

# Directrices

# unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 1: Prevención

**Tratamiento preventivo de  
la tuberculosis**

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original en inglés  
*WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment*

© World Health Organization, 2020

ISBN 978-92-4-000150-3 (electronic version)

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-32315-1 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32314-4 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

**Adaptaciones:** si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

**Traducciones:** si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

**Forma de cita propuesta:** Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275323144>.

**Datos de catalogación:** pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

**Ventas, derechos y licencias:** para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/permissions](http://www.paho.org/permissions).

**Materiales de terceros:** si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

**Notas de descargo generales:** las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/HT/2022

Diseño de Inís Communication

# Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 1: Prevención

**Tratamiento preventivo de  
la tuberculosis**

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



# Índice

Agradecimientos.....	iv
Abreviaturas y acrónimos.....	vi
Definiciones.....	vii
Resumen.....	ix
Introducción.....	1
1. Recomendaciones.....	4
2. Seguimiento y evaluación.....	31
3. Lagunas en la investigación.....	33
4. Referencias.....	36
Cuadro suplementario.....	43

## Anexos en línea

Anexo 1. Métodos y grupos de expertos

Anexo 2. Cuadros sinópticos de la evidencia según el sistema GRADE

Anexo 3. Cuadros de la evidencia a la decisión según el sistema GRADE

# Agradecimientos

La coordinación y redacción de las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis* estuvo a cargo de Dennis Falzon, Avinash Kanchar y Matteo Zignol, bajo la dirección general de Tereza Kasaeva, directora del Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS. El Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS agradece la contribución de todos los expertos que han participado en la elaboración de estas directrices.<sup>1</sup>

## Grupo de elaboración de las directrices

El grupo de elaboración de las directrices (GDG) estuvo formado por: Mohammed Al Lawati (médico consultor, Omán); Helen Ayles (Infectious Diseases and International Health, LSHTM, Lusaka, Zambia); Rolando Cedillos (Servicio de Enfermedades Infecciosas y Programa Nacional de ITS/VIH/Sida, El Salvador); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (National Institute for Research in Tuberculosis, India); Diana Gibb (Medical Research Council, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte); Yohhei Hamada (Research Institute of Tuberculosis [RIT], Japan Anti-Tuberculosis Association [JATA], Japón); Anthony D Harries (Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, París, Francia; Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido); Alexander Kay (Baylor College of Medicine, Programa Mundial contra la Tuberculosis, Eswatini); Nasehi Mahshid (Departamento de Control de la Tuberculosis y la Lepra, Centro para el Control de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud y Educación Médica, Irán); Alberto Matteelli (Universidad de Brescia, Centro Colaborador de la OMS para la Tuberculosis/Infección por el VIH y la Eliminación de la Tuberculosis, Italia); Lindiwe Mvusi (Departamento Nacional de Salud, Sudáfrica); Kuldeep Singh Sachdeva (Programa Nacional de Eliminación de la Tuberculosis, India); Nandi Siegfried (Medical Research Council/Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Ezio Távora dos Santos Filho (Grupo de Trabajo de la Sociedad Civil, Brasil); Marieke van der Werf (Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, Suecia); Wim Vandeveld (Global TB Community Advisory Board, Sudáfrica); e Irina Vasilyeva (Ministerio de Salud, Federación de Rusia). Los copresidentes del GDG fueron Lindiwe Mvusi y Nandi Siegfried. El doctor Siegfried también era el experto en el método GRADE.

## Revisores externos

El grupo de revisión externa estuvo integrado por Connie Erkens (KNCV TB Foundation, Países Bajos); Steve Graham (Center for International Child Health, Universidad de Melbourne, Australia); Giovanni B. Migliori (Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Italia); Rohit Sarin (National Institute of TB and Respiratory Diseases, India); James Seddon (Imperial College, Reino Unido); Alena Skrahina (Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and TB, Belarús); y Carrie Tudor (International Council of Nurses, Sudáfrica). Las personas que respondieron al llamamiento para la revisión pública el 1 de julio del 2019 también aportaron correcciones al borrador de las directrices.

## Revisores de la evidencia

Las siguientes personas contribuyeron a las revisiones y al resumen de la evidencia para las directrices:

Mayara Bastos, Jonathon Campbell y Richard (Dick) Menzies (Universidad McGill, Canadá) elaboraron el primer borrador de las estimaciones y las notas al pie del cuadro sinóptico de la evidencia según

<sup>1</sup> En el **anexo 1** (en línea) se presenta en forma resumida más información sobre las áreas de especialización, la distribución por sexo y zona geográfica, las declaraciones de intereses y la gestión de posibles conflictos de los miembros del GDG y del grupo de revisión externa.

el sistema GRADE de los ensayos en que se administró la rifampicina a diario durante cuatro meses (PICO 6).

Richard Chaisson y Ritesh Ramchandani (Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos) y Susan Swindells (Centro Médico de la Universidad de Nebraska, Estados Unidos) prepararon el primer borrador de las estimaciones y las notas al pie del cuadro sinóptico de la evidencia según el sistema GRADE del ensayo BRIEF-TB/A5279 de la administración de rifapentina e isoniacida a diario durante un mes (PICO 7).

Yohhei Hamada (RIT/JATA, Japón) investigó y redactó el informe sobre la revisión sistemática y el metanálisis de la seguridad del tratamiento preventivo con isoniacida en el embarazo (PICO 9), con el apoyo de Carmen Figueroa (Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS) y Mario Sánchez (Departamento de la OMS para el Manejo de la Prevención de las Enfermedades no Transmisibles, la Discapacidad, la Violencia y las Lesiones). Lynne M. Mofenson (consultora del Departamento de VIH de la OMS) contribuyó con una revisión cualitativa de la seguridad de la isoniacida en el embarazo. Amita Gupta y Nicole Salazar-Austin (Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos) proporcionaron información inédita de sus estudios para completar la revisión de la evidencia.

### **Grupo consultivo de la OMS para las directrices**

El grupo consultivo de la OMS para las directrices estaba integrado por Annabel Baddeley, Annemieke Brands, Dennis Falzon, Carmen Figueroa, Medea Gegia, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, Avinash Kanchar y Matteo Zignol, del Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS; Françoise Renaud y Satvinder Singh, del Departamento de VIH/Sida de la OMS; Andreas Reis, del Departamento de Información, Evidencia e Investigación; y Lorenzo Moja, del Departamento de Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios. Wilson Were, del Departamento de Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente de la OMS, también revisó las directrices.

### **Otros**

Las siguientes personas participaron como observadores en las reuniones del GDG: Sevim Ahmedov (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional [USAID], Estados Unidos); Draurio Barreira Cravo Neto (UNITAID, Suiza); Anand Date (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Lucia Gonzalez Fernandez (Sociedad Internacional del Sida, Suiza); Harry Hausler (TBHIV Care, Sudáfrica); Cecily Miller (Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos); Surbhi Modi (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Suvanand Sahu (Alianza Alto a la TB, Suiza); Anna Scardigli (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza).

La OMS agradece la contribución del Comité de Examen de Directrices y su secretaría de la OMS en la revisión y la aprobación de las directrices antes de su publicación.

El financiamiento de la actualización de las directrices en el 2019-2020 procedió de subvenciones de la OMS proporcionadas por la USAID y la Federación de Rusia.

# Abreviaturas y acrónimos

<b>1HP</b>	1 mes de administración diaria de isoniacida más rifapentina
<b>3HP</b>	3 meses de administración semanal de isoniacida más rifapentina
<b>3HR</b>	3 meses de administración diaria de isoniacida más rifampicina
<b>4R</b>	4 meses de administración diaria de rifampicina en monoterapia
<b>6H</b>	6 meses de administración diaria de isoniacida en monoterapia
<b>9H</b>	9 meses de administración diaria de isoniacida en monoterapia
<b>BCG</b>	bacilo de Calmette-Guérin (vacuna)
<b>GDG</b>	grupo de elaboración de las directrices (por su sigla en inglés)
<b>GRADE</b>	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>IGRA</b>	prueba de liberación de interferón gamma (por sus siglas en inglés)
<b>ILTB</b>	infección latente por tuberculosis
<b>OR</b>	razón de probabilidades ( <i>odds ratio</i> )
<b>PICO</b>	(preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado (por su sigla en inglés)
<b>PT</b>	prueba de la tuberculina
<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>TAR</b>	tratamiento antirretroviral
<b>TB</b>	tuberculosis
<b>TB-Hr</b>	TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida
<b>TB-MDR</b>	tuberculosis multirresistente
<b>TB-RR</b>	tuberculosis resistente a la rifampicina
<b>FNT</b>	factor de necrosis tumoral
<b>TPI</b>	tratamiento preventivo (o monoterapia) con isoniacida
<b>TPT</b>	tratamiento preventivo de la tuberculosis
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana

# Definiciones

*Nota:* Las definiciones que figuran a continuación se aplican a los términos tal como se emplean en estas directrices, aunque en otros contextos pueden tener significados diferentes.

**Adolescente:** Persona de 10 a 19 años.

**Adulto:** Persona mayor de 19 años.

**Caso inicial (paciente inicial) de TB:** Persona de cualquier edad detectada inicialmente como un caso nuevo o recidivante de TB en un hogar específico o en otro entorno comparable donde otras personas puedan haber estado expuestas. El caso inicial es la persona en quien se centra la investigación de los contactos, pero no es necesariamente el caso original.

**Contacto:** Toda persona que haya estado expuesta a un caso de TB.

**Contacto del hogar:** Persona que ha compartido el mismo espacio vital cerrado que el caso inicial durante una o varias noches o durante períodos diurnos frecuentes o prolongados en los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento actual.

**Entorno con transmisión alta de la TB:** Entorno con una frecuencia alta de personas con TB activa no detectada o no diagnosticada, o donde están presentes pacientes con TB contagiosos y hay gran riesgo de transmisión de la TB. Los pacientes con TB son más contagiosos cuando no reciben tratamiento o si su tratamiento no es adecuado. Los procedimientos en los que se generan aerosoles y la presencia de personas muy vulnerables aumentan la propagación.

**Manejo programático del tratamiento preventivo de la tuberculosis:** Todas las actividades coordinadas de los cuidadores de salud, tanto públicos como privados, y de la comunidad que tienen por objeto extender el tratamiento preventivo de la TB a quienes lo necesitan.

**Infección latente por tuberculosis (ILTb):** Estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* que no se acompaña de las manifestaciones clínicas de una TB activa. A veces se la denomina también infección tuberculosa. No hay una prueba de referencia para detectar directamente la infección por *M. tuberculosis* en el ser humano. La mayoría de las personas infectadas no tienen signos ni síntomas de TB, pero corren el riesgo de padecer una TB activa.

**Investigación de contactos:** Proceso sistemático para detectar, entre los contactos de un caso inicial, a las personas con TB que no han sido diagnosticadas anteriormente. La investigación de contactos consiste en la detección y priorización, y la evaluación clínica. También puede abarcar la realización de pruebas de detección de la ILTB con el fin de identificar a los candidatos para el tratamiento preventivo de la TB.

**Lactante:** Menor de 1 año (12 meses).

**Niño:** Menor de 10 años (de ambos sexos).

**Personas que consumen drogas:** Personas que consumen sustancias psicoactivas de manera nociva o peligrosa, lo que podría repercutir negativamente en su salud, vida social, recursos y situación jurídica.

**Peso inferior al normal:** En adultos se refiere generalmente a un índice de masa corporal de <18,5 y en niños de <10 años, un peso para la edad de <-2 Z.

**TB confirmada bacteriológicamente:** TB diagnosticada en una muestra biológica mediante baciloscopia, cultivo o una prueba molecular aprobada por la OMS, como las pruebas Xpert® MTB/RIF.

**Tratamiento preventivo de la TB (TPT):** Tratamiento que se ofrece a las personas a quienes se considera en riesgo de tener la TB, con el fin de reducir ese riesgo. También denominado tratamiento de la infección por TB, tratamiento de la ILTB o tratamiento preventivo de la tuberculosis.

**Tuberculosis (TB):** Enfermedad debida a *M. tuberculosis*. En este documento se denomina comúnmente "TB activa" para distinguirla de la infección por TB.

# Resumen

La infección latente por tuberculosis (ILT) se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* que no se acompaña de las manifestaciones clínicas de la TB activa. Se estima que aproximadamente una cuarta parte de la población mundial tiene la infección por el bacilo tuberculoso. El tratamiento preventivo de la TB (TPT) es una de las intervenciones clave recomendadas por la OMS para alcanzar las metas de la Estrategia Fin de la TB, tal como se sostuvo en la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la TB en septiembre del 2018. El TPT se inscribe en un marco más amplio de medidas preventivas contempladas por los pilares 1 y 2 de la Estrategia Fin de la TB, que abarcan el tamizaje de la TB activa, el control de infecciones, la prevención y la atención de la infección por el VIH y otras enfermedades concomitantes y riesgos para la salud, el acceso universal a la atención de salud, la protección social y el alivio de la pobreza.

En las directrices de la OMS sobre la ILTB se considera la probabilidad de progresión hacia la TB activa en algunos grupos de riesgo específicos, las características epidemiológicas y la carga de TB, así como la probabilidad de un amplio impacto en la salud pública. Las recomendaciones están destinadas principalmente al personal de los ministerios de salud y a otros responsables de formular políticas que trabajan en el campo de la TB, la infección por el VIH, las enfermedades infecciosas y la salud materno-infantil. Las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis* del 2020 se basan en la edición anterior del documento. Sus principales objetivos eran reflejar la nueva evidencia sobre los esquemas preventivos acortados que incluyen la rifamicina, procedente de estudios que se hicieron públicos después de que se publicara la edición del 2018 de las directrices, así como aumentar la claridad y la aplicabilidad mundial de sus recomendaciones. Estas directrices sustituyen a los anteriores documentos de política de la OMS sobre el manejo de la ILTB en las personas con la infección por el VIH, los contactos del hogar de personas con TB y otros grupos de riesgo.

Las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis* se elaboraron conforme a los requisitos del Comité de Examen de Directrices. El grupo de elaboración de las directrices (GDG, por su sigla en inglés) examinó la calidad de la evidencia más reciente disponible sobre la efectividad y los posibles perjuicios, así como la certeza de la evidencia, los valores y las preferencias, además de cuestiones de equidad, utilización de recursos, aceptabilidad y viabilidad de la aplicación al actualizar o formular nuevas recomendaciones y determinar su fuerza. El GDG consideró las implicaciones de la mejor evidencia disponible para cada subgrupo de población en riesgo, su probabilidad de progresar de la infección a la TB activa, y la incidencia de la TB activa en comparación con la de la población general. El GDG utilizó el principio rector de que el beneficio individual supera al riesgo como fundamento de las recomendaciones sobre las pruebas de detección de la ILTB y sobre el TPT. Las pruebas de detección de la ILTB son recomendables siempre que sea posible identificar a las personas que corren el mayor riesgo de desarrollar una TB activa. Los recursos adicionales que se necesiten para aplicar la orientación no deben considerarse un obstáculo, sino que deben estimular la acción programática para movilizar los niveles de financiamiento adecuados.

Las 18 recomendaciones de las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis* abarcan las etapas cruciales del manejo programático del TPT y siguen la secuencia asistencial de la atención preventiva: determinar los grupos de población en riesgo (personas con la infección por el VIH como parte del conjunto de medidas de atención de la infección

por el VIH, contactos del hogar y otros), descartar la TB activa, realizar pruebas de detección de la ILTB, proporcionar tratamiento y vigilar los eventos adversos, la adhesión al tratamiento y su finalización (**cuadro 1**). La mayoría de las recomendaciones que datan de la actualización del 2018 se mantienen en gran medida sin variaciones. Los cambios introducidos en el 2020 se refieren principalmente a la inclusión de un esquema de administración diaria de rifapentina e isoniacida durante un mes y un esquema de administración diaria de rifampicina durante cuatro meses como opciones alternativas de TPT en todos los entornos, sujetos a condiciones específicas. El asesoramiento sobre el tratamiento preventivo con isoniacida en el embarazo y sobre el uso concomitante de rifapentina y dolutegravir refleja ahora los resultados de los estudios más recientes disponibles. Ciertas recomendaciones – que antes estaban restringidas por los umbrales nacionales de incidencia de la TB debido a la preocupación por la intensidad de la transmisión de la TB, la capacidad programática para descartar la TB activa y las implicaciones en materia de recursos para aplicar una nueva intervención a escala – son ahora aplicables a cualquier país sujeto a condiciones específicas del entorno. Se hace hincapié en las limitaciones operativas que deben superar urgentemente los países para alcanzar las metas mundiales. La publicación de las nuevas directrices estará seguida próximamente por la publicación de una guía operativa que contiene detalles prácticos sobre la ejecución programática de la orientación actualizada. Estas dos publicaciones se están difundiendo como componentes modulares de un nuevo conjunto unificado de directrices y guías operativas que agruparán otros documentos normativos de la OMS sobre la TB.

### **Cuadro 1. Recomendaciones de las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis*<sup>2</sup>**

#### **1.1. Identificación de grupos de población para la realización de pruebas de detección de la ILTB y el TPT**

##### ***Personas con infección por el VIH***

1. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir TPT como parte de un conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También se debe tratar a quienes reciben tratamiento antirretroviral (TAR), a las embarazadas y a quienes han recibido anteriormente tratamiento para la TB, independientemente del grado de inmunodepresión e incluso si no se dispone de pruebas de detección de la ILTB.
2. Los lactantes de <12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con una persona con TB y que tengan poca probabilidad de presentar una TB activa según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales deben recibir TPT.
3. En lo que respecta a los niños de ≥12 meses con infección por el VIH y poca probabilidad de tener una TB activa, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, se debe ofrecer el TPT como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de la TB, independientemente de si tienen contacto con personas con TB.
4. Todos los niños con infección por el VIH que hayan finalizado con éxito el tratamiento de la TB pueden recibir TPT.

##### ***Contactos del hogar (independientemente del estado serológico respecto al VIH)***

5. Los niños de <5 años que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa deben recibir TPT incluso si no se dispone de pruebas de detección de la ILTB.

<sup>2</sup> Las recomendaciones de esta actualización se comparan con las de las directrices del 2018 en el cuadro complementario.

---

6. Los niños de  $\geq 5$  años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa pueden recibir TPT.

---

7. En ciertos contactos de alto riesgo del hogar de pacientes con TB multirresistente, se puede considerar el tratamiento preventivo sobre la base de una evaluación individualizada del riesgo y una justificación clínica sólida.

---

### **Otras personas en riesgo**

8. Las personas que están comenzando un tratamiento anti-FNT, las que están en diálisis, las que se están preparando para recibir un trasplante de órgano o hematológico, o las que tienen silicosis deben someterse sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB.

---

9. Se pueden considerar las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB de los privados de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las que consumen drogas.

---

10. No se recomiendan las pruebas de detección ni el tratamiento sistemáticos de la ILTB de las personas con diabetes, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores y las personas con peso inferior al normal, a no ser que pertenezcan también a otros grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones anteriores.

---

### **1.2. Algoritmos para descartar la TB activa**

11. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH deben someterse al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan una TB activa, y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación respecto al TAR.

---

12. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH sometidos al tamizaje de la TB conforme a un algoritmo clínico y que refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener una TB activa, y se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades; se les debe ofrecer tratamiento preventivo si se descarta una TB activa.

---

13. Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a las que no presenten signos radiográficos anormales.

---

14. A los lactantes y niños con infección por el VIH que tengan un aumento de peso insuficiente, fiebre o tos actual, o antecedentes de contacto con una persona con TB, se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades que causan esos síntomas. Si se descarta la TB después de una evaluación clínica apropiada o conforme a las directrices nacionales, se debe ofrecer TPT a estos niños, independientemente de su edad.

---

15. La ausencia de síntomas de TB y de signos anormales en la radiografía de tórax puede usarse para descartar una TB activa en los contactos del hogar seronegativos que tengan  $\geq 5$  años y otros grupos de riesgo antes del tratamiento preventivo.

---

### **1.3. Pruebas de detección de la ILTB**

16. Para detectar una ILTB se puede usar la prueba de la tuberculina (PT) o la prueba de liberación de interferón  $\gamma$  (IGRA).

---

### **1.4. Opciones de TPT**

17. Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB, independientemente del estado serológico respecto al VIH: administración diaria de isoniacida durante 6 o 9 meses, o un esquema de administración semanal de rifapentina más isoniacida durante 3 meses, o un esquema de administración diaria de isoniacida más rifampicina durante 3 meses. También se puede ofrecer como alternativa un esquema de administración diaria de rifapentina más isoniacida durante 1 mes o un esquema de administración diaria de rifampicina sola durante 4 meses.

---

18. En los entornos con transmisión alta de la TB, los adultos y adolescentes con infección por el VIH que tengan resultados desconocidos o positivos en una prueba de detección de la ILTB y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida (TPI) administrada a diario durante al menos 36 meses. Se debe administrar diariamente el TPI durante 36 meses, tanto si la persona recibe TAR como si no, e independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento anterior contra la TB y del embarazo en entornos donde se considera que la transmisión de la TB es alta, según lo definido por las autoridades nacionales.

## Principales cambios en la orientación de la presente actualización

*(Véase también el cuadro suplementario.)*

- Se ha editado el texto de cinco recomendaciones para reflejar su aplicabilidad independientemente de la carga de TB en el país o el entorno, y se han añadido más comentarios para destacar las implicaciones de su uso en entornos que difieren en cuanto a la carga de TB y los recursos.
- Se han reformulado ligeramente las recomendaciones y las consideraciones que acompañan al TPT para los contactos y los grupos de riesgo clínicos y ocupacionales, de manera de eliminar cualquier estrés indebido sobre su aplicación a las personas seronegativas exclusivamente.
- Tres recomendaciones anteriores sobre las pruebas de detección de la ILTB y el TPT sistemáticos en entornos de carga baja y en personas con infección por el VIH y contactos del hogar menores de 5 años antes de comenzar el tratamiento se presentan ahora entre las consideraciones relativas a la aplicación.
- Se ha actualizado una recomendación para incluir tanto el esquema de 1HP como el de 4R como opciones para el TPT en todos los entornos.
- Tres recomendaciones anteriores sobre el uso de los esquemas de 6H y 3HR en menores de 15 años y del esquema de 3HP en entornos con prevalencia alta de TB ya no se presentan por separado, puesto que estas opciones de esquemas están cubiertas ahora por una recomendación que enumera todas las opciones de TPT aceptables en cualquier entorno.
- Las duraciones variables de 3 a 4 meses de administración diaria de rifampicina y 3-4 meses de administración diaria de rifampicina más isoniacida de la recomendación anterior se han simplificado a 4 y 3 meses respectivamente, que es el tiempo durante el que se suelen administrar estos tratamientos.
- Un solo algoritmo sustituye a los cuatro de la orientación del 2018, armonizando los puntos clave de decisión para la realización de pruebas de detección de la ILTB y el TPT en las personas en riesgo.
- Se ha actualizado el contenido de las directrices, citando referencias recientes y la evidencia más reciente disponible, por ejemplo, sobre el uso de la rifapentina junto con dolutegravir, así como el tratamiento preventivo con isoniacida en las embarazadas con infección por el VIH.
- Las brechas en la investigación se han actualizado para reflejar la evidencia más reciente revisada.

# Introducción

## 1. Antecedentes

La infección latente por tuberculosis (ILT) se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin indicios de una TB activa clínicamente manifiesta (1).<sup>3</sup> Como no existe una prueba de referencia para detectar la infección por TB, no se conoce con certeza la carga mundial; sin embargo, se estima que alrededor una cuarta parte de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* (2), (3). La gran mayoría no tienen signos ni síntomas de TB y no son infecciosas, aunque corren el riesgo de desarrollar una TB activa y de volverse infecciosas. En varios estudios se ha demostrado que en las últimas décadas, por término medio, de 5 a 10% de las personas infectadas desarrollarán una TB activa en el curso de la vida, generalmente en el plazo de 5 años desde la infección inicial (4), (5). El riesgo de padecer una TB activa después de una infección depende de varios factores, el más importante de los cuales es el estado inmunitario (1). En la primera Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la TB, celebrada en el 2018, los Estados Miembros se comprometieron a proporcionar TPT al menos a 30 millones de personas en el período 2018-2022: 6 millones de personas con infección por el VIH, 4 millones de menores de 5 años que son contactos del hogar de personas con TB y 20 millones de otros contactos del hogar (6).

La prevención de la TB activa mediante el TPT es un componente crucial de la Estrategia Fin de la TB de la OMS y de los esfuerzos por eliminarla (7), (8), (9). La eficacia del TPT actualmente disponible es de 60 a 90% (1). No obstante, el posible beneficio del tratamiento debe sopesarse cuidadosamente frente al riesgo de que se produzcan eventos adversos relacionados con los fármacos. No es viable realizar las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB en toda la población, dado que las pruebas son imperfectas, existen riesgos de reacciones adversas graves y potencialmente mortales a los medicamentos, con un costo alto y un impacto en la salud pública no demostrado. Es más probable que los beneficios del TPT superen a los perjuicios en las personas con infección que pertenecen a grupos de población en los que el riesgo de progresión hacia la TB activa supera considerablemente al de la población general. El manejo programático del TPT comprende un amplio conjunto de intervenciones: la identificación de las personas que deben someterse a pruebas y la realización de dichas pruebas; la administración de un tratamiento eficaz y seguro de manera que la mayoría de las personas que inician un esquema de tratamiento lo finalicen sin ningún riesgo o con un riesgo mínimo de eventos adversos; y el seguimiento y la evaluación del proceso. El manejo programático del TPT se inscribe en un marco más amplio de las medidas preventivas previstas en los pilares 1 y 2 de la Estrategia Fin de la TB, que abarcan la detección de la TB activa, el control de infecciones, la prevención y la atención de la infección por el VIH y otras afecciones concomitantes y riesgos para la salud, el acceso a la atención de salud universal, la protección social y el alivio de la pobreza.

## 2. Fundamentos

Las directrices de la OMS sobre el manejo programático del TPT se basan en la probabilidad de que la afección evolucione hacia una TB activa en grupos de riesgo específicos, en las características epidemiológicas subyacentes y la carga de TB de fondo, en la viabilidad de la intervención y en la

---

<sup>3</sup> La principal diferencia respecto la TB activa es la ausencia de enfermedad y no siempre se puede considerar que la infección es latente, por lo que a esta afección a veces se la denomina "infección tuberculosa".

probabilidad de que tenga un impacto más amplio en la salud pública. Se espera que sirvan de base para elaborar directrices nacionales para el manejo de la ILTB, adaptadas a las circunstancias locales. Aunque estas directrices revisadas prevén una expansión masiva del tratamiento de la ILTB a nivel poblacional, la cobertura mundial de la intervención sigue siendo muy baja incluso en los grupos destinatarios prioritarios (10). En el documento *Infección latente por tuberculosis: Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático*, publicado por la OMS en el 2018, se reunieron recomendaciones anteriormente dispersas en otras directrices, con el fin de facilitar el acceso a las políticas más recientes que siguen siendo válidas para las personas con infección por el VIH (11), los menores de 5 años que son contactos del hogar de personas con TB pulmonar (12), otros contactos de personas con TB y grupos de riesgo clínico (13), (14), (15), (16). Además, en las directrices del 2018 se actualizaron siete recomendaciones anteriores y se incluyeron siete nuevas. Desde que se publicaron estas directrices, a principios del 2018, se dispone de nueva evidencia que hace necesario examinar de nuevo algunas de las recomendaciones.

### 3. Alcance de la presente actualización

En la presente actualización se han considerado la evidencia relativa a tres preguntas, redactadas en formato PICO:<sup>4</sup>

- En personas de cualquier edad con riesgo de TB activa, ¿un esquema de administración diaria de rifampicina durante 4 meses previene de forma segura la TB en comparación con otros esquemas de TPT recomendados? (PICO 6)
- En personas de cualquier edad con riesgo de TB activa, ¿un esquema de administración diaria de rifapentina más isoniacida durante 1 mes previene de forma segura la TB en comparación con otros esquemas de TPT recomendados? (PICO 7)
- En las embarazadas y en el posparto, ¿el TPT con isoniacida es tan seguro como otros esquemas de tratamiento preventivo? (PICO 9)

Además de estas nuevas preguntas, se revisó la redacción de algunas de las recomendaciones anteriores a la presente actualización, junto con las condiciones que las acompañan, para aumentar la claridad. Algunas recomendaciones de las directrices anteriores se aplicaron de manera diferente a los países y entornos de incidencia alta y baja de TB (utilizando un umbral de 100 casos de TB por 100 000 habitantes a nivel nacional para diferenciarlos), principalmente debido a la preocupación acerca de la intensidad variable de la transmisión de fondo de la TB, así como la capacidad programática para descartar la TB activa de manera fiable y proporcionar adecuadamente esquemas de tratamiento y atención más recientes. En el 2019, el GDG que elaboró las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis* decidió hacer hincapié en estas condiciones bajo consideraciones de aplicación en lugar de restringir las recomendaciones en función de un umbral de incidencia de TB.

Al adoptar sus decisiones sobre la redacción y la fuerza de las recomendaciones, los miembros del GDG tuvieron en cuenta no solo la evidencia de la efectividad y la seguridad de una intervención, sino también otras dimensiones importantes para el paciente y para el programa, como los valores, las preferencias, los recursos necesarios, el costo, la repercusión en la equidad en materia de salud, la aceptabilidad y la viabilidad. Esto se detalla en los cuadros de la evidencia a la decisión según el sistema GRADE (**anexo 3**).

---

<sup>4</sup> Población, intervención, comparador y resultado. Las tres preguntas PICO de la presente actualización se volvieron a numerar para situarlas dentro de la secuencia de cuestiones que abarca la actualización de las directrices del 2018 (16). Consúltese en el **anexo 2** una lista completa de las preguntas PICO y resúmenes de la evidencia que se llevaron a cabo para la actualización del 2018 y para la presente edición del 2019.

## 4. Público destinatario

Las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis* ofrecen un conjunto integral de recomendaciones para el manejo programático del TPT, destinadas a los responsables de implementar la Estrategia Fin de la TB de la OMS y también a los países que se proponen eliminar la TB (9). Las directrices están destinadas a ser usadas principalmente en los programas nacionales contra la TB y la infección por el VIH y los de salud materno-infantil o sus equivalentes en los ministerios de salud, así como por otros responsables de formular políticas que trabajan en el campo de la TB, la infección por el VIH, las enfermedades infecciosas y la salud materno-infantil. También son apropiadas para el personal de los ministerios de justicia, los servicios correccionales y otros organismos gubernamentales que prestan servicios de atención de salud, incluidos los servicios penitenciarios, los servicios sociales y de inmigración. Las directrices también están destinadas a los médicos del sector público o privado que trabajan en la lucha contra la TB, la infección por el VIH, las enfermedades infecciosas, la prevención, la salud infantil y las enfermedades no transmisibles, como la nefropatía crónica y el cáncer. Las personas directamente afectadas por las directrices son los grupos de riesgo para los que se recomienda el TPT.

# 1. Recomendaciones

## 1.1. Identificación de grupos de población para las pruebas de detección de la ILTB y el TPT

Se estima que el riesgo de que una persona con infección por *M. tuberculosis* evolucione hacia una TB activa en algún momento de su vida es de 5 a 10% (4). El riesgo es particularmente alto en los menores de 5 años y en las personas con inmunodepresión (1). Como cualquier tratamiento implica riesgo de perjuicios y costos de oportunidad, el TPT debe dirigirse selectivamente a los grupos de población que corren el mayor riesgo de progresión a la TB activa, ya que son los que más se pueden beneficiar de él. Al identificar a los grupos con riesgo elevado, se deben tener en cuenta las características epidemiológicas y el patrón de transmisión de la TB en el país, con el fin de optimizar el tratamiento para ofrecer una protección duradera. Es fundamental realizar una evaluación clínica individual exhaustiva que considere el balance entre riesgos y beneficios para la persona que recibe el tratamiento. En las tres partes de esta sección se describen las recomendaciones relativas a la ILTB en los grupos considerados de máximo riesgo o vulnerabilidad a los malos resultados.

### Adultos y adolescentes con infección por el VIH

1. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir TPT como parte de un conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También se debe tratar a quienes reciben tratamiento antirretroviral (TAR), a las embarazadas y a quienes han recibido anteriormente tratamiento para la TB, independientemente del grado de inmunodepresión e incluso si no se dispone de pruebas de detección de la ILTB. *(Recomendación firme, certeza alta en las estimaciones del efecto)*

#### Justificación y evidencia

La TB es la causa más frecuente de muertes relacionadas con el sida en todo el mundo, pese a los progresos en el acceso al TAR (17). La TB causó alrededor de 251 000 muertes en personas con infección por el VIH en el 2018, lo que representa cerca de un tercio de todas las muertes por la infección por el VIH (10). Los datos mundiales indican que la probabilidad de desarrollar una TB activa es unas 20 veces mayor en las personas con infección por el VIH que en las que no tienen este virus.

En el 2011, la OMS publicó por primera vez la recomendación de administrar TPT a todas las personas con infección por el VIH (11). En una revisión sistemática de 12 ensayos comparativos y aleatorizados se encontró que el tratamiento preventivo reducía el riesgo general de TB en un 33% (riesgo relativo [RR]: 0,67; intervalo de confianza [IC] de 95%: 0,51; 0,87) en las 8578 personas con infección por el VIH incluidas (18). En quienes presentaron resultados positivos en la PT, la reducción ascendió a 64% (RR: 0,36, IC de 95%: 0,22; 0,61). Aunque no llegó a ser estadísticamente significativa, la reducción fue de 14% en las personas con resultados negativos en la PT (RR: 0,86; IC de 95%: 0,59; 1,26) y en las personas con situación desconocida respecto a la PT (RR: 0,86; IC de 95%: 0,48; 1,52). Sin embargo, la mayoría de los estudios de la revisión se realizaron antes de que el TAR estuviera disponible, y

ahora hay cada vez más indicios de la eficacia del TPT en personas que reciben TAR obtenidos en estudios de observación y en ensayos comparativos y aleatorizados. Se ha indicado que la incidencia de TB es alta en todas las personas con infección por el VIH que no recibían tratamiento preventivo con isoniacida (TPI), incluidas las que tenían una cifra de linfocitos CD4  $>350/\text{mm}^3$  y resultados negativos en la PT (19). En un ensayo comparativo, aleatorizado y con enmascaramiento doble en el que participaron 1329 personas que recibían TAR, se observó que quienes seguían el TAR y tenían resultados negativos en la PT o la IGRA se beneficiaban más del TPI que quienes tenían resultados positivos en la PT o en la IGRA (20). En un ensayo comparativo y aleatorizado de 2056 personas con infección por el VIH, se demostraron los beneficios añadidos del TPT más el TAR en la reducción de la incidencia de TB y la mortalidad general (21), (22). El efecto protector duró más de 5 años.

El GDG examinó la evidencia de las revisiones sistemáticas y analizó cada grupo de riesgo identificado detalladamente en lo que respecta a la prevalencia de ILTB, el riesgo de progresión a la TB activa y la incidencia de TB activa en comparación con la población general. Llegó a la conclusión de que la evidencia muestra un beneficio claro de las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para las personas con infección por el VIH. La redacción de la recomendación se refiere ahora a las pruebas de detección de la ILTB y no a la PT, dado que la IGRA también es una opción (véase la **recomendación 16**). Se debe administrar tratamiento preventivo a los adultos y adolescentes con infección por el VIH, independientemente de su estado inmunitario y de si reciben TAR o no, dada la evidencia del efecto protector adicional del TAR. Una revisión sistemática de estudios realizados antes de que se comenzara a usar el TAR mostró la utilidad de proporcionar tratamiento preventivo a las personas con infección por el VIH inmediatamente después de finalizar con éxito el tratamiento de la TB en los países con una incidencia de TB  $>100$  por 100 000 habitantes (11), (23). Así pues, se recomienda el tratamiento preventivo de las personas que han recibido anteriormente tratamiento contra la TB. Sin embargo, no se encontró ninguna evidencia relativa al tratamiento preventivo de quienes habían finalizado con éxito el tratamiento de la TB multirresistente (TB-MDR) o de la TB extensamente resistente (TB-XDR). No está claro el efecto de los ciclos repetidos de tratamiento preventivo, por lo que en las presentes directrices no se hace ninguna recomendación al respecto; esta cuestión es objeto de estudios en curso (por ejemplo, WHIP3TB [24]). Sin embargo, en los entornos con transmisión alta de la TB, se recomienda condicionalmente el TPI a diario durante 36 o más meses (25) (véase la **recomendación 18**). El riesgo relativo de transmisión de la TB lo determinan las autoridades locales basándose en el riesgo de exposición (por ejemplo, incidencia de TB, aparición de TB no diagnosticada o tratada inadecuadamente, densidad de población, factores ambientales) y en la respuesta inmunitaria del hospedador (véase el apartado **Definiciones** [26]).

Las embarazadas con infección por el VIH corren el riesgo de contraer la TB, lo que puede tener graves consecuencias tanto para la madre como para el feto, con un riesgo elevado de muerte materna e infantil (27). El embarazo no debe impedir que las mujeres con infección por el VIH reciban tratamiento preventivo con medicamentos usados frecuentemente para tratar la TB activa y cuyo uso en el embarazo se suele considerar seguro, como la isoniacida y la rifampicina (clasificadas en la categoría C del embarazo por la FDA de Estados Unidos [28], [29]). En la **sección 1.4** se presenta la posición del GDG en el 2019 sobre el uso del TPI en el embarazo, basada en una revisión actualizada de la evidencia.

## Lactantes y niños con infección por el VIH

2. Los lactantes de <12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con una persona con TB y que tengan poca probabilidad de presentar una TB activa según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales deben recibir TPT. (*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)

3. En lo que respecta a los niños de ≥12 meses con infección por el VIH y poca probabilidad de tener una TB activa, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, se debe ofrecer el TPT como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de la TB, independientemente de si tienen contacto con personas con TB. (*Recomendación firme, certeza baja en las estimaciones del efecto*)

4. Todos los niños con infección por el VIH que hayan finalizado con éxito el tratamiento de la TB pueden recibir TPT. (*Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto*)

### Justificación y evidencia

La OMS publicó estas recomendaciones por primera vez en el 2011 (11). Una revisión sistemática realizada para las directrices originales incluyó dos estudios, ambos realizados en Sudáfrica. Uno de ellos indicó una reducción considerable de la mortalidad, así como la protección frente a la TB, en niños con infección por el VIH que recibieron isoniacida durante 6 meses (30). Sin embargo, el otro ensayo comparativo y aleatorizado no mostró ningún beneficio del tratamiento preventivo en lactantes con infección por el VIH y sin exposición conocida a un caso de TB activa que fueron diagnosticados en los 3 a 4 primeros meses de vida, recibieron rápidamente TAR y recibieron mensualmente un seguimiento minucioso para detectar nuevas exposiciones a la TB o la presencia de la enfermedad (31). Fueron pocos los ensayos comparativos y aleatorizados que incluyeron a niños que recibían TAR. En un ensayo en el que participaron 167 niños que recibían TAR, la incidencia de la TB fue menor en los que recibieron TPT que en quienes no lo recibieron, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (cociente de tasas de incidencia: 0,51; IC de 95%: 0,15; 1,75) (32). Un estudio de cohortes indicó que el tratamiento preventivo tenía un efecto protector aditivo en los niños que recibían TAR (33).

En lo que respecta a los lactantes de <12 meses con infección por el VIH, el GDG señaló que, debido a la escasez de datos sobre los beneficios, el TPT debe administrarse únicamente a los que tengan antecedentes de contacto en el hogar con una persona con TB y que, según las exploraciones complementarias realizadas conforme a las directrices nacionales, no tengan la TB. El GDG recomendó encarecidamente el tratamiento preventivo de los niños de ≥12 meses con infección por el VIH y sin manifestaciones clínicas indicativas de una TB activa, a pesar de la calidad baja de la evidencia, debido a los beneficios evidentes observados en adultos con infección por el VIH y a que las personas con infección por el VIH corren un riesgo elevado de tener una TB activa. Los niños de ≥12 meses con infección por el VIH y que tienen manifestaciones clínicas o son contactos deben ser evaluados más a fondo y recibir tratamiento para la TB activa o la ILTB, según proceda (véase también la **figura 1**).

El GDG señaló que, si bien la evidencia de la eficacia del tratamiento preventivo en los niños que reciben TAR es insuficiente, es biológicamente plausible, dada la evidencia de los efectos aditivos en adultos con infección por el VIH que reciben TAR. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento preventivo de los niños, tanto si reciben TAR como si no.

No hay ninguna evidencia sobre el valor del tratamiento preventivo en niños con infección por el VIH tras finalizar con éxito el tratamiento de la TB. Sin embargo, los niños con infección por el VIH y que

corren el riesgo de reinfectarse podrían beneficiarse del tratamiento preventivo. Por consiguiente, tomando como base este criterio, el GDG recomendó de manera condicional que todos los niños con infección por el VIH que han sido tratados con éxito contra la TB y viven en entornos con transmisión alta de la TB (según la definición de las autoridades nacionales; véase también el apartado **Definiciones**) reciban un ciclo de TPT. Este puede iniciarse inmediatamente después de la última dosis del tratamiento curativo de la TB o más tarde, según el criterio clínico.

## Contactos del hogar de personas con TB pulmonar<sup>5</sup>

5. Los niños de <5 años que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa deben recibir TPT incluso si no se dispone de pruebas de detección de la ILTB. (*Recomendación firme, certeza alta en las estimaciones del efecto*)

6. Los niños de ≥5 años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa pueden recibir TPT. (*Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto*)

### Justificación y evidencia

La primera recomendación fue publicada inicialmente por la OMS en el 2015 y la segunda en el 2018 (13), (16). Una revisión sistemática realizada para las directrices del 2015 se actualizó en el 2018, centrándose en los contactos del hogar en países con una incidencia de TB >100/100 00 habitantes (13), (14) (véase la pregunta PICO 1 en el **anexo 2**). El objetivo de la revisión era determinar la prevalencia de ILTB, la progresión a la TB activa y la prevalencia acumulativa de TB activa en los contactos del hogar, con estratificación en función de la edad. Se añadieron otros 19 estudios publicados entre el 2014 y el 2016. Si bien la evidencia examinada se relacionaba con niños seronegativos que eran contactos de alguna persona con TB, los niños con infección por el VIH que son contactos del hogar de una persona con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente también deben someterse a exploraciones complementarias y recibir tratamiento según proceda. Así pues, la recomendación se modificó ligeramente en la presente actualización para eliminar la restricción indebida sobre su aplicación a los niños seronegativos únicamente.

La prevalencia de ILTB era mayor en los niños y adolescentes de >15 años y los adultos que en los niños menores de 5 años, que presentaban el mayor riesgo de progresión a la TB activa. En comparación con los contactos del hogar que eran menores de 5 años, el cociente de riesgo combinado de progresión a la TB activa fue menor en los niños de 5 a 15 años (0,28, IC de 95%: 0,12; 0,65; cuatro estudios) y en los mayores de 15 años (0,22, IC de 95%: 0,08; 0,60; tres estudios). Todos los contactos del hogar, independientemente de su edad y de la presencia o ausencia de una ILTB, tenían sin embargo un riesgo mucho mayor de progresión a la TB activa que la población general (**cuadro 2**).

<sup>5</sup> Independientemente del estado serológico respecto al VIH.

**Cuadro 2. Estimaciones combinadas del riesgo de TB activa en los contactos del hogar con estratificación en función de la edad y el estado inicial respecto a la ILTB en comparación con la población general**

Edad (años)	Presencia de ILTB al inicio				Independientemente del estado inicial respecto a la ILTB			
	Seguimiento <12 meses		Seguimiento <24 meses		Seguimiento <12 meses		Seguimiento <24 meses	
	N.º de estudios	Cociente de riesgo	N.º de estudios	Cociente de riesgo	N.º de estudios	Cociente de riesgo	N.º de estudios	Cociente de riesgo
<b>Población general</b>	–	1,0 (referencia)	–	1,0 (referencia)	–	1,0 (referencia)	–	1,0 (referencia)
<b>0-4</b>	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)
<b>5-14</b>	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)
<b>≥ 15</b>	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)

Ambas recomendaciones pueden aplicarse a los niños seronegativos y a los seropositivos. El GDG señaló el riesgo significativamente mayor de que los lactantes y los menores de 5 años desarrollen una TB activa. Además, la enfermedad se puede desarrollar rápidamente en los niños pequeños, que son los que corren el mayor riesgo de padecer una enfermedad grave y diseminada, asociada a una alta morbilidad y mortalidad. En consecuencia, el GDG recomendó encarecidamente el tratamiento preventivo de los menores de 5 años que sean contactos del hogar, independientemente de su estado serológico respecto al VIH y de las características epidemiológicas de la TB, pero solo después de que se haya descartado la TB activa.

También se recomienda de forma condicional el tratamiento preventivo de los contactos del hogar de otros grupos etarios, según indique el criterio clínico al evaluar los posibles perjuicios y los beneficios para las personas y las características epidemiológicas de la TB a nivel nacional y local, teniendo especialmente en cuenta la transmisión continua de la TB. En este grupo sería conveniente confirmar la ILTB mediante la IGRA o la PT (véase la **sección 1.3**). Considerando la evidencia de calidad de moderada a alta, las directrices del 2015 sobre la ILTB recomendaban firmemente las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB de los contactos, con independencia de la edad, en los países con una incidencia de TB de <100/100 000 habitantes (13). En la presente actualización, el GDG consideró que esta recomendación podía aplicarse a cualquier país, independientemente de la carga de TB, si se dispone de pruebas para detectar la ILTB y para descartar la TB activa, y si estas son fiables. Sin una prueba de detección de la ILTB, el tratamiento puede justificarse basándose en la evaluación del riesgo de exposición de la persona y de desarrollo de la TB activa en un entorno determinado. El GDG señaló que la capacidad del prestador de salud de evaluar la intensidad de la exposición, el riesgo de infección y reinfección, el riesgo de presentar una TB activa y la confirmación de la ILTB mediante pruebas, así como la capacidad de sopesar los posibles perjuicios frente a los beneficios del tratamiento y la capacidad de descartar la TB activa antes de iniciar el tratamiento son consideraciones importantes en la aplicación de estas recomendaciones.

# Contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente

7. En ciertos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con TB multirresistente, se puede considerar el tratamiento preventivo basándose en una evaluación individualizada del riesgo y una justificación clínica sólida. *(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

## Justificación y evidencia

Esta recomendación se añadió en la actualización de las directrices del 2018. Antes de ello se actualizó una revisión sistemática de la eficacia del tratamiento preventivo en los contactos de personas con TB-MDR realizada para las directrices del 2015 sobre la ILTB (14).

La revisión actualizada comprendió 10 estudios (4 de la revisión anterior y 6 nuevos) que permitieron realizar comparaciones entre los participantes que recibieron tratamiento preventivo de la TB-MDR y los que no lo recibieron (véase la pregunta PICO 10 en el **anexo 2**). Debido a la heterogeneidad clínica entre los estudios, no se pudo realizar un metanálisis. De los 10 estudios, se excluyó uno ya que solo se había utilizado la isoniacida en monoterapia, y se excluyeron otros cinco estudios porque menos de 20 participantes habían finalizado el TPT; por lo tanto, la calidad de la evidencia se basó solo en cuatro estudios. En un estudio no se notificó ningún caso de TB activa ni en el grupo de la intervención ni en el grupo de referencia (34), mientras que en otro estudio se notificó el caso de una persona con TB activa causada por una cepa farmacosensible que era diferente a la de la presunta fuente (35). Los dos estudios restantes abordaron la eficacia del tratamiento preventivo (36), (37). En una cohorte de 119 contactos, 104 con ILTB iniciaron el tratamiento preventivo con una fluoroquinolona, de los cuales 93 (89%) finalizaron el tratamiento y ninguno presentó TB activa, mientras que 3 de 15 (20%) contactos que rechazaron el tratamiento desarrollaron una TB-MDR (OR: 0,02, IC de 95%: 0,00; 0,39) (36). En el otro estudio, 2 de 41 (4,9%) niños que recibieron tratamiento preventivo adaptado desarrollaron una TB confirmada o probable y 13 de 64 (20,3%) niños que no recibieron el tratamiento preventivo adecuado (OR: 0,2, IC de 95%: 0,04; 0,94) (37).

A nivel mundial, la mayoría de los casos de infección por TB están producidos por cepas sensibles a la rifampicina, pero modelos recientes indican que la infección por TB-MDR puede aumentar en el futuro (38). En líneas generales, el GDG consideró que los posibles beneficios del tratamiento preventivo dirigido para los contactos de casos de TB-MDR, tomando como base las evaluaciones del riesgo individual, son superiores a los perjuicios, pero reconoció la incertidumbre acerca de la eficacia de la intervención debido a la falta de evidencia de ensayos comparativos y aleatorizados. El GDG subrayó que el tratamiento debe administrarse a determinadas personas tras una cuidadosa evaluación de los riesgos, que incluya la intensidad de la exposición, la certeza de la fuente de la enfermedad, información fiable sobre el patrón de farmacorresistencia de la fuente y las posibles reacciones adversas a los medicamentos. Solo debe administrarse a los contactos del hogar de alto riesgo (por ejemplo, niños, personas que reciben tratamiento inmunodepresor, personas con infección por el VIH) en los que sería más aceptable la administración de tratamiento preventivo para la TB-MDR. La recomendación también puede aplicarse a las personas seronegativas. Antes de comenzar el tratamiento normalmente es necesario confirmar la infección mediante pruebas de detección de la ILTB.

## Otras personas en riesgo

8. Las personas que están comenzando un tratamiento anti-FNT, las que están en diálisis, las que se están preparando para recibir un trasplante de órgano o hematológico, o las que tienen silicosis deben someterse sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. *(Recomendación firme, certeza de baja a muy baja en las estimaciones del efecto)*

9. Se pueden considerar las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB de los privados de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las que consumen drogas. *(Recomendación condicional, certeza de baja a muy baja en las estimaciones del efecto)*

10. No se recomiendan las pruebas de detección ni el tratamiento sistemáticos de la ILTB de las personas con diabetes, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores y las personas con peso inferior al normal, a no ser que pertenezcan también a otros grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones anteriores. *(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

### Justificación y evidencia

Estas recomendaciones fueron publicadas por primera vez por la OMS en el 2015 (13). El GDG consideró la evidencia de tres revisiones sistemáticas que se llevaron a cabo para las anteriores directrices sobre la ILTB a fin de determinar cuáles de los 24 grupos de riesgo definidos deben tener prioridad para las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB (13), (14). Hubo evidencia de una mayor prevalencia elevada de ILTB, un riesgo mayor de progresión de la ILTB a la TB activa, y una mayor incidencia de TB activa en estos 15 grupos de riesgo: adultos y niños que son contactos de casos de TB, estudiantes y personal de salud, personas con infección por el VIH, pacientes en diálisis, inmigrantes de países con una carga alta de TB (incidencia >100 casos de TB por cada 100 000 habitantes), pacientes que están comenzando un tratamiento anti-FNT, personas que consumen drogas, privados de libertad, personas sin hogar, pacientes que se están preparando para un trasplante de órgano o hematológico, pacientes con silicosis, pacientes con diabetes, personas con consumo nocivo de alcohol, fumadores y personas con un peso inferior al normal. Se notificó un mayor riesgo de progresión a la TB activa en 4 de los 15 grupos: personas con infección por el VIH, adultos y niños que eran contactos de casos de TB, pacientes en diálisis y personas con peso inferior al normal.

El GDG consideró que las personas de grupos de riesgo clínico, como los pacientes que están comenzando un tratamiento anti-FNT, los pacientes en diálisis, los pacientes que se preparan para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes con silicosis, se beneficiarían más de las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de TB. El GDG consideró que los beneficios del TPT para reducir el riesgo de progresión a la TB activa generalmente superan a los posibles perjuicios en estos grupos e hizo una recomendación firme a pesar de que la certeza de la evidencia es de baja a muy baja.

A partir de la evidencia, el GDG llegó a la conclusión de que los beneficios de las pruebas de detección de la ILTB y el TPT sistemáticos no siempre superan a los posibles perjuicios en los estudiantes y el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de TB, los privados de libertad, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas. Sin embargo, el GDG consideró que es más probable que los beneficios superen a los posibles perjuicios cuando los riesgos de reinfección son menores. En el 2019, el GDG actualizó esta recomendación para hacerla aplicable a los países con prevalencia alta y baja de TB, a condición de que la decisión de realizar sistemáticamente pruebas de detección de la ILTB y ofrecer TPT en esos grupos tenga en cuenta las características epidemiológicas y el contexto de la TB en el nivel local, la infraestructura de salud, la capacidad de descartar de manera fiable la TB activa, cualquier repercusión negativa en la equidad en materia de salud y las prioridades

generales en materia de salud. Se espera un mayor beneficio en las personas con infección por TB reciente, confirmada por la conversión de un resultado negativo a uno positivo en la IGRA o la PT (véase la **sección 1.3**). El GDG también llegó a la conclusión de que se puede dar prioridad a los inmigrantes recientes, en particular a los procedentes de países con una carga de TB superior a la del país de acogida,<sup>6</sup> especialmente en los primeros años después de la entrada.

A pesar de la evidencia de la prevalencia elevada de ILTB y de TB activa en pacientes con diabetes, personas con consumo nocivo de alcohol, fumadores y personas con peso inferior al normal, el GDG observó la escasez de datos de ensayos clínicos sobre los beneficios y los perjuicios de las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB. Llegaron a la conclusión de que los beneficios de las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos en las personas que solo presentan estos riesgos quizá no superen a los posibles perjuicios, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de TB. Sin embargo, esto no debe interpretarse como una recomendación general y negativa respecto a cualquier forma de prueba de detección y tratamiento en estos grupos en función de cada caso.

El GDG estuvo de acuerdo en que la priorización de los grupos en función de su riesgo y del contexto local y nacional sería aceptable para las personas con ILTB y para los interesados directos clave, incluidos los médicos y los directores de programas. Señaló que el alto riesgo de transmisión continua de la TB de ciertos grupos —como el personal de salud de primera línea (incluidos los estudiantes), los privados de libertad (y el personal penitenciario), los inmigrantes de zonas con una carga de TB mayor que la del país de acogida,<sup>6</sup> las personas sin hogar y las que consumen drogas— requiere atención para que no se comprometa el beneficio del tratamiento como consecuencia de una reinfección posterior. El TPT debe articularse bien con otros componentes preventivos del programa destinados a la detección de casos de TB activa, el control de la infección y el tratamiento temprano de la TB activa (26).

### **Consideraciones para la aplicación**

En sus documentos normativos y de planificación, las autoridades nacionales encargadas de la lucha contra la TB y la infección por el VIH y otros interesados directos tienen que definir claramente los grupos de población a los que se debe dar prioridad para el manejo programático del TPT. Esta posición debe tener por objeto proporcionar una protección duradera frente a la progresión a la TB activa a un máximo de personas en riesgo, limitando así la transmisión y la reinfección continuas y reduciendo la incidencia de TB a lo largo del tiempo. Las personas con infección por el VIH y los contactos del hogar fueron el objetivo principal de la acción mundial de los Estados Miembros en la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas del 2018 (6). El GDG destacó que se debía utilizar la mejor evidencia disponible para garantizar que los beneficios superen a los riesgos para las personas que pertenecen a esos grupos y para hacer el mejor uso posible de los recursos. Esto podría redundar en ahorros para todo el sistema de atención de salud. Los recursos adicionales que se necesiten para aplicar la orientación no deben considerarse un obstáculo, sino que deben estimular la acción programática para movilizar más financiamiento. El GDG observó la utilidad del TAR para prevenir la TB en las personas con infección por el VIH, procurando el acceso universal al TAR según la política de la OMS (39).

El TPT para las personas con infección por el VIH debe ser un componente básico del conjunto de medidas de atención de la infección por el VIH y tiene que ser principalmente responsabilidad de los programas nacionales de lucha contra el VIH/sida y de los prestadores de servicios para la infección por el VIH (39), (40). Es necesario coordinar la atención con los servicios de atención de salud responsables de la lucha contra la TB. Se debe considerar como una intervención dentro de un amplio conjunto de intervenciones. Asimismo, se prevé que algunos contactos del hogar y otras personas que reúnen las condiciones para recibir el TPT (por ejemplo, personas en diálisis, privados de libertad) serán también seropositivos y, por lo tanto, requerirán atención individual para reducir al mínimo su probabilidad de desarrollar una TB activa.

---

<sup>6</sup> La OMS actualiza anualmente las tasas estimadas de incidencia de TB en todos los países (10).

Antes de iniciar el TPT, sería conveniente confirmar la ILTB mediante la IGRA o la PT y descartar de forma fiable la TB activa con una radiografía de tórax. En las situaciones en que no se dispone de estas pruebas, no se debe negar el TPT a las personas que reúnan las condiciones necesarias si se ha descartado la TB activa en función de criterios clínicos únicamente (véase la **sección 1.2**).

La capacidad del programa de proporcionar tratamiento preventivo de la TB-MDR, además de otros esfuerzos en relación con la ILTB, debería planificarse cuidadosamente. Para proporcionar un componente sobre la TB-MDR en el contexto del manejo programático del TPT es necesario contar con todos los recursos necesarios, incluida la capacidad de descartar la TB activa, realizar pruebas de calidad garantizada para determinar la sensibilidad a los fármacos (en el presunto caso original), suministrar los medicamentos necesarios y hacer un seguimiento estrecho para detectar eventos adversos y la aparición de la TB activa. La elección del tratamiento preventivo de la TB-MDR se examina más a fondo en la **sección 1.4**.

La identificación de los grupos que necesitan pruebas de detección de la ILTB y TPT plantea una serie de cuestiones éticas (41), (42). En primer lugar, la ILTB es un estado asintomático y no contagioso. Esto hace que las obligaciones éticas difieran de las asociadas a la TB activa. Por ejemplo, la ausencia de un riesgo inmediato de transmisión hace que no sea ético restringir el desplazamiento de una persona con ILTB que se niega a recibir tratamiento. La insuficiente evidencia del beneficio de las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB en ciertos grupos (por ejemplo, personas con diabetes o con un peso inferior al normal) no debe frenar los esfuerzos por ofrecer tratamiento preventivo a las personas que presenten estos trastornos y a las que se considere con riesgo elevado de progresión. En segundo lugar, la ausencia de pruebas que puedan medir el riesgo individual de desarrollar una TB activa puede plantear un problema de comunicación. El consentimiento informado requiere una comunicación eficaz y adecuada a cada persona sobre la incertidumbre de las pruebas actuales de detección de la ILTB para predecir la progresión hacia una TB activa, la variabilidad de cada hospedero y el beneficio protector previsto del tratamiento en comparación con las reacciones adversas. Los mecanismos apropiados para obtener el consentimiento informado deben cumplir las normas internacionales de derechos humanos y tener en cuenta los diferentes idiomas y grados de alfabetización, así como la condición jurídica. El riesgo y la incertidumbre deben comunicarse de una manera que sea cultural y lingüísticamente apropiada para las personas, incluidas aquellas cuya lengua materna no sea la del entorno local, para los niños y las personas que están en prisión. Las opiniones de los usuarios que se recogen durante los programas de tamizaje son útiles para fundamentar la aplicación. En tercer lugar, la ILTB afecta de manera desproporcionada a personas y grupos ya desfavorecidos debido a la enfermedad, la situación socioeconómica o la condición jurídica, entre otros motivos. Por consiguiente, hay que tomar medidas para abordar las inequidades existentes y respetar los derechos humanos, de modo que la vulnerabilidad de los grupos destinatarios no les impida acceder a las pruebas de detección y al tratamiento ni viole sus derechos. Toda intervención en favor de los grupos vulnerables —incluidos aquellos cuyo comportamiento se criminaliza, los que están en prisión y los niños— debe incluir medidas para reducir al mínimo el riesgo de estigmatización, como la protección de la confidencialidad de los datos personales y el consentimiento informado. El GDG hizo hincapié en que la situación de una persona —tener un resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB o recibir TPT— no debe afectar al procedimiento de inmigración ni suponer la denegación de la entrada. Esto debe reflejarse en las leyes u otras regulaciones de política existentes. Las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB deben llevarse a cabo observando de manera estricta los derechos humanos y las más rigurosas consideraciones éticas (43). Las políticas deben ser evaluadas por los usuarios finales desde una perspectiva ética, y las opiniones y experiencias de los grupos afectados deben recogerse después de la aplicación, tanto para considerar posibles efectos imprevistos como para asegurarse de que la evidencia en la que se basan sigue siendo actual y pertinente (44). La atención de la ILTB centrada en la persona supone, entre otras cosas, que se proporciona de manera equitativa sin que los grupos marginados y vulnerables se vean aún más desfavorecidos; se centra en los aspectos de derechos humanos de las intervenciones de TPT, de modo que haya las garantías adecuadas en la legislación, la política y la práctica para reducir al mínimo el estigma, la discriminación, la violación de la integridad corporal o las restricciones

adicionales de la libertad de desplazamiento; y las personas a las que se les ofrecen las pruebas y el tratamiento perciben las incertidumbres asociadas para ayudarles a participar en las opciones de atención. Estos principios orientadores se basarían mejor en un conjunto de principios de derechos humanos establecidos, como el consentimiento, la ausencia de coacción y la confidencialidad (42).

## 1.2. Algoritmos para descartar la TB activa

Administrar el TPT a una persona con TB activa puede retrasar la resolución de la enfermedad y favorecer la aparición de farmacoresistencia. Descartar la TB activa antes de iniciar el tratamiento preventivo es uno de los pasos fundamentales en la vía de la atención de la ILTB. En esta sección se proponen enfoques para descartar la TB activa y diagnosticar la ILTB en las personas con riesgo de infección siguiendo los puntos de decisión clave, esto es, la situación serológica respecto al VIH, los síntomas, el contacto del hogar, otros factores de riesgo, la edad, los resultados de la prueba de detección de la ILTB y las alteraciones en la radiografía de tórax (**fig. 1**). También se analizan brevemente la evidencia y las recomendaciones en que se basan estos pasos.

### Personas con infección por el VIH

11. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH deben someterse al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan una TB activa, y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación respecto al TAR. (*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)

12. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH sometidos al tamizaje de la TB conforme a un algoritmo clínico y que refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener una TB activa, y se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades; se les debe ofrecer tratamiento preventivo si se descarta una TB activa. (*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)

13. Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a las que no presenten signos radiográficos anormales. (*Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto*)

14. A los lactantes y niños con infección por el VIH que tengan un aumento de peso insuficiente,<sup>7</sup> fiebre o tos actual, o antecedentes de contacto con una persona con TB, se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades que causan esos síntomas. Si se descarta la TB después de una evaluación clínica apropiada o conforme a las directrices nacionales, se debe ofrecer TPT a estos niños, independientemente de su edad. (*Recomendación firme, certeza baja en las estimaciones del efecto*)

### Justificación y evidencia

Las dos primeras recomendaciones ya figuraban en las directrices del 2015 y se actualizaron en el 2018 (13), (16). La tercera recomendación sobre la radiografía de tórax se publicó por primera vez en el 2018, actualizando la posición establecida en las Directrices del 2011 (11). En el 2011, la OMS realizó una revisión sistemática y un metanálisis de datos de pacientes y recomendó el tamizaje sistemático para descartar la TB activa en adultos y adolescentes mediante una combinación de síntomas: tos actual, pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre (45). La revisión mostró que este tamizaje de

<sup>7</sup> En este documento, el *aumento de peso insuficiente* se define como una pérdida de peso notificada, peso muy bajo para la edad (<−3 Z), peso inferior al normal (peso para la edad <−2 Z), pérdida de peso confirmada (>5%) desde la última consulta o aplanamiento de la curva de crecimiento.

los síntomas tenía una sensibilidad de 79%, una especificidad de 50% y un valor predictivo negativo de 97,7% con una prevalencia de TB de 5%. La mayoría de las personas con infección por el VIH que participaron en los estudios abarcados por la revisión sistemática no estaban recibiendo TAR.

Durante la actualización de las directrices del 2018, se llevó a cabo una revisión sistemática para evaluar el desempeño del tamizaje sistemático para descartar la TB activa mediante la detección de cuatro síntomas en las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR y en las que no lo estaban recibiendo (véanse las preguntas PICO 2 y 3 en el **anexo 2** y el cuadro 2 de [46]). En este análisis se incluyeron datos de 17 estudios. La sensibilidad combinada del tamizaje sistemático para descartar la TB activa mediante la detección de cuatro síntomas en las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR fue de 51,0% (IC de 95%: 28,4; 73,2) y la especificidad fue de 70,7% (IC de 95%: 47,7; 86,4); en las personas con infección por el VIH que no estaban recibiendo TAR, la sensibilidad combinada fue de 89,3% (IC de 95%: 82,6; 93,6) y la especificidad fue de 27,2% (IC de 95%: 17,3; 40,0). Dos estudios proporcionaron datos sobre la adición de una radiografía de tórax con resultado anormal al tamizaje sistemático mediante la detección de cuatro síntomas para descartar la TB activa en personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR (47), (48). La sensibilidad combinada fue mayor (84,6%, IC de 95%: 69,7; 92,9), pero la especificidad fue menor (29,8%, IC de 95%: 26,3; 33,6) que con el tamizaje de los síntomas únicamente.

En todos los estudios, la mediana de la prevalencia de la TB en las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR era de 1,5% (recorrido intercuartílico: 0,6-3,5%). Con una prevalencia de TB de 1%, el valor predictivo negativo del tamizaje sistemático mediante la detección de síntomas era de 99,3% y aumentaba en 0,2% al añadir la presencia de signos anormales en la radiografía de tórax. En la revisión no se encontró ningún estudio en el cual se hubiera agregado la radiografía de tórax al tamizaje sistemático mediante la detección de síntomas en las embarazadas.

En lo que respecta a los lactantes y niños, en una revisión sistemática realizada para las directrices del 2011 la evidencia encontrada sobre la mejor estrategia de tamizaje era insuficiente (11). Tomando como base estos pocos estudios y la opinión de expertos, el anterior GDG recomendó el tamizaje mediante la detección de síntomas centrada en el aumento de peso insuficiente, la fiebre, la tos actual y los antecedentes de contacto con una persona con TB. Se intentó realizar otra revisión sistemática para evaluar el desempeño de este tamizaje sistemático para la actualización del 2018. La única publicación que se encontró era el resumen para una conferencia de un estudio de 176 niños de  $\leq 12$  años con infección por el VIH hospitalizados en Kenya (49). El estudio tenía una sensibilidad de 100% (IC de 95%: 76,8; 100,0) y una especificidad de 4,3% (IC de 95%: 1,8; 8,7).

El GDG estuvo de acuerdo en que el tamizaje sistemático mediante la detección de cuatro síntomas —tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna— es muy útil para descartar la TB activa en adultos y adolescentes con infección por el VIH, independientemente del uso del TAR. Antes de iniciar el TPT, sería conveniente confirmar la ILTB mediante la IGRA o la PT. También se observaron posibles beneficios de añadir la radiografía de tórax con resultado anormal al tamizaje sistemático mediante la detección para descartar la TB activa, aunque reconociendo que la mejora del desempeño sería insignificante. Asimismo, un mayor uso de la radiografía de tórax identificaría más falsos positivos, de modo que más personas se someterían a estudios de la TB y otras enfermedades. Por consiguiente, el GDG reiteró que la radiografía de tórax puede añadirse como investigación adicional únicamente si no supone un obstáculo para la administración de tratamiento preventivo a las personas con infección por el VIH; no debe ser un requisito para iniciar el tratamiento preventivo. Aunque no se encontró ningún estudio del papel adicional de la radiografía de tórax en las pruebas realizadas a las embarazadas, el GDG señaló que las embarazadas con infección por el VIH también podrían beneficiarse, siempre que se observen buenas prácticas clínicas para prevenir cualquier riesgo importante para el feto debido a la exposición a la radiación (50).

Los lactantes y niños con infección por el VIH deben someterse al tamizaje de la TB como parte de la atención clínica ordinaria, independientemente de si reciben TPT o TAR. El GDG observó que se disponía de menos datos sobre el desempeño del tamizaje sistemático normalizado para los niños

con infección por el VIH en comparación con el tamizaje sistemático para los adultos y adolescentes. El único estudio demostró que el tamizaje sistemático mediante la detección de síntomas que se utiliza actualmente en los niños con infección por el VIH funciona bien, pero no se ha informado de ningún estudio sobre los perjuicios o los problemas del tamizaje sistemático mediante la detección de síntomas, como los recursos necesarios para su aplicación. El tamizaje basado en los síntomas suele ser aceptable para los cuidadores y las personas, y es viable incluso en entornos de recursos limitados. Por lo tanto, el GDG decidió hacer una recomendación firme del uso del tamizaje mediante la detección de síntomas en los niños con infección por el VIH. En los que tienen uno o varios síntomas, se debe descartar la TB activa. El GDG también señaló que los médicos deben ampliar el diagnóstico diferencial para incluir otras enfermedades que pueden causar tos actual, fiebre y aumento de peso insuficiente en los niños con infección por el VIH. Si la evaluación no muestra signos de TB activa y el médico ha decidido no tratar la TB, se debe ofrecer TPT a los niños con infección por el VIH, independientemente de su edad. Sin embargo, los menores de 12 meses deben recibir TPT únicamente si tienen antecedentes de contacto del hogar con una persona con TB y si se ha descartado la TB activa según las directrices nacionales. La orientación sobre la realización de pruebas adicionales para detectar la TB en personas con infección por el VIH que tienen características clínicas indicativas se puede consultar en otro documento (39).

## Contactos del hogar de una persona con TB pulmonar

### Lactantes y niños <5 años<sup>8</sup>

#### Justificación y evidencia

En el 2012 se realizó una revisión sistemática para evaluar la sensibilidad y la especificidad de diferentes combinaciones de uno o varios síntomas y de la radiografía de tórax para detectar la TB pulmonar activa confirmada bacteriológicamente en personas seronegativas y en personas cuya situación serológica respecto al VIH se desconocía (51).<sup>9</sup> Aunque se actualizó esta revisión antes de las directrices del 2018, únicamente se encontró un estudio de niños pequeños (media de la edad: 19,2 meses) en el que se evaluaron diversos síntomas, como el retraso del crecimiento y la tos prolongada (52). En este estudio no se abordó el valor de los síntomas para descartar la TB. Se ha señalado que la detección basada en los síntomas es una estrategia de manejo de contactos segura y viable en los niños, incluso en entornos de recursos limitados (53), (54). Un estudio de modelización en el que se utilizaron parámetros de un entorno con carga alta de TB también indicó que la provisión de tratamiento preventivo sin hacer pruebas de detección de la ILTB es costo-efectiva para los menores de 5 años que son contactos de una persona con TB (55). Véase también la **sección 1.1** para obtener más información sobre la recomendación de la realización de pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB en este grupo de riesgo.

### Contactos del hogar ≥5 años y otros grupos de riesgo

15. La ausencia de síntomas de TB y de signos anormales en la radiografía de tórax puede usarse para descartar una TB activa en los contactos del hogar seronegativos que tengan ≥5 años y otros grupos de riesgo antes del tratamiento preventivo. (*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)

<sup>8</sup> Para las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB en menores de 5 años, véanse las recomendaciones de la **sección 1.1** y el algoritmo de la **figura 1**.

<sup>9</sup> La confirmación bacteriológica se puede hacer mediante baciloscopia, cultivo o una prueba molecular aprobada por la OMS, como las pruebas Xpert® MTB/RIF (véase el apartado **Definiciones**).

## Justificación y evidencia

Se trata de una recomendación condicional basada en evidencia de calidad muy baja, recientemente publicada en las directrices del 2018 (16). Se basa en la revisión sistemática utilizada para las directrices del 2015 para determinar la sensibilidad y la especificidad del tamizaje basado en los síntomas o la radiografía de tórax para descartar una TB activa en personas seronegativas y en personas con una situación serológica respecto al VIH desconocida (véase la pregunta PICO 3 en el **anexo 2**) (51). Para mostrar la forma en que se prevé que los diversos algoritmos de tamizaje y diagnóstico descarten la TB activa, se elaboró un modelo sencillo para comparar estos seis criterios de detección: 1) cualquier síntoma de TB, 2) cualquier tipo de tos, 3) tos durante 2 o 3 semanas, 4) cualquier alteración en la radiografía de tórax indicativa de una TB, 5) cualquier alteración en la radiografía de tórax y 6) una combinación de cualquier alteración en la radiografía de tórax o cualquier síntoma de TB. El modelo indicó que la combinación de cualquier alteración en la radiografía de tórax y la presencia de cualquier síntoma indicativo de TB (es decir, cualquier tipo de tos de cualquier duración, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea y fatiga) tendría la mayor sensibilidad (100%) y el mayor valor predictivo negativo (100%) para descartar la TB. Antes de la actualización de las directrices del 2018, esta revisión se actualizó centrándose en los contactos del hogar de  $\geq 5$  años de pacientes con TB pulmonar en países con una carga alta de TB (56). Siete estudios en los que se evaluó la exactitud de "cualquier alteración de la radiografía de tórax" tuvieron una sensibilidad combinada de 94,1% (IC de 95%: 85,8-97,7) y una especificidad combinada de 86,8% (IC de 95%: 79,7-91,7). En una población hipotética de 10 000 personas seronegativas y en un entorno con una prevalencia de TB de 2%, usar solo el criterio de cualquier síntoma de TB clasificaría erróneamente a 54 pacientes con TB como personas sin TB activa y se les ofrecería TPT. En cambio, al utilizar el criterio de cualquier signo anormal en la radiografía de tórax se ofrecería el tratamiento preventivo a 12 pacientes con TB. Al usar la combinación de cualquier síntoma de TB más cualquier signo anormal en la radiografía de tórax, a ningún paciente con TB activa se le ofrecería incorrectamente tratamiento preventivo. Con una prevalencia de TB de 2%, utilizar únicamente el criterio de cualquier síntoma de TB exigiría realizar estudios de la TB a 16 pacientes sin TB adicionales por cada caso de TB detectado, mientras que usar el criterio de cualquier signo anormal en la radiografía de tórax requeriría hacer estudios de la TB a 7 pacientes sin TB adicionales por cada caso de TB detectado. Utilizar la combinación de cualquier síntoma de TB más cualquier signo anormal en la radiografía de tórax elevaría el número de personas que requieren estudios de la TB a 15 pacientes sin TB adicionales por cada caso de TB detectado.

En conclusión, es probable que un algoritmo de detección que utilice los criterios de cualquier síntoma de TB y cualquier signo anormal en la radiografía de tórax ofrezca una gran sensibilidad. Esto implica que la ausencia de algún síntoma de TB y de cualquier alteración en la radiografía de tórax puede usarse para descartar la TB pulmonar activa antes de iniciar el TPT entre los contactos del hogar.

El GDG observó la escasez de nuevos datos y acordó seguir utilizando los algoritmos existentes basados en los síntomas para los lactantes y niños que son contactos del hogar de una persona con TB. El GDG reiteró que las directrices nacionales deberían especificar qué estudios son necesarios para descartar la TB activa. Observó que el tamizaje de los niños que son contactos de una persona con TB puede incluir las pruebas de detección de la ILTB y una radiografía de tórax, aunque la ausencia de esas pruebas complementarias no debe constituir un obstáculo para el diagnóstico de la TB activa ni para la provisión de tratamiento preventivo. En ausencia de estas pruebas, la evaluación clínica por sí sola es suficiente para decidir si se inicia el TPT, sobre todo en el caso de contactos del hogar menores de 5 años de un caso de TB pulmonar confirmada bacteriológicamente.

El GDG llegó a la conclusión de que el tamizaje basado en la detección de síntomas, con o sin la radiografía de tórax, debe ser aceptable para las personas y los directores de programas. La radiografía de tórax puede aumentar la confianza de los prestadores de servicios de salud en que se ha descartado una TB activa y reducir su preocupación respecto a que se esté administrando TPT de forma inadecuada.

## Consideraciones para la aplicación

En la **figura 1** se presenta un algoritmo para la realización de pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB con puntos de entrada separados para las personas con infección por el VIH, los contactos del hogar u otras personas con riesgo de ILTB.

Se recomienda el método de tamizaje mediante la detección de cuatro síntomas para todas las personas con infección por el VIH en cada consulta a un centro de salud o en cada contacto con un trabajador de salud para lograr la detección temprana de la TB activa. También pueden ser útiles otras características clínicas (por ejemplo, el aumento insuficiente de peso en las embarazadas). Cualquiera de los cuatro síntomas deben investigarse de acuerdo con las directrices nacionales y la práctica clínica correcta. Las personas que no tengan TB activa deben ser evaluadas para determinar si está indicado el tratamiento preventivo.

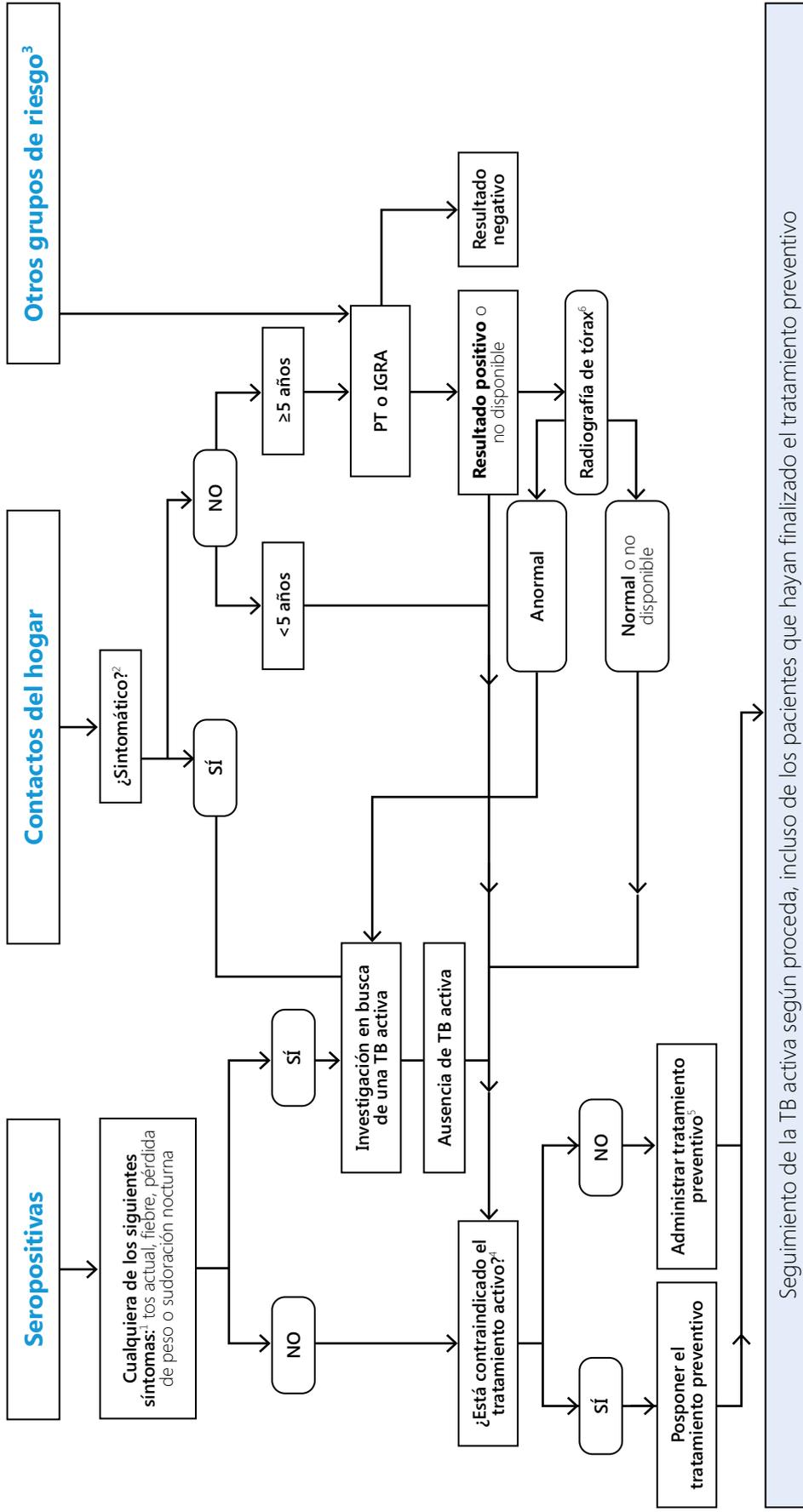
En los entornos donde no sea posible hacer una radiografía o no se disponga de la interpretación de un experto, la mera ausencia de cualquier síntoma de TB puede considerarse suficiente antes del TPT. Esto ofrecería la mayor sensibilidad entre las posibilidades de tamizaje sistemático mediante la detección de síntomas, y su valor predictivo negativo es alto en la mayoría de los entornos. La adición de los signos anormales en la radiografía de tórax a la regla de detección de síntomas aumentaría las necesidades logísticas y de infraestructura, el costo para las personas y los servicios de salud, y la necesidad de personal calificado. La frecuencia óptima de la radiografía de tórax en el tamizaje habitual de la TB en las personas con infección por el VIH es incierta. Realizar una radiografía de tórax en cada consulta además de la detección de síntomas representa una carga importante para la persona y para el sistema de salud. Las autoridades locales deben definir su aplicación y frecuencia en función de las características epidemiológicas, la infraestructura y los recursos de salud locales. Los radiólogos u otros trabajadores de atención de salud capacitados deben estar disponibles para interpretar la radiografía de tórax.

El GDG señaló que la radiografía de tórax no debe ser un requisito previo ni un obstáculo para comenzar el TPT en las personas con infección por el VIH debido a la necesidad de recursos adicionales, en vista del aumento insignificante del valor predictivo negativo. A la inversa, las personas con infección por el VIH y cifras bajas de linfocitos CD4 pueden tener una TB activa a pesar de que la radiografía de tórax sea normal. Las personas con infección por el VIH que tienen alguno de los cuatro síntomas o signos anormales en la radiografía de tórax pueden tener una TB activa, y se deben someter a pruebas de la TB y otras enfermedades. Se debe usar la prueba Xpert® MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial.

No se debe suspender el tratamiento preventivo en una persona asintomática con riesgo de infección en caso de no disponer de pruebas de detección de la ILTB o de la radiografía de tórax. Es concebible que algunas personas puedan tener dos riesgos (por ejemplo, las personas con infección por el VIH que también son contactos de pacientes con TB), en cuyo caso habría que adaptar el triaje que se muestra en la figura.

Es fundamental garantizar el adecuado seguimiento y evaluación de la TB y otras enfermedades en los contactos del hogar con signos anormales en la radiografía de tórax o síntomas de TB. Se deben realizar estudios de acuerdo con las directrices nacionales y con la práctica clínica correcta. Los contactos que no tengan TB activa deben ser evaluados para determinar si está indicado el tratamiento preventivo. Aunque la prueba de detección de la ILTB no es un requisito para iniciar el TPT, cuando sea factible puede hacerse como parte del tamizaje para determinar si el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento (véase la **sección 1.3**). Los antecedentes de TB o TPT no deben ser una contraindicación para el tratamiento preventivo en caso de exposición, después de descartar una TB reactivada. Estas personas, incluidas las que tienen lesiones radiográficas fibróticas, pueden tener mayor riesgo de progresión (57), (58). La elección del TPT también depende de la presencia de contraindicaciones (por ejemplo, hepatitis activa; síntomas de neuropatía periférica cuando se considera la isoniazida) o de la probabilidad de que haya interacciones farmacológicas (véase la **sección 1.4**).

**Fig. 1. Algoritmo para las pruebas de detección de la ILTB y el TPT en las personas en riesgo**



1. En menores de 10 años, cualquier síntoma como tos actual, fiebre, antecedentes de contacto con una persona con TB o pérdida de peso notificada o pérdida de peso confirmada > 5% desde la última consulta o aplanamiento de la curva de crecimiento o un peso para la edad < -2 Z. Los menores de 1 año asintomáticos y con infección por el VIH solo reciben tratamiento de la ILTB si son contactos del hogar de alguna persona con TB. La PT o la IGRA pueden detectar a las personas con infección por el VIH que más se beneficiarán del tratamiento preventivo. La radiografía de tórax puede usarse en las personas con infección por el VIH que reciben TAR, antes de iniciar el tratamiento de la ILTB.
2. Alguno de los siguientes síntomas: tos, fiebre, sudoración nocturna, hemoptisis, pérdida de peso, dolor torácico, disnea o fatiga. En los menores de 5 años, para considerar que son asintomáticos tampoco deben tener anorexia, retraso del desarrollo, alimentación deficiente, disminución de la actividad o de la capacidad de juego.
3. Incluidas las personas con silicosis; las que están en diálisis, las que siguen tratamiento con anti FMT; las que se están preparando para un trasplante y las que presentan otros riesgos indicados en las directrices nacionales.
4. Son contraindicaciones la hepatitis aguda o crónica, la neuropatía periférica (si se usa la isoniacida), el consumo habitual y nocivo de alcohol. No son contraindicaciones el embarazo ni los antecedentes de TB.
5. El esquema se elige considerando la edad, la cepa (farmacosensible o no), el riesgo de toxicidad, la disponibilidad y las preferencias.
6. Es posible que se haya realizado anteriormente una radiografía de tórax como parte de la búsqueda intensificada de casos.

## 1.3. Realización de pruebas de detección de la ILTB

Las pruebas de detección de la ILTB aumentan la certeza de que las personas a las que se dirige el tratamiento se beneficiarán de él. Sin embargo, no existe una prueba de referencia para diagnosticar la ILTB. Las dos pruebas disponibles actualmente – la PT y la IGRA – son indirectas y requieren una respuesta inmunitaria competente para identificar a las personas con infección por TB. Un resultado positivo en cualquiera de los dos métodos no es en sí mismo un indicador fiable del riesgo de progresión a una TB activa. En esta sección se examinan la evidencia y las recomendaciones para realizar las pruebas de detección de la ILTB.

16. Para detectar una ILTB se puede usar la prueba de la tuberculina (PT) o la prueba de liberación de interferón  $\gamma$  (IGRA). (*Recomendación firme, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)

### Justificación y evidencia

Esta recomendación se publicó por primera vez en las directrices de la OMS del 2018 (16). Se actualizó una revisión sistemática anterior para comparar el desempeño predictivo de la IGRA y la PT para identificar la TB activa de nuevo diagnóstico en países con una incidencia de TB >100/100 000 habitantes (59). Solo se incluyeron estudios en los que se comparó la PT con la IGRA en la misma población (estudios comparativos). Se estimaron los cocientes de riesgo relativo de TB en las personas con resultado positivo y en las personas con resultado negativo en la PT y la IGRA (véanse en el **anexo 2** los resúmenes de la evidencia según el sistema GRADE relativos a la pregunta PICO 4).

Se encontraron cinco estudios de cohortes prospectivos, con un total de 7769 participantes. Cuatro de estos estudios se identificaron recientemente. Tres de los estudios se realizaron en Sudáfrica y dos en India (20), (60), (61), (62), (63). En estos estudios se incluyó a personas con infección por el VIH, embarazadas, adolescentes, trabajadores de salud y contactos del hogar. La estimación del cociente de riesgo combinado para la PT fue de 1,49 (IC de 95%: 0,79; 2,80) y para la IGRA fue de 2,03 (IC de 95%: 1,18; 3,50). Aunque la estimación para la IGRA fue algo mayor que para la PT, los IC de 95% de las estimaciones para la PT y la IGRA coincidían en parte y eran imprecisos. Además, la evidencia de la utilidad predictiva de las pruebas en grupos en riesgo específicos era insuficiente.

La evidencia revisada y las recomendaciones se aplican únicamente al uso de las dos IGRA disponibles en el mercado (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube y T-SPOT®.TB). El GDG llegó a la conclusión de que la comparación de la PT y la IGRA en la misma población no aporta una evidencia sólida de que se deba preferir una prueba en lugar de la otra para predecir la progresión a la TB activa. La PT puede requerir muchos menos recursos que la IGRA y puede resultar más conocida para los profesionales que trabajan en entornos con recursos limitados; sin embargo, la escasez y los desabastecimientos mundiales recurrentes de la PT reducen las perspectivas de ampliación de su uso en el manejo programático del TPT.

El GDG también señaló que la equidad y el acceso podían afectar a la elección y el tipo de prueba utilizada. Las preferencias de las personas que deben someterse a pruebas y los programas dependen de varios factores, como la necesidad de contar con un laboratorio adecuadamente equipado (por ejemplo, para la IGRA) y los posibles costos adicionales para las personas a las que se están realizando pruebas (por ejemplo, para viajar) y los programas (por ejemplo, para infraestructuras y pruebas). El GDG recomendó encarecidamente las dos pruebas como opciones equivalentes, con ventajas y desventajas relativamente similares.

El GDG destacó que la escasez mundial de PT debía abordarse urgentemente y pidió que se invirtiera más en la investigación de pruebas novedosas para la detección de la ILTB que tengan mejor valor predictivo.

El GDG advirtió que el desempeño imperfecto de estas pruebas puede conducir a resultados negativos falsos, particularmente en el caso de los niños pequeños y de las personas con inmunodepresión, como las que tienen una infección por el VIH y una cifra baja de linfocitos CD4. El GDG señaló la importancia de las pruebas para detectar la conversión reciente de los resultados negativos a positivos, en particular en los contactos de personas con TB pulmonar, lo que constituye una práctica correcta cuando se inicia el TPT. Sin embargo, en estudios recientes en trabajadores de salud sometidos a pruebas en serie de detección de la ILTB en Estados Unidos, se demostró que las conversiones de los resultados negativos en positivos y las reversiones de los resultados positivos en negativos se detectaron con mayor frecuencia con la IGRA que con la PT (64). Así pues, se debe seguir utilizando el criterio clínico para interpretar los resultados de las pruebas de detección de la ILTB en serie.

Aunque algunos estudios sugieren lo contrario (19), (20), el GDG mantuvo la posición anterior de que las personas con infección por el VIH que tienen un resultado positivo en una prueba de detección de la ILTB se benefician más del TPT que quienes tienen un resultado negativo (11), (16). Cuando sea viable, las pruebas de detección de la ILTB pueden utilizarse para detectar a tales personas. Sin embargo, basándose en evidencia de certeza moderada, el GDG subrayó enérgicamente que la detección de la ILTB mediante la PT o la IGRA no debe ser un requisito previo para iniciar el TPT en las personas con infección por el VIH y en los contactos del hogar menores de 5 años, en particular en los entornos con incidencia alta de TB (por ejemplo, >100 casos de TB por 100 000 habitantes), dado que los beneficios superan claramente a los riesgos. Un resultado negativo en la prueba de detección de la ILTB en estos dos grupos, así como en los lactantes seronegativos que son contactos del hogar de una persona con TB, debe ir seguido de una evaluación caso por caso de los posibles beneficios y perjuicios del TPT.

## **Consideraciones para la aplicación**

Las pruebas de detección de la ILTB son convenientes siempre que sea posible detectar a las personas que corren el mayor riesgo de desarrollar una TB activa. Sin embargo, no se requieren en las personas con infección por el VIH o en los contactos del hogar que sean menores de 5 años. En los contactos del hogar seronegativos  $\geq 5$  años y en otros grupos de riesgo se recomiendan las pruebas de detección de la ILTB, pero su falta de disponibilidad no debe ser un obstáculo para tratar a las personas a las que se considere en mayor riesgo.

El GDG señaló que la disponibilidad y la asequibilidad de las pruebas podrían determinar qué prueba de detección de la ILTB se utiliza. Otras consideraciones son la estructura del sistema de salud, la viabilidad de su uso y los requisitos en materia de infraestructura.

La costo-efectividad incremental de las IGRA y las PT parece depender principalmente de su exactitud. La vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) desempeña un papel decisivo en la reducción de la especificidad de la PT. Sin embargo, el GDG señaló que el impacto de la vacunación con BCG en la especificidad de la PT depende de la cepa vacunal utilizada, la edad a la que se administra la vacuna y el número de dosis administradas. Cuando la BCG se administra al nacer, como sucede en la mayor parte del mundo, tiene un impacto variable y limitado en la especificidad de la PT (65). En consecuencia, el GDG estuvo de acuerdo en que el antecedente de vacunación con BCG tiene un efecto limitado en la interpretación de los resultados de la PT en etapas posteriores de la vida; por lo tanto, la vacunación con BCG no debe ser un factor determinante al seleccionar una prueba.

La IGRA es más costosa que la PT y requiere de servicios de laboratorio apropiados. Al decidir qué prueba utilizar se deben tener en cuenta las dificultades operativas. Por ejemplo, para la IGRA hay que hacer una extracción de sangre, que puede ser difícil, sobre todo en los niños pequeños, y se necesita infraestructura de laboratorio, conocimientos técnicos y un equipo costoso; su sensibilidad

es reducida en los menores de 2 años y en las personas con infección por el VIH. Sin embargo, solo se necesita una consulta para hacer una IGRA (aunque es posible que los pacientes tengan que hacer una segunda cita para recibir el resultado). La PT es menos costosa y se puede hacer sobre el terreno, aunque requiere cadena de frío, acudir dos veces al establecimiento de salud y capacitación para la inyección intradérmica, la lectura y la interpretación. Otra ventaja práctica de las IGRA respecto a la PT es que no son susceptibles a una "respuesta de refuerzo", que hace necesario un enfoque en dos etapas en situaciones donde la reactividad a la PT ha disminuido desde la infección.

Ni la PT ni la IGRA deben usarse para diagnosticar la TB activa ni para el diagnóstico de adultos en los que se sospecha una TB activa.

## 1.4. Opciones para el TPT

El TPT para una infección por cepas presuntamente farmacosesibles puede clasificarse en general en dos tipos: monoterapia con isoniacida durante al menos 6 meses (o tratamiento preventivo con isoniacida [TPI]) y tratamiento con esquemas que contienen una rifamicina (rifampicina o rifapentina). El TPI ha sido la forma de TPT más utilizada, pero la menor duración de los esquemas de rifamicina presenta una ventaja clara. El tratamiento preventivo de la TB-MDR requiere un enfoque diferente que utilice una fluoroquinolona u otros fármacos de segunda línea. Las recomendaciones para estas opciones de tratamiento, así como las condiciones en que se aplican, se tratan en diferentes partes de esta sección.

17. Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB, independientemente del estado serológico respecto al VIH: administración diaria de isoniacida durante 6 o 9 meses, o un esquema de administración semanal de rifapentina más isoniacida durante 3 meses, o un esquema de administración diaria de isoniacida más rifampicina durante 3 meses. *(Recomendación firme, certeza de moderada a alta en las estimaciones del efecto)*. También se puede ofrecer como alternativa un esquema de administración diaria de rifapentina más isoniacida durante 1 mes o un esquema de administración diaria de rifampicina sola durante 4 meses. *(Recomendación condicional, certeza de baja a moderada en las estimaciones del efecto)*

18. En los entornos con transmisión alta de la TB, los adultos y adolescentes con infección por el VIH que tengan resultados desconocidos o positivos en una prueba de detección de la ILTB y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida (TPI) administrada a diario durante al menos 36 meses. Se debe administrar diariamente el TPI durante 36 meses, tanto si la persona recibe TAR como si no, e independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento anterior contra la TB y del embarazo en entornos donde se considera que la transmisión de la TB es alta, según lo definido por las autoridades nacionales. *(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)*

## Esquemas que contienen isoniacida o rifamicinas

Ambas recomendaciones ya figuraban en la orientación de la OMS desde el 2015 (13), (25). En la orientación previa de la OMS se presentó una recomendación firme de alternativas de TPT al esquema de 6H, tomando como base la evidencia de certeza de baja a alta (12), (13), (16). En el 2019, el GDG hizo modificaciones al texto de esta recomendación para añadir las dos nuevas recomendaciones condicionales del esquema de administración diaria de rifapentina más isoniacida durante 1 mes (1HP) y el de administración diaria de rifampicina en monoterapia durante 4 meses (4R) en todos los contextos. Estas nuevas recomendaciones se basan, respectivamente, en una certeza de baja a moderada en las estimaciones del efecto. Además, en lugar del plazo anterior de 3 a 4 meses, el GDG recomienda ahora una duración de 3 meses del esquema de administración

diaria de isoniácida más rifampicina (3HR) y de 4 meses para el esquema de administración diaria de rifampicina en monoterapia (4R) para reflejar el período habitual durante el cual se emplean actualmente estos esquemas. Además, tres recomendaciones anteriores sobre el uso de los esquemas de 6H y 3HR en menores de 15 años y del esquema de 3HP en entornos de alta prevalencia de TB que en la orientación anterior se presentaban por separado ahora se proponen como opciones alternativas. La recomendación revisada hace que todas las opciones para la ILTB sean aplicables a todos los contextos.

## Justificación y evidencia

### Isoniácida administrada diariamente en monoterapia

La eficacia de la administración diaria de isoniácida en monoterapia durante 6 meses (6H) o más en diferentes grupos poblacionales y entornos se ha demostrado en varias revisiones sistemáticas (18), (66), (67). Una revisión sistemática de ensayos comparativos y aleatorizados en personas con infección por el VIH mostró que la isoniácida en monoterapia reduce el riesgo general de TB en un 33% (RR: 0,67; IC de 95%: 0,51; 0,87), y que la eficacia preventiva alcanzó el 64% en las personas con resultados positivos en la PT (RR: 0,36; IC de 95%: 0,22; 0,61) (18). Además, la eficacia del esquema de 6 meses no fue significativamente diferente de la eficacia de la administración diaria de isoniácida en monoterapia durante 12 meses (RR: 0,58; IC de 95%: 0,3; 1,12). Una revisión sistemática reciente de ensayos comparativos y aleatorizados mostró una reducción significativamente mayor de la incidencia de TB en los participantes que recibieron el esquema de 6 meses que en los que recibieron el placebo (razón de probabilidades [odds ratio: OR]: 0,65; IC de 95%: 0,50; 0,83) (68). No se encontraron ensayos clínicos comparativos de la administración diaria de isoniácida en monoterapia durante 9 meses (9H) con el esquema de 6H. Sin embargo, el reanálisis y la modelización de los ensayos de la isoniácida realizados por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos en las décadas de 1950 y 1960 mostraron que el beneficio de la isoniácida aumenta progresivamente cuando se administra durante un período de hasta 9 a 10 meses y se estabiliza a partir de entonces (69). Por esta razón, el esquema de 9H se mantiene como un esquema alternativo al de 6H en las opciones de TPT recomendadas.

En cuanto a la segunda recomendación antes mencionada, una revisión sistemática y un metanálisis de tres ensayos comparativos y aleatorizados en personas con infección por el VIH en entornos con una alta prevalencia y transmisión de la TB mostraron que el TPI continuo puede reducir el riesgo de TB activa en un 38% más que la isoniácida administrada durante 6 meses (70). El efecto fue mayor en las personas con un resultado positivo en la PT (49% en lo que respecta a la TB activa y 50% para la muerte). En las que tenían un resultado negativo en la PT, ninguno de los dos efectos fue significativo, aunque la estimación puntual indicaba una reducción de la incidencia de TB de 27%. En dos de los estudios examinados no se utilizó el TAR y en el tercero la cobertura del TAR fue baja al inicio del estudio, pero aumentó durante el período de observación.

### Rifampicina más isoniácida administradas diariamente durante 3 meses (3HR)

Una revisión sistemática actualizada en el 2017 mostró que la eficacia y el perfil de seguridad de la administración diaria de rifampicina e isoniácida durante 3 a 4 meses eran similares a los de la isoniácida administrada durante 6 meses (68), (71). Así pues, un GDG anterior recomendó encarecidamente que se utilizara el esquema de administración diaria de rifampicina más isoniácida como alternativa a la isoniácida en entornos con una incidencia de TB <100/100 000 habitantes (13). En una nueva revisión para comparar la eficacia de la administración diaria de rifampicina más isoniácida durante 3 meses con la administración de isoniácida durante 6 o 9 meses en niños se encontró un ensayo comparativo y aleatorizado y dos estudios observacionales (72), (73), (74) (véanse también los resúmenes de la evidencia según el sistema GRADE relativos a la pregunta PICO 5 en el **anexo 2**). En el ensayo comparativo y aleatorizado (73) no se notificó ninguna enfermedad clínica en

ninguno de los dos grupos, y se utilizaron nuevos signos radiográficos indicativos de una TB activa como indicador sustitutivo de la enfermedad clínica. El número de pacientes que presentaron cambios radiográficos fue menor en los participantes que recibieron diariamente rifampicina más isoniacida que en los que recibieron isoniacida durante 9 meses (RR: 0,49; IC de 95%: 0,32; 0,76). Los autores también informaron de un menor riesgo de eventos adversos (RR: 0,33; IC de 95%: 0,20; 0,56) y una tasa de cumplimiento mayor (RR: 1,07; IC de 95%: 1,01; 1,14) en los niños que recibieron diariamente rifampicina más isoniacida. En los estudios de observación se notificaron resultados similares (72), (74).

### **Rifampicina administrada diariamente en monoterapia durante 4 meses (4R)**

En una revisión sistemática anterior realizada para las directrices sobre la ILTB del 2015 y actualizada en el 2017, se encontró que la eficacia de la administración diaria de rifampicina durante 3 a 4 meses y del esquema de 6H era similar (OR: 0,78; IC de 95%: 0,41; 1,46) (68), (71). La revisión también mostró que las personas que recibieron rifampicina diariamente durante 3 a 4 meses tenían menor riesgo de hepatotoxicidad que las tratadas con isoniacida en monoterapia (OR: 0,03; IC de 95%: 0,00; 0,48).

En el 2019, el GDG abordó las implicaciones del uso del esquema de 4R en entornos con carga alta de TB sobre la base de los resultados de ensayos comparativos y aleatorizados del esquema de 4R frente al esquema de 9H que incluyeron a adultos y niños de estos países (75), (76), (77), (78). En los participantes del estudio de >17 años, la diferencia en la tasa de TB confirmada entre el esquema de 4R y el esquema de 9H (grupo de 4R menos grupo de 9H) fue <0,01 casos por 100 años-persona (IC de 95%: -0,14; 0,16); la diferencia en la finalización del tratamiento fue de 15,1% (IC de 95%: 12,7; 17,4); la diferencia en cuanto a los eventos adversos de grado 3 a 5 fue de -1,1% (IC de 95%: -1,9; -0,4). En los participantes de <18 años, la diferencia en la tasa de TB activa entre el esquema de 4R y el esquema de 9H fue de -0,37 casos por 100 años-persona (IC de 95%: -0,88; 0,14); la diferencia en la finalización del tratamiento fue de 13,4% (IC de 95%: 7,5; 19,3); la diferencia en el riesgo de eventos adversos atribuidos al medicamento utilizado y que motivaron la interrupción del tratamiento fue de -0,0 (IC de 95%: -0,1; 0,1). La evidencia que sustenta esta recomendación revisada se resume en los cuadros según el sistema GRADE relativos a la pregunta PICO 6 en los **anexos 2 y 3**.

### **Administración diaria de rifapentina más isoniacida durante 1 mes (1HP)**

En el 2019, el GDG consideró los datos del único estudio publicado conocido del esquema de 1HP: un ensayo de fase III aleatorizado, sin enmascaramiento, de la ausencia de inferioridad, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del esquema de 1HP con el esquema de isoniacida en monoterapia durante 9 meses ("9H") en personas con infección por el VIH que se encontraban en zonas de prevalencia alta de TB o que tenían indicios de ILTB (79). La inclusión en el estudio se limitó a las personas de  $\geq 13$  años que no estuvieran embarazadas o amamantando. La ausencia de inferioridad se demostraría si el límite superior del IC de 95% de la diferencia entre grupos en el número de eventos por 100 años-persona fuera inferior a 1,25. Entre todos los participantes en el estudio, la diferencia en la tasa de incidencia de TB (incluidas las muertes por cualquier causa) entre el esquema de 1HP y 9H (es decir, grupo de 1HP menos grupo de 9H) fue de -0,02 por 100 años-persona (IC de 95%: -0,35; 0,30); el riesgo relativo (RR) de finalización del tratamiento con el esquema de 1HP respecto al esquema de 9H fue de 1,04 (IC de 95%: 0,99; 1,10); el RR de eventos adversos de grado 3-5 fue de 0,86 (IC de 95%: 0,58; 1,27); el cociente de riesgos instantáneos de muerte por cualquier causa fue de 0,75 a favor del esquema de 1HP (IC de 95%: 0,42; 1,31); el RR de aparición de resistencia a la isoniacida y la rifampicina fue, respectivamente, de 1,63 (IC de 95%: 0,17; 15,99) y 0,81 (IC de 95%: 0,06; 11,77). Así pues, la ausencia de inferioridad general según la definición del protocolo del estudio se puso de manifiesto en la población del análisis por intención de tratar modificado. También se demostró la ausencia de inferioridad en el subgrupo con ILTB confirmada (diferencia de la tasa de incidencia por 100 años-persona: 0,069 [-0,830 a 0,690]), así como en los hombres y las mujeres, y en los participantes que al inicio del estudio recibían o no recibían TAR. El número

de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ <250 células/mm<sup>3</sup> era pequeño y en este estrato no se demostró ni la inferioridad ni la ausencia de inferioridad del esquema de 1HP. La evidencia que sustenta esta nueva recomendación revisada se resume en los cuadros según el sistema GRADE relativos a la pregunta PICO 7 en los **anexos 2 y 3**.

### **Administración semanal de rifapentina más isoniacida durante 3 meses (3HP)**

Se realizó una revisión sistemática para la actualización de las directrices del 2018 a fin de comparar la eficacia de un esquema de administración semanal de rifapentina más isoniacida durante 3 meses (3HP) con la eficacia de la isoniacida en monoterapia. La revisión abarcó cuatro ensayos comparativos y aleatorizados (80), (81), (82), (83), que se analizaron en lo que respecta a tres subgrupos – adultos con infección por el VIH, adultos sin infección por el VIH, y niños y adolescentes—, que no pudieron ser estratificados en función del estado serológico respecto al VIH porque faltaban los estudios pertinentes. La evidencia que sustenta esta recomendación revisada se resume en los cuadros según el sistema GRADE relativos a la pregunta PICO 8 en los **anexos 2 y 3**.

En dos de los ensayos comparativos y aleatorizados participaron adultos con infección por el VIH de Sudáfrica, Perú y varios países con una incidencia de TB <100 000 habitantes. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de TB activa entre los participantes que siguieron los esquemas de 3HP y 6H o 9H (RR: 0,73; IC de 95%: 0,23; 2,30). Además, el riesgo de hepatotoxicidad fue significativamente menor con el esquema de 3HP en los adultos con infección por el VIH (RR: 0,26; IC de 95%: 0,12; 0,55) y en los adultos sin infección por el VIH (RR: 0,16, IC de 95%: 0,10; 0,27). El esquema de 3HP también se asoció a una tasa mayor de finalización del tratamiento en todos los subgrupos (adultos con infección por el VIH: RR: 1,25; IC de 95%: 1,01; 1,55; adultos sin infección por el VIH: RR: 1,19; IC de 95%: 1,16; 1,22; niños y adolescentes: RR: 1,09; IC de 95%: 1,03; 1,15). Un ensayo comparativo y aleatorizado incluyó una comparación entre el esquema de 3HP y el tratamiento continuo con isoniacida en monoterapia en adultos con infección por el VIH (80). No se encontró ninguna diferencia significativa en la incidencia de TB en un análisis por intención de tratar; sin embargo, un análisis por protocolo mostró una tasa menor de infección o muerte por TB en los participantes que recibieron isoniacida de forma continua. En todos los estudios, el esquema de 3HP se administró bajo observación directa. En un estudio del esquema de 3HP en 112 embarazadas, las tasas de aborto espontáneo y de defectos congénitos fueron similares a las de la población general de Estados Unidos (84).

### **Consideraciones para la aplicación**

La decisión sobre qué tratamiento se debe ofrecer no tiene que limitarse a la forma en que se estudió en un ensayo (por ejemplo, esquema de 1HP para reemplazar al esquema de 9H). El GDG estuvo de acuerdo en que los beneficios de todas las opciones de tratamiento que se recomiendan superan a los posibles perjuicios. Los programas y los médicos también deben considerar las características de la persona en cuestión para maximizar la probabilidad de que el tratamiento se finalice tal como se espera. La elección del esquema viene determinada por consideraciones como la edad, el riesgo de toxicidad o interacción, las afecciones concomitantes, la sensibilidad al fármaco de la cepa del caso original más probable, la disponibilidad y las preferencias individuales.

Sobre la base de la práctica existente, aunque en ausencia de una comparación directa, el GDG consideró que el esquema de 9H es una opción equivalente al esquema de 6H en los países con una infraestructura de salud fuerte. No obstante, observó que el esquema de 6H es preferible al de 9H desde el punto de vista de la viabilidad, los recursos necesarios y la aceptabilidad para los pacientes.

En las personas con infección por el VIH se pueden utilizar todas las opciones de tratamiento recomendadas. La recomendación de administrar diariamente isoniacida en monoterapia durante 36 meses a las personas con infección por el VIH en entornos de transmisión alta de la TB es

condicional y se basa en la evidencia de que el TPI a largo plazo añade un beneficio significativo al TAR. Se están estudiando la eficacia, la seguridad y la conveniencia del tratamiento repetido con esquemas de rifapentina acortados en las personas con infección por el VIH en esos entornos. Las autoridades nacionales deben establecer la definición de un entorno con transmisión alta de la TB (véase también la sección **Definiciones**). La realización de pruebas de detección de la ILTB no es un requisito previo para el TPT en las personas con infección por el VIH, pero se fomenta su uso porque el TPT tiene un efecto protector mayor en las personas con resultado positivo en la PT. Las personas con infección por el VIH que tengan un resultado negativo en la PT no deben recibir TPI diario durante 36 meses.

El GDG estuvo unánimemente de acuerdo en que los beneficios del esquema de 3HR para los lactantes y niños menores de 15 años superan a los posibles perjuicios, dado su perfil de seguridad, la mayor tasa de finalización del tratamiento en comparación con la isoniacida en monoterapia, y la disponibilidad de formulaciones de dosis fijas combinadas de rifampicina e isoniacida adecuadas para los niños. En consecuencia, el GDG hizo una recomendación firme a pesar de la calidad baja de la evidencia. No hay datos, o son muy escasos, sobre la actividad y la farmacología de la rifapentina en menores de 2 años. El esquema de 3HP únicamente se recomienda para su uso en niños de  $\geq 2$  años, mientras que el esquema de 1HP se recomienda en personas de  $\geq 13$  años.

El GDG del 2019 consideró que había una certeza moderada de que el esquema de 4R no es inferior al esquema de 9H, y al considerar también el buen perfil de seguridad del esquema de 4R y su duración reducida, recomendó que este esquema también se utilice en entornos con una carga alta de TB. Cuando decidió hacer una recomendación condicional, el GDG consideró que la mayoría de las personas valorarían un esquema acortado, pero planteó inquietudes relativas a la variabilidad de la aceptabilidad, la incertidumbre en cuanto a los recursos necesarios dado su mayor costo, y la posibilidad de que disminuya la equidad en caso de que desvíe recursos y reduzca la cobertura del tratamiento de las personas más vulnerables. El GDG estuvo de acuerdo en que la introducción del esquema de 4R debe ir acompañada de la movilización de recursos apropiados desde el principio para evitar carencias en otras necesidades programáticas. El GDG también observó que el impacto sobre la equidad podría variar si el precio y la política de uso del esquema de 4R también cambiaran (véase también el **anexo 3** para obtener información más detallada sobre las decisiones del GDG).

En lo que respecta al esquema de 1HP, el GDG del 2019 llegó a la conclusión de que había poca certeza de que su eficacia no fuera inferior a la del esquema de 9H cuando se utilizara en entornos programáticos en diferentes grupos poblacionales de riesgo. Teniendo en cuenta también el buen perfil de seguridad del esquema de 1HP y su duración mucho menor en comparación con otros esquemas aprobados para la ILTB, el GDG recomendó que este esquema también se utilice en entornos de carga alta de TB y en personas sin infección por el VIH. El GDG consideró que la mayoría de las personas valorarían su duración mucho más breve que la de otras opciones y que su aplicación sería viable, pero planteó inquietudes respecto a la incertidumbre en cuanto a los recursos necesarios y la posibilidad de que disminuya la equidad, lo que dio lugar a una recomendación condicional (véase también el **anexo 3** para obtener información más detallada sobre las decisiones del GDG).

En la presente actualización, el GDG consideró que todos los esquemas pueden utilizarse en cualquier entorno, independientemente de la carga de TB, siempre que la infraestructura de salud pueda garantizar que el tratamiento se administre correctamente sin crear desigualdades, y que la TB activa pueda descartarse de manera fiable antes de iniciar el tratamiento.

El GDG señaló que todas las opciones de tratamiento pueden autoadministrarse. En un ensayo comparativo y aleatorizado se demostró que el tratamiento con el esquema de 3HP autoadministrado no es inferior al tratamiento directamente observado (85); sin embargo, la evidencia adicional sobre la autoadministración de este esquema es escasa. El GDG señaló que el requisito de la observación directa podría ser un obstáculo importante para la aplicación. Las personas que reciben TPT también deben recibir apoyo mediante el acceso a asesoramiento sobre el tratamiento y el manejo de los eventos adversos en sus encuentros con los servicios de salud. El GDG señaló además que las

personas que reciben tratamiento, los médicos que lo proporcionan y los directores de programas preferirían los esquemas acortados a los prolongados.

## Interacciones farmacológicas

Las rifamicinas inducen ciertas enzimas del citocromo P450 y, por lo tanto, pueden interferir con los medicamentos que dependen de esta vía metabólica, acelerando su eliminación. Entre ellos se encuentra el TAR, así como otros muchos medicamentos como los anticonvulsivos, los antiarrítmicos, la quinina, los anticoagulantes orales, los antifúngicos, los anticonceptivos orales o inyectables, los corticoesteroides, la ciclosporina, las fluoroquinolonas y otros antimicrobianos, los hipoglucemiantes orales, la metadona y los antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto, podría ser necesario evitar esos medicamentos, o ajustar sus dosis, cuando se administren esquemas que contengan rifampicina o rifapentina.

Los esquemas que contienen rifamicinas se deben recetar con precaución a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR, debido a las posibles interacciones farmacológicas. Estos esquemas no deben administrarse a las personas que reciben inhibidores de la proteasa o nevirapina, incluidos los lactantes expuestos al VIH que siguen tratamiento preventivo. La rifampicina puede reducir la concentración de otros antivirales: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir. No debe usarse con saquinavir y ritonavir. No es necesario ajustar la dosis cuando la rifampicina se administra junto con el efavirenz. Sin embargo, es necesario aumentar la dosis de dolutegravir hasta 50 mg dos veces al día cuando se administre junto con rifampicina (86); esta dosis normalmente se tolera bien y su eficacia a efectos de la supresión viral y la recuperación de la cifra de linfocitos CD4 es equivalente a la del efavirenz.

Según un estudio de farmacocinética, el esquema de 3HP puede administrarse a los pacientes que reciben esquemas de TAR que contienen efavirenz sin ajustar la dosis (87). Se observó que la administración de rifapentina con raltegravir era segura y se toleraba bien (88). En un estudio de interacciones farmacológicas en voluntarios sanos del dolutegravir con HP una vez por semana se registraron eventos adversos en 2 de 4 participantes (89). Sin embargo, los resultados publicados más recientemente de un ensayo de fase I/II del esquema de 3HP y el dolutegravir en adultos con infección por el VIH indicaron que la tolerabilidad fue buena, se suprimió la carga viral y no se produjeron eventos adversos de grado >3 relacionados con el esquema de HP, y no indicaron que la rifapentina redujera las concentraciones de dolutegravir lo suficiente para exigir el ajuste de la dosis (90). No obstante, el GDG subrayó la necesidad de seguir realizando estudios de la farmacocinética del esquema de 3HP administrado concomitantemente con otros fármacos, en particular con el TAR.

Se debe evitar el consumo simultáneo de alcohol con el TPT.

## Embarazo

Como preparación para la presente actualización, en el 2019 se llevó a cabo una revisión sistemática para evaluar la evidencia a favor o en contra de informes recientes de un ensayo comparativo y aleatorizado sobre los desenlaces adversos del embarazo asociados al uso del TPI (91), (92). Además de este ensayo comparativo y aleatorizado, tres estudios observacionales, comparativos y no aleatorizados proporcionaron datos sobre al menos uno de los desenlaces del embarazo en mujeres con infección por el VIH (93), (94), (95) (véase la pregunta PICO 9 en el **anexo 2**). Aunque en el ensayo comparativo y aleatorizado se demostró que el riesgo de desenlaces adversos del embarazo era mayor en las mujeres que comenzaron el TPI durante el embarazo (OR de Mantel-Haenszel con estratificación en función de la edad gestacional: 1,51; IC de 95%: 1,09; 2,10), en los tres estudios restantes la OR general fue <1, lo que indica lo contrario ( $I^2 = 80\%$ ,  $p = 0,002$ ). Un metanálisis de dos estudios observacionales que citaron estimaciones ajustadas y cuyos datos se pudieron agrupar indicó un riesgo menor de desenlaces adversos del embarazo combinados (OR: 0,40, IC de 95%: 0,20; 0,74) (93), (94). En los estudios de observación no se reprodujeron las asociaciones con el TPI que se

notificaron en el ensayo comparativo y aleatorizado sobre *determinados* desenlaces adversos, como la muerte fetal o neonatal, la prematuridad, el bajo peso al nacer y las anomalías congénitas. En ninguno de los cuatro estudios se refirieron riesgos estadísticamente significativos de hepatotoxicidad materna, eventos de grado 3 o 4, o muerte. Tomando como base estos resultados, el GDG llegó a la conclusión de que no había motivos suficientes para modificar la orientación anterior o elaborar una recomendación separada sobre el uso del TPI en las embarazadas con infección por el VIH. El GDG consideró que el aplazamiento sistemático del TPI hasta el posparto privaría a las mujeres de su efecto protector en un momento en que son más vulnerables a la TB. La atención adecuada durante los períodos prenatal y postnatal y durante el parto puede reducir el riesgo de desenlaces adversos del embarazo. Aunque se recomienda encarecidamente que, cuando sea viable, se realicen al inicio pruebas de la función hepática cuando se administre el TPI en el embarazo, esto no es obligatorio; no está indicado realizar sistemáticamente pruebas de la función hepática cuando se administre el TPI durante el embarazo, a menos que haya otros factores de riesgo de toxicidad hepática. No obstante, se debe considerar la posibilidad de administrar suplementos de vitamina B<sub>6</sub>. El GDG estuvo de acuerdo en que se trata de un área que requiere más investigación, por ejemplo, sobre la farmacocinética y la farmacovigilancia del TPI y otros esquemas de tratamiento preventivo. En general, se considera que la rifampicina es segura en el embarazo. Existen datos limitados sobre la farmacocinética y la seguridad de la rifapentina en el embarazo y, en consecuencia, sería mejor esperar a tener más datos para garantizar la posología adecuada y al menos datos preliminares de la seguridad de este esquema en las embarazadas.

### Cuadro 3. Dosis recomendadas de medicamentos para el TPT

Esquema	Dosis por franja de peso					
Isoniacida en monoterapia a diario durante 6 o 9 meses (6H, 9H)	≥10 años: 5 mg/kg/d <10 años: 10 mg/kg/d (intervalo: 7-15 mg)					
Rifampicina a diario durante 4 meses (4R)	≥10 años: 10 mg/kg/d 0-17 años: 15 mg/kg/día (intervalo: 10-20 mg)					
Rifampicina más isoniacida a diario durante 3 meses (3HR)	Isoniacida: ≥10 años: 5 mg/kg/d <10 años: 10 mg/kg/d (intervalo: 7-15 mg) Rifampicina: ≥10 años: 10 mg/kg/d <10 años: 15 mg/kg/d (intervalo: 10-20 mg)					
Rifapentina más isoniacida semanalmente durante 3 meses (12 dosis) (3HP)	Edad de 2-14 años					
	<i>Medicamento, formulación</i>	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg
	Isoniacida, 100 mg*	3	5	6	7	7
	Rifapentina, 150 mg	2	3	4	5	5
	Edad >14 años					
	<i>Medicamento, formulación</i>	30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg
Isoniacida, 300 mg	3	3	3	3	3	
Rifapentina, 150 mg	6	6	6	6	6	

\* La formulación de 300 mg puede usarse para reducir el número de pastillas.

Esquema	Dosis por franja de peso
Rifapentina más isoniacida a diario durante 1 mes (28 dosis) (1HP)	Edad $\geq 13$ años (independientemente de la franja de peso) Isoniacida, 300 mg/día Rifapentina, 600 mg/día
Levofloxacin a diario durante 6 meses (tratamiento preventivo de la TB-MDR)	Edad $> 14$ años por peso corporal: $< 46$ kg, 750 mg/d; $> 45$ kg, 1 g/d Edad $< 15$ años (intervalo, aprox. 15-20 mg/kg/d), por peso corporal: 5-9 kg, 150 mg/d; 10-15 kg, 200-300 mg/d; 16-23 kg, 300-400 mg/d; 24-34 kg, 500-750 mg/d

## Otros grupos y entornos

Las dosis recomendadas para los esquemas de TPT en adultos y niños se muestran en el **cuadro 3**. Los esquemas basados en la isoniacida y la rifampicina pueden utilizarse en personas de cualquier edad. No hay datos, o los que hay son muy escasos, sobre la eficacia y la seguridad de la rifapentina en menores de 2 años; el esquema de 3HP únicamente se recomienda en niños  $\geq 2$  años. Los datos del ensayo del esquema de 1HP se refieren únicamente a personas  $\geq 13$  años. El GDG consideró que la extrapolación de los efectos a los niños de 2 a 12 años es razonable, aunque todavía no se ha establecido la dosis de rifapentina *diaria* en este grupo etario. La idoneidad de este esquema en menores de 13 años debe revisarse cuando se cuente, en un futuro próximo, con los resultados de los estudios de farmacocinética y seguridad en niños de todas las edades.

En los candidatos a un trasplante o al tratamiento con anti-FNT puede ser particularmente importante completar el TPT con rapidez; por lo tanto, esquemas acortados, como el 1HP y el 3HP, podrían resultar ventajosos respecto a tratamientos más prolongados. Asimismo, en las personas sin hogar y las excarceladas, en las que hay pocas posibilidades de que se repitan los encuentros durante el tratamiento, un tratamiento acortado podría ser más adecuado que esquemas más prolongados.

Además de las personas con infección por el VIH que reciben TAR, otros grupos que pueden estar más expuestos al riesgo de interacciones farmacológicas de la rifampicina son las mujeres en edad de procrear que reciben fármacos anticonceptivos (que necesitan recibir asesoramiento sobre las posibles interacciones y considerar la posibilidad de utilizar métodos anticonceptivos no hormonales mientras reciben la rifampicina) y los consumidores de opiáceos que reciben tratamiento de sustitución con metadona.

A los contactos de pacientes con TB resistente a la isoniacida y sensible a la rifampicina (TB-Hr) confirmada por el laboratorio se les puede ofrecer un esquema de administración diaria de rifampicina durante 4 meses.

## Otras consideraciones

Dado el uso generalizado de dosis fijas combinadas que contienen rifampicina para tratar la TB farmacosenible, la rifampicina en dosis únicas se ha vuelto menos accesible para los programas de la enfermedad. Si el esquema de 4R se utiliza con mayor frecuencia en el futuro, aumentará la demanda de comprimidos sueltos de rifampicina y los programas tendrán que adquirirlos. Se deben utilizar suministros de rifampicina de calidad garantizada. El suministro del esquema de 4R fuera de los centros del programa de TB (por ejemplo, los centros de atención primaria, los programas contra la infección por el VIH) debe ir acompañado de una orientación gradual sobre cómo maximizar el efecto de la rifampicina y evitar que se desvíe para su uso como antibiótico de amplio espectro.

Las dosis fijas combinadas de HR deben utilizarse cuando sea posible, con el fin de reducir el número de pastillas que se deben tomar. Se espera que en un futuro próximo se proporcionen dosis fijas combinadas del esquema de 3HP, que facilitarán la administración. También es más probable que los esquemas acortados se finalicen. La preocupación por la adhesión no debe ser un obstáculo para iniciar el TPT y el apoyo proporcionado para permitir una mejor atención centrada en la persona. No existen recomendaciones basadas en datos sobre cómo manejar las interrupciones del TPT, es decir, cuántas dosis omitidas pueden compensarse prolongando el tratamiento sin comprometer su eficacia.

Las personas que corren el riesgo de sufrir una neuropatía periférica, como las que padecen malnutrición, dependencia crónica del alcohol, infección por el VIH, insuficiencia renal o diabetes, o las mujeres que están embarazadas o amamantando, deben recibir piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) cuando sigan esquemas que contengan isoniacida. Podría ser necesario reducir la dosis de isoniacida, con respecto a la propuesta, para evitar la toxicidad si hay una prevalencia alta de “acetiladores lentos” en la población. Los comprimidos con la combinación de cotrimoxazol, isoniacida y piridoxina pueden ser útiles para las personas con infección por el VIH. Sin embargo, la falta de disponibilidad de piridoxina no debe ser motivo para suspender el TPT.

Las intervenciones para mejorar la adhesión y la finalización del tratamiento deben adaptarse a las necesidades específicas de los grupos de riesgo y al contexto local. Una revisión sistemática realizada para las directrices de la OMS sobre la ILTB del 2015 proporcionó resultados heterogéneos en lo relativo a las intervenciones destinadas a mejorar la adhesión y la finalización del tratamiento; se consideró que la evidencia no era concluyente (14). Las directrices de la OMS para el tratamiento de la TB activa farmacosenible proponen varias intervenciones para apoyar la adhesión, que también pueden aplicarse al TPT (96).

En las zonas con gran resistencia de fondo a la rifampicina, como los países de Europa oriental, es particularmente importante intentar hacer pruebas de sensibilidad a fármacos de la cepa de la presunta fuente, de modo que sea más probable que el tratamiento administrado funcione. Si hay resistencia únicamente a la rifampicina u otras contraindicaciones para administrarla, entonces la opción más adecuada puede ser un esquema de administración de isoniacida durante  $\geq 6$  meses. Lamentablemente, en muchos entornos la resistencia a la rifampicina suele ir acompañada por la resistencia a la isoniacida (tuberculosis multirresistente [TB-MDR]), que requiere una medicación preventiva diferente (véase más adelante).

## Tratamiento preventivo de la TB-MDR

### *Justificación y evidencia*

La evidencia de la eficacia y la seguridad del tratamiento preventivo de la TB-MDR se ha revisado y resumido en la **sección 1.1**. Los fármacos que se utilizaron en estos estudios fueron principalmente fluoroquinolonas (por ejemplo, moxifloxacina, levofloxacina) con o sin otros fármacos (por ejemplo, etambutol, etionamida). La mediana de la proporción de participantes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos en todos los estudios fue de 5,1% (recorrido intercuartílico: 1,9-30,2%).

Aunque se considera que el etambutol es seguro en el embarazo, la etionamida en dosis altas tuvo capacidad teratógena en estudios preclínicos en animales; los datos en el embarazo humano son mínimos. Aunque ha habido preocupación por el uso de las fluoroquinolonas en los niños debido al retraso en el desarrollo del cartílago evidenciado en los animales (97), no se han demostrado efectos similares en el ser humano (98), (99). Aunque los efectos de las fluoroquinolonas en los huesos y cartílagos de animales no se han observado en los seres humanos, los datos disponibles y los períodos de seguimiento de los lactantes son insuficientes. En un metanálisis de estudios observacionales que incluyó a 2800 embarazadas expuestas a fluoroquinolonas, no se encontraron diferencias en cuanto a los defectos congénitos, el aborto espontáneo o la prematuridad en comparación con las

embarazadas no expuestas (100). Sin embargo, alertas recientes han puesto de relieve los problemas de seguridad asociados al uso prolongado de fluoroquinolonas en el ser humano (101), (102).

Es poca evidencia con respecto a la duración del tratamiento preventivo de la TB-MDR, que debe basarse en el criterio clínico. Los esquemas utilizados en los estudios realizados hasta ahora se administraron durante 6, 9 y 12 meses. Ninguno de los estudios incluyó datos sobre la farmacocinética y la seguridad en el embarazo ni una comparación del riesgo de eventos adversos, aunque en uno se indicó de que no se podían atribuir eventos adversos graves al tratamiento preventivo con fluoroquinolonas (36).

### **Consideraciones para la aplicación**

El esquema de tratamiento preventivo de los contactos de una persona con TB-MDR debe ser individualizado y basarse en información fiable sobre el perfil de farmacorresistencia de la presunta fuente. Pueden utilizarse fluoroquinolonas de generaciones posteriores (por ejemplo, levofloxacina o moxifloxacina), a menos que la cepa de la presunta fuente muestre resistencia a estos fármacos. En el **cuadro 3** se propone un programa de administración de levofloxacina en niños y adultos. Para este propósito pueden usarse las formulaciones pediátricas de levofloxacina. En el caso de las cepas que muestran una resistencia adicional, pueden utilizarse otros esquemas de tratamiento empleados en algunos de los estudios (37).

Los contactos de las personas con TB resistente a la rifampicina (TB-RR) suelen tratarse como la TB-MDR, a menos que se confirme fehacientemente la sensibilidad a la isoniacida en el caso inicial, en cuyo caso el TPI puede ser eficaz.

Como la recomendación del tratamiento preventivo en caso de exposición a la TB-MDR se basa en evidencia de calidad muy baja, se debe proporcionar a las personas información detallada sobre los posibles beneficios y perjuicios de la administración de fluoroquinolonas u otros esquemas de tratamiento. En vista de las incertidumbres sobre el equilibrio entre los beneficios y los posibles perjuicios, se requiere el consentimiento informado, preferiblemente por escrito, basado en el contexto y las prácticas locales en situaciones similares.

## 2. Seguimiento y evaluación

La cobertura de la investigación de los contactos y el TPT en los niños que son contactos de casos de TB y en las personas con infección por el VIH se encuentran entre los diez indicadores clave para el seguimiento de la aplicación de la Estrategia Fin de la TB (8). Los programas nacionales contra la tuberculosis y la infección por el VIH comunican anualmente a la OMS y al ONUSIDA datos sobre los progresos realizados en la atención de la ILTB en los grupos destinatarios. El manejo programático del TPT debe incluir sistemas de seguimiento y evaluación que estén en consonancia con los sistemas nacionales de seguimiento y vigilancia de los pacientes (103), (104). Deberían crearse herramientas adecuadas de registro y notificación, y el seguimiento electrónico basado en los casos facilitará el manejo de la ILTB y la atención individual.<sup>10</sup> Los indicadores estandarizados se deben medir para fundamentar periódicamente la toma de decisiones para la ejecución programática. Algunos pueden requerir cambios en las regulaciones o las políticas sanitarias nacionales (por ejemplo, hacer que la ILTB sea una enfermedad de notificación obligatoria o exigir un marco de notificación), que deben abordarse en función del contexto local y nacional. Es importante hacer que el sector privado de la salud participe, y lograr el registro y la notificación adecuados tanto del sector privado como del público.

La mayoría de las personas que reciben TPT están sanas y es probable que las reacciones adversas al tratamiento influyan en la probabilidad de que prosigan el tratamiento hasta finalizarlo. Por consiguiente, la toxicidad relacionada con los fármacos debe reducirse al mínimo. En general, los medicamentos utilizados para los esquemas de TPT son seguros y se toleran bien, pero se pueden producir reacciones adversas asociadas a la isoniacida (elevación asintomática de las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, neuropatía periférica y hepatotoxicidad) y la rifampicina y la rifapentina (reacciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad). Aunque la mayoría de esas reacciones son de poca importancia y ocurren con poca frecuencia, se debe prestar especial atención a la prevención de la hepatotoxicidad inducida por fármacos.

Las personas que reciben TPT deben ser supervisadas de forma sistemática en encuentros mensuales con prestadores de servicios de salud, que deben explicar el proceso de la enfermedad y la justificación del tratamiento, y hacer hincapié en la importancia de mantener el tratamiento hasta finalizarlo. También se les debe aconsejar que se pongan en contacto con su prestador de servicios de salud en cualquier momento si perciben síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, molestias abdominales, fatiga o debilidad persistentes, orina de color oscuro, heces pálidas, ictericia, confusión o somnolencia. Si el paciente no se puede consultar a un prestador de servicios de salud cuando comiencen dichos síntomas, deberá suspender el tratamiento de inmediato. Esta es una de las áreas cruciales sobre las que se debe proporcionar capacitación a los estudiantes y al personal de salud.

La evidencia en apoyo de la realización de pruebas de la función hepática al inicio es insuficiente (105). Sin embargo, se recomienda encarecidamente, cuando sea posible, para las personas con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de hepatopatía, consumo nocivo de alcohol, hepatopatía crónica, infección por el VIH, edad >35 años, embarazo o puerperio (los 3 meses siguientes al parto). En lo que respecta a las personas con resultados anormales en las pruebas iniciales, se requiere un criterio clínico sólido para asegurarse de que el beneficio del TPT sea superior a los riesgos; estas personas deben someterse sistemáticamente a pruebas en las consultas posteriores. También se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas a los pacientes que se vuelven sintomáticos mientras

<sup>10</sup> Se darán más detalles en la guía operativa práctica que la OMS publica con estas directrices

reciben tratamiento (por ejemplo, pruebas de la función hepática para los que tienen síntomas de hepatotoxicidad). Los criterios de ensayo sobre cuándo detener la administración de un medicamento —por ejemplo, un aumento de la concentración de transaminasas hasta 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) o hasta 3 veces por encima del LSN más síntomas en quienes toman rifampicina— deberán adaptarse a algo más práctico en condiciones sobre el terreno.

No hay ninguna evidencia de una asociación significativa entre la resistencia a los fármacos antituberculosos y el uso de isoniazida o rifamicinas para el tratamiento de la ILTB (106), (107). No obstante, se debe descartar la TB activa antes de comenzar el TPT (**sección 1.2**), y se requiere un seguimiento regular para detectar cuanto antes a las personas que desarrollan una TB activa mientras reciben el TPT. Tal vez sea necesario reforzar los sistemas nacionales de vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en los países que están ampliando el manejo programático del TPT.

El seguimiento de la adhesión al TPT y la garantía de su finalización propician el beneficio clínico. La OMS ha creado una aplicación electrónica para teléfonos móviles con el fin de orientar a los programas nacionales sobre los datos fundamentales que se deben recopilar a lo largo de la vía de atención de la ILTB, como un accesorio para el seguimiento y la evaluación (103). También puede ser útil reunir información sobre la aparición de la TB activa en personas que han recibido TPT. Esto puede hacerse preguntando a los pacientes registrados para el tratamiento de la TB sobre cualquier antecedente de inicio o finalización del TPT o mediante la vinculación de los registros (por ejemplo, los registros de la ILTB comparados con los registros del tratamiento de la TB o de la mortalidad por esta causa). En las personas que desarrollan la TB después de un TPT o durante el mismo, sería importante analizar la aparición de resistencia.

En las personas que reciben tratamiento preventivo para la TB-MDR, es esencial el seguimiento estrecho de los eventos adversos y la adhesión al tratamiento. Los tipos de reacciones adversas dependen de los fármacos utilizados (para obtener más información, véase (101), (102), (108)). Se debe hacer el seguimiento de los eventos adversos de acuerdo con el marco de la OMS para el seguimiento y el manejo de la seguridad de los medicamentos contra la TB activa (109). Se necesita urgentemente evidencia de la eficacia y la seguridad del tratamiento preventivo de la TB-MDR (véase también la **sección 3**). El GDG reiteró que se requiere una observación clínica estricta y un seguimiento estrecho de la TB activa, basados en la práctica clínica correcta y las directrices nacionales, durante al menos 2 años después de la exposición a la TB-MDR, independientemente de si se ha administrado tratamiento preventivo o no. También se deben tener en cuenta las interacciones con el TAR, los inmunodepresores y otros fármacos cuando se proporcione tratamiento preventivo de la TB-MDR.

## 3. Lagunas en la investigación

La evidencia examinada antes de la presente actualización puso de manifiesto otras lagunas en los conocimientos además de las señaladas en otras actualizaciones recientes de las directrices. La investigación continua sobre el desarrollo y sobre la ciencia de la ejecución sigue siendo crucial para muchos aspectos del manejo programático del TPT. Parte de esta información puede recogerse como parte de la retroalimentación de los usuarios establecida por el programa de ejecución.

### Riesgos de progresión a la TB activa

La evidencia sobre la probabilidad de progresión de la infección a la TB activa en diferentes grupos en riesgo ayudará a determinar los posibles beneficios del TPT y a diseñar intervenciones de salud pública adecuadas. En particular, no hay evidencia sólida procedente de ensayos clínicos, especialmente en el caso de las poblaciones indígenas y las personas con las siguientes circunstancias: diabetes, consumo nocivo de alcohol, consumo de tabaco, peso inferior al normal, exposición a la sílice, tratamiento con esteroides, enfermedades reumáticas y cáncer. Se podría estudiar tanto la medición directa de la incidencia de TB activa como los métodos para medir el riesgo de TB activa, como el uso de la genotipificación para investigar la reactivación. También se necesita evidencia sobre los distintos perjuicios y la diferente aceptabilidad de las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB en grupos de riesgo específicos, incluidos los efectos socialmente adversos, como la estigmatización.

### Definición del mejor algoritmo para descartar la TB activa

Deben realizarse estudios operativos y clínicos para descartar la TB activa antes de administrar el tratamiento preventivo. Se debe evaluar el desempeño y la viabilidad de los algoritmos propuestos en estas directrices. Los datos sobre los niños y las embarazadas son particularmente insuficientes. Se necesita mejor evidencia con el fin de determinar las mejores estrategias para rastrear los contactos y para ahorrar costos y mejorar la viabilidad (por ejemplo, el uso de equipos portátiles para realizar las radiografías de tórax).

### Mejora de las pruebas diagnósticas y del desempeño de las pruebas para detectar la ILTB en los grupos de población en riesgo

Se necesitan con urgencia pruebas diagnósticas que tengan mejor desempeño y valor predictivo de la progresión a la TB activa. Además, hay que evaluar el desempeño de las pruebas para detectar la ILTB en diversos grupos de población en riesgo, evaluar la reinfección y saber cuál es la mejor manera de usar las herramientas disponibles en cada grupo de población (por ejemplo, combinación o uso secuencial de la PT y la IGRA).

## Opciones de tratamiento para la ILTB

Sigue siendo prioritario hacer investigaciones para encontrar esquemas de tratamiento acortados y que se toleren mejor que los recomendados actualmente. Es esencial realizar estudios sobre la eficacia y los eventos adversos en determinados grupos de riesgo (por ejemplo, las personas que consumen drogas, las personas con consumo nocivo del alcohol y las de edad avanzada). Sigue habiendo muy pocos datos sobre el uso de la rifapentina en menores de 2 años y embarazadas. También sería conveniente contar con datos de ensayos sobre el esquema de 1HP en niños y adultos sin infección por el VIH y en personas con infección por el VIH y cifras bajas de linfocitos CD4, en diferentes contextos. Será útil comparar directamente el esquema de 1HP con el esquema de 3HP en lo que respecta a la seguridad, la efectividad y la costo-efectividad. Los estudios de farmacocinética pueden ayudar a determinar una dosis diaria óptima de rifapentina para los menores de 13 años, así como las interacciones entre los esquemas que contienen rifamicina y otros fármacos, en particular el TAR, tanto en adultos como en niños. Además, es necesario evaluar la durabilidad de la protección de diferentes esquemas de tratamiento preventivo, incluidos los inyectables de acción prolongada, en los entornos donde la TB es endémica, incluida la eficacia de los ciclos repetidos de tratamiento preventivo. Sería útil realizar estudios sobre las preferencias de diferentes interesados directos por las características de distintos esquemas.

## Seguimiento de los eventos adversos

Se necesitan estudios aleatorizados prospectivos para determinar los beneficios incrementales del seguimiento sistemático de las concentraciones de enzimas hepáticas sobre la educación y la observación clínica solas para prevenir eventos adversos clínicos graves, con estratificación de la evidencia en función de la población en riesgo. Los datos programáticos sobre los desenlaces maternos y del embarazo, incluido el seguimiento posnatal del niño, pueden complementar los conocimientos actuales sobre la seguridad de los diferentes esquemas de tratamiento de la ILTB cuando se utilizan en el embarazo.

## Farmacoresistencia y tratamiento preventivo de la TB

Se necesitan sistemas de vigilancia basados en programas y estudios clínicos para hacer el seguimiento del riesgo de resistencia a los medicamentos utilizados en el TPT. Se debe prestar especial atención a los esquemas que contienen rifamicina, debido a la escasez de datos. A la inversa, sería útil estudiar el impacto que los niveles altos de resistencia a la isoniacida o a las rifamicinas en las cepas del bacilo tuberculoso prevalentes tienen sobre los esfuerzos de tratamiento preventivo.

## Adhesión al tratamiento y finalización de este

Se necesitan estudios cuidadosamente diseñados, incluidos ensayos comparativos y aleatorizados, para generar evidencia sobre la eficacia de intervenciones específicas del contexto a fin de mejorar la adhesión al tratamiento y la finalización de este. Los estudios deben incluir a grupos de riesgo específicos, dependiendo de los recursos disponibles y la infraestructura del sistema de salud, y abordar cuestiones sobre la forma de integrar el TPT en modelos diferenciados de prestación de servicios para la infección por el VIH. El uso de tecnologías digitales para mejorar la adhesión es un área importante. Es necesario seguir realizando investigaciones sobre la eficacia de la autoadministración del esquema de rifapentina más isoniacida administradas semanalmente durante 3 meses.

## Costo-efectividad

Aunque se dispone de varios estudios sobre la costo-efectividad del TPT, su gran heterogeneidad impide hacer una evaluación exhaustiva de la costo-efectividad del manejo de la ILTB con estratificación en función del grupo de población y del tipo de esquema o intervención. El análisis de costo-efectividad utilizando parámetros de diferentes entornos de recursos permitiría planificar mejor la ampliación de una estrategia de manejo programático del TPT en el nivel nacional o local.

## Tratamiento preventivo para los contactos de personas con TB-MDR

La recomendación de la OMS sobre el tratamiento preventivo de la TB-MDR no debe indicar que es menos necesario seguir realizando estudios ni crear impedimentos éticos. Se necesitan urgentemente ensayos comparativos y aleatorizados con la potencia adecuada para actualizar la recomendación sobre el tratamiento preventivo de los contactos de personas con TB-MDR/RR. Habría que hacer ensayos con grupos de población tanto adulta como pediátrica y con grupos en riesgo, como las personas con infección por el VIH. Se deben optimizar la composición, la posología y la duración de los esquemas de tratamiento preventivo de la TB-MDR, e investigar el posible papel de los fármacos más nuevos que tienen buenas propiedades de esterilización. Es necesario evaluar en condiciones operativas la eficacia y la seguridad del tratamiento preventivo para los contactos de personas con TB-MDR. Será importante obtener más evidencia sobre el riesgo de progresión a la TB activa que corren los contactos de personas con TB-MDR para conocer los beneficios del tratamiento preventivo.

## Gestión de programas

Deben realizarse investigaciones epidemiológicas continuas para determinar la carga de ILTB en diversos entornos geográficos y grupos de riesgo, y como base para intervenciones adaptadas a las necesidades nacionales y locales, incluidos enfoques integrados de base comunitaria. Es necesario realizar investigaciones en materia de aplicación referentes a los obstáculos y los factores facilitadores específicos de cada contexto para diferentes esquemas de tratamiento de la ILTB, con el fin de explorar las dimensiones respecto a las cuales la evidencia suele ser escasa, como la aceptabilidad, la viabilidad, la equidad y el uso de recursos. También se necesita investigar sobre modelos de prestación de servicios para mejorar el manejo, incluida la prestación de intervenciones adicionales para los fumadores, servicios de reducción de daños para las personas que consumen drogas, las personas con consumo nocivo de alcohol y los privados de libertad. Los modelos de aplicación en el hogar pueden aumentar la efectividad y la eficiencia de la prestación de intervenciones. La evidencia obtenida en ensayos futuros puede orientar mejor sobre la forma de optimizar las estrategias de rastreo de contactos en los hogares y en otros lugares. Se deberían desarrollar y evaluar instrumentos que faciliten el seguimiento y la evaluación de las medidas de manejo programático del TPT como accesorio para mejorar la orientación mundial futura.

## 4. Referencias

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015 May 28;372(22):2127-35.
2. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *The Lancet Global Health*. 2014 Aug;2(8):e453-9.
3. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Medicine*. 2016 Oct 25;13(10):e1002152.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974 Feb;99(2):131-8.
5. Vynnycky E. Lifetime Risks, Incubation Period, and Serial Interval of Tuberculosis. *American Journal of Epidemiology*. 2000 Aug 1;152(3):247-63.
6. Asamblea General de las Naciones Unidas. Resolución A/RES/73.3. Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la lucha contra la tuberculosis. 2018. Disponible en: <https://undocs.org/es/A/RES/73/3>.
7. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1799-801.
8. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: Aspectos esenciales (WHO/HTM/TB/2015.31) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential\\_spanish\\_web.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf?ua=1).
9. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):928-52.
10. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
11. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2011. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf).
12. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2.ª ed. (WHO/TB/2014.03) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).
13. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente (WHO/HTM/TB/2015.01) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).
14. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1563-76.
15. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries (WHO/HTM/TB/2012.9) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2012. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2012/contact\\_investigation2012/en/](http://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/).

16. Infección latente por tuberculosis: Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático (WHO/CDS/TB/2018.4) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2018. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
17. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*. 2016 Jan;19(1):20714.
18. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Grupo Cochrane de HIV/AIDS, editor. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas [Internet]. 20 de enero del 2010 [consultado el 29 de julio del 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000171.pub3>.
19. Chaisson L, Saraceni V, Cohn S, Cavalcante S, Chaisson RE, Golub J, et al. CD4 count-based guidelines for tuberculin skin testing and tuberculosis preventive therapy in people living with HIV. México; 2019 [consultado el 4 de octubre del 2019]. Disponible en: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/3724>.
20. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014 Aug;384(9944):682-90.
21. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808-22.
22. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *The Lancet Global Health*. 2017 Nov;5(11):e1080-9.
23. Bruins WS, Van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infectious Diseases*. 2017 Mar 4;49(3):161-9.
24. Evaluation of the Effect of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals (WHIP3TB) [Internet]. 2016. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02980016>.
25. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings – 2015 update (WHO/HTM/TB/2015.15 / WHO/HIV/2015.13) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174052/9789241508872\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174052/9789241508872_eng.pdf).
26. WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update (WHO/CDS/TB/2019.1) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf>.
27. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children and Mothers: Evidence for Action for Maternal, Neonatal, and Child Health Services. *Journal of Infectious Diseases*. 2012 May 15;205(suppl 2):S216-27.
28. FDA (Estados Unidos). Comprimidos de isoniácida, USP [Internet]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf).
29. FDA (Estados Unidos). RIFADIN® (cápsulas de rifampicina, USP) y RIFADIN® i.v. (rifampicina inyectable, USP) [Internet]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/050420s073\\_050627s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073_050627s012lbl.pdf).
30. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Jan 20;334(7585):136.
31. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):21-31.

32. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Mar;18(3):322-7.
33. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011 Jun 1;66(6):496-501.
34. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Nov 1;18(11):1292-8.
35. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2015 Mar;21(3):500-3.
36. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Aug 1;18(8):912-8.
37. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):765-71.
38. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019 Aug;19(8):903-12.
39. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach [Internet]. 2.<sup>a</sup> edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2016. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf).
40. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV (WHO/CDS/TB/2019.1). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2017.
41. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Feb;19(2):137-40.
42. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>.
43. Resolución WHA61.17. Salud de los migrantes. En: 61.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, del 19 al 24 de mayo del 2008, resoluciones y decisiones; anexos. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (WHA61/2008/REC/1):23-25 [Internet]. Disponible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA61-REC1/A61\\_Rec1-part2-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA61-REC1/A61_Rec1-part2-sp.pdf).
44. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001 Nov;91(11):1776-82.
45. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource-Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies. Murray M, editor. *PLoS Med*. 2011 Jan 18;8(1):e1000391.
46. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*. 2018 Sep;5(9):e515-23.
47. Ahmad Khan F, Verkuyl S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W, et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014 Jun;28(10):1463-72.
48. Nguyen DTM, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang L-Y, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Feb;20(2):211-7.

49. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H, et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47.<sup>a</sup> Conferencia Mundial de La Unión sobre Salud Pulmonar de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016; Liverpool (Reino Unido).
50. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. (WHO/HTM/TB/2016.20) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf>.
51. Van't Hoog A, Langendam MW, Cobelens FGJ, Sinclair D, Leeflang M, Lönnroth K. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf>.
52. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KKA, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children: The Pediatric Infectious Disease Journal. 2015 Nov;34(11):1157-62.
53. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008 Jun 1;121(6):e1646-52.
54. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A Prospective Evaluation of the Symptom-Based Screening Approach to the Management of Children Who Are Contacts of Tuberculosis Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Jan 1;60(1):12-8.
55. Mandalakas AM, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013 Mar;68(3):247-55.
56. Assefa Y, Woldeyohannes S, Gelaw YA, Hamada Y, Getahun H. Screening tools to exclude active pulmonary TB in high TB burden countries: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Jun 1;23(6):728-34.
57. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970;26:28-106.
58. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Oct;17(10):1053-61.
59. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012 Jan;12(1):45-55.
60. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The Tuberculin Skin Test versus QuantiFERON TB Gold® in Predicting Tuberculosis Disease in an Adolescent Cohort Study in South Africa. Pai M, editor. *PLoS ONE*. 2011 Mar 29;6(3):e17984.
61. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN- $\gamma$  and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jun 15;193(12):1421-8.
62. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WDF, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculosis infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jun;19(6):647-53.
63. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. Hasnain SE, editor. *PLoS ONE*. 2017 Jan 6;12(1):e0169539.

64. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon- $\gamma$  Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Healthcare Workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Dec 3;131203133239003.
65. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. *PLoS Med*. 2011 Mar 22;8(3):e1001012.
66. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, editor. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas [Internet]. 29 de agosto del 2017 [consultado el 28 de agosto del 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006418.pub3>.
67. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, editor. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas [Internet]. 25 de enero de 1999 [consultado el 28 de agosto del 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001363>.
68. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, Van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Aug 15;167(4):248.
69. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 Oct;3(10):847-50.
70. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV: AIDS. 2016 Mar;30(5):797-801.
71. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 16;161(6):419.
72. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *IJMS*. 2016 Jun 17;17(6):960.
73. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45(6):715-22.
74. Van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Jan;10(1):13-8.
75. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *New Eng J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-53.
76. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 2;379(5):454-63.
77. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion M-J, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):689-97.
78. Menzies D, Dion M-J, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment Completion and Costs of a Randomized Trial of Rifampin for 4 Months versus Isoniazid for 9 Months. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15;170(4):445-9.
79. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *New Eng J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1001-11.
80. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):11-20.

81. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons: AIDS. 2016 Jun;30(10):1607-15.
82. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 8;365(23):2155-66.
83. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar 1;169(3):247.
84. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K, et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Annals ATS*. 2018 May;15(5):570-80.
85. Belknap R, Holland D, Feng P-J, Millet J-P, Caylà JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Nov 21;167(10):689.
86. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2018. Disponible en: [https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv\\_briefing\\_2018.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf).
87. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 15;61(8):1322-7.
88. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Apr 1;69(4):1079-85.
89. Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P, et al. Cytokine-Mediated Systemic Adverse Drug Reactions in a Drug-Drug Interaction Study of Dolutegravir With Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Jul 2;67(2):193-201.
90. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N, et al. Safety & PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. En: TB: FROM CONTACT TO CURE AND BEYOND (Resumen n.º 80) [Internet]. Seattle (Washington, Estados Unidos); 2019 [consultado el 25 de abril del 2019]. Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>.
91. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Onyango-Makumbi C et al. Randomized trial of safety of isoniazid preventive therapy during or after pregnancy. En: CRITICAL ISSUES IN WOMEN'S HEALTH AND EARLY TREATMENT OF PEDIATRIC HIV INFECTION (Resumen n.º 142LB) [Internet]. Boston (Massachusetts, Estados Unidos); 2018 [consultado el 25 de abril del 2019]. Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/randomized-trial-safety-isoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy>.
92. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1333-46.
93. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I, et al. Pregnancy Outcomes in HIV-Infected Women Receiving Long-Term Isoniazid Prophylaxis for Tuberculosis and Antiretroviral Therapy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013:1-5.
94. Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ, et al. Isoniazid Preventive Therapy and Pregnancy Outcomes In HIV-Infected Women in the Tshepiso Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Oct 21;ciz1024.
95. Kalk EK, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K, et al. Programmatic review of safety and effectiveness of isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant women on ART in routine care. *Reproductive Toxicology*. 2018 Sep;80:155.

96. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>.
97. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*. 1999 Jun;18(6):392-9.
98. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Jan;16(1):127-9; discussion 160-162.
99. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Jan;16(1):118-22; discussion 123-126.
100. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2019 Apr;85:65-74.
101. Safety announcement -> FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>.
102. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos; 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf).
103. OMS | LTBI care: a mobile app to support programmatic management of LTBI [Internet]. OMS. 2017. Disponible en: [https://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/ltbi/ltbi\\_app/en/](https://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/ltbi/ltbi_app/en/).
104. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1327-30.
105. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review *versus* expert opinion. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):1170-3.
106. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid Preventive Therapy and Risk for Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006 May;12(5):744-51.
107. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71.
108. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf).
109. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\\_HTM\\_TB\\_2015.28\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf).

# Cuadro suplementario

## Resumen de los cambios introducidos en las recomendaciones de la OMS sobre el TPT entre la actualización del 2018 y la presente

*Nota:* En la presente actualización, dos de las recomendaciones del 2018 sobre las pruebas de detección de la ILTB (sección C) se incorporaron en las consideraciones para la aplicación; cuatro recomendaciones sobre opciones individuales de TPT se han refundido en una sola recomendación (recomendación 17). Las recomendaciones 3, 6, 9, 17 y 18 pueden aplicarse a entornos específicos de un país, independientemente de la incidencia nacional general de TB (véase en el texto y los anexos una explicación más detallada de los cambios). Otras recomendaciones de la actualización del 2018 no han variado o se han sometido a una edición del texto para hacerlas más claras (recomendaciones 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-16).

<b>Recomendaciones de la actualización del 2018</b>	<b>Recomendaciones de la presente actualización</b>
<p><b>A. Identificación de grupos de población para las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB</b></p> <p><i>Personas con infección por el VIH</i></p> <p>Los adultos y adolescentes con infección por el VIH, con un resultado desconocido o positivo en la PT y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir TPT como parte de un paquete integral de atención de la infección por el VIH. Se debe dar tratamiento a estas personas independientemente del grado de inmunodepresión y también a las que siguen TAR, a las que han recibido anteriormente tratamiento para la TB y a las embarazadas.</p>	<p><b>1.1 Identificación de grupos de población para las pruebas de detección y el tratamiento de la ILTB</b></p> <p><i>Personas con infección por el VIH</i></p> <p>1. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir TPT como parte de un paquete integral de atención de la infección por el VIH. También se debe tratar a quienes reciben tratamiento antirretroviral (TAR), a las embarazadas y a quienes han recibido anteriormente tratamiento para la TB, independientemente del grado de inmunodepresión e incluso si no se dispone de pruebas de detección de la ILTB. <i>(Edición del texto)</i></p>
<p>Los lactantes &lt;12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con un caso de TB y a los que se esté investigando para detectar la TB deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida (TPI) durante 6 meses si los resultados de la investigación indican que no tienen TB.</p>	<p>2. Los lactantes de &lt;12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con una persona con TB y que tengan poca probabilidad de presentar una TB activa según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales deben recibir TPT. <i>(Edición del texto)</i></p>

## Recomendaciones de la actualización del 2018

En lo que respecta a los niños  $\geq 12$  meses con infección por el VIH y con poca probabilidad de tener una TB activa, según el tamizaje de síntomas, y que no hayan tenido contacto con un caso de TB, se debe ofrecer TPI durante 6 meses como parte de un paquete integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con prevalencia alta de TB.

Todos los niños con infección por el VIH que hayan concluido con éxito el tratamiento de la TB pueden recibir isoniacida durante 6 meses más.

### Contactos del hogar seronegativos

En los países con incidencia baja de TB, los niños, adolescentes y adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente deben someterse sistemáticamente a pruebas de detección y a tratamiento de la ILTB.

En los países con incidencia alta de TB, los niños  $\geq 5$  años, adolescentes y adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa pueden recibir TPT.

En los países con incidencia alta de TB, los niños  $\geq 5$  años, adolescentes y adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa pueden recibir TPT.

En ciertos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con TB multirresistente, se puede considerar el tratamiento preventivo basándose en una evaluación individualizada del riesgo y una justificación clínica sólida.

## Recomendaciones de la presente actualización

3. En lo que respecta a los niños  $\geq 12$  meses con infección por el VIH y poca probabilidad de tener una TB activa, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, se debe ofrecer el TPT como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de la TB, independientemente de si tienen contacto con personas con TB. *(Se refiere a un entorno con transmisión alta de la TB en lugar de prevalencia)*

4. Todos los niños con infección por el VIH que hayan finalizado con éxito el tratamiento de la TB pueden recibir TPT. *(Edición del texto)*

### Contactos del hogar (independientemente del estado serológico respecto al VIH)

5. Los niños de  $< 5$  años que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa deben recibir TPT incluso si no se dispone de pruebas de detección de la ILTB. *(Edición del texto)*

### Incorporado en la siguiente recomendación y su comentario adjunto

6. Los niños de  $\geq 5$  años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o conforme a las directrices nacionales, no tengan una TB activa pueden recibir TPT.

7. En ciertos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con TB multirresistente, se puede considerar el tratamiento preventivo sobre la base de una evaluación individualizada del riesgo y una justificación clínica sólida. *(Sin cambios)*

<b>Recomendaciones de la actualización del 2018</b>	<b>Recomendaciones de la presente actualización</b>
<p>Otros grupos en riesgo</p>	<p>Otras personas en riesgo</p>
<p>Los pacientes que están comenzando un tratamiento anti-FNT, los pacientes en diálisis, los pacientes que se están preparando para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes con silicosis deben someterse sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB.</p>	<p>8. Las personas que están comenzando un tratamiento anti-FNT, las que están en diálisis, las que se están preparando para recibir un trasplante de órgano o hematológico, o las que tienen silicosis deben someterse sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. <i>(Edición del texto)</i></p>
<p>En los países con incidencia baja de TB, se pueden considerar las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB de los privados de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las drogas ilícitas.</p>	<p>9. Se pueden considerar las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB de los privados de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las que consumen drogas. <i>(Edición del texto; se ha eliminado la restricción en función del contexto de carga de TB)</i></p>
<p>No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas para detectar la ILTB en personas con diabetes, personas con consumo nocivo de alcohol, fumadores y personas con peso inferior al normal, a no ser que ya estén incluidas en las recomendaciones anteriores.</p>	<p>10. No se recomiendan las pruebas de detección ni el tratamiento sistemáticos de la ILTB de las personas con diabetes, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores y las personas con peso inferior al normal, a no ser que pertenezcan también a otros grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones anteriores. <i>(Edición del texto)</i></p>
<p><b>B. Algoritmos para descartar la TB activa</b></p>	<p><b>1.2. Algoritmos para descartar la TB activa</b></p>
<p>Los adultos y adolescentes con infección por el VIH deben someterse al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan una TB activa, y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación respecto al TAR.</p>	<p>11. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH deben someterse al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan una TB activa, y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación respecto al TAR. <i>(Sin cambios)</i></p>
<p>Los adultos y adolescentes con infección por el VIH sometidos a tamizaje de la TB conforme a un algoritmo clínico y que refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener una TB activa, y se les debe evaluar para determinar si tienen una TB y otras enfermedades que pueden causar esos síntomas.</p>	<p>12. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH sometidos al tamizaje de la TB conforme a un algoritmo clínico y que refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener una TB activa, y se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades; se les debe ofrecer tratamiento preventivo si se descarta una TB activa. <i>(Edición del texto)</i></p>
<p>Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a las que no presenten signos radiográficos anormales</p>	<p>13. Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a las que no presenten signos radiográficos anormales. <i>(Sin cambios)</i></p>

### Recomendaciones de la actualización del 2018

Los lactantes y niños con infección por el VIH y aumento de peso insuficiente, fiebre o tos actual, o antecedentes de contacto con un caso de TB, deben ser evaluados para determinar si tienen TB y otras enfermedades que causan esos síntomas. Si la evaluación no muestra una TB, a estos niños se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su edad.

La ausencia de síntomas de TB y de signos anormales en la radiografía de tórax puede usarse para descartar una TB activa en los contactos del hogar seronegativos que tengan  $\geq 5$  años y otros grupos de riesgo antes del tratamiento preventivo.

### C. Realización de pruebas de detección de la ILTB

Para detectar una ILTB se puede usar la prueba de la tuberculosis (PT) o la prueba de liberación de interferón y (IGRA)

Las personas con infección por el VIH que tienen un resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB se benefician más del tratamiento preventivo que las que tienen un resultado negativo en la prueba de detección de la ILTB; esta prueba puede utilizarse, cuando sea posible, para identificar a tales personas.

La prueba de detección de la ILTB mediante la PT o la IGRA no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo en personas con infección por el VIH o contactos del hogar  $< 5$  años.

### Recomendaciones de la presente actualización

14. A los lactantes y niños con infección por el VIH que tengan un aumento de peso insuficiente, fiebre o tos actual, o antecedentes de contacto con una persona con TB, se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades que causan esos síntomas. Si se descarta la TB después de una evaluación clínica apropiada o conforme a las directrices nacionales, se debe ofrecer TPT a estos niños, independientemente de su edad. (*Edición del texto*)

15. La ausencia de síntomas de TB y de signos anormales en la radiografía de tórax puede usarse para descartar una TB activa en los contactos del hogar seronegativos que tengan  $\geq 5$  años y otros grupos de riesgo antes del tratamiento preventivo. (*Sin cambios*)

### 1.3. Realización de pruebas de detección de la ILTB

16. Para detectar una ILTB se puede usar la prueba de la tuberculosis (PT) o la prueba de liberación de interferón y (IGRA). (*Sin cambios*)

*Incorporadas en las consideraciones para la aplicación*

## Recomendaciones de la actualización del 2018

### D. Opciones para el tratamiento para la ILTB

Se recomienda la isoniacida en monoterapia durante 6 meses para el tratamiento de la ILTB, tanto en adultos como en niños, en países con incidencia de TB tanto alta como baja.

Se debe ofrecer un esquema de administración diaria de rifampicina más isoniacida durante 3 meses como alternativa a la isoniacida en monoterapia durante 6 meses como tratamiento preventivo de niños y adolescentes <15 años en países con incidencia alta de TB.

Se puede ofrecer un esquema de administración semanal de rifampicina más isoniacida durante 3 meses como alternativa a la isoniacida en monoterapia durante 6 meses como tratamiento preventivo de adultos y niños en países con incidencia alta de TB.

Se recomiendan las siguientes opciones de tratamiento para la ILTB en los países con una incidencia baja de TB como alternativas a la isoniacida en monoterapia durante 6 meses: administración diaria de isoniacida durante 9 meses, o un esquema de administración semanal de rifampicina más isoniacida durante 3 meses, o un esquema de administración diaria de rifampicina más isoniacida durante 1 mes, o administración diaria de isoniacida más rifampicina durante 3-4 meses, o 3-4 meses de rifampicina sola.

En los entornos con incidencia y transmisión altas de la TB, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo en la PT que tengan poca probabilidad de tener TB activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses como mínimo, aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar TPI independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo.

## Recomendaciones de la presente actualización

### 1.4. Opciones para el TPT

*Incorporadas en una sola recomendación, aplicable a todos los contextos*

17. Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB, independientemente del estado serológico respecto al VIH: administración diaria de isoniacida durante 6 o 9 meses, o un esquema de administración semanal de rifampicina más isoniacida durante 3 meses, o un esquema de administración diaria de isoniacida más rifampicina durante 3 meses. También se puede ofrecer como alternativa un esquema de administración diaria de rifampicina más isoniacida durante 1 mes o un esquema de administración diaria de rifampicina sola durante 4 meses.

18. En los entornos con transmisión alta de la TB, los adultos y adolescentes con infección por el VIH que tengan resultados desconocidos o positivos en una prueba de detección de la ILTB y poca probabilidad de tener una TB activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida (TPI) administrada a diario durante al menos 36 meses. Se debe administrar diariamente el TPI durante 36 meses, tanto si la persona recibe TAR como si no, e independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento anterior contra la TB y del embarazo en entornos donde se considera que la transmisión de la TB es alta, según lo definido por las autoridades nacionales. (Se refiere exclusivamente a entornos con transmisión alta de la TB)







**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

