

Manual operativo 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

Manual operativo 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 operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment
© World Health Organization, 2020
ISBN 978-92-4-000290-6 (electronic version)

Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-32511-7 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32510-0 (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: Manual operativo 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/10.37774/9789275325100>.

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. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase 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

Índice

Agradecimientos.....	iv
Abreviaturas y siglas.....	vi
Definiciones.....	viii
Capítulo 1. Introducción y enfoque.....	2
Capítulo 2. Definición de los grupos destinatarios del tratamiento preventivo de la TB.....	10
Capítulo 3. Descartar la TB activa antes de administrar el tratamiento preventivo de la TB.....	24
Capítulo 4. Realización de pruebas para la detección de la infección por TB.....	32
Capítulo 5. Tratamiento preventivo de la TB.....	40
Capítulo 6. Seguridad, manejo de las reacciones adversas y otros aspectos relacionados con los medicamentos.....	64
Capítulo 7. Adhesión al tratamiento preventivo de la TB.....	82
Capítulo 8. Seguimiento y evaluación.....	92
Capítulo 9. Ética y tratamiento preventivo de la TB.....	104
Anexos	
Anexo 1. Lista de mensajes clave.....	108
Anexo 2. Mecanismos de coordinación del apoyo a la gestión programática del TPT.....	118
Anexo 3. Consideraciones relativas a los costos de la gestión programática del tratamiento preventivo de la TB.....	120
Anexo 4. Lista de verificación para la planificación de la gestión programática del TPT.....	122
Anexo 5. Respuestas a las preguntas más frecuentes sobre la PT.....	125
Anexo 6. Respuestas a las preguntas más frecuentes sobre los IGRA.....	130
Referencias.....	133

Agradecimientos

El presente manual operativo fue preparado por Avinash Kanchar con aportaciones de Dennis Falzon y Matteo Zignol y la dirección general de Tereza Kasaeva, Directora del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis. Este programa agradece las contribuciones de todos los expertos y revisores que participaron en la elaboración de la última actualización de las directrices de la OMS sobre el tratamiento preventivo de la tuberculosis en las que se basa este manual, así como las de otros colaboradores.

Grupo de Elaboración de Directrices de la revisión de las directrices del 2020

El Grupo de Elaboración de Directrices estuvo integrado por Mohammed Al Lawati (médico consultor, Omán); Helen Ayles (Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM), Lusaka, Zambia); Rolando Cedillos (Servicio de Enfermedades Infecciosas y Programa Integrado para ITS/VIH/sida, El Salvador); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Instituto Nacional de Investigación en Tuberculosis, India); Diana Gibb (Medical Research Council, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte); Yohhei Hamada (Instituto de Investigación de Tuberculosis (RIT), Asociación Japonesa contra la Tuberculosis (JATA), Japón); Anthony D. Harries (Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, París; 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 las Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud y Educación Médica, Irán); Alberto Matteelli (Universidad de Brescia, Centro colaborador de la OMS para TB/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 (Consejo de Investigaciones Médicas, Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Ezio Távora dos Santos Filho (Grupo especial de trabajo de la sociedad civil, Brasil); Marieke van der Werf (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, Suecia); Wim Vandeveld (Junta asesora de la Comunidad Mundial de Tuberculosis, Sudáfrica); e Irina Vasilyeva (Ministerio de Salud, Federación de Rusia). Los copresidentes del Grupo de Elaboración de Directrices fueron Lindiwe Mvusi y Nandi Siegfried. Nandi Siegfried fue también el metodólogo de GRADE.

Observadores de la revisión de las directrices del 2020

Sevim Ahmedov (Agencia para el Desarrollo Internacional de Estados Unidos (USAID), Estados Unidos); Draurio Barreira Cravo Neto (UNITAID, Suiza); Anand Date (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos); Suvanand Sahu (Alianza Alto a la Tuberculosis, Suiza); Surbhi Modi (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos); Harry Hausler (Atención de TBHIV, Sudáfrica); Lucía González Fernández (Sociedad Internacional de Sida, Suiza); Anna Scardigli (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza)

Examen externo

El Grupo de Examen Externo de las directrices del 2020 estuvo integrado por Connie Erkens (Fundación KNCV de Tuberculosis, Países Bajos); Steve Graham (Centro Internacional de Salud Infantil de la Universidad de Melbourne, Australia); Giovanni B. Migliori (Maugeri Research Centre, Italia); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, India); James Seddon (Imperial College, Reino Unido); Alena Skrahina (Centro Republicano Científico y Práctico de Neumología y Tuberculosis, Belarús); y Carrie Tudor (Consejo Internacional de Enfermeras, Sudáfrica).

También se reconoce la contribución de otras personas que respondieron a un llamamiento para revisión pública de la versión preliminar del manual en febrero del 2020: Grania Brigden; Judith Bruchfeld; Michael Campbell; Martina Casenghi; Joseph Cavanaugh; Rebekah Chang; Gavin Churchyard; Bill Coggin; Jennifer Cohn; Vivian Cox; Jacob Creswell; Tran Cuc Hong; Kelly Dooley; Rena Fukunaga; Jennifer Furin; Laura Gillini; Martina Hajduk; Agnès Hamzaoui; Jeremy Hill; David Holtzman; Brian Kaiser; Ian Kracalik; Susan Maloney; Carole Mitnick; Lucy Mupfumi; Sreenivas Nair; Nhung Nguyen Viet; Enos Okumu Masini; Regina Osih; Ishani Pathmanathan; Morten Ruhwald; Nabity Scott; Sarita Shah; Alka Singh; Al Story; Marina Tadolini; Oleksandr Telnov; Kassim T. Sidibe; Karin Turner y Ed Zuroweste.

