

## MESA: ENSAYOS CLÍNICOS

**Moderadores:** **Antonio Moreno.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

**Anna Vilella.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

### Estudio 33 y nuevos estudios para el Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente

**Joan-Pau Millet**

*Unitat d'Investigació en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Serveis Clínics SAU i Site 31 (Barcelona) del Tuberculosis Trial Consortium (TBTC/CDC).*

Correspondencia:

Joan P Millet

E-mail: [jmillet@aspb.cat](mailto:jmillet@aspb.cat)

En 1991 Styblo y Bumgarner calcularon que para conseguir reducir la incidencia de tuberculosis (TB) del 5-10% anual, debería conseguirse detectar al menos el 70% de los casos y tratar correctamente al 85% de todos los enfermos. Poco después, la OMS adoptaría estos indicadores como objetivos primarios para intentar, a partir de la estrategia DOTS, controlar la pandemia de TB. El informe de TB de la OMS del 2014 subraya que han sido más de 37 millones de vidas salvadas en el periodo 2000-2013, que la mortalidad se ha reducido un 47% y la prevalencia de TB un 41% desde 1990. Pese al inmenso progreso en el porcentaje de casos diagnosticados y tratados, la incidencia de TB los últimos años a nivel global ha permanecido estable en gran parte debido a factores como la coinfección TB-VIH, la resistencia a fármacos, las grandes concentraciones de población en áreas urbanas, el tabaquismo o la diabetes.

Paralelamente, realizar un diagnóstico y tratamiento ya no solo de la enfermedad sino de la infección tuberculosa latente (ITL) es un componente clave para el control y la eliminación de la TB. En países de baja incidencia de TB, la mayoría de casos suceden como resultado de una reactivación endógena del Bacilo de Kock en estado latente. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y por tanto a riesgo de acabar desarrollando la enfermedad. El riesgo de padecer TB entre los infectados se calcula que es del 5-10% a lo largo de la vida. De éstos, la mayoría contraerán la TB en los primeros 5 años tras la infección inicial y en caso de ser pacientes coinfectados por el VIH, el riesgo de desarrollar TB si no se trata la ITL, aumenta hasta el 10% anual. Aunque la mayor carga de ITL se centra en países de baja renta y con alta carga de enfermedad, ésta en países de baja incidencia de TB, no es

despreciable. Por todo ello, los países y la OMS han mostrado recientemente un renovado interés en el diagnóstico y tratamiento de la ITL sobre todo en aquellos grupos de personas con alto riesgo de reactivación endógena como son: contactos de casos con TB pulmonar, personas inmunodeprimidas o inmigrantes de países de alta incidencia de TB.

Las pautas de TITL actuales, aunque altamente eficientes y seguras, son consideradas como excesivamente largas. Esto puede afectar la buena adherencia de los pacientes en muchos casos y comprometer por tanto su eficacia. La pauta clásica con 6-9 meses de 300mg isoniácida diaria (9H) es una de las más comúnmente utilizadas a nivel global y ha demostrado ser altamente eficaz y bien tolerada. Sin embargo, su eficacia que es superior al 90%, se ve limitada por la escasa adherencia que suele rondar el 30-64%. Otras opciones recomendadas en la guía de ITL de la OMS de 2014, a partir de datos de estudios de calidad moderada a alta son también: isoniazida más rifampicina durante 3-4 meses (3HR) y rifampicina sola durante 3-4 meses (4R). Una nueva pauta semanal de isoniácida y rifapentina a 900/900mg durante 3 meses (12 dosis) (3HP) ha demostrado recientemente ser tan efectiva como la de 9H y contar con menos efectos adversos. Esta pauta, objetivó un 82% de adherencia administrada en TDO y ha sido recientemente incluida en las guías del Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

Es fundamental que para tratar la ITL se disponga de tratamientos no solamente eficientes, sino además bien tolerados y seguros. Las pautas que asocian rifampicina y pirazinamida (2RZ) fueron descartadas debido a las altas tasas de hepatotoxicidad grave y muerte observadas sobretodo en pacientes VIH negativos. En el caso de los contactos de casos con TB pulmonar

multidrogoresistentes (MDR), las limitaciones de la calidad de los estudios impiden que se puedan hacer recomendaciones sobre el tratamiento preventivo de los contactos como medida de salud pública. En vez de la administración de tratamiento, en estos casos se recomienda la observación clínica rigurosa y la monitorización estrecha para descartar la aparición de TB activa durante un mínimo de 2 años después de la administración del tratamiento preventivo. Los clínicos pueden considerar la posibilidad de prescribir tratamientos individualizadas en función del perfil de sensibilidad a los antibióticos del caso inicial, particularmente en contactos con menos de 5 años de edad, cuando haya una confianza razonable en que los beneficios superen a los efectos nocivos.

Con el fin de poder utilizar la pauta 3HP y debido a que los programas de prevención y control de la TB no pueden asumir el gasto y la logística que supone el TDO para tratar la ITL, el *Tuberculosis Trials Consortium* (TBTC) ha realizado recientemente un ensayo clínico abierto, de Fase IV sobre pacientes con indicación de TITL. Este estudio de adherencia, pretende demostrar que el cumplimiento de la pauta de 3HP en tratamiento autoadministrado (AUTO) es similar a la que se realiza en TDO. A este estudio se le ha llamado *Estudio 33 o i-Adhere* por recibir una de las tres ramas de tratamiento autoadministrado, recuerdos semanales en el móvil (AUTO-SMS) para evaluar su impacto en la adherencia en la toma de medicación.

Participaron centros de Estados Unidos (EEUU), España, Sudáfrica y Hong Kong. Se compararon las tasas de los 1002 pacientes incluidos que completaron el estudio y la proporción de efectos adversos observados en cada una de las tres ramas. El estudio demostró que el porcentaje de pacientes que cumplieron el tratamiento en TDO fue del 87,2% [95%CI 83,1%-90,5%], AUTO del 74,0% [68,9%-78,6%] y AUTO-SMS del 76,4% [71,3%-80,8%]. El cumplimiento del tratamiento en EEUU, que reunieron el 77% de los pacientes, fue del 85,4% [80,4%-89,4%] en TDO, del 77,9% [77,2%-82,6%] en AUTO y del 76,7% [70,9%-81,7%] en AUTO-SMS. Así pues, la adherencia en la rama AUTO fue no-inferior a la rama de TDO en EEUU, pero no a nivel general. A nivel general no se observó ningún impacto de la existencia de recuerdos por SMS en el móvil, pero sí en los centros de Hong Kong y España. Los porcentajes de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos fue similar entre ramas (3,6% para la DOT, 5,4% para la AUTO y 4,3% para la AUTO-SMS ( $p = 0,52$ )). En el modelo multivariado, el país de inclusión (Sudáfrica), ser mujer y el fumar fueron factores independientes asociados a no completar el tratamiento.

De todo ello se concluye que en una población de pacientes con ITL, la pauta 3HP mostró unas altas tasas de cumplimiento. No se consiguió establecer que la rama AUTO o AUTO-SMS fuera

no inferior a nivel global debido, por un lado, a que la rama de TDO tuvo una adherencia mucho mayor a la esperada y por otro lado, a la variabilidad entre centros respecto al cumplimiento en las ramas AUTO y AUTO-SMS. Así pues, los resultados apoyan la idea del uso para tratar ITL de la pauta 3HP autoadministrada en EEUU y debería ser considerado su uso en contextos donde la indicación del TDO para el tratamiento de ITL no es factible.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio del *AIDS Clinical Trial Group* (ACTG 5279) para evaluar la efectividad y seguridad de una pauta autoadministrada de rifapentina e isoniazida diaria durante 4 semanas (1HP) para pacientes infectados por el VIH. Dadas las importantes diferencias en la tolerabilidad de las pautas, según el serostatus de los pacientes, es importante para cualquier nueva pauta de TITL tanto para personas seropositivas y seronegativas. Es por ello que desde el TBTC, en colaboración con el *British Medical Research Council* y el *TB Epidemiologic Study* (TBESC), se está preparando un nuevo estudio de fase III para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efectividad de una pauta de isoniazida rifapentina diaria durante 6 semanas (1,5HP) en pacientes no infectados por el VIH. La pauta 1,5HP se comparará con las diferentes pautas cortas estándar aceptadas por la OMS (3HP, 3HR y 4R).

La clave del éxito del TITL pasa por tener pautas altamente eficaces, seguras y bien toleradas a un coste asumible para los programas de TB y los sistemas de salud. Todo ello no irá acompañado de una buena adherencia si no se consigue acortar los tiempos de tratamiento. Combatir esta inmensa carga de ITL es fundamental si quiere continuar luchando de forma eficiente contra la enfermedad. Las nuevas directrices sobre la atención de la ITL serían uno de los instrumentos que facilitarían la ejecución de la Estrategia mundial contra la TB después de 2015 con miras a cumplir sus ambiciosos objetivos, avalados por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2014, de reducir, para el año 2035, la incidencia de la TB en un 90%, y su mortalidad en un 95%. Vamos a luchar con empeño, pues, para que este sueño pueda hacerse realidad.

## Bibliografía

- The End Stop TB Strategy. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. OMS, 2015. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/lbti\\_document\\_page/es/](http://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/es/)
- Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis--morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
- 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):2155-2166.
- Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-28.

- Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy. *Lancet*. 1998; 352: 1886-91 doi: 10.1016/S0140-6736(98)03199-7 PMID: 9863786.
- NCT01404312. Evaluating the Safety and Effectiveness of Short-Course Rifapentine/Isoniazid for the Prevention of Active Tuberculosis in HIV-Infected Individuals With Latent Tuberculosis Infection. *clinicaltrials.gov*-Updated May 23, 2014. 2014.

## NYADATREG: primer ensayo clínico con un alimento funcional para disminuir el riesgo de TB

**Pere-Joan Cardona**

*Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Correspondencia:

E-mail: pj.cardona@gmail.com

### Introducción. Cómo explicamos el desarrollo de la tuberculosis activa

Una de las grandes incógnitas de la historia natural de la tuberculosis (TB) es precisamente la inducción de la enfermedad activa, es decir, de aquella lesión o lesiones capaces de distorsionar el normal funcionamiento de un órgano. A través de la experiencia clínica, sabemos que esta “distorsión” en TB se manifiesta mayoritariamente en forma de una infiltración pulmonar en el lóbulo superior que en más de un 50% de los casos se transforma en una lesión cavitada.

A través de la experiencia con los modelos de infección experimental, se ha podido comprobar que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* genera un tipo de lesión granulomatosa, basada en el acúmulo de histiocitos (donde se localizan los bacilos) y linfocitos. En animales como el cobaya y el cerdo, también se puede visualizar una necrosis intragranulomatosa, con escasos bacilos extracelulares. Sin embargo, este tipo de lesión es pequeña y perfectamente controlada, especialmente en los mamíferos de gran volumen (como los humanos) ya que su parénquima pulmonar está estructurado en forma de lóbulos secundarios, recubiertos por una fascia tendinosa extremadamente reactiva a las lesiones del parénquima y que permite controlar mediante encapsulación lesiones de una magnitud menor al milímetro de diámetro (Gil *et al.*, 2010).

Tradicionalmente esta incógnita se solucionaba virtualmente sugiriendo la reactivación del bacilo en el interior de la lesión,

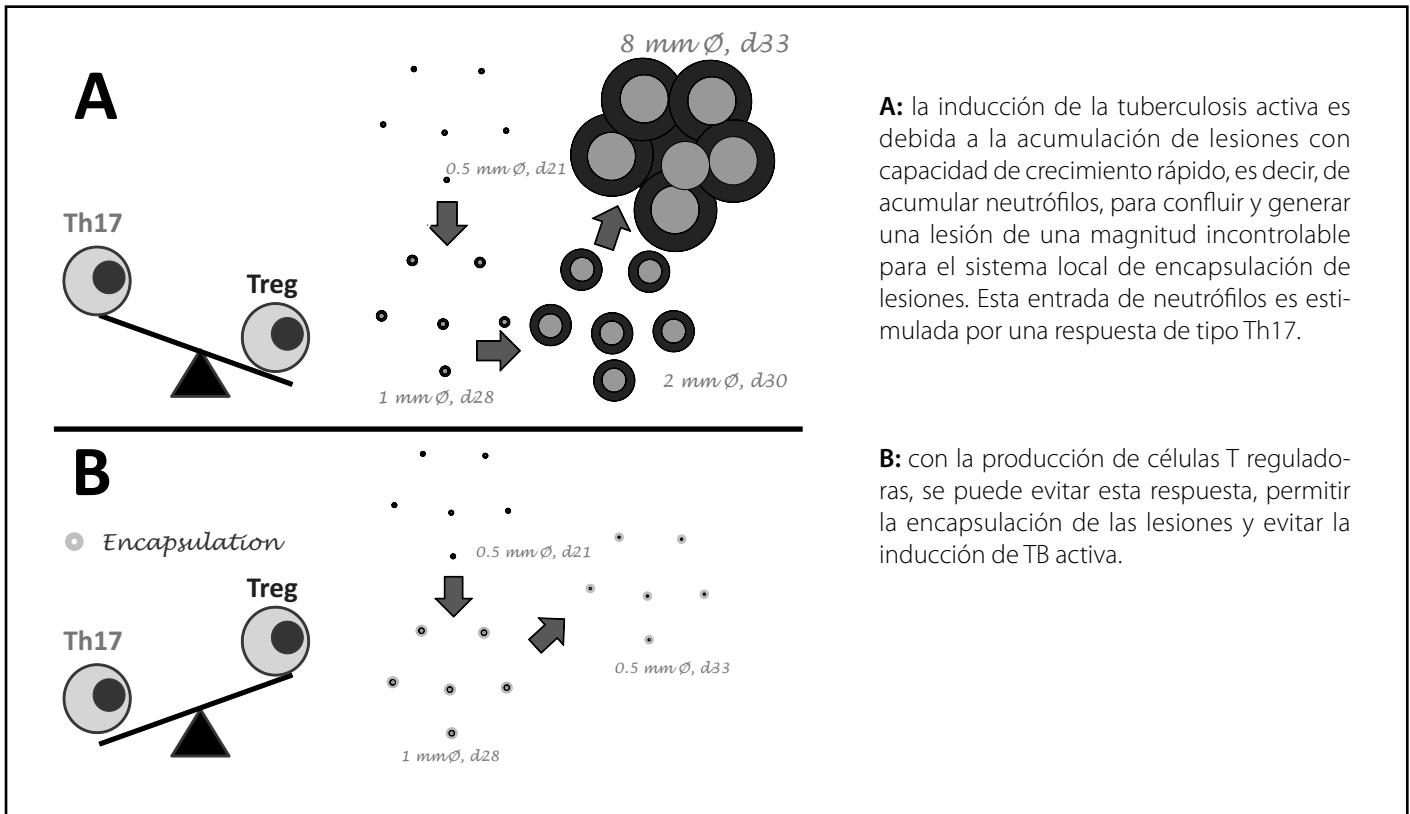
“rompiendo” el granuloma, debido a un mecanismo de inmunodepresión local nunca explicado.

Esta incongruencia de tipo “mecánico-espacial” se solucionó con una serie de experimentos en el ratón C3HeB/FeJ.

Tal como se explica en la Figura 1A, la evolución desde una lesión granulomatosa controlada a una de licuefactada y con posibilidades de cavitación pasa por un crecimiento rápido de las lesiones gracias a su infiltración por parte de neutrófilos; la diseminación de lesiones locales y finalmente la confluencia de varias de estas lesiones (Vilaplana and Cardona, 2014).

### En la explicación de la inducción de la TB, la solución

Los neutrófilos, un tipo de células tradicionalmente olvidado en la historia natural de la TB, resultaban ser la clave para la inducción de la enfermedad. Inicialmente el descubrimiento fue gestionado con prudencia, a la búsqueda de nuevas evidencias, que llegaron. Los trabajos llevados a cabo por patólogos en la era preantibiótica, por ejemplo, no dan lugar a dudas: las lesiones exudativas, es decir infiltradas por neutrófilos, son las que evolucionan hacia lesiones de TB activa; también se ha demostrado que estas células marcan la diferencia entre TB activa y latente, en los patrones de RNA de sangre periférica; finalmente, está infiltración también se ha visto esencial en modelos de mamíferos de gran volumen, en los que se generan lesiones cavitadas (Cardona, 2015).

Figura 1. Mecanismo de acción de *Nyaditum resae*®.

**A:** la inducción de la tuberculosis activa es debida a la acumulación de lesiones con capacidad de crecimiento rápido, es decir, de acumular neutrófilos, para confluír y generar una lesión de una magnitud incontrolable para el sistema local de encapsulación de lesiones. Esta entrada de neutrófilos es estimulada por una respuesta de tipo Th17.

**B:** con la producción de células T reguladoras, se puede evitar esta respuesta, permitir la encapsulación de las lesiones y evitar la inducción de TB activa.

Así pues, la solución no podía ser más simple. Tal como se esquematiza en la Figura 1B, con el control de la infiltración neutrofílica, es decir, con el control de la respuesta inflamatoria, se puede contener el crecimiento de las lesiones, y con la encapsulación posterior, evitar la generación de lesiones relevantes, clínicamente hablando. Esta visión ha generado una nueva estrategia para el control de la TB, la denominada "host-directed therapy" (Zumla and Maeurer, 2015).

## NYADATREG: la inducción de tolerancia para el control de la TB

La inducción de una respuesta inmune equilibrada para evitar el exceso inflamatorio causante de la TB, está en la base de la inducción de tolerancia contra *M. tuberculosis* para reducir el riesgo de desarrollar TB. Para ello se ha utilizado el producto *Nyaditum resae*® (NR) que es la preparación galénica de *Mycobacterium manresensis* inactivado por calor, una nueva especie del complejo *fortuitum*, que se encuentra en el agua potable y que ha demostrado su capacidad protectora en el modelo de TB en el ratón C3HeB/FeJ.

NYADATREG es un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, controlado con placebo en un total de 51 voluntarios. Se utilizaron 2 dosis de NR y se randomizaron voluntarios con infección tuberculosa latente (ITBL-pos) (n=21) y ITBL-neg (n=30). Cada individuo recibió 14 dosis bebibles que se tenían que administrar diariamente durante 2 semanas. Todos los voluntarios completaron el estudio. El 43,6% de los efectos adversos (EA) observados fueron considerados relacionados con el tratamiento. El 94% de los EA fue leve y el 6% moderado. La comparación de la mediana de EA por grupos no resultó en ninguna diferencia significativa, de hecho fue superior en el grupo Placebo. El EA más habitual fue gastrointestinal, y el más frecuente un dolor leve intestinal junto con un incremento en el número de deposiciones.

En cuanto a la respuesta inmune, ambos grupos de voluntarios (ITBL-pos y -neg) tratados con NR experimentaron un incremento global en la presencia de células T reguladoras (Treg) PPD específicas, tanto del tipo CD25+CD39-, Treg efectoras; como de CD25+CD39+ Treg de memoria.

NYADATREG ha mostrado que NR tiene un excelente perfil toxicológico, ligado con un incremento significativo de la po-

blación de células Treg de memoria y efectoras, en los grupos tratados con NR en individuos ITBL-pos y ITBL-neg.

NR muestra un perfil prometedor para ser usado en la reducción del riesgo de desarrollo de TB activa.

Registro de Ensayo Clínico: ClinicalTrials.gov NCT02076139.

### **Conflicto de intereses**

El producto Nyaditum resae® está desarrollado por una spin-off del IGTP (Manremyc sl.) dirigida por el autor (PJC).

### **Bibliografía**

- Cardona PJ. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front. Microbiol.* 2015;6: 612. doi:10.3389/fmicb.2015.00612.
- Gil O, Díaz I, Vilaplana C, Tapia G, Díaz J, Fort M, *et al.* Granuloma encapsulation is a key factor for containing tuberculosis infection in minipigs. *PLoS One* 2010;5, e10030. doi:10.1371/journal.pone.0010030.
- Vilaplana C, Cardona PJ. The lack of a big picture in tuberculosis: the clinical point of view, the problems of experimental modeling and immunomodulation. The factors we should consider when designing novel treatment strategies. *Front. Microbiol.* 2014;5:55. doi:10.3389/fmicb.2014.00055.
- Zumla A, Maeurer M. Host-Directed Therapies for Tackling Multi-Drug Resistant Tuberculosis: Learning From the Pasteur-Bechamp Debates. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61:1432–8. doi:10.1093/cid/civ631.

---

## **Diagnostic accuracy of the Novel C-Tb skin test for LTBI, results from two phase III trials**

### **Morten Ruhwald**

MD, PhD. Head of Human Immunology. Dept. of infectious disease immunology. Statens Serum Institute. Copenhagen. Denmark

Correspondence:  
Morten Ruhwald  
E-mail: MORU@ssi.dk

### **Rationale**

Renewed emphasis on detection and preventive treatment of *M. tuberculosis* infected individuals at risk is required to reach the goals of the WHO post-2015 global tuberculosis strategy. Statens Serum Institut has developed a novel specific skin test, C-Tb, based on the antigens ESAT-6 and CFP10. C-Tb combines the field friendliness of the PPD Tuberculin Skin Test (TST), with the high specificity of the interferon gamma release assays (IGRA). This presentation comprise results from two recently completed Phase III trials (TESEC-05 and -06).

### **Methods**

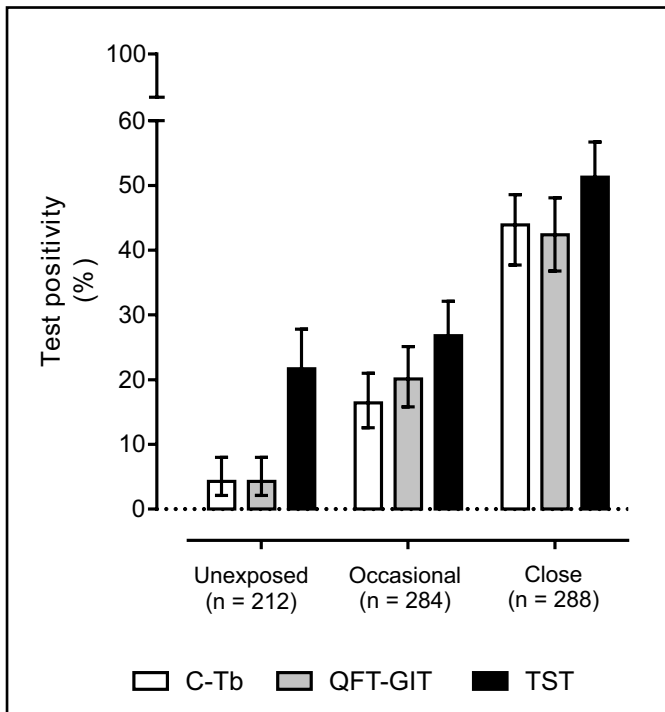
The TESEC-06 trial included 979 participants from 13 clinical trial sites in Catalonia, Galicia and Basque Country with various risk of *M. tuberculosis* infection. The TESEC-05 trial included 1090 participants with symptoms of TB and 100 endemic controls

both from Cape Town (South Africa). In both trials, C-Tb and TST were administered in a double-blinded fashion to one or the other forearm. Skin indurations were read 2-3 days later, a reading  $\geq 5$ mm was considered positive for TST and C-Tb (cut off determined in Phase II trials). Blood for IGRA testing (Quantiferon, QFT-GIT) was drawn prior to skin testing.

### **Results**

Test specificity was assessed in 212 presumed unexposed Spanish controls. Here, C-Tb had comparable specificity to QFT-GIT (both 97%,  $p = 1.0$ , and there was no impact of BCG vaccination. In contrast, previous BCG vaccination had a strong negative impact on TST specificity, 62% (67/108) compared to 95% (99/104) in BCG unvaccinated ( $p < 0.001$ ). Sensitivity of C-Tb and QFT-GIT was comparable in patients with confirmed TB 77% (235/307) vs 81% (250/307) ( $p = 0.08$ ).

Figure 1.



In contacts, there was a strong trend in increasing C-Tb test positivity with *M. tuberculosis* exposure, at-par with QFT-GIT (Figure 1). The impact of age and HIV infection on C-Tb reactivity was assessed in 1090 individuals with symptoms suspect of TB disease (analysis is ongoing).

## Discussion

These phase III trial results demonstrates that C-Tb has comparable diagnostic performance to QFT-GIT, and addresses the problem of false positive TST results in BCG vaccinated. The field-friendliness and high specificity offered by the C-Tb test, could allow for improved target treatment of *M. tuberculosis* infected in resource restraint settings, where IGRAs are too complicated to implement due to laboratory issues.

## Epidemiología de la Tuberculosis Pulmonar y la infección latente en el condado Tarrant en el estado de Texas, Estados Unidos: Experiencia del estudio 26 del consorcio de estudios clínicos en TB del CDC

Edgar Vecino<sup>1</sup>, George Samuel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of North Texas. EEUU. <sup>2</sup>Texas College of Osteopathic Medicine. EEUU.

Correspondencia:

Edgar Vecino

E-mail: Edgar.Vecino@unthsc.edu

El condado Tarrant está localizado la zona norte del estado de Tejas y es habitado por aproximadamente 2 millones de personas de los cuales 26% es de origen hispano, 52% caucásico (blanco) y 14% Afro-americanos. El condado Tarrant está conformado por 41 ciudades (municipalidades) siendo la ciudad de Fort Worth la que acumula más habitantes por área<sup>1</sup>. Según datos estadísticos del departamento de salud del condado Tarrant, el

número de casos de Tuberculosis durante 2014 fue de 77. (Incidencia de 4.1/100.000 habitantes). Los casos de TB pulmonar se registraron principalmente en pacientes extranjeros, diabéticos, y con historia de abuso de sustancias (alcohol). En el estado de Tejas, durante el año 2014, se reportaron un total 1269 casos de Tuberculosis Pulmonar con una incidencia de 4,7 casos/100.000 habitantes ocupando el segundo lugar entre los estados con

mayor incidencia<sup>2</sup>. El número de casos de Tuberculosis Pulmonar multi-resistente a medicamentos registrados en todo el estado de Tejas fue de siete. En el condado Tarrant no se registró ningún caso de TB-Multiresistente durante el 2014<sup>2</sup>.

Respecto a la infección latente de TB (*Latent Tuberculosis Infection* [LTBI]), el departamento de salud pública del condado Tarrant registra en promedio unos 800 pacientes con diagnóstico de LTBI al año. Entre el periodo de 2007 a 2011 se registraron 4.997 pacientes con infección latente en su mayoría inmigrantes o refugiados. El tratamiento standard ofrecido a estos pacientes ha sido Isoniazida (300mg) y Vitamina B6 (50mg opcional) diariamente por 9 meses (auto-administrada). El 52,6% de los pacientes que reciben este esquema por parte del departamento de salud del condado Tarrant completan el tratamiento. En contraste, el porcentaje de pacientes que completan tratamiento en USA es de 47%<sup>3</sup>.

Desde el año 2014, el departamento de salud del condado Tarrant incorporo el esquema de tratamiento acortado de 12 semanas de duración a pacientes con diagnóstico de LTBI. El esquema es basado en Rifapentina (900 mg), Isoniazida (900 mg) una vez a la semana con supervisión directa (*Direct Observed Therapy* [DOT]) por parte un trabajador de la salud. Autoridades locales de salud pública en el condado reportaron un 87% en tasas de adherencia al tratamiento durante el primer año. Estos resultados se correlacionan con las tasas de adherencia al tratamiento publicados en el estudio PREVENT desarrollado por el CDC *Tuberculosis Trial Consortium* (TBTC)<sup>3</sup>.

Régimen acortado 1 dosis semanal por 12 semanas Rifapentina-Isoniazida con supervisión directa: adherencia 83%.

Régimen estándar con Isoniazida diaria por 9 meses auto-administrada: 69%<sup>4</sup>.

El esquema acortado de 12 semanas a se había venido ofreciendo a pacientes con la infección latente (LTBI) desde

el año 2001 y hasta el 2008. Esto debido a que la Universidad del Norte de Tejas en cooperación con departamento de salud pública del condado hicieron parte del consorcio de estudios clínicos de CDC que desarrollaron el ensayo clínico PREVENT en USA. Entre el año 2001 a 2008, un total de 1451 pacientes participaron voluntariamente en el estudio. 725 participantes fueron randomizados en el régimen standard de Isoniazida y 726 en el régimen acortado con Rifapentina-Isoniazida. La adherencia al tratamiento fue de 66% y 89% respectivamente. Los efectos adversos relacionados con medicamento fue de 4,7% y 7,1%. El 92,4% de los participantes en el estudio lograron ser contactados 24 meses después de culminado el tratamiento para evaluar el desarrollo de TB pulmonar. La efectividad de ambos esquemas fue similar.

Los resultados a nivel local del estudio PREVENT demostraron que el régimen semanal con Rifapentina-Isoniazida por 12 semanas es tan efectivo como el tratamiento estándar con Isoniazida diaria por 9 meses para prevenir el desarrollo de TB en pacientes con infección latente (LTBI). Las ventajas del tratamiento semanal por 3 meses, radica en mejor adherencia al tratamiento. La experiencia de los investigadores de la Universidad del Norte de Tejas tras la participación en el ensayo clínico PREVENT del CDC-TBTC fue positiva.

## Bibliografía

1. Tarrant County Profile Population and Demographics. <http://www.txcip.org/tac/census/profile.php?FIPS=48439>.
2. TB statistics. The big picture. <https://www.dshs.state.tx.us/idcu/disease/tb/statistics/>
3. C. Robert Horsburg Jr, et al. Latent TB infection Treatment Acceptance and Completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010.
4. Timothy Sterling et al. Three months of Rifapentine and Isoniazida for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011.