treatment have latent tuberculosis? *Reumatol Clin*. 2017;13(5):282–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.006>
48. Calzada-Hernández J, Anton J, Martín de Carpi J, et al. Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- α inhibitor initiation in children in Spain. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):307–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04640-3>
49. Quirós S, de la Rosa D, Uranga A, et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients who are candidates for biological therapies in Spain: a multidisciplinary survey. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54(10):510–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.004>
50. Li LS, Yang L, Zhuang L, Ye ZY, Zhao WG, Gong WP. From immunology to artificial intelligence: revolutionizing latent tuberculosis infection diagnosis with machine learning. *Mil Med Res*. 2023;10(1):58. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00490-8>
51. Muñoz L, Gonzalez L, Soldevila L, Dorca J, Alcaide F, Santin M. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for contact screening in BCG-vaccinated adults: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183258. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183258>
52. QIAGEN. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA package insert. Germany: QIAGEN; 2019. Available from: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf
53. Ortiz-Brizuela E, Apriani L, Mukherjee T, et al. Assessing the diagnostic performance of new commercial interferon- γ release assays for Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2023;76(11):1989–99. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad030>
54. Fernández-Huerta M, Moreto C, Vila-Olmo N, et al. Evaluation of the fully automated chemiluminescence analyzer Liaison XL for the performance of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2021;59(8):e0060321. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00603-21>
55. Oxford Immunotec. T-SPOT.TB package insert. United Kingdom: Oxford Immunotec; 2017. Available from: <http://www.oxfordimmunotec.com/international/wp-content/uploads/sites/3/Final-File-PI-TB-US-V6.pdf>
56. Kobashi Y. Current status and future landscape of diagnosing tuberculosis infection. *Respir Investig*. 2023;61(5):563–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.010>
57. Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Positive rates of interferon- γ release assay and tuberculin skin test in detection of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis of 200,000 head-to-head comparative tests. *Clin Immunol*. 2022;245:109132. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109132>
58. Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71(1):64–72. Available from: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207811>
59. Ozsoy Z, Ozdemir A, Ekici M, et al. Do the drug doses of conventional synthetic DMARDs used for the treatment of biologic/targeted-synthetic DMARDs naive rheumatoid arthritis patients affect QuantiFERON-TB Gold Plus test results? *Rheumatol Int*. 2023;43(8):1445–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05320-7>
60. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice: latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1860–6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc021045>
61. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
62. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon- γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(4):259–68. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30436-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30436-2)
63. He Y, Shen L, Du J, et al. Agreement between Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin test and interferon-gamma release assay in elderly individuals aged ≥ 65 years in China. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(2):290.e1–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.10.016>
64. Peng L, Ma W, Zhong L, et al. Diagnostic accuracy of Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests (TBSTs) for tuberculosis infection compared with TST and IGRA: a network meta-analysis. *Pathogens*. 2024;13(12). Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens13121050>
65. Chen J, Zhao L, Zhou X, et al. Safety and diagnostic performance of recombinant fusion protein ESAT6-CPF10 skin test in a large population: a phase IV clinical trial. *J Infect Dis*. 2025; Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf332>

66. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2022.
67. Estévez O, Anibarro L, Garet E, et al. An RNA-seq based machine learning approach identifies latent tuberculosis patients with an active tuberculosis profile. *Front Immunol*. 2020;11:1470. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01470>
68. Nogueira BMF, Rangel F, Andrade AMS, et al. Predictive markers of incident tuberculosis in close contacts in Brazil and India. *J Infect Dis*. 2025 Jan 7. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae642>
69. Mendelsohn SC, Andrade BB, Mbandi SK, et al. Transcriptomic signatures of progression to tuberculosis disease among close contacts in Brazil. *J Infect Dis*. 2024;230(6):e1355–e1365. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae237>
70. Ayers T, Hill AN, Raykin J, et al. Comparison of tuberculin skin testing and interferon- γ release assays in predicting tuberculosis disease. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e244769. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4769>
71. Zhang Y, Zhou G, Shi W, et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT. TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):40. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08008-2>
72. Fernández-Blázquez A, Argüelles Menéndez P, Sabater-Cabrera C, et al. Diagnosis of tuberculous infection in immunosuppressed patients and/or candidates for biologics using a combination of two IGRA tests: T-SPOT.TB/QuantiFERON TB Gold In-Tube vs T-SPOT.TB/QuantiFERON TB Gold Plus. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(4):305–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.011>
73. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube as a confirmatory test for tuberculin skin test in tuberculosis contact tracing: a noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):396–403. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix745>
74. Chan CK, Leung CC, Huang SS, Lee SNM, Tai LB. Combining tuberculin skin test with follow-on interferon gamma release assay markedly improves screening of household contacts. *Thorax*. 2025 May 30. Available from: <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222400>
75. Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1457–69. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30276-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30276-0)
76. Park CH, Park JH, Jung YS. Impact of immunosuppressive therapy on the performance of latent tuberculosis screening tests in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med*. 2022;12(3). Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm12030507>
77. Woodfield G, Passey-Heaton B, Chakrabarti A, Pozniak A, Loebinger MR. An evaluation of the use of a negative interferon- γ release assay for tuberculosis screening before TNF antagonist therapy. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1369–72. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00125714>
78. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, et al. Interferon-gamma release assays in tuberculosis contacts: is there a window period? *Eur Respir J*. 2011;37(1):215–7. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00030610>
79. Kyaw WM, Tay JY, Lim LK, Ng DHL. Time interval for QuantiFERON-TB Gold Plus conversion after last exposure with tuberculosis. *ERJ Open Res*. 2025;11(3). Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.00915-2024>
80. Muñoz L, Casas S, Juanola X, et al. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):349–56. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu796>
81. Lu P, Liu Q, Zhou Y, et al. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube results in eastern China: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):2006–15. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa519>
82. Hamada Y, Gupta RK, Quartagno M, et al. Predictive performance of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for incident tuberculosis: an individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101815. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101815>
83. Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Falcón-Neyra L, et al. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98(6):460–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.03.009>
84. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01). Geneva: WHO; 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf
85. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection: 15%? *Chest*. 2016;149(2):516–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.017>
86. Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: a 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1044–52. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1159OC>
87. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, Pena A, González-Fernández A. Tuberculin skin test and interferon- γ release assay show better correlation after the tuberculin window period in tuberculosis contacts. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(6–7):424–9. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.558912>
88. Kim JW, Nazareth J, Lee J, et al. Interferon-gamma release assay conversion after Mycobacterium tuberculosis exposure specifically associates with greater risk of progression to tuberculosis: a prospective cohort study in Leicester, UK. *Int J Infect Dis*. 2024;141:106982. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.02.025>
89. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5(2):e10. Available from: <https://doi.org/10.1038/emi.2016.10>
90. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563–76. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
91. Churchyard GJ, Fielding KL, Grant AD. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1662–3. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1402073>
92. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60(4):555–64.
93. Solsona Peiro J, de Souza Galvao ML, Altet Gomez MN. Inactive fibrotic lesions versus pulmonary tuberculosis with negative bacteriology. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(11):484–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.07.009>
94. Komukai J, Matsumoto K, Fukushima W, Kudoh S. Pulmonary tuberculosis incidence among interferon-gamma release assay-positive individuals with latent tuberculosis infection and fibrotic lesions in a vulnerable urban population in Osaka City, Japan, 2015–2021. *Jpn J Infect Dis*. 2024;77(1):21–4. Available from: <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2023.277>
95. Shen L, Zhang Y, Xin H, et al. Association of inactive pulmonary tuberculosis lesions with the risk of active disease development in the elderly: a population-based retrospective study. *ERJ Open Res*. 2025;11(4). Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.01231-2024>
96. Picchianti-Diamanti A, Aiello A, De Lorenzo C, Migliori GB, Goletti D. Management of tuberculosis risk, screening and preventive therapy in patients with chronic autoimmune arthritis undergoing biotechnological and targeted immunosuppressive agents. *Front Immunol*. 2025;16:1494283. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1494283>
97. Jha DK, Kakadiya R, Sharma A, Naidu S, De D, Sharma V. Assessment and management for latent tuberculosis before advanced therapies for immune-mediated inflammatory diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*.

- 2025;24(3):103758. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103758>
98. Li H, Chee CBE, Geng T, Pan A, Koh WP. Joint associations of multiple lifestyle factors with risk of active tuberculosis in the population: the Singapore Chinese Health Study. *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):213–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab935>
99. Li Y, Marks SM, Beeler Asay GR, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of expanded targeted testing and treatment of latent tuberculosis infection among the Medicare population in 2022. *Ann Intern Med*. 2025 Feb 7. Available from: <https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-00870>
100. Sanchez-Montalva A, Caminero JA, Guna MR, et al. Executive summary: clinical practice guidelines on the management of resistant tuberculosis of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Arch Bronconeumol*. 2024;60(12):759–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.08.001>
101. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010;36(4):925–49. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00201609>
102. D'Ottavi M, Godfrey-Faussett P, Merle CS, et al. Tuberculosis and people who use drugs: why focus on this overlooked population is important and why adapted interventions are necessary. *Lancet Glob Health*. 2025;13(3):e593–e598. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00481-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00481-9)
103. Verver S, Warren RM, Beyers N, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1430–5. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.200409-12000C>
104. Marx FM, Hesseling AC, Martinson N, Theron G, Cohen T. National survey in South Africa reveals high tuberculosis prevalence among previously treated people. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(9):1273. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00494-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00494-7)
105. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340255/9789240022676-eng.pdf>
106. Crowder R, Thangakunam B, Andama A, et al. Diagnostic accuracy of TB screening tests in a prospective multinational cohort: chest X-ray with computer-aided detection, Xpert TB host response, and C-reactive protein. *Clin Infect Dis*. 2024 Nov 7. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae549>
107. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:490–510. Available from: <https://doi.org/10.1164/arrd.1962.85.4.490>
108. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95(6):935–43. Available from: <https://doi.org/10.1164/arrd.1967.95.6.935>
109. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Bibl Tuberc*. 1970;26:28–106.
110. Edwards LB, Doster B, Livesay VT, Ferebee SH. Risk of tuberculosis among persons with “not active – not treated” lesions. *Bull Int Union Tuberc*. 1972;47:151–6.
111. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration Cooperative Study XII. *Chest*. 1978;73(1):44–8. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.73.1.44>
112. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(5):827–30. Available from: <https://doi.org/10.1164/arrd.1979.119.5.827>
113. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):36–41. Available from: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.1.36>
114. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*. 1993;342(8866):268–72. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91817-6](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91817-6)
115. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1997;337(12):801–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199709183371201>
116. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med*. 1997;337(5):315–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199707313370505>
117. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*. 1997;11(7):875–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002030-199707000-00006>
118. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis*. 1970;101(5):780–2. Available from: <https://doi.org/10.1164/arrd.1970.101.5.780>
119. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847–50.
120. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):248–55. Available from: <https://doi.org/10.7326/M17-0609>
121. Preventive therapy of tuberculous infection. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(3):371–4.
122. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(2):355–63. Available from: <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.2.355>
123. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1359–74. Available from: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.5.8173779>
124. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 1994. *Thorax*. 1994;49(12):1193–200. Available from: <https://doi.org/10.1136/thx.49.12.1193>
125. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: official statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 2):S221–47. Available from: https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
126. Caminero JA, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;887–93.
127. Caminero JA, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Update of SEPAR guideline “Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis”. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(8):514–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>
128. Caminero JA, Singla R, Scardigli A, Amitesh A, Pérez-Mendoza G, Mendoza-Ticona A. The basis of tuberculosis treatment: fundamental concepts before treating a patient. In: García-Basteiro AL, Öner Eyüboğlu F, Rangaka MX, editors. The challenge of tuberculosis in the 21st century (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2023. p. 104–16. Available from: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10024522>
129. Martínez Alfaro E, Solera J, Serna E, et al. Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):401–4.

130. Martínez Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, et al. Evaluation of two tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients infected with human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(5):161–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71496-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71496-5)
131. Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, et al. Randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(6):287–92. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72942-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72942-5)
132. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715–22. Available from: <https://doi.org/10.1086/520983>
133. Aspler A, Long R, Trajman A, et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax*. 2010;65(7):582–7. Available from: <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125054>
134. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440–53. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>
135. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104875>
136. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001098>
137. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247–55. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3158>
138. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):244–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.030>
139. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806808>
140. Huang HL, Lee MR, Lee CH, et al. One-month daily and three-month weekly rifapentine plus isoniazid are comparable in completion rate and safety for latent tuberculosis infection in non-HIV population: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(11):1410–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.06.024>
141. Liu W, Xu N, Li W, et al. Pharmacokinetics and safety of rifapentine in children: dosing for latent tuberculosis infection. *J Antimicrob Chemother*. 2025;80(4):1022–30. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf029>
142. Noguera-Julián A, Latre C, Ruiz M, García-Rebollo C, Peralta M, Fortuny C. Rifapentine-based treatment of tuberculosis infection in Spanish adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2025. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2025.06.002>
143. Moro RN, Scott NA, Vernon A, et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy: the PREVENT TB and the iAdhere trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(5):570–80. Available from: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-326OC>
144. Chihota V, Waggie Z, Cardenas V, Martinson N, Yimer G, Garcia-Basteiro AL, et al. Safety of short-course weekly rifapentine and isoniazid (3HP) for TB preventive treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10 Suppl 2):S61–S62. Available from: https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021_Abstracts_High.pdf
145. Gullón-Blanco JA, Rodrigo-Sanz T, Tabernero-Huguet E, et al. Tuberculosis contacts tracing in Spain: cost analysis. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(5):448–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.09.016>
146. Fox GJ, Nhung NV, Cam Binh N, et al. Levofloxacin for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2024;391(24):2304–14. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314325>
147. Hesselting AC, Purchase SE, Martinson NA, et al. Levofloxacin preventive treatment in children exposed to MDR tuberculosis. *N Engl J Med*. 2024;391(24):2315–26. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314318>
148. Duong T, Brigden J, Simon Schaaf H, et al. A meta-analysis of levofloxacin for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *NEJM Evid*. 2025;4(1):EVIDoA2400190. Available from: <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2400190>
149. World Health Organization. Tuberculosis among populations at high risk and people in vulnerable situations: policy brief. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://doi.org/10.2471/B09350>
150. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(6):701–7.
151. Grijota-Camino MD, Pérez-Recio S, Trapero C, et al. Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(4):315–21. Available from: <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0611>
152. Ortiz Laza N, Lopez Aranaga I, Toral Andres J, et al. Latent tuberculosis infection treatment completion in Biscay: differences between regimens and monitoring approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1265057. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1265057>
153. Jiménez-Fuentes MA, Augé CM, Gómez MN, et al. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1459–65. Available from: <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0271>
154. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419–28. Available from: <https://doi.org/10.7326/M14-1019>
155. Pease C, Hutton B, Yazdi F, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(6):557–66. Available from: <https://doi.org/10.1002/pds.4423>
156. Jung YS, Jung SY, Lee JE, Lee K, Choi JC. Adverse drug reactions following treatment of latent tuberculosis infection: a linked national tuberculosis surveillance with claims database. *Korean J Intern Med*. 2024;39(6):979–88. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2023.557>
157. Puyana Ortiz JD, Garcés Rodríguez AC, Aznar ML, et al. Adherence and toxicity during the treatment of latent tuberculosis infection in a referral center in Spain. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(7). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8070373>
158. Chung C, Kim YJ, Jo KW, Shim TS. Safety of latent tuberculosis infection treatment in older patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):889–97. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05969-0>
159. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):318–29. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30575-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30575-4)
160. Hahn JA, Ngabirano C, Fatch R, et al. Safety and tolerability of isoniazid preventive therapy for tuberculosis for persons with HIV with and without alcohol use. *AIDS*. 2023;37(10):1535–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003613>
161. Melnychuk L, Perlman-Arrow S, Lisboa Bastos M, Menzies D. A systematic review and meta-analysis of tuberculous preventative therapy adverse events. *Clin Infect Dis*. 2023;77(2):287–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad246>

162. Ronald LA, FitzGerald JM, Bartlett-Esquilant G, et al. Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *Eur Respir J*. 2020;55(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.02048-2019>
163. Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(9):1039–44. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0829>
164. Huang HL, Lee MR, Lee CH, Wang JY. One-month daily and three-month weekly rifapentine plus isoniazid are comparable in completion rate and safety for latent tuberculosis infection in non-HIV population: author's response. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(11):1482–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.08.009>
165. Kadota JL, Musinguzi A, Aschmann HE, et al. Adverse events reported during weekly isoniazid–rifapentine (3HP) tuberculosis preventive treatment among people with human immunodeficiency virus in Uganda. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(11):ofae667. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae667>
166. Cruz AT, Cameron LH, Starke JR. Completion, safety and tolerability of once-weekly isoniazid and rifapentine for tuberculosis infection by children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004767>
167. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1666ST>
168. Singh KP, Carvalho ACC, Centis R, et al. Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(7):506–19. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0078>