

MESA: Mejorando los tratamientos en TB, VIH y en COVID-19 y la adherencia a los mismos

Moderadores: **Maria Luiza de Souza.** *Neumóloga. Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

Andrés Marco. *Médico de Familia. Programa de Salud Penitenciaria. Institut Català de la Salut. Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Formulaciones líquidas en los tratamientos antituberculosos

Josep Maria Suñé Negre, Ignasi Madrid Hidalgo

Universidad de Barcelona. Barcelona

Correspondencia:

Josep M Suñé

E-mail: jmsune@ub.edu

La tuberculosis es una de las diez principales causas de muerte en el mundo y la principal en personas VIH-positivas. Se calcula que en el año 2018 enfermaron de tuberculosis 10 millones de personas, de las cuales 1,1 millones eran niños¹.

El tratamiento, una vez la enfermedad está en su forma activa, se basa en la administración conjunta de distintos fármacos antituberculosos. La pauta posológica establecida comprende un tratamiento de 6 a 9 meses de duración hecho que, junto con otros factores como pueden ser los efectos adversos, la limitación de formas farmacéuticas en las presentaciones comercializadas o la complejidad posológica rutinaria, hace que la adherencia terapéutica al tratamiento por parte del paciente sea muy baja y, en consecuencia, también la curación de la enfermedad.

La tuberculosis se trata actualmente con una combinación estándar de entre cuatro fármacos antimicrobianos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Los tres primeros se consideran de primera línea y su combinación se ha establecido como pauta terapéutica por parte de la mayoría de organizaciones de salud^{2,3}. Existen pocas presentaciones en las que coexistan los tres fármacos, siendo casi todas ellas formas farmacéuticas sólidas. En la Tabla 1 se muestran las presentaciones de R, H, Z, i E solas o en combinación, existentes a nivel internacional⁴.

Como puede comprobarse, no existe formulación líquida alguna que combine los tres fármacos y tan sólo existe una

Tabla 1. Presentaciones internacionales de rifampicina, isoniazida, pirazinamida i etambutol⁴.

Principio(s) activo(s)	Forma farmacéutica
Rifampicina	Cápsula Inyectable Suspensión oral
Isoniazida	Comprimido Inyectable
Pirazinamida	Comprimido
Etambutol	Comprimido
Rifampicina + Isoniazida	Comprimido recubierto Comprimidos
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	Comprimido recubierto Comprimido recubierto Comprimido Comprimido recubierto

suspensión oral de R. Esta situación se debe, básicamente, a las incompatibilidades físico-químicas que se presentan en medio líquido y que afecta a la estabilidad de los fármacos, que se degradan y pierden, en consecuencia, su actividad terapéutica. Es evidente que la mayoría de medicamentos para tratar la tuberculosis están diseñados para la población adulta, lo cual es un problema en el momento de administrarlos a la población

pediátrica, ya que no se adaptan a las características fisiológicas ni metabólicas de los niños, requiriendo un ajuste de posología considerando la edad del paciente, el peso y la superficie corporal¹⁵. En este caso, el uso de formulaciones líquidas orales permite adaptar la dosis a administrar en función del peso del paciente, siendo, por tanto, las formulaciones ideales para uso pediátrico.

Ante este vacío de presentación líquida, no solucionado aún, el grupo de investigación del Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM) de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, desarrolló con éxito en 2018 una formulación líquida de administración oral y preparación extemporánea con R, H y Z, consiguiendo un preparado estable durante un período de 27 días bajo condiciones de refrigeración ($5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ello permite proponer un nuevo medicamento para la terapia combinada de la tuberculosis, adaptado a las necesidades de la población pediátrica, en forma farmacéutica suspensión anhidra de preparación extemporánea, de administración oral, dosificable en función del peso y características del paciente y perfectamente adecuada para lograr

una buena adherencia terapéutica y un buen cumplimiento terapéutico, lo cual incrementa notablemente el índice de curación de la enfermedad.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (2020). Tuberculosis: datos y cifras. Centro de prensa de la OMS. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [consultado el 04/04/2020].
2. Ministerio de Sanidad y Consumo y Bienestar Social (2020). Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prev-Promocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf> [consultado el 18/04/2020].
3. Chen Y. The solubility enhancement and the stability assessment of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in aqueous media. Thesis for the degree of master of science of Rhodes University, 2000.
4. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2020). Medicines: information about specific products. Disponible en <https://products.mhra.gov.uk/substance/?query=> [consultado el 18/04/2020].
5. Lorenzo P, Moreno A, Lizascain I, Leza J.C, Moro M.A, Portoles A. *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Médica Panamericana. Madrid, 2008.

Actualización en el manejo clínico de la tuberculosis

José Antonio Caminero Luna

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia:

José Antonio Caminero Luna

E-mail: jcamlun69@gmail.com

Afortunadamente, el manejo clínico de los pacientes afectos de tuberculosis (TB) ha mejorado notablemente en los últimos 5-10 años, no sólo con los aportes importantes que están prestando ahora nuevas técnicas diagnósticas, sino también con los nuevos fármacos con acción frente de *Mycobacterium tuberculosis* que ya están disponibles.

Actualización en el Diagnóstico de la TB¹⁻³

El diagnóstico de la TB sigue basándose en tres grandes pilares, las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos y las pruebas microbiológicas.

Las manifestaciones clínicas de la TB siguen siendo las mismas que se conocen desde hace siglos, o sea, con un habitual

comienzo insidioso, de lenta instauración y con síntomas muy inespecíficos. Todo ello reflejo de la lenta división de su organismo productora, *M.* Aunque a veces es posible que pueda haber un comienzo agudo, esto es bastante infrecuente. Y, como en alrededor del 80% de los casos afecta al pulmón, los síntomas más frecuentes suelen ser la tos y/o la expectoración prolongada, aunque otros síntomas pulmonares como la expectoración hemoptoica, disnea, dolor torácico, etc, también pueden estar presentes. Pero, por otra parte, como es una enfermedad de instauración sub-aguda o crónica, también acaban apareciendo síntomas generales como la hiporexia, pérdida de peso, fiebre o febrícula vespertina, sudoración nocturna, etc.

Ante un paciente con síntomas sugestivos de padecer TB, sobre todo en aquellos que refieren tos y/o expectoración por

más de 7-10 días, es necesario realizar una *radiografía de tórax*, no sólo para intentar descartar TB, sino también para realizar una aproximación diagnóstica hacia otras posibles patologías. La radiografía de tórax es la técnica más sensible que existe para del diagnóstico de TB pulmonar en pacientes inmuno-competente. De tal manera que, si un paciente que no tiene ningún grado de inmunodeficiencia tiene una radiografía de tórax normal, se puede descartar razonablemente que exista una TB pulmonar, aunque si la sospecha es muy elevada se puede recurrir a la realización de una técnica radiológica más sensible como la tomografía axial computarizada.

El problema que tiene la radiografía de tórax es que es poco específica, o sea, que incluso lesiones sugestivas de TB podrían corresponderse con otra enfermedad pulmonar. En base a todo lo expuesto, una radiografía de tórax normal prácticamente excluye TB, pero si esta no es normal es necesario realizar otras pruebas diagnósticas más específicas, en orden a tratar de confirmar la enfermedad. Habría que recurrir a las técnicas microbiológicas.

Pero esa elevada sensibilidad que tiene la radiografía de tórax no debe ser infravalorada y, por eso, en el camino a la eliminación de la TB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca el papel que va a tener esta técnica, pues es la mejor forma de realizar diagnósticos más precoces y de focalizar las técnicas microbiológicas en los pacientes en que, además de los síntomas sugestivos de la TB, existan hallazgos radiológicos que confirmen la sospecha clínica.

Pero en lo que sí ha habido avances importantes en los últimos años ha sido en las técnicas microbiológicas, sobre todo como pruebas diagnósticas iniciales que se deben realizar en los pacientes con sospecha clínica y/o radiológica de TB. Y es que ya no se puede justificar que siga siendo la baciloscopia esta técnica diagnóstica inicial, sobre todo por su baja-moderada sensibilidad que hace que sólo detecte los casos más avanzados de la enfermedad. Para que una baciloscopia sea positiva se necesitan alrededor de 10.000 bacilos por mililitro de muestra. Esto hace que la sensibilidad máxima de esta la baciloscopia de esputo, en los casos de TB pulmonar, escasamente llega al 65-70%, detectando, además, los casos que ya llevan bastante tiempo contagiando y tienen más riesgo de morir.

Desde hace ya 10 años se empezó a trabajar con técnicas moleculares que tienen capacidad de amplificar enormemente el número de bacilos de una muestra clínica, y en un corto período de tiempo. De todas ellas es necesario destacar las que utilizan reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, a la cabeza la plataforma GeneXpert, tanto con sus cartuchos convencionales, como los Ultra, recientemente introducidos en

Tabla 1. Número de Bacilos /ml de muestra necesarios para que las pruebas microbiológicas puedan ser positivas

1. Baciloscopia	10.000
2. GeneXpert	131
3. Truenat MTB	100
4. TrueNat MTB Plus	30
5. GeneXpert Ultra	16
6. BD Max	10
7. Cultivo	10

el mercado. El GeneXpert con el cartucho convencional puede dar positivo con tan sólo 130 bacilos por mililitro de muestra, llegando su sensibilidad global al 85%, porcentaje que puede incrementarse incluso hasta el 90 con los cartuchos Ultra, con capacidad de dar positivos sólo con 16 bacilos por mililitro de muestra. Además, ambas pruebas tienen la capacidad de detectar si existe resistencia a rifampicina (R), el fármaco más importante que existe en la actualidad. (OMS Xpert).

Ya la OMS recomienda que el GeneXpert debe ser utilizado como prueba diagnóstica inicial en los pacientes con sospecha de padecer TB, en detrimento de la baciloscopia. Y no sólo por el incremento claro en la detección de casos, sino porque se ha demostrado que mejora el pronóstico de los enfermos, teniendo más probabilidad de curarse, y menos de morir, o fracasar al tratamiento. (OMS Xpert).

Además, la OMS también reconoce que otras PCR en tiempo real, como el TrueNat, o el BD Max, pueden ser utilizados como técnicas de diagnóstico inicial de la TB, también en detrimento de la baciloscopia. TrueNat también puede detectar resistencia a rifampicina y BD Max a R e isoniacida (H), que es su gran ventaja.

Por tanto, en la actualidad, la técnica microbiológica ideal para emplear en los pacientes con sospecha de TB debería ser el GeneXpert con cartuchos Ultra.

En la Tabla 1 se puede ver el número mínimo de bacilos que son necesarios para que las diferentes pruebas microbiológicas den positivas. Este número está íntimamente ligado a la sensibilidad de estas técnicas.

Para la detección de resistencias de *M. tuberculosis* a los diferentes fármacos, además de las técnicas mencionadas previamente que pueden detectar resistencia a R e H, es destacar las pruebas de PCR convencionales denominadas GenoType que, en sus diferentes plataformas puede detectar resistencia a H, R, fluoroquinolonas (FQs) y a los fármacos inyectables de segunda línea (FISL, aminoglucósidos y polipéptidos). Tienen el problema de que, al tratarse de una PCR en tiempo real, apenas

Tabla 2. Lista de fármacos anti-tuberculosos, expuestos en orden de eficacia¹.

– Rifampicina (R)
– Fluoroquinolonas (FQs): Moxifloxacino (Mfx) o Levofloxacino (Lfx)
– Isoniacida (H)
– Linezolid (Lzd)
– Bedaquilina (Bdq)
– Clofazimina (Cfz)
– Nitroimidazopiranos: Delamanid (Dlm) / Pretomanid (Ptm)
– Carbapenems: Imipenem, Meropenem, Ertapenem
– Pirazinamida (Z)
– Cicloserina (Cs) / Terizidona
– Aminoglucósidos / Polipéptidos: Estreptomcina (Sm), Amikacina (Am), Kanamicina (Km), Capreomicina (Cm)
– Etambutol (E)
– Etionamida (Eto) / Protionamida (Pto)
– Ácido para-amino-salicílico (PAS)

si amplifica el número de bacilos de la muestra clínica, por lo que, idealmente, se deben realizar sobre muestras con baciloscopia o cultivo positivo. Es por ello que parece que va a ser muy prometedor el recientemente introducido cartucho XDR del GeneXpert, que tiene capacidad de detectar resistencia a H, FQs, FISL y etionamida/protionamida.

Por tanto, en aquellos pacientes en que se detecte resistencia a R por cualquiera de los métodos empleados (preferible GeneXpert por los métodos empleados), lo ideal sería realizar un GeneXpert con cartuchos Xpert (más sensible), o un GenoType con capacidad de detectar resistencia a las FQs y a los FISL. De esta forma, en pocos días se puede saber el patrón de resistencias de la TB del paciente y dar el tratamiento más adecuado que necesita.

Actualización en el Tratamiento de la TB^{1,4-6}

Aunque la R sigue siendo considerado el mejor fármaco con acción frente a la TB (buena actividad bactericida, esterilizante, prevención de resistencias y mínima toxicidad), otros fármacos investigados recientemente se le acercan mucho en sus propiedades y puede que la superen en un futuro cercano. Estos serían las nuevas FQs (levofloxacino -Lfx- y moxifloxacino -Mfx-), bedaquilina (Bdq), linezolid (Lzd), delamanid (Dlm), o pretomanid. En la Tabla 2 se puede apreciar la clasificación que se podría efectuar, en la actualidad, de los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis*, basado en los datos que se dispone sobre su eficacia (*Mio Med Clin*).

Como es bien sabido, las bases del tratamiento de la TB deben ser dos: 1) asociar fármacos, para prevenir la posible selec-

Tabla 3. Guías OMS 2019 tratamiento MDR/TT-TB. Clasificación de fármacos.

Grupo	Fármaco	Abreviatura
Grupo A Incluir los 3 fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Levofloxacino o Moxifloxacino	Lfx Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Clofazimina	Cfd
	Cicloserina o Terizidona	Cs Trd
Grupo C Añadir para completar los regímenes y cuando los fármacos de Grupo A o B no pueden ser utilizados	Etambutol	E
	Delamanid	Dim
	Pirazinamida	Z
	Imipenem/cilastatina o Meropenem	lpm/Cln Mpn
	Amikacina o (Estreptomcina)	Am (S)
	Etionamida o Protionamida	Eto Pto
	Ácido para-amino-salicílico	PAS

ción de resistencias; y 2) tratamiento prolongado para asegurar que el enfermo no sólo se curar, sino que se reduce al mínimo la posibilidad de recaída.

Con respecto a la asociación de fármacos es conocido que con combinar 2-3 fármacos es suficiente para evitar la selección de resistencias (Mio ERJ 2019), aunque para asegurar el tratamiento en el caso de que hubiese resistencia a alguno de ellos, se prefiere asociar cuatro en las fases iniciales del tratamiento, cuando las cargas bacilares son muy elevadas. Pero si se sabe que existe sensibilidad a los fármacos que se van a utilizar, bastará con sólo tres fármacos.

Y, con respecto al tratamiento prolongado, la duración del mismo va a depender el número de fármacos con capacidad esterilizante que se puedan emplear. Si se pueden utilizar 2-3 fármacos con esta capacidad bastarán con 6 meses totales de tratamiento, siendo sólo necesario elevar este tiempo por encima de los 9 meses si los medicamentos a utilizar tienen pobre actividad esterilizante.

Por tanto, si existe resistencia no detectada a R, el esquema ideal seguiría siendo: 2 HRZE / 4 HR, donde Z sería pirazinamida y E etambutol. Pero si se puede descartar resistencia a H desde el inicio, no será necesario utilizar E en este tratamiento, pues este fármaco sólo va en este esquema para proteger a R en el caso de que pudiese haber una resistencia a H.

Pero si existiese resistencia a R, sería necesario utilizar esquemas basados en las FQs, Bdq y Lzd. Un esquema con 6 meses

con estos 3 fármacos sería suficiente, siempre y cuando se haya descartado resistencia a FQs por alguno de los métodos mencionado con anterioridad. La sensibilidad a Bdq y Lzd se podrían asumir al ser fármacos que, prácticamente, no se han utilizado en el tratamiento de la TB.

Y, para los casos en los que se demuestre resistencia a R y a las FQs el esquema ideal sería el de 6 meses con Bdq + Lzd + Pretomanid (NIX). De esta forma, sólo en aquellos casos en los que haya resistencia sospechada a R, FQs y a alguno de los fármacos mencionados sería necesario recurrir a esquema individualizados, siguiendo la clasificación de fármacos que recomienda la OMS para los casos de resistencia a R (Tabla 3).

Bibliografía

1. Caminero Luna JA, Pérez Mendoza G, Rodríguez de Castro F. Tuberculosis Multiresistente. 10 años después. *Med Clin*. 2020 (En prensa)
2. World Health Organization. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: Rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330395>
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
5. Caminero JA, García-Basteiro AL, Rendon A, Piubello A, Pontali E, Migliori GB. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: Learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines. *Eur Respir J*. 2019; 54: 1901272, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01272-2019>.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Actualización: estudio de contactos y tratamientos acortados

Kenneth G. Castro

Rollins School of Public Health & School of Medicine. Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

Correspondencia:

Kenneth Castro

E-mail: kgcastro1@gmail.com

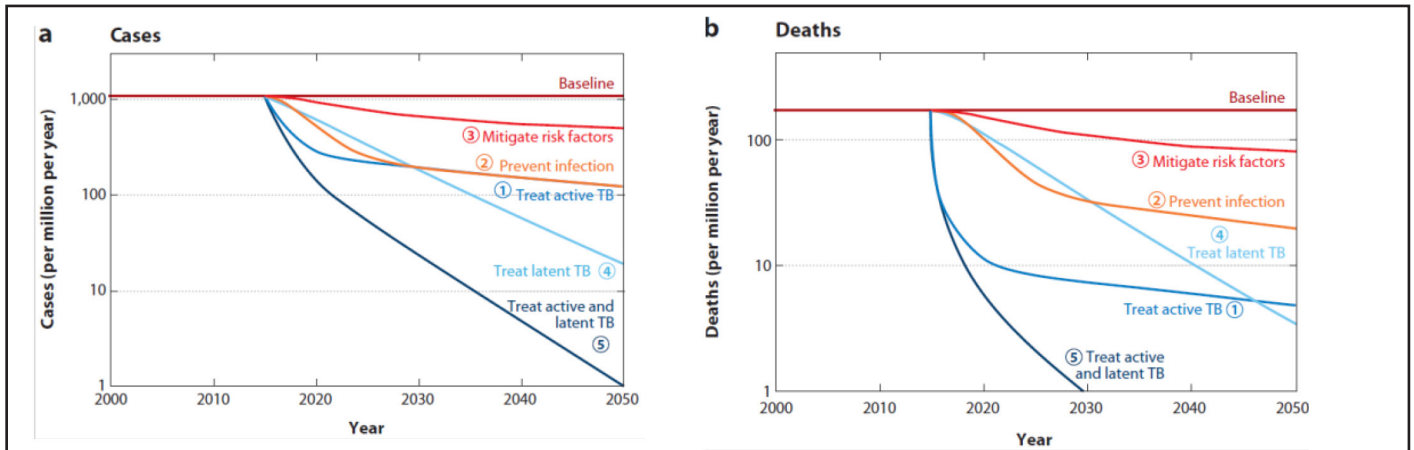
Una de las intervenciones prioritarias para el control y prevención de la tuberculosis (TB) consiste en la identificación e investigación de contactos de personas con la enfermedad de TB (o TB activa). Esta estrategia se utiliza para identificar, buscar y evaluar contactos y proporcionarles el tratamiento apropiado para la infección latente por TB (ILTb) o para la enfermedad de TB. Varias entidades, como la Unidad de Investigación en Tuberculosis en Barcelona¹, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)², y la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{3,4}, han proporcionado guías que han sido actualizadas para la implementación de estas medidas. Además, en septiembre 2018 la Reunión de Alto Nivel durante Asamblea General de las Naciones Unidas identificó prioridades para la eliminación mundial de TB. La declaración política acordada por los jefes de estado y presidentes de naciones incluye la identificación de 30 millones de personas con ILTB para recibir tratamiento preventivo durante los años 2020-2022⁵. En este contexto se hace

indispensable priorizar la identificación y búsqueda de contactos para lograr los objetivos trazados mundialmente. Además, la pandemia de coronavirus (COVID-19) ha servido para enfatizar la importancia del estudio de contactos (o rastreo de contactos) como intervención de salud pública.

Modelos matemáticos demuestran la naturaleza crucial del estudio de contactos y tratamiento de ILTB para acelerar el curso hacia la eliminación mundial de la TB⁶. Proyecciones en la disminución de casos y muertes debido a TB son modeladas en las figuras siguientes, en base a las diversas intervenciones. La eliminación (1 caso/millón) se logra antes del 2050 solamente al combinar el tratamiento de personas con ILTB y TB activa (Figura 1a). La disminución en muertes es aún más pronunciada con estas intervenciones (Figura 1b).

Desde una perspectiva práctica, existen guías para la implementación eficiente del estudio de contactos. Se utiliza el concepto de círculos concéntricos para iniciar la investigación

Figura 1.

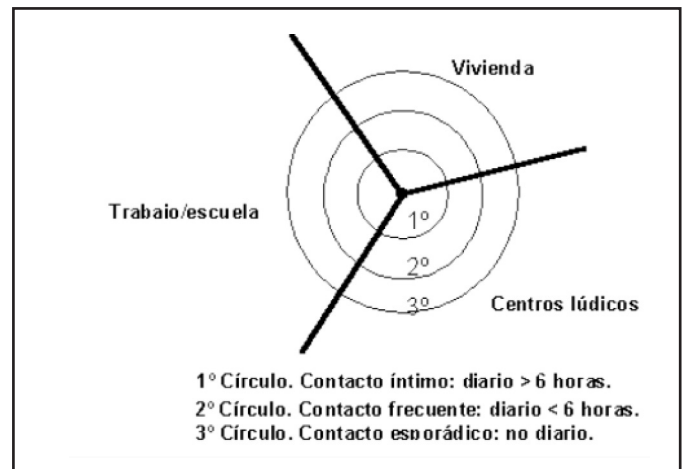


Fuente: Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health* 2013;34:271-86.

en los contactos de mayor riesgo (primer círculo) y se amplía el estudio de contactos a otros círculos (segundo y tercer círculo) de manera iterativa, hasta que la prevalencia de la ILTB encontrada se aproxime a la prevista en la población general. Cada círculo concéntrico se divide en vivienda, trabajo/escuela, y centros lúdicos/de diversión (Figura 2).

Diversos estudios han demostrado el alto riesgo de TB activa entre contactos a partir de un caso índice con TB pulmonar. El riesgo más alto ha sido documentado entre contactos menores de 5 años en edad y contactos con infección por VIH. Además, contactos mayores de 15 años en edad demuestran tener una alta razón de riesgo de desarrollar TB activa, especialmente cuando el estado inicial de ILTB es positivo, como señala la Tabla 1.

Figura 2.



Fuente de figura: UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos.

Tabla 1. Estimaciones combinadas del riesgo de tuberculosis activa en los contactos del hogar estratificados por edad y estado inicial de la ILTB en comparación con la población general.

Edad (años)	Estado inicial positivo para la ILTB				Independientemente del estado inicial de la ILTB			
	Seguimiento < 12 meses		Seguimiento < 24 meses		Seguimiento < 12 meses		Seguimiento < 24 meses	
	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo	Número de estudios	Razón de riesgo
Población general	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)	-	1,0 (referencia)
0-4	2	24,3 (0,73-811,0)	3	22,9 (7,7-68,6)	3	25,9 (16,9-39,7)	5	14,8 (9,8-22,3)
5-14	2	27,1 (17,5-54,1)	3	8,2 (2,3-29,4)	3	24,1 (16,9-34,4)	5	6,3 (2,9-13,7)
≥ 15	1	30,7 (17,5-54,1)	2	13,4 (9,5-18,8)	1	24,7 (14,2-43,0)	3	11,7 (7,6-18,0)

Fuente: OPS/OMS. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. 2018. ISBN: 978-92-75-32057-0

La OMS ha recomendado el uso de algoritmos para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo para ILTB. Las pruebas recomendadas para la detección de ILTB en contactos incluyen las pruebas cutáneas de tuberculina (PPD) o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). Se recomiendan ambas pruebas como opciones equivalentes en países de ingresos altos y medianos altos. Otras pruebas cutáneas están bajo investigación, como el C-Tb. Esta prueba cutánea está basada en antígenos específicos (ESAT-6 / CFP-10) para evitar reacciones cruzadas en personas vacunadas con bacilo de Calmette-Guèrin (BCG).

En el 2020, la OMS ha reconocido otros grupos de riesgo para progresión de ILTB a TB activa, e incluyen personas:

- Recibiendo terapia con medicamentos inhibidores de TNF- α .
- Recibiendo diálisis, o con trasplante de órganos o hematológico.
- Con silicosis pulmonar.
- Con diabetes, alcoholismo, y tabaquismo.
- Privadas de libertad, profesional sanitario, o provenientes de países de alta endemia de TB.

Las opciones para el tratamiento de personas con ILTB incluyen:

- Se recomienda la monoterapia con isoniacida durante seis meses para el tratamiento de la ILTB tanto en los adultos como en los niños en los países con incidencia alta o baja de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 15 años se debe ofrecer rifampicina en combinación con isoniacida diaria durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para adultos y niños se puede ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada. Recomendación nueva)*
- En los países con incidencia baja de tuberculosis y como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB: isoniacida durante nueve meses, rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses, isoniacida y rifampicina durante tres o cuatro meses, o rifampicina sola durante tres o cuatro meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada a alta. Recomendación existente).*

Comentario: Los tratamientos con rifampicina y rifapentina se deben prescribir con cuidado a las personas con VIH que reciben TAR debido a las posibles interacciones medicamentosas.

- En entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la PPD que tengan poca probabilidad de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses como mínimo aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar tratamiento preventivo con isoniacida independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente).*

Comentario: Las personas con infección por el VIH en entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, independientemente del resultado de la PPD, se benefician más del tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses o más que durante seis meses. El tratamiento preventivo con isoniacida a más largo plazo brinda una mayor protección a las personas con resultado positivo en la PPD y un beneficio adicional considerable a las que reciben TAR. Se debe usar la PPD siempre que sea factible, pero no es un requisito para el tratamiento preventivo con isoniacida. Las personas con resultado negativo en la PPD no deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses. Las autoridades nacionales deben definir cuáles son los entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, considerando las características epidemiológicas y la transmisión local de la tuberculosis y la infección por el VIH.

Los esquemas de tratamiento acertados para personas con ILTB se asocian a mejor cumplimiento (estadísticamente superior), lo cual favorece el uso de estos⁷.

- Rifampicina e isoniacida diaria x 3 meses.
- Monoterapia con rifampicina diaria x 4 meses.
- Rifapentina e isoniacida una vez en semana x 3 meses.
- Rifapentina e isoniacida diaria X 1 mes (estudiada en VIH-infectados).

En conclusión, la investigación y estudio de contactos de personas con TB activa son actividades indispensables para identificar personas quienes pueden beneficiarse de tratamiento para ILTB. En base a proyecciones matemáticas, ésta es una intervención prioritaria, y adquiere mayor auge mundialmente a partir de los compromisos y metas logradas durante la reunión de Alto Nivel sobre la TB en las Naciones Unidas en 2018. Existen opciones recomendadas por OMS para el diagnóstico de ILTB (PPD e IGRA) al igual que esquemas eficaces de tratamientos acertados para mejorar el cumplimiento y los resultados clínicos. Otras modalidades diagnósticas y de tratamiento siguen bajo investigación.

Bibliografía

1. UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. CONFERENCIA DE CONSENSO. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB)* Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156 (https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/T/tuberculosis/documents_prof/arxius/estudiocontactos.pdf)
2. CDC. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 2005; 54 (No. RR-15, 1-37) (<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf>)
3. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO/HTM/TB/2012.9. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf;jsessionid=3B2920610640446E9D0D0A2B69E52876?sequence=1)
4. OPS/OMS. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. ISBN: 978-92-75-32057-0 (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
5. United Nations. Resolution adopted by the General Assembly on 10 October 2018. 73/3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. A/RES/73/3. (<http://www.stoptb.org/assets/documents/global/advocacy/UN%20Declaration%20on%20TB.pdf>)
6. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. Annu Rev Public Health 2013;34:271-86 (<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-031912-114431>)
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. ISBN 978-92-4-000150-3 (electronic version) (<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>)