Revisión de la evidencia

Las siguientes personas también contribuyeron al examen y la síntesis de la evidencia para las directrices del 2020: Mayara Bastos, Jonathon Campbell y Richard (Dick) Menzies (McGill University, Canadá); Richard Chaisson, Amita Gupta, Ritesh Ramchandani y Nicole Salazar-Austin (Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos); Susan Swindells (Universidad de Nebraska, Estados Unidos); Yohhei Hamada (RIT/JATA, Japón); Lynne M. Mofenson (Consultora, Departamento de VIH de la OMS).

Otros funcionarios de la OMS

La OMS agradece las contribuciones de los siguientes funcionarios de la sede, las oficinas regionales y las oficinas en los países de la OMS: Annabel Baddeley, Deepak Balasubramanian; Vineet Bhatia; Annemieke Brands; Carmen Figueroa; Medea Gegia; Christopher Gilpin; Philippe Glaziou; ABM Tauhidul Islam; David Lowrance; Cecily Miller; Lorenzo Moja; Wilfred Nkhoma; Rafael López Olarte; Malik Parmar; Kalpeshsinh Rahevar; Ranjani Ramachandran; Andreas Reis; Françoise Renaud; Kafui Senya; Mukta Sharma; Satvinder Singh; Hazim Timimi; Sabine Verkuyl; Wilson Were; Rajendra Prasad Yadav; Askar Yedilbayev.

Además, la OMS reconoce el apoyo de los proyectos financiados por el UNITAID IMPAACT4TB sobre el aumento de los resultados en materia de mercado y salud pública mediante la ampliación de modelos de acceso asequible al tratamiento preventivo de la tuberculosis acertado (por permitir que el contenido sobre el TPT, el 3HP y la adhesión también esté disponible en <https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/>), así como el proyecto Cap-TB para acelerar las innovaciones pediátricas en tuberculosis.

El diseño y la maquetación del presente manual operativo fueron posibles gracias al financiamiento aportado por el UNITAID.

Abreviaturas y siglas

1HP	un mes de isoniacida más rifapentina a diario
3HP	tres meses de rifapentina más dosis alta de isoniacida cada semana
3HR	tres meses de isoniacida más rifampicina a diario
3TC	lamivudina
4R	cuatro meses de monoterapia diaria con rifampicina
6H	seis meses de monoterapia diaria con isoniacida
9H	nueve meses de monoterapia diaria con isoniacida
ABC	abacavir
ALT	alanina-aminotransferasa
ARV	medicamentos antirretrovirales
AST	aspartato-aminotransferasa
AZT	zidovudina
BCG	bacilo de Calmette-Guérin (vacuna contra la TB)
CFP-10	proteína 10 del filtrado de cultivo
CPT	cotrimoxazol
DFC	dosis fijas combinadas
DHIS2	sistema de información de salud distrital 2 (programa informático, sigla en inglés)
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ELISA	análisis inmunoenzimático por adsorción en fase sólida (por su sigla en inglés)
ESAT-6	antígeno de secreción temprana-6 (por su sigla en inglés)
FTC	emtricitabina
GDF	Servicio Farmacéutico Mundial de la Alianza Alto a la Tuberculosis (por su sigla en inglés)
IFN-γ	interferón gamma
IGRA	ensayo de liberación de interferón gamma (por su sigla en inglés)
ILTB	infección latente por tuberculosis
INSTI	inhibidor de la integrasa (por su sigla en inglés)
LAM	lipoarabinomanano
LAM-ICL	prueba de determinación del lipoarabinomanano mediante inmunocromatografía de flujo lateral
Lfx	levofloxacina
NNRTI	inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (por su sigla en inglés)
NRTI	inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (por su sigla en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEPFAR	Plan de Emergencia del Presidente de Estados Unidos para el Alivio del Sida (por su sigla en inglés)

PPD	derivado proteico purificado
PT	prueba de la tuberculina
RR	riesgo relativo
sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-Hr	tuberculosis resistente a la isoniacida, sensible a la rifampicina
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TDF	fumarato de disoproxilo de tenofovir
TDF-DP	difosfato de tenofovir
TNF	factor de necrosis tumoral
TPI	tratamiento preventivo con isoniacida
TPT	tratamiento preventivo de la tuberculosis
UGT	uridinadifosfato-glucuroniltransferasa
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Definiciones

Nota: A menos que se indique otra cosa, las definiciones que figuran a continuación se aplican a los términos tal como se emplean en el presente manual. En otros contextos podrían tener significados diferentes.

Adolescente: Persona de 10 a 19 años.

Adulto: Persona mayor de 19 años.

Búsqueda activa de casos: Es sinónimo de detección sistemática de la TB, aunque normalmente comprende el tamizaje que se ejecuta fuera de los establecimientos de salud.

Caso índice o inicial de tuberculosis: Persona de cualquier edad detectada inicialmente como un caso nuevo o recidivante de TB, en un hogar específico o en otro entorno semejante, en el que otros pueden haber estado expuestos. El caso inicial es la persona en quien se centra la investigación de contactos, pero no es necesariamente el caso original.

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

Contacto estrecho: Persona que no está en el hogar pero compartió con el caso inicial un espacio cerrado, como en una reunión social, el lugar de trabajo o un establecimiento, por períodos prolongados en el día, durante los tres meses anteriores al comienzo del episodio actual de tratamiento de la TB.

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

Entorno con transmisión alta de tuberculosis: Entorno con una frecuencia alta de personas con TB activa no detectada o sin diagnosticar, o donde están presentes pacientes con TB contagiosos y existe un riesgo alto de transmisión de la enfermedad. Los pacientes con TB son más contagiosos cuando no reciben tratamiento o cuando su tratamiento es inadecuado. Los procedimientos que generan aerosoles y la presencia de personas vulnerables aumentan la transmisión.

Gestión programática del tratamiento preventivo de la tuberculosis: Todas las actividades coordinadas de los cuidadores del sector público y privado de la salud y la comunidad, que tienen por objeto ampliar el tratamiento preventivo de la TB a las personas que lo necesitan.

Grupo en riesgo: Todo grupo de personas en quienes la prevalencia o la incidencia de TB es notablemente más alta que en la población general.

Infección latente por tuberculosis (ILTb): Estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, sin prueba de TB activa clínicamente manifiesta. No existe ninguna prueba de referencia para la detección directa de la infección por *M. tuberculosis* en el ser humano. La mayoría de las personas con la infección no presenta signos ni síntomas de TB, pero corre el riesgo de presentar TB activa. Dado que la diferencia principal con la TB activa es la ausencia de enfermedad y que la infección no siempre se puede considerar latente, en ocasiones la ILTB se denomina simplemente "infección por TB".

Insuficiencia ponderal: En los adultos, se refiere generalmente a un índice de masa corporal inferior a 18,5 y en los menores de 10 años a una puntuación z del peso para la edad inferior a -2.

Investigación de contactos: Procedimiento sistemático para detectar a las personas con TB o con infección tuberculosa que no han sido diagnosticadas anteriormente entre los contactos de un caso inicial de TB o en otros entornos semejantes donde existe transmisión. La investigación de contactos consiste en la detección, la evaluación clínica o las pruebas diagnósticas y la provisión del tratamiento apropiado contra la TB (a los casos con TB confirmada) o el tratamiento preventivo (a los casos sin TB activa).

Lactante: Niño menor de 1 año (12 meses).

Modelo diferenciado de prestación de servicios de VIH: Enfoque centrado en la persona con miras a simplificar la prestación de servicios en materia de VIH a lo largo del proceso de continuidad asistencial, de manera que se atiendan mejor las necesidades de la persona con infección por el VIH y que al mismo tiempo se reduzcan las cargas innecesarias al sistema de salud.

Niño: Persona menor de 10 años.

Personas que consumen drogas: Personas que hacen un uso nocivo o peligroso de sustancias psicoactivas, lo que podría repercutir negativamente en la salud, la vida social, los recursos y situación jurídica del usuario.

Tamizaje sistemático de la tuberculosis: Detección sistemática de las personas con presunción clínica de TB, en un grupo destinatario predeterminado, mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápidamente. En las personas con resultado positivo del tamizaje, es necesario definir el diagnóstico con una o varias pruebas y evaluaciones clínicas adicionales, que en conjunto ofrecen gran exactitud.

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

Tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT): Tratamiento que se ofrece a las personas que se consideran en riesgo de presentar TB, con el fin de disminuir este riesgo. También se denomina tratamiento de la infección por TB o tratamiento de la ILTB.

Tuberculosis (TB): Enfermedad que ocurre en alguien con la infección por *M. tuberculosis*. Se caracteriza por signos y síntomas de la TB activa y se diferencia de la infección por TB, que cursa sin signos ni síntomas de la enfermedad. En este documento, se denomina generalmente TB "activa" o enfermedad por TB, para distinguirla de la ILTB o la infección por TB.

En septiembre del 2018, los países se comprometieron a suministrar el tratamiento preventivo de la tuberculosis como mínimo a 30 millones de personas para el 2022, incluidos 24 millones de contactos del hogar de pacientes con TB y 6 millones de personas con infección por el VIH.

Es hora de actuar y cumplir con los compromisos adquiridos en la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la tuberculosis



Capítulo 1. Introducción y enfoque

Introducción

Se estima que cerca de una cuarta parte de la población mundial tiene la infección por *M. tuberculosis* (1,2). El riesgo de evolución hacia la tuberculosis (TB) activa después de la infección depende de varios factores, el más importante de los cuales es un debilitamiento del estado inmunitario (3). La gran mayoría de las personas con la infección no manifiestan ningún signo ni síntoma de TB y no son contagiosas, aunque tienen un mayor riesgo de progresión hacia la TB activa y de volverse contagiosas. En promedio, de 5% a 10% de las personas con la infección presentará la TB en el curso de su vida, en su mayor parte durante los primeros cinco años después de la infección inicial (4). Algunos estudios han encontrado que cerca de 75% de las personas que evolucionan hacia la enfermedad activa después de estar en contacto con alguien con TB, lo hacen en el primer año después del diagnóstico de TB del caso inicial y 97% en los primeros dos años (5). Los estudios de tipificación molecular en los entornos de carga baja también han encontrado que la probabilidad de presentar TB activa uno, dos y cinco años después de haber contraído la infección es de 45%, 62% y 83%, respectivamente (6). Por consiguiente, las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las personas en contacto con pacientes con TB y las que se encuentran en estado de inmunodepresión corren un riesgo alto de contraer la enfermedad por TB y, por lo tanto, constituyen grupos prioritarios para recibir el tratamiento preventivo de la TB (TPT). Lamentablemente, los marcadores biológicos y las pruebas diagnósticas de la infección por TB disponibles en la actualidad no diferencian entre una infección reciente y remota. Los requisitos para recibir el TPT depende de que se haya descartado la TB activa con criterios clínicos y radiológicos en las personas y los grupos que se sabe que corren un riesgo alto de contraerla; las pruebas, cuando están disponibles, son solo una ayuda en la toma de decisiones.

La Estrategia Fin de la TB, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), dio prioridad al TPT en las personas con riesgo alto, como un componente clave del pilar 1. La gestión programática del TPT se inscribe en un marco más amplio de medidas preventivas previstas en los pilares 1 y 2 de esta estrategia, que van desde el tamizaje de la TB, el control de infecciones, la prevención y la atención de la infección por el VIH y otras enfermedades concomitantes, hasta el acceso universal a la atención de salud, la protección social y la mitigación de la pobreza (7). En la Estrategia Fin de la TB se proporcionan indicadores para dar seguimiento al progreso y se fija la meta mundial de lograr una cobertura de 90% con el TPT para el 2025 en las personas con infección por el VIH y los contactos del hogar de los pacientes con TB (8). La gestión programática del TPT se considera también una intervención clave en los países con carga de TB baja, que están tratando de eliminar la enfermedad (9). Aunque los servicios de TPT se están ampliando gradualmente en todo el mundo, el acceso de las personas en riesgo sigue siendo bajo. En el 2018, los países comunicaron que alrededor de 1,8 millones de personas con infección por el VIH, 350 000 menores de 5 años y cerca de 80 000 niños de 5 años en adelante habían recibido el TPT (10). Por lo tanto, la cobertura de los contactos sigue siendo muy baja y es una prioridad absoluta para cumplir las metas de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas.

En septiembre del 2018, en la primera Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la tuberculosis, los Estados Miembros aprobaron una declaración política en la que se comprometían a diagnosticar y tratar a 40 millones de personas con TB para fines del 2022 y proporcionar el TPT a 30 millones de personas con el fin de protegerlas de la evolución hacia la TB activa durante este período (11). La meta del TPT en la declaración incluye a 6 millones de personas con infección por el VIH, 4 millones de menores de 5 años que son contactos de pacientes con TB y 20 millones de otros contactos del hogar de pacientes con TB. El logro de estas metas implica una ampliación en gran escala de los servicios de TPT, con fortalecimiento de los sistemas de salud y la movilización proporcional de recursos humanos y económicos. En este contexto, es necesario que los ministerios de salud adopten medidas urgentes encaminadas a rediseñar la gestión programática del TPT y movilizar los recursos para apoyar una ampliación rápida del TPT, en consonancia con las directrices más recientes (2020) de la OMS (12). En el **cuadro 1.1** se indican las recomendaciones más recientes de la OMS sobre el TPT, que se analizarán a fondo en el presente manual.

En complemento de estas directrices, el presente manual operativo determina los aspectos y las etapas primordiales de la ejecución de la ampliación programática del TPT, y proporciona herramientas de ejecución e instrumentos de trabajo para la adaptación al contexto local, así como indicadores de seguimiento y evaluación de la gestión programática del TPT. Se destacan en el manual los elementos clave que deben tenerse en cuenta en la atención al paciente, la planificación nacional estratégica y la movilización de recursos. Si bien el manual se centra en los entornos con una carga alta de TB e infección por el VIH, los aspectos relacionados con la ejecución se pueden aplicar también a los entornos con carga baja de TB. El manual tiene por objeto orientar a los responsables de formular políticas de los ministerios de salud y otras instituciones, así como a los interesados directos que tienen influencia sobre la salud, incluidos los gerentes de programas de TB y VIH a escala distrital, subnacional y nacional, los trabajadores de salud y el personal de los organismos de desarrollo y técnicos, las organizaciones no gubernamentales (ONG), además de la sociedad civil y las organizaciones comunitarias que participan en el apoyo a los servicios de TPT.

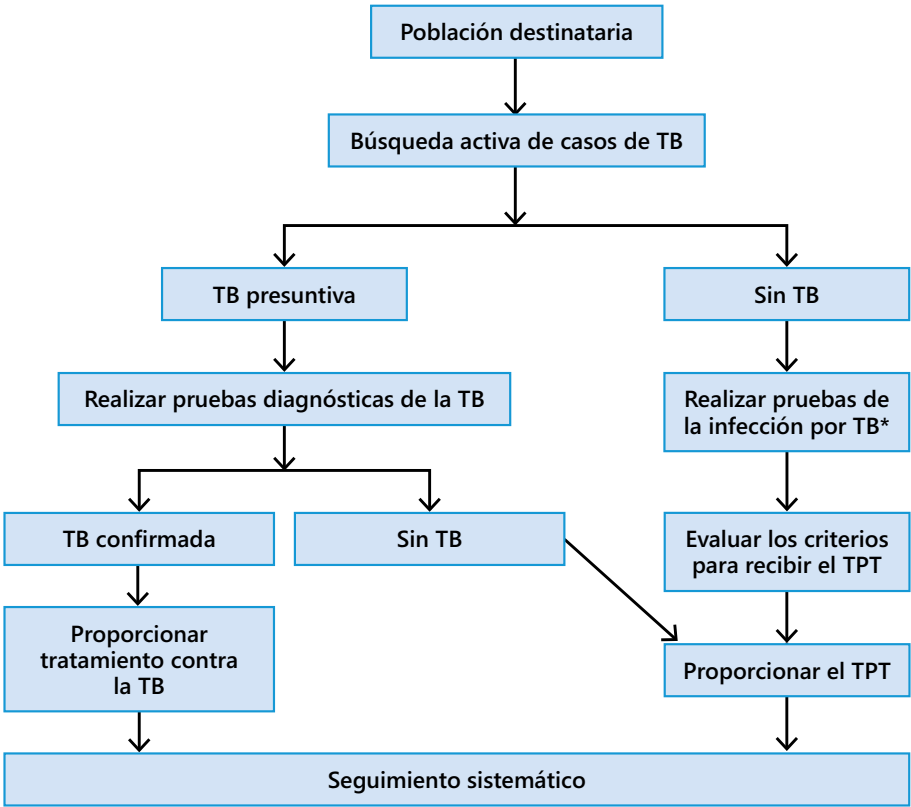
Modelo de la continuidad asistencial

La gestión programática del TPT ha sido durante mucho tiempo una intervención de baja prioridad en los programas nacionales debido a otras prioridades importantes concurrentes. Sin embargo, dado que los Estados Miembros se comprometieron a adoptar medidas urgentes para poner fin a la epidemia de la TB (11), es importante hacer inversiones considerables destinadas a fortalecer los sistemas de salud y adoptar un enfoque integral de "continuidad asistencial" para ampliar la gestión programática del TPT (13). Los esfuerzos de promoción de la causa a diferentes niveles son sumamente importantes en el proceso y en el presente manual se han incluido algunos mensajes clave (véase el **anexo 1**; que incluye un folleto informativo elaborado por la Región del Sureste Asiático de la OMS y la Coalición Mundial de Activistas de la TB, publicado en mayo del 2020). Es importante garantizar que se detecte sistemáticamente a todas las personas que corren el mayor riesgo de contraer la TB y se les ofrezca acceso a un ciclo completo de TPT, con el fin de mejorar su salud y reducir la transmisión persistente de la enfermedad. Esto plantea un reto, ya que las pérdidas en la secuencia asistencial antes de iniciar el TPT son importantes, incluso superiores a las pérdidas por incumplimiento del tratamiento después de haberlo iniciado. En una revisión sistemática y un metanálisis realizados en el 2015 se encontró que los pasos en la secuencia asistencial que se asociaban con las mayores pérdidas eran: las pruebas iniciales de las personas que deben someterse al tamizaje, la compleción de la evaluación médica si la prueba es positiva, la propuesta de tratamiento por parte del prestador de atención y la finalización del tratamiento, una vez que se ha comenzado. En general, de las personas que reunían los requisitos para recibir el TPT, menos de 20% completaron plenamente la secuencia asistencial (14). Cabe señalar que estos datos provenían de estudios de investigación realizados en países desarrollados y que, teóricamente, las pérdidas en condiciones programáticas en los entornos con recursos limitados son aún más altas. Es necesario que los programas nacionales y otros interesados directos desplieguen esfuerzos concertados con el objeto de reforzar el acceso a los servicios por parte de los grupos de población destinatarios recomendados (14).

La ejecución programática y la ampliación de los servicios de TPT exigen fortalecer cada elemento de la secuencia asistencial que comienza con la definición de la población destinataria hasta la provisión del tratamiento preventivo (figura 1.1). En los anexos 2, 3 y 4 se sugieren estructuras nacionales destinadas a coordinar las actividades, se presentan consideraciones relativas a la determinación de costos en la preparación de presupuestos, así como asesoramiento técnico para la gestión programática del TPT. Los servicios de TPT se deben integrar a las iniciativas de búsqueda de casos de TB en los grupos destinatarios. Los pacientes con presunción de TB en los grupos destinatarios se deben someter a pruebas diagnósticas de la TB con métodos moleculares rápidos y recibir tratamiento contra la TB en caso de resultado positivo. Una vez que se descarta la TB activa, se debería investigar la infección por TB y administrar el TPT a la persona (véase también el algoritmo en la figura 4.1). La mejor retención y derivación de las personas evaluadas por TB, el reconocimiento de aquellas que cumplen los requisitos para recibir el TPT y la organización de servicios más accesibles y adaptados a las necesidades de las personas garantizarán que una proporción importante de personas con infección por TB inicien el TPT y lo completen, reduciendo así el reservorio de infección, a partir del cual surge la enfermedad (15). El presente manual se organiza en torno a la secuencia asistencial y destaca los elementos que requieren priorización programática e inversión en cada etapa.

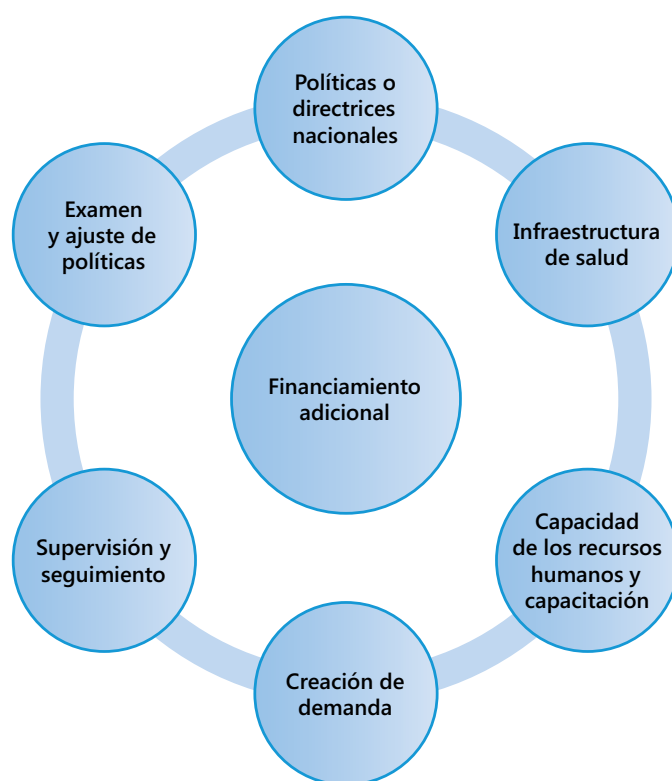
En cada etapa de la secuencia de atención, los programas nacionales y los interesados directos deberían: dar prioridad a la adopción de una política nacional pertinente que facilite la ejecución; asignar inversiones que fortalezcan los sistemas de salud y refuercen los recursos humanos; fortalecer la capacidad de los prestadores de atención; promover una ampliación rápida de la aplicación de los medios diagnósticos más recientes y los esquemas de TPT acortados; generar demanda de servicios; reforzar la supervisión y el seguimiento; y establecer mecanismos de evaluación permanente y ajustes de los programas, con el objeto de lograr una cobertura nacional de los servicios de TPT en todos los grupos poblacionales en riesgo (figura 1.2).

Figura 1.1: Secuencia de la búsqueda de casos y tratamiento preventivo de la TB



* No es necesaria en las personas con infección por el VIH y los contactos del hogar menores de 5 años.

Figura 1.2: Consideraciones relativas a la ejecución de la gestión programática del TPT



En este documento se indican los puntos de decisión clave sobre las consideraciones en materia de políticas, requisitos del sistema de salud y las esferas que precisan inversiones adicionales en cada etapa de la secuencia asistencial. También se incluye un conjunto de indicadores estandarizados de seguimiento y evaluación de los servicios de TPT, junto con las variables de datos recomendadas que debe captar el sistema nacional de información para la gestión de la salud, de preferencia usando herramientas informáticas que reduzcan al mínimo la carga de la presentación de informes a los trabajadores de salud. Las consideraciones propuestas en materia de políticas son conformes a las directrices más recientes de la OMS (**cuadro 1.1**). El objetivo general es respaldar los esfuerzos de los países para alcanzar sus contribuciones individuales a las metas mundiales en materia de TPT.

Punto clave: El logro de las metas de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas de proporcionar TPT como mínimo a 30 millones de personas del 2018 al 2022 exige esfuerzos colectivos e inversiones por parte de los gobiernos, los donantes y otros interesados directos con el fin de fortalecer el sistema de salud a lo largo de la secuencia asistencial de la TB, aumentar la concientización de los prestadores de atención y la comunidad sobre la importancia del TPT, y garantizar el acceso rápido a las herramientas más recientes de detección de la infección por TB y a los esquemas acortados de TPT.

Cuadro 1.1: Recomendaciones de las directrices consolidadas de la OMS sobre TB: tratamiento preventivo de la tuberculosis¹

1.1. Definir los grupos poblacionales a quienes se dirigen las pruebas de la ILTB y el tratamiento preventivo de la TB

Personas con infección por el VIH

1. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH con poca probabilidad de tener TB activa deben recibir el tratamiento preventivo de la TB como parte del conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También se debe administrar el tratamiento a las personas que reciben el tratamiento antirretroviral, las embarazadas y las personas que han recibido tratamiento contra la TB, sin tener en cuenta el grado de inmunodepresión e incluso si no están disponibles las pruebas de la ILTB.
2. Los lactantes menores de 12 meses con infección por el VIH que sean contactos de una persona con TB y en quienes la TB activa sea improbable según una evaluación clínica apropiada o en conformidad con las directrices nacionales deberían recibir el tratamiento preventivo de la TB.
3. A los niños a partir de los 12 meses de edad con infección por el VIH en quienes la TB activa se considere improbable según una evaluación clínica apropiada o en conformidad con las directrices nacionales se les debería ofrecer el tratamiento preventivo de la TB como parte de un conjunto integral de medidas de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de 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 el tratamiento preventivo de la TB.

Contactos del hogar (independientemente de la situación frente al VIH)

5. A los menores de 5 años que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente, en quienes se haya descartado la TB activa en una evaluación clínica apropiada o en consonancia con las directrices nacionales, se debería administrar el tratamiento preventivo de la TB, incluso si no están disponibles las pruebas de la ILTB.
6. A los niños a partir de los 5 años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y en quienes se haya descartado la TB activa en una evaluación clínica apropiada o en consonancia con las directrices nacionales, se puede administrar el tratamiento preventivo de la TB.
7. En algunos contactos del hogar de pacientes con TB multirresistente que corran un riesgo alto de contagio, se puede considerar la administración del tratamiento preventivo, en función de una evaluación individualizada de riesgos y una sólida justificación clínica.

Otras personas en riesgo

8. Se deben realizar de manera sistemática las pruebas y el tratamiento de la ILTB en las personas que inicien tratamiento con fármacos antagonistas del TNF, las personas en diálisis o que se preparen para un trasplante de órgano o hematológico, o que tengan silicosis.
9. Las pruebas y el tratamiento sistemáticos de la ILTB se pueden considerar en las personas privadas de la libertad, los profesionales de salud, los inmigrantes de países donde haya una carga alta de TB, las personas sin hogar y las personas que consuman drogas.
10. No se recomiendan las pruebas y el tratamiento sistemáticos de la ILTB en las personas con diabetes, las personas con un consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con un peso inferior al normal, a menos que también pertenezcan a otros grupos en riesgo incluidos en las recomendaciones mencionadas arriba.

¹ En los siguientes capítulos se analizan las condiciones en las cuales se aplican estas recomendaciones y se aportan más detalles con respecto a su puesta en práctica.

1.2. Algoritmos para descartar la TB activa

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

12. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH que se sometan al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico y que refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener TB activa y deben examinarse para detectar la TB y otras enfermedades que causen estos síntomas y se les debe ofrecer el tratamiento preventivo si se descarta la TB activa.

13. Se puede proponer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que reciben TAR y administrar el tratamiento preventivo a quienes no presenten imágenes anormales en la radiografía.

14. Los lactantes y niños con infección por el VIH con una ganancia ponderal deficiente, fiebre o tos actual o antecedentes de contacto con una persona con TB deberían examinarse para detectar la TB y otras enfermedades que causan estos síntomas. Si se descarta la TB después de una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales, se debe ofrecer a estos niños el tratamiento preventivo de la TB, independientemente de su edad.

15. La ausencia de cualquier síntoma de TB y la ausencia de imágenes anormales en la radiografía de tórax se puede usar para descartar la TB activa en los contactos del hogar seronegativos al VIH que tengan 5 años en adelante y en otros grupos vulnerables antes del tratamiento preventivo.

1.3. Pruebas de la ILTB

16. Para detectar la ILTB se puede utilizar ya sea una prueba de la tuberculina (PT) o un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA, por su sigla en inglés).

1.4. Opciones del tratamiento preventivo de la TB

17. Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB, independientemente del estado serológico frente a la infección por el VIH: 6 o 9 meses de isoniacida diaria, o un esquema semanal de 3 meses de rifapentina más isoniacida, o un esquema diario de 3 meses de isoniacida más rifampicina. También se puede ofrecer la opción de un esquema diario de 1 mes de rifapentina más isoniacida o 4 meses de rifampicina diaria sola.

18. En los entornos con transmisión alta de TB, los adultos y adolescentes con infección por el VIH que tengan una prueba de ILTB desconocida o positiva y poca probabilidad de tener una TB activa, deberían recibir al menos 36 meses de tratamiento preventivo con isoniacida diaria (TPI). El TPI diario durante 36 meses se debe administrar, independientemente de que la persona reciba o no TAR y del grado de inmunodepresión, los antecedentes de tratamiento contra la TB y el embarazo, en los entornos considerados de transmisión alta de TB, según lo definido por las autoridades nacionales.

La tuberculosis es la principal causa infecciosa de muerte en todo el mundo. El TPT preserva la salud, disminuye las muertes y la transmisión, y protege a las familias de costos catastróficos.

Es hora de que los gobiernos y los donantes sean más proactivos para ayudar a que todas las personas que corren un riesgo mayor de contraer la TB accedan al TPT



Capítulo 2. Definición de los grupos destinatarios del tratamiento preventivo de la TB

Punto de decisión sobre los grupos destinatarios de las pruebas sistemáticas y el TPT

¿Cuáles grupos en riesgo de contraer la TB son el objetivo prioritario de la ampliación programática del TPT, según el contexto de su país?

Las directrices de la OMS sobre el TPT recomiendan grupos destinatarios que cumplen uno o varios de los siguientes criterios para la gestión programática del TPT (12):

- **Prevalencia** alta de infección por TB.
- **Riesgo alto de progresión** hacia la TB activa.
- **Incidencia** alta de TB activa en comparación con la población general, que indica un entorno con transmisión alta de TB.
- Los **beneficios del TPT** superan el posible riesgo de contraer la TB o de toxicidad medicamentosa.

La OMS recomienda dos amplios grupos en riesgo que cumplen las condiciones anteriores para que se examine si cumplen los requisitos y que reciban el TPT.

1. Personas con riesgo alto de progresión de la infección hacia la TB activa

- Personas con infección por el VIH.
- Los pacientes con silicosis, los que comienzan o que se preparan para recibir un tratamiento con fármacos antagonistas del TNF (factor de necrosis tumoral), los pacientes en diálisis y los que se preparan para un trasplante de órgano o hematológico.

2. Personas con mayor probabilidad de exposición a la TB

- Los contactos del hogar de personas con TB confirmada bacteriológicamente, que se suelen subdividir en:
 - a. menores de 5 años de edad; y
 - b. niños de 5 años y mayores, adolescentes y adultos.
- Personas que viven o trabajan en entornos institucionales o entornos sobrepoblados como las personas privadas de la libertad, los trabajadores de salud, los inmigrantes recientes de países que tienen una carga alta de TB, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas.

Aunque las pruebas y el tratamiento sistemáticos no se recomiendan específicamente a las personas con diabetes, las que consumen alcohol de forma nociva, los fumadores de tabaco y las personas con un peso inferior al normal, se puede considerar el TPT, caso por caso, en estos grupos con el fin de reducir el riesgo de TB, especialmente si tienen una mayor probabilidad de resultados desfavorables en caso de desarrollar la enfermedad o si la persona tiene factores múltiples de riesgo para la TB.

En los siguientes párrafos se detallan la justificación y las consideraciones relativas a la ejecución que pueden utilizar los programas nacionales para fundamentar las políticas sobre la elección de los grupos destinatarios de la gestión programática del TPT.

Personas con infección por el VIH

Las personas con infección por el VIH tienen una probabilidad 20 veces superior de contraer la TB que las personas sin esta infección, y deben ser prioritarias para la evaluación sistemática y el TPT en todos los entornos (70). Pese a los progresos considerables en el acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) y su eficacia, la TB es la causa más frecuente de muerte relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en todo el mundo (16). En el 2018, la TB causó más de 250 000 muertes en personas con infección por el VIH y cerca de un tercio de todas las muertes causadas por el VIH (70). La evidencia existente indica que el TPT aumenta la supervivencia de las personas con infección por el VIH, incluso cuando reciben TAR (77). Además, el TPT ofrece una protección adicional cuando se administra inmediatamente después de haber finalizado con éxito el tratamiento contra la TB en las personas con infección por el VIH (17-19) (en el recuadro a continuación se presentan las recomendaciones pertinentes de las directrices de la OMS sobre el TPT del 2020 [12]).

Recomendaciones de la OMS:

1. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH con poca probabilidad de tener TB activa deben recibir el tratamiento preventivo de la TB como parte del conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También se debe administrar el tratamiento a las personas que reciben el tratamiento antirretroviral, las embarazadas y las personas que han recibido tratamiento contra la TB, sin tener en cuenta el grado de inmunodepresión e incluso si no están disponibles las pruebas de la ILTB.
2. Los lactantes menores de 12 meses con infección por el VIH que sean contactos de una persona con TB y en quienes la TB activa sea improbable según una evaluación clínica apropiada o en conformidad con las directrices nacionales, deberían recibir el tratamiento preventivo de la TB.
3. A los niños a partir de los 12 meses de edad con infección por el VIH en quienes la TB activa se considere improbable según una evaluación clínica apropiada o en conformidad con las directrices nacionales, se debería administrar el tratamiento preventivo de la TB como parte de un conjunto integral de medidas de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de TB, sin tener en cuenta el contacto con la TB.
4. Todos los niños con infección por el VIH que hayan finalizado con éxito el tratamiento de la TB pueden recibir el tratamiento preventivo de la TB.

Si bien la administración del TPT se debe considerar en los lactantes menores de 12 meses con infección por el VIH que tengan antecedentes de contacto con un paciente de TB, en los niños de 12 meses en adelante con infección por el VIH, su administración debe considerarse sin importar el contacto con un paciente con TB. El TPT se recomienda en los niños con infección por el VIH, ya sea que reciban o no TAR. La evidencia de un beneficio aditivo del TPT en los niños con infección por el VIH que reciben TAR es limitada pero factible, dada la eficacia observada en los adultos con infección por el VIH que reciben TAR más TPT. De manera análoga, el efecto del TPT en los niños con infección por el VIH después de haber finalizado con éxito el tratamiento contra la TB, se extrapola en gran medida de los beneficios observados en los adultos expuestos a reinfección y recidiva de la TB.

Al igual que los lactantes menores de 12 meses con infección por el VIH, los lactantes nacidos de madres con infección por el VIH son vulnerables a una infección temprana por TB, debido al riesgo

de la madre de contraer la enfermedad por TB (20,21). Habida cuenta de los desenlaces desfavorables de la TB durante la lactancia, es importante pensar en el TPT para estos lactantes que no muestran signos de TB activa. La prevención de la transmisión materno-infantil del VIH ofrece una plataforma importante para el tamizaje de la TB en los lactantes. Por lo tanto, debe establecerse un vínculo sólido entre los servicios de prevención de la transmisión materno-infantil y los programas nacionales de TB (22).

Asimismo, la OMS recomienda proporcionar el TPT a los niños con infección por el VIH que finalizan con éxito el tratamiento contra la TB. Las personas con infección por el VIH afrontan un riesgo mayor de recaída de la TB que las personas seronegativas. Si bien se ha demostrado que un ciclo completo de tratamiento contra la TB con un esquema de cuatro medicamentos ofrece una alta tasa de éxito del tratamiento con una incidencia muy baja de recaída (2%-3%), en los pacientes con infección por el VIH, el riesgo es varias veces mayor, posiblemente debido al fracaso terapéutico, la aparición de farmacoresistencia durante el tratamiento o la reinfección por una cepa nueva de *M. tuberculosis* