

## 6 de noviembre (9-14,30 h.)

**Moderadores**  
Luis Guerra  
Joan A. Caylà

### Bases científicas del tratamiento para la infección tuberculosa latente

**Elsa Villarino**  
CDC. Atlanta, USA  
mev1@cdc.gov

En el año 2000 se publicaron unas recomendaciones actualizadas sobre el manejo y tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL)<sup>1</sup>. Estas recomendaciones fueron propuestas por un comité constituido por miembros de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC). Las razones por lo que se consideró indispensable la revisión de estas recomendaciones (anteriormente publicadas en 1994<sup>2</sup> son dos: primero, la disponibilidad de los resultados de ensayos clínicos en donde se estudiaron nuevos tratamientos cortos para la infección tuberculosa, y segundo, la gran importancia que tiene el tratamiento de la ITL dentro del plan para la Eliminación de la Tuberculosis en los Estados Unidos.

Durante más de 30 años, el tratamiento profiláctico con isoniazida administrado por 6 a 12 meses ha sido el elemento básico de los programas para la prevención de la tuberculosis entre personas con evidencia de ITL (reacción positiva a la tuberculina). Sin embargo, la aplicación y la aceptación de esta intervención se encuentra limitada por los problemas de la falta de adherencia (causados principalmente por la larga duración del tratamiento) y de la potencial toxicidad de la isoniazida. A causa de estos problemas, se despertó el interés por desarrollar alternativas de tratamiento para la ITL, utilizando la rifampicina en combinación con otras drogas, que pudieran ser administradas por duraciones más cortas que las utilizadas para el tratamiento son solamente isoniazida. Durante la década pasada, se han implementado una serie de ensayos clínicos para estudiar estas opciones para el tratamiento acortado

en poblaciones infectadas también por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El análisis sistematizado de los resultados de éstos estudios clínicos y el re-análisis de los estudios clásicos sobre el uso de la isoniazida como profilaxis, forman las bases científicas para las nuevas recomendaciones de tratamiento para la ITL.

Esta revisión de las bases científicas del tratamiento para la ITL estará enfocada a resumir la evidencia disponible sobre cuatro parámetros claves. Estos parámetros incluyen: 1) la efectividad relativa de la isoniazida y de los nuevos tratamientos acortados para prevenir la aparición de la enfermedad tuberculosa, incluyendo lo conocido sobre la efectividad del tratamiento en personas infectadas por el VIH; 2) la frecuencia sugerida para la administración de las dosis del tratamiento (es necesaria la dosificación diaria o es adecuado el tratamiento intermitente?); 3) la duración óptima del tratamiento, incluyendo consideraciones especiales para infantes/niños, para personas infectadas por el VIH, y para personas con lesiones pulmonares fibróticas; y 4) la duración del efecto protector proporcionado por éstos tratamientos contra la tuberculosis.

Desde el descubrimiento de los antifímicos, la mejor protección contra la adquisición de la tuberculosis ha sido la rápida reversión de la infectividad de los pacientes tuberculosos por medio del tratamiento efectivo. En los Estados Unidos, la actual tasa de incidencia de la tuberculosis es muy baja (6.4 por 100,000 habitantes en 1999) y por lo tanto, el riesgo de adquirir la infección tuberculosa es también muy bajo. Los esfuerzos para el control y la eventual eliminación de la tuberculosis se encuentran en un momento crítico. A pesar de los importantes éxitos logrados en el área de la detección y el tratamiento temprano y efectivo, estas intervenciones no son efectivas para la prevención de la enfermedad en personas previamente infectadas. Ha llegado el momento de extender nuestros esfuerzos e incluir los programas de tratamiento para la ITL si queremos conver-

tir el objetivo de la eliminación de la tuberculosis en una realidad.

## Bibliografía

1. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No.RR-6)
2. American Thoracic Society, Centers for Disease Control, 1994. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1359-74.

## El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en el control de la tuberculosis

José A. Caminero Luna

Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin"  
Jcaminer@separ.es

La quimioprofilaxis antituberculosa o tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) debe analizarse desde 2 perspectivas completamente diferentes, cuando se piensa en dar este tratamiento como una indicación individualizada a un paciente concreto y cuando se razona para emitir recomendaciones con el fin de que se aplique de forma general, como estrategia de intervención, en determinados colectivos de la comunidad. En el primero de los casos es necesario realizar una detenida evaluación entre los beneficios y los riesgos individuales de aplicar este tratamiento a una persona sin enfermedad, o sea, sopesar detenidamente qué pacientes con infección tuberculosa tienen el mayor riesgo de desarrollar una TB activa (infecciones recientes, edad menor de 5 años, infección por VIH, TB residual inactiva no tratada previamente, etc), y que factores aumentan el riesgo de toxicidad por el fármaco a administrar (edad mayor de 35 años, consumo de alcohol, etc). En esta valoración clínica individualizada hay 3 colectivos en los que existen trabajos solventes que demuestran claramente que la indicación de TITL no debe ser discutida, ya que los beneficios (reducción de la probabilidad de padecer TB) superan claramente a los posibles riesgos. Estos colectivos son el de los infectados por VIH<sup>1</sup>, los infectados recientemente -sobre todo niños<sup>2,3</sup>- y los portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB residual inactiva no tratada previamente<sup>4</sup>. En el resto de los grupos poblacionales en los que se ha demostrado que tienen un riesgo incrementado de padecer TB (tabla 1<sup>5</sup>), este riesgo es variable, muchos de ellos son

SIDA	1000
Infección por VIH	50-100
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Neoplasia de cabeza y cuello	16
Hemodialis	10-15
Neoplasias hematológicas	4-15
Lesiones fibróticas	2-14
Fármacos inmunosupresores	2-12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	2-4
Diabetes mellitus	2-4
Fumadores importantes	2-4
Población normal	1

Tabla 1.  
Factores de riesgo de padecer enfermedad tuberculosa. Riesgo relativo comparado con población normal<sup>5</sup>

enfermos en los que la toxicidad farmacológica va a estar incrementada y, en la gran mayoría de estos colectivos, no existe la suficiente evidencia científica que demuestre que los beneficios de este TITL van a superar a los riesgos. Es por ello que indicar TITL en estos otros colectivos tiene que ser una decisión individualizada y suficientemente razonada por el médico que lo prescriba, que valore adecuadamente los beneficios y los riesgos expuestos y que al final decida, de forma personal, si debe o no debe administrar este tratamiento. En estos colectivos, que podríamos llamar de "menor riesgo", es en los que existen las mayores discrepancias entre la bibliografía americana y la europea. Realmente es muy difícil poder realizar unas normas rígidas que incluyan a todos estos grupos, ya que, como hemos razonado, se trata de decisiones individualizadas de los médicos que se enfrentan al problema.

Una perspectiva completamente diferente se tiene que realizar cuando el TITL se enfoca como estrategia de intervención en la comunidad. Será necesario evaluar, en condiciones de programa de control, los beneficios que tendrá la comunidad de aplicar masivamente esta medida en los grupos seleccionados, así como los costos derivados de esta intervención, no sólo en cuanto al precio de los medicamentos, sino también para definir una infraestructura sanitaria que garantice su aplicación y para elaborar una campaña de formación-educación absolutamente necesaria si se quiere instaurar bien esta terapéutica. Aquí, evaluar los beneficios se torna más complejo y giraría en torno a cuantos pacientes infectados TB habría que dar TITL para prevenir un caso de TB potencialmente contagioso. Esto va a depender del riesgo de padecer TB en el colectivo a intervenir (la edad, con su efecto acumulativo de la infección, tiene gran importancia en este aspecto), de la eficacia farmacológica de la pauta empleada y de la ad-

herencia a este largo TITL. Dependiendo de estos 3 factores, la efectividad operacional del TITL va a variar enormemente, de tal manera que en algunos casos lo justificará plenamente, y en otros no. Así, si el riesgo de padecer TB del grupo de infectados es bajo (5%) y se prevé una adherencia a este TITL también baja (30%), aunque la eficacia de la pauta farmacológica sea elevada (80%), la efectividad operacional será baja, y para prevenir un caso de TB será necesario administrar TITL a muchos infectados (alrededor de 100) de este colectivo de riesgo. En este supuesto se podrían encontrar la gran mayoría de los colectivos que previamente hemos denominado de "menor riesgo" de padecer TB. En el polo opuesto se situarían aquellos colectivos de infectados con elevado riesgo de padecer TB (30%), en los que si se consigue mejorar algo la adherencia (50%), con la misma eficacia del tratamiento utilizado (80%), la efectividad operacional se dispara y tan sólo será necesario administrar TITL a muy pocos infectados (menos de 10) para evitar un caso de enfermedad TB entre ellos. En este otro supuesto se sitúan los colectivos de riesgo en los que la indicación de TITL no debe ser discutida, como son los doblemente infectados por VIH y *Mycobacterium tuberculosis*, los infectados recientes (conversión tuberculínica) y los pacientes portadores de radiografía sugestiva de TB residual inactiva no tratada previamente. Es necesario recordar como, aunque el mayor riesgo de padecer TB se da en el primero de estos grupos (infectados VIH), desde el punto de vista de la comunidad el mayor número de casos los proporciona el de los infectados recientes (contactos), por lo que, realmente, es este colectivo sobre el que hay que potenciar la intervención con TITL en un programa de control. El manejo de los doblemente infectados por VIH y *M. tuberculosis* y el de los pacientes con TB residual es más un manejo clínico individualizado, con menores repercusiones epidemiológicas que el de los contactos y convivientes de los enfermos con TB, grupos de los que salen la gran mayoría de los infectados recientes.

Por lo tanto, cuando el TITL se enfoca como una estrategia de intervención de un programa de control (manejo comunitario), su efectividad operacional va a depender de 3 importantes factores, de los que uno de ellos va a ser muy estable, la eficacia de la pauta farmacológica empleada. Otro de ellos, el riesgo de padecer TB de los diferentes colectivos, puede ser estimado y en base a ello definir grupos de muy alto riesgo (ya expuestos) donde no deberían existir dudas en intervenir, y grupos de menor riesgo, donde la indicación de TITL debe ser una decisión consensuada por la comunidad respectiva. Sin embargo, en el tercero de estos 3 factores, la adheren-

cia al tratamiento, es en el que quizás más se puede trabajar para mejorar la efectividad operacional de esta estrategia de intervención. Son múltiples los trabajos que han evidenciado la mínima adherencia a este tratamiento<sup>6</sup>. Es por ello que la formación y capacitación del personal sanitario, junto con otras importantes medidas, son fundamentales si se decide aplicar esta estrategia. Aunque esto mejorará claramente la adherencia al TITL e incrementará notablemente la efectividad operacional de esta intervención, es necesario realizar estudios de costo-eficacia para poder extraer conclusiones certeras respecto a su rentabilidad. En este contexto de efectividad operativa –beneficios y costes comunitarios–, de todos los aspectos analizados en este artículo, al final quedaría la lógica pregunta ¿tratamiento preventivo de la infección TB hoy o diagnóstico precoz y tratamiento curativo de la enfermedad mañana?.

En cualquier caso, el TITL analizado como estrategia de intervención no puede, bajo ningún concepto, compararse con la adecuada quimioterapia y la curación de los casos de TB. Es necesario recordar que la eficacia de un buen tratamiento de la TB se acerca al 100% -la del TITL no supera el 65-70% en la pauta de 6 meses<sup>4</sup>- y que su efectividad operacional es muy superior, sobre todo porque esta medida sí que elimina las fuentes de infección (el TITL sólo las evita en algunos casos concretos) y, por lo tanto, de su adecuada aplicabilidad se beneficia no sólo el que toma la terapéutica (beneficio individual al conseguir su curación y evitar la posibilidad de muerte) sino toda la comunidad al desaparecer la fuente de infección (este beneficio es muy dudoso en el TITL). Es por ello que un programa de control de TB no debería gastar ningún recurso en TITL sin que previamente se haya conseguido trabajar bien en la detección de casos y se hayan logrado tasas de curación elevadas, superiores al 85-90%. Sin embargo, son muchas las zonas del mundo -sobre todo de países con medios y altos recursos económicos- donde el TITL ha sido una preocupación constante a lo largo de las últimas décadas, muchas de las veces habiéndose preocupado escasamente por conseguir elevadas tasas de curación de casos. Muchas zonas de España han vivido, desafortunadamente, esta errónea situación.

De lo expuesto en esta visión crítica del tema se podría concluir que existen 3 colectivos en los que no se puede poner en duda que los beneficios superan a los inconvenientes y en los que se debería indicar siempre TITL. La intervención sobre el resto de los grupos de riesgo de TB<sup>5</sup> debe ser siempre una decisión individualizada del sanitario que se enfrenta al problema, pero siempre teniendo en cuenta que

existe amplia controversia sobre si en la gran mayoría de estos grupos los beneficios de un TITL pueden superar a los problemas que puede generar.

## Bibliografía

1. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, *et al.* for the Uganda Case Western Reserve University Research Collaboration. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
2. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28-106.
3. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:935-43.
4. 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;60:555-64.
5. Rieder HI, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989;11:79-98.
6. Aisu T, Raviglione MC, van Praag E, Eriki P, Narain JP, Barugahare L, Tembo G, McFarland D, Engwau FA. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS* 1995;9:267-73.

## Tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas coinfectadas por VIH y *M. tuberculosis*

Paquita Sánchez<sup>1</sup>, Xavier Vallès<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar. Barcelona.  
francsan@medicina.ub.es

<sup>2</sup>Institut Municipal de la Salut. Barcelona.  
xvalles@immsb.bcn.es

La infección por *M. tuberculosis* sigue una cronología típica, con una fase de latencia no constante y habitualmente prolongada, desde la exposición-infección hasta la reactivación-enfermedad. Este comportamiento es común a otras infecciones crónicas y está modulado por el sistema inmunitario celular que, si no fracasa, suele ser capaz de mantener la fase latente en el individuo infectado durante toda su vida. La infección tuberculosa latente (ITL) plantea retos

diagnósticos pero, sobre todo, debates terapéuticos basados en el rendimiento variable y en ocasiones incierto que comporta intervenir en esta fase. La ITL ha adquirido especial relevancia con la irrupción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que se ha convertido en el principal factor de riesgo para desarrollar tuberculosis (TB), es decir, para pasar de la fase de infección latente a la de enfermedad activa.

En cuanto al diagnóstico, un obstáculo difícil de salvar en el colectivo presumiblemente coinfectado por el VIH (VIH+) y la TB es la interpretación de la prueba de tuberculina (PT), la única guía diagnóstica de infección latente de la que disponemos hoy por hoy. La PT requiere un análisis particular en pacientes VIH+ ya que, entre estos pacientes, el número total de tuberculín-positivos se hallaría previsiblemente afectado por un elevado porcentaje de personas anérgicas. En casos seleccionados, un test de anergia cutánea negativo serviría para validar una PT así mismo negativa.

En cuanto al tratamiento, en términos genéricos, la búsqueda de opciones terapéuticas para eliminar la infección tuberculosa latente es anterior a la pandemia de VIH. Pero, como se ha comentado más arriba, ha sido la irrupción del VIH lo que ha contribuido a fortalecer las bases sobre las que se establecen las indicaciones actuales del tratamiento de la ITL (TITL). Por ejemplo, se ha publicado (que en pacientes seronegativos para el VIH (VIH-) la mejor relación coste-beneficio se obtiene con una pauta diaria de isoniácida durante 6 meses (6H), frente a pautas más largas, de nueve (9H) o doce meses (12H). En pacientes VIH+ se obtiene un coste-beneficio similar a los nueve meses. Otras pautas ensayadas, tanto en coinfectados por TB y VIH como en personas seronegativas, han sido, por ejemplo, rifampicina 4 meses (4R), rifampicina y pirazinamida 2 meses (2RZ), rifampicina e isoniácida 3 meses (3RH). De estas pautas 2RZ es la que ofrece resultados comparables a 9H.

La incidencia anual de TB en coinfectados VIH+TB, en ausencia de cualquier intervención, se sitúa entre el 3-16% anual y, a diferencia de lo que sucede en personas inmunocompetentes, el riesgo de enfermar no parece disminuir con el paso del tiempo. Además en los países que, como el nuestro, poseen una notable incidencia de coinfección, el TITL repercute directamente sobre el control global de la TB, favoreciendo un beneficio neto en distintos frentes: 1. Ganancia de salud personal para el paciente coinfectado, 2. Ahorro en atención médica y gastos de farmacia y 3. Efectos positivos sobre la comunidad que soportará un menor número de tuberculosos en el

futuro. Estos hechos hacen necesario plantear el tratamiento sistemático de la infección tuberculosa latente en coinfectados, atendiendo además a que el desarrollo de TB empeora el pronóstico de base de la infección por VIH.

En nuestro medio la infección por VIH incide principalmente en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), un colectivo en el cual, por sus condiciones de vida, la TB es ya más prevalente que en el resto de la población. En la ciudad de Barcelona, más del 23% de enfermos tuberculosos son además UDVP y VIH+. La dificultad que comporta el cumplimiento de cualquier tratamiento en este grupo tiene especial transcendencia en la salud de la comunidad debido a que hasta un 43,6% de los enfermos con TB pulmonar son bacilíferos y, por tanto, altamente contagiosos.

La prevención de la TB en este grupo plantea dificultades específicas relacionadas tanto con sus hábitos como con su percepción del hecho de enfermar. En total, en España se calcula que hay entre 40.000 y 60.000 coinfectados VIH-*M.tuberculosis*, la mayoría de los cuales son toxicómanos. En general, son pacientes con escasa información sanitaria, lo que incluye a la tuberculosis, y con un gran temor a ser detenidos en cuanto son filiados e incluidos en algún programa de tratamiento. Por tanto, una de las grandes barreras que se levantan frente al experto es el cumplimiento del tratamiento prescrito, que en el caso de la infección tuberculosa supone la toma de isoniacida durante un período no inferior a 6 meses. Llegados a este punto, el problema añadido del cumplimiento, hace necesario buscar alternativas a la isoniacida para el TITL.

En esta línea, la bibliografía médica reciente, recoge un estudio que compara dos pautas de tratamiento de distinta duración, el estudio de Gordin *et al.*. Este estudio apunta una eficacia y seguridad similares entre las pautas de isoniacida habitualmente recomendadas y una pauta más corta que incluye la asociación de rifampicina y pirazinamida. La pauta corta añadiría la ventaja de su mejor relación coste-efectividad. Sin embargo, en nuestro parecer, este estudio presenta ciertos problemas metodológicos que podrían ser subsanados o superados con un diseño diferente. Estos problemas son:

1. El perfil de los pacientes VIH+ del estudio de Gordin *et al.* no se corresponde con las particularidades que presenta la infección por el VIH en nuestro medio.
2. No alcanza el tamaño muestral mínimo.
3. Consideramos incongruente que no se hayan ajustado las tasas de incidencia de TB entre los

diferentes países participantes (entre Haití y EEUU, por ejemplo), lo que resta poder a las conclusiones.

A la vista de los antecedentes expuestos y dado que no existe ningún estudio concluyente sobre intervención terapéutica en la infección tuberculosa latente en pacientes UDVP y VIH+, el grupo para la prevención y control de la TB (UITB) del Institut Municipal de la Salut de Barcelona (IMS) se ha propuesto como objetivo validar la pauta de Gordin *et al.* y determinar su aplicabilidad en nuestro colectivo de pacientes coinfectados. Para ello se ha proyectado un ensayo multicéntrico prospectivo, aleatorio y comparativo entre ambas pautas de tratamiento: 12H vs 2 RZ.

Los sujetos del estudio son aquellos pacientes mayores de 18 años, VIH+, con una PT<sup>3</sup> 5 mm, en quienes se ha descartado TB activa, y que no cumplan ningún criterio de exclusión: hepatopatía y tratamiento previo para TB o TITL. El reclutamiento de los pacientes se lleva a cabo por dos vías: 1) a través de los Centros de Atención y Seguimiento a Toxicómanos (CAS), desde donde son remitidos a las unidades de Enfermedades Infecciosas de los Hospitales de referencia, y 2) desde los centros penitenciarios (IIPP) que colaboran en el ensayo.

De acuerdo a la metodología del estudio, una vez identificados los pacientes, se les asigna a una u otra pauta de forma aleatoria. A los sujetos en estudio se les realiza un seguimiento clínico y analítico mensual que incluye visita médica, evaluación de las variables de adherencia al tratamiento y monitorización de las pruebas hepáticas. Una vez finalizado el tratamiento, estos pacientes son seguidos durante un período mínimo de un año para controlar el eventual desarrollo de TB.

El número de pacientes necesarios para asumir un 80% de poder estadístico ( $\alpha=0,05$  y  $\beta=0,2$ ) y un riesgo a los dos años del 0,9% para la mejor pauta y del 2,7% para la peor es de 1926 (963 pacientes por rama). Este cálculo se basa en un riesgo anual de TB del 8% de los coinfectados sin tratamiento y se considera que la mejor pauta reduce este riesgo en un 90% (0,72% anual, 1,44% bianual) mientras que la peor pauta representa un riesgo 3 veces superior. Esto implicaría que son necesarios 596 pacientes por rama de tratamiento, pero hemos tenido en cuenta el efecto positivo que ejercen los nuevos tratamientos antirretrovirales, por lo que se asume un mayor declive del riesgo (entre 0,9 y 2,7% a los dos años). Finalmente, dado que es posible que haya hasta un 20% de pérdidas, se ha ampliado el número de sujetos a incluir hasta 2312 (1156 individuos por rama).

Atendiendo a la alta prevalencia de coinfectados entre los UDVP, en teoría, la mayor parte de estos pacientes podrían ser aportados por los IIPP y los CAS, y el resto por las Unidades de Enfermedades Infecciosas y los hospitales de día donde se atienden pacientes VIH+.

Las pautas de administración de los fármacos en estudio se ajustan a las recomendaciones habituales (H, 300 mg/día, R 10 mg/kg/día, máximo 600 mg y Z 30-35 mg/kg/día, máximo 2000 mg). Siempre que el estado clínico e inmunológico del paciente lo permita, en la rama rifampicina, deberá posponerse el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el fin del TITL. En caso de hallarse el paciente en tratamiento con IP o NNRTIs, se sustituirá la rifampicina por rifabutin, siempre que sea posible. Para los pacientes en pautas de mantenimiento con metadona, se ajustará la dosis de la misma en el caso de ser asignados a la pauta R+Z. En IIPP y CAS el tratamiento será supervisado. Se considerará que el cumplimiento ha sido correcto cuando se haya superado el 90% de las dosis prescritas.

A lo largo del desarrollo del estudio la variable principal de valoración será la incidencia de enfermedad tuberculosa. Otras variables de interés son:

- La adherencia al tratamiento según la pauta asignada
- La frecuencia de efectos indeseables según la pauta asignada.

Las variables demográficas, clínicas, la adherencia al tratamiento y las fechas de inicio y finalización del TITL así como la fecha del diagnóstico de la TB o de exitus, si alguna de estas circunstancias se produjera, quedan registradas en un programa informático cuyos datos son enviados periódicamente al Servicio de Epidemiología del IMS.

El equipo del Programa de Control y Prevención de la Tuberculosis es el encargado de seguir y coordinar el tratamiento en todos los centros participantes. También se cuida de localizar a los sujetos perdidos para el seguimiento con el objeto de aumentar el cumplimiento y recoger eventuales incidencias.

El cronograma del ensayo se distribuye del siguiente modo:

- Año 2000-2001: Inclusión de pacientes.
- Año 2002: seguimiento de los pacientes, recogida y procesamiento de los datos y análisis final.

La inclusión de pacientes se ha iniciado en el mes de mayo. El cumplimiento y la adherencia al tratamiento indicado, así como la colaboración de los

pacientes incluidos en el estudio, son óptimas. Hasta la fecha, la elevada prevalencia de la coinfección por virus hepatotropos (virus de las hepatitis B y C) entre nuestros pacientes VIH+, así como el frecuente consumo de alcohol y de cocaína entre aquellos que se encuentran en pautas de mantenimiento con metadona, es la causa principal de que no sean incluidos en el estudio cuando se les conoce historia de infección tuberculosa antigua (antiguos Mantoux+ nunca tratados) o nueva (Mantoux+ detectados «de novo» durante el seguimiento en el CAS).

Algunos pacientes rechazan participar en el ensayo por tener que dejar de consumir alcohol mientras dura el tratamiento, pero, la mayoría, presentan unas cifras de transaminasas basales que contraindican el inicio del tratamiento. Entre los pacientes VIH+ seguidos en el Dispensario de Enfermedades Infecciosas y en el Hospital de Día el problema es otro. La mayoría de estos pacientes están siguiendo algún tipo de terapia antirretroviral de las llamadas altamente eficaces (HAART) y los inhibidores de la proteasa (IP) y los análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) que se administran en estas HAART interaccionan con la rifampicina. La retirada de la rifabutin de las farmacias durante los meses de verano, que era la alternativa a adoptar para evitar la interacción con los fármacos de la HAART, nos ha impedido ofrecer el tratamiento aleatorio a estos pacientes.

Los distribuidores del fármaco rifabutin han asegurado a los miembros de este proyecto que se trata de un problema temporal y en vías de solución. Sin embargo, a este pequeño escollo, que tampoco representa una pérdida importante de pacientes, se han sumado problemas intrínsecos al funcionamiento de alguna de las instituciones participantes en el ensayo que están ralentizando de manera significativa la inclusión de nuevos casos. Por este motivo no podemos aventurar ningún resultado relativo a la comparación de ambas pautas, aunque confiamos en el valor del estudio como base divulgativa para incluir el TITL en la rutina asistencial.

## Referencias

- Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28-106.
- Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up. IUAT trial Bull WHO 1982;60:555-64.
- David Wilkinson SB. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review

of randomised placebo controlled trials. Squire, Paul Garner. *British Medical Journal* 1998;317:625-9.

Bouvier-Colle MH, Jouglu E, Schwoebel V. Tuberculin skin test, preventive chemotherapy and tuberculosis incidence in the swiss HIV cohort study. *Rev Epidém Et Santé Publ* 1997;45:171-81.

Wood R, Maartens G, Carl J. Risk Factors for Developing Tuberculosis in HIV-1-Infected Adults From Communities with a low or very high incidence of Tuberculosis. Lombard. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2000;23:75-80.

Gordin F, et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *Jama* 2000;283:1445-50.

Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998;78:169-71.

Whalen C, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine* 1997;337:801-8.

De Cock KM, Grant A, Porter JD. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research, and practice. *The Lancet* 1995;345: 833-5.

Neal A, Halsey, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *The Lancet* 1998;351:786-92.

Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000 (March 10);49(09):185-9.

Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friendland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-9.

Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997 (September 5);46(RR15):1-10.

1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999(August 20); 48(RR10):1-59.

Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998(October 30);47(RR 20):1-51 and 53-8 (Appendix).

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Official Statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1376-95.

## Quimioprofilaxis en contactos de bacilíferos

**Xavier Martínez Lacasa**

Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona  
24327jml@comb.es

La quimioprofilaxis primaria tiene por finalidad impedir la infección y está fundamentalmente indicadas en aquellas personas que tengan la el PPD negativo y estén a riesgo de infectarse por tener contacto con un paciente bacilífero. La quimioprofilaxis debe mantenerse durante el tiempo que dure el contacto y al menos se considera que durante 2 meses después de la pérdida del mismo. Al repetirse la tuberculina al cabo de dos meses se actuará en consecuencia en caso de positivizarse el PPD llegando a completarse 9-12 meses. Actualmente está profilaxis se realiza fundamentalmente en niños y adolescentes donde se considera que el riesgo de desarrollar la enfermedad es más elevado. Por otra parte en nuestro medio, con toda probabilidad, el diagnóstico del caso índice se traduce en la mayoría de casos en la separación de los contactos especialmente los de mayor riesgo. La quimioprofilaxis primaria se ha realizado hasta el momento con isoniacida a las dosis consideradas habituales

La quimioprofilaxis secundaria pretende impedir el desarrollo de la enfermedad tuberculosa a partir del momento de la infección del individuo y según unos criterios que tendremos oportunidad de reparar. La isoniacida ha sido el fármaco habitualmente utilizado en base a diversos estudios que demostraron que la isoniacida llega a disminuir la población bacilar «latente» de forma que a la larga las propias inmunidad del individuo es capaz de superar la infección. No obstante, es conocido de todos el problema de la duración del tratamiento con isoniacida con el objeto de conseguir una correcta prevención. En un trabajo clásico se demostró que la pauta de 12 meses era la más efectiva con una reducción de la morbilidad del 93% respecto de la pauta de 6 meses que llegaba a ser del 69% (en términos de toma del 70-80% de las dosis prescritas).

A lo largo de los años se han buscado pautas que fueran además de eficaces también coste-efectiva en el sentido de que favorecieran el cumplimiento por parte de los pacientes. Durante los últimos 5-10 años , y en este sentido, diversas asociaciones Nacionales e internacionales habían recomendado la pauta de 6 meses como coste-efectiva y era seguida por una parte importante de los clínicos. Es obligatorio reseñar que el colectivo de los niños, pacientes

fibróticos y los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) quedaban excluidos de esta pauta de 6 meses, siendo en ellos necesario alargarla hasta los 12 meses.

Muy recientemente han salido una nuevas recomendaciones de la American Thoracic Society en la cual de nuevo se recomienda la utilización de la pauta de 9-12 meses en la quimioprofilaxis tuberculosa con isoniacida ya que demuestra ser más efectiva.

Si bien estas recomendaciones pueden poner de nuevo el tema de la isoniacida en discusión, parecen más interesantes las conclusiones extraídas respecto de las pautas de profilaxis más cortas con un fármaco o con asociaciones de dos fármacos.

Es bien conocido que la quimioprofilaxis con rifampicina es extremadamente útil ya que se trata de una droga muy bactericida para MT. Pautas de 4 meses de rifampicina han sido validadas como profilaxis con una efectividad similar a isoniacida.

Cabe por último un último esfuerzo en encontrar pautas que engloben la asociación de varios fármacos bactericidas contra MT con el fin de poder reducir todavía más la duración y por tanto ganar en cumplimiento.

En este sentido y desde hace algunos años se ha experimentado la asociación de rifampicina e isoniacida durante 3 meses con buena tolerancia y eficacia.

También recientemente la asociación de las dos drogas más bactericidas que tenemos entre los fármacos de primera línea: rifampicina más pirazinamida ha demostrado ser una excelente pauta de profilaxis con igual efectividad que isoniacida. Hasta el momento estos datos se han validada en un trabajo llevado a cabo en pacientes infectados por el VIH, pero es muy probable que sea similar en la población general.

El futuro de la profilaxis tuberculosa parece caminar de la mano de la búsqueda de pautas que sean cómodas para el paciente a la vez que corta en su duración. Es probable que la pauta de isoniacida durante 9-12 meses pase a ser un objetivo ilusorio si pensamos en términos de cumplimiento, sobre todo si tenemos pautas más cortas que son igualmente efectivas.

## Referencias

Weis SE. Universal Directly Observed Therapy. A Treatment Strategy for Tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine* 1997;1:155-63.

Comstock GW. How much isoniazid is need for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.

Bihshai WR, Chaisson RE. Short-course Chemoprophylaxis for Tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine* 1997;18: 115-21.

Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for Prevention of Tuberculosis in HIV-infected Persons. *JAMA* 2000;283:1445-50.

CDC. Notice to readers: use of short-course tuberculosis preventive therapy regimens in HIV-seronegative persons. *MMWR* 1998;47:911-12.

## Tratamiento de la infección tuberculosa latente: nuevas recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC)

**William J. Burman**

Denver Public Health, USA  
bburman@dhha.org

Las nuevas recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) utilizan un sistema de clasificación que evalúa el peso de la recomendación (A, B o C) y la calidad de la evidencia utilizada para apoyar la recomendación (I, II, o III). Para el tratamiento de adultos con ITL se recomiendan 4 opciones terapéuticas<sup>1</sup> (tabla 1).

El régimen diario con isoniazida por 9 meses se recomienda en base a estudios prospectivos randomizados en personas sin infección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que indican que 12 meses de tratamiento son más efectivos que 6 meses. Sin embargo, en subanálisis de varios de estos estudios se observó que la máxima efectividad probablemente se logra después de los primeros 9 meses de tratamiento, y que sólo hay un mínimo logro adicional si se extiende la terapia por mas tiempo (por ejemplo, una terapia de 12 meses)<sup>2</sup>. Comparado en contra de placebo, el tratamiento con la isoniazida tanto por 6 meses como por 12 meses, se ha demostrado efectivo en pacientes VIH (+); sin embargo, estas diferentes duraciones de tratamiento no se han comparado contra sí mismas en estudios randomizados.

Aunque la terapia con isoniazida por 9 meses es el régimen preferido para el tratamiento de la ITL, una terapia de 6 meses también provee una protección

Tabla 1.

Drogas	Duración	Intervalo	Clasificación HIV(-)	Clasificación HIV(+)
Isoniazida	9 meses	Diariamente Dos veces por semana	A (II) B (II)	A (II) B (II)
Isoniazida	6 meses	Diariamente Dos veces por semana	B (I) B (II)	C (I) C (I)
Rifampicina- Pirazinamida	2 meses 2-3 meses	Diariamente Dos veces por semana	B (II) C (II)	A (I) C (I)
Rifampicina	4 meses	Diariamente	B (II)	B (III)

La clasificación consiste de dos partes, una letra mayúscula y un número romano

A= Preferible B= Alternativa aceptable C= Utilizar sólo cuando A y B no son posibilidades

I= Evidencia disponible de ensayos clínicos randomizados II= Evidencia de ensayos clínicos no randomizados o que fueron practicados en otras poblaciones III= Opiniones de expertos

substantial y se ha mostrado superior al placebo en personas tanto VIH (+) como VIH (-). En algunas situaciones, la terapia de 6 meses pudiera ser más favorable que la terapia de 9 meses, desde el punto de vista costo-efectividad. Por lo tanto, basándose en las condiciones de la localidad, los departamentos de salud o los médicos de atención primaria pudieran concluir que es más preferible una terapia de 6 meses (y no de 9 meses) con isoniazida.

Las terapias de 9 meses o de 6 meses de isoniazida pueden administrarse de forma intermitente (dos veces por semana). Cuando la isoniazida se administra en tratamiento intermitente, debe de ofrecerse como parte de un programa supervisado (DOT).

El tratamiento de dos meses con rifampicina y pirazinamida se recomienda en base a los resultados de un estudio prospectivo de tratamiento para la ITL realizado entre personas infectadas con VIH<sup>3</sup>. Este estudio demostró que esta terapia acortada, comparada con una terapia de 12 meses con isoniazida, tiene similar eficacia y toxicidad. La terapia acortada fué administrada diariamente como parte de este estudio. Sin embargo, si la opción para tratamiento diario no está disponible, el régimen acortado también puede ofrecerse dos veces por semana por 2-3 meses. Este régimen intermitente siempre deberá ser supervisado (DOT). Algunos expertos recomiendan que el tratamiento acortado diario con 2 meses de rifampicina y pirazinamida también debe de administrarse por DOT, consistiendo este método en 5 días supervisados durante la semana y en autoadministración durante los fines de semana. En situaciones cuando no es posible utilizar la rifampicina (por ejemplo, con personas bajo tratamiento con antirretrovirales con interacción farmacológica con la rifampicina), es posible substituir la rifampicina por rifabutina<sup>4</sup>.

La terapia con rifampicina diaria por 4 meses se recomienda en base a la eficacia de un régimen similar en un estudio prospectivo randomizado en personas con reacción positiva a la tuberculina y con

silicosis, y en base a un estudio no randomizado en personas expuestas a tuberculosis resistente a la isoniazida. Esta opción puede ser particularmente útil para personas que tengan intolerancia a la isoniazida o a la pirazinamida.

### Bibliografía

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(Part 2):S221-S47.
2. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
3. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis in HIV-infected Persons Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *MMWR* 2000;49:185-9.

## Tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas coinfectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Santiago Moreno

Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
smoreno@hrc.insalud.es

### Indicaciones

La elevada incidencia de tuberculosis activa en pacientes infectados por VIH obliga realizar la prueba

de la tuberculina a todo paciente VIH-positivo tras su primera visita y a administrar quimioprofilaxis a cualquier paciente que presente una reacción positiva y que no tenga contraindicaciones formales para recibir los fármacos de la pauta. Por otro lado, existen otros dos grupos de individuos VIH-positivos en los que se ha demostrado un riesgo elevado de desarrollo de tuberculosis: aquéllos que han tenido contactos con personas diagnosticadas de tuberculosis activa y los pacientes anérgicos. Aunque no existen estudios que documenten la eficacia de extender la profilaxis a estos dos grupos, los datos existentes la hacen recomendable al menos en las áreas donde existe una alta prevalencia de tuberculosis.

Queda la duda de si los pacientes anérgicos deben o no recibir quimioprofilaxis de forma rutinaria. El riesgo de desarrollo de tuberculosis en estos pacientes es muy variable de unos estudios a otros y no parece que se puedan establecer recomendaciones universales. Los estudios de análisis de decisiones estiman la conveniencia de administrar quimioprofilaxis a todos los pacientes con infección por VIH que viven en zonas con prevalencia de infección tuberculosa superior al 10%. Se han realizado al menos dos estudios clínicos que intentan evaluar la rentabilidad de la medida, pero aspectos metodológicos impiden extraer conclusiones válidas. En el momento actual, parece sensato recomendar profilaxis a aquellos pacientes anérgicos en los que el riesgo de estar infectado por *M. tuberculosis* es mayor (prueba de la tuberculina previa positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada).

En cualquier persona infectada por VIH que vaya a iniciar quimioprofilaxis es importante descartar tuberculosis activa mediante evaluación clínica y radiografía de tórax. Ante la menor sospecha de enfermedad tuberculosa deben realizarse además estudios microbiológicos.

### **Pautas para el tratamiento de la infección tuberculosa latente**

Se ha demostrado la efectividad de la administración de isoniazida diaria o dos días por semana durante 6-12 meses. Aunque esta pauta de profilaxis puede tener fallos, los datos disponibles la han documentado como de alta eficacia protectora, similar a la que tiene en la población general. La prevención del desarrollo de tuberculosis disminuye la progresión a SIDA y aumenta la supervivencia de

los pacientes infectados por el VIH, confirmando datos *in vitro* que atribuyen al VIH un papel patógeno como cofactor en la infección por VIH. Es preciso señalar que las recomendaciones más recientes de la ATS y los CDC establecen la duración de la profilaxis con isoniazida en 9 meses, desaconsejando las pautas de 6 o 12 meses. La administración de la profilaxis en días alternos, especialmente en las pautas cortas, e incluso las pautas de 6 meses de isoniazida en personas muy inmunocomprometidas exige la inclusión en un programa de supervisión directa. No existen datos que hagan pensar que la administración durante periodos superiores a los 12 meses o el mantenimiento de isoniazida de por vida confieran ventajas adicionales.

Los problemas asociados con el cumplimiento de la profilaxis de tuberculosis durante 12 meses ha obligado a intensificar los esfuerzos para buscar regímenes más cortos que pudieran mejorar el cumplimiento. Recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio prospectivo y doble ciego, en el que se incluyen gran número de pacientes, y que demuestra la equivalencia de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses con isoniazida durante 12 meses. Las dos pautas tuvieron una eficacia similar en cuanto a la prevención de tuberculosis y en la aparición de efectos secundarios. Menos pacientes abandonaron la pauta de dos meses con rifampicina y pirazinamida que la de doce meses con isoniazida. Es posible, por tanto, que los pacientes infectados por el VIH, y seguramente los inmunocompetentes, puedan beneficiarse de la pauta corta de quimioprofilaxis, que puede administrarse incluso en régimen de dos días por semana supervisado. También se han mostrado eficaces la administración de isoniazida + rifampicina durante 3 meses o de rifampicina + pirazinamida durante 3 meses.

En pacientes con sospecha de resistencia primaria a isoniazida, puede utilizarse la pauta corta de rifampicina + pirazinamida o, como alternativa, rifampicina, a las dosis habituales, durante 4 meses. En todas las pautas, la rifampicina puede sustituirse por rifabutina cuando el paciente debe recibir indinavir, nelfinavir o amprenavir, reduciendo entonces la dosis de rifabutina a 150 mg/día.

La toxicidad de la isoniazida o de las pautas alternativas que se han ensayado es tolerable, incluso en personas con hepatopatía crónica, y no es más frecuente ni más grave que en personas inmunocompetentes. No se precisa, por ello, controles clínicos o analíticos rutinarios adicionales a los utilizados en otros grupos de población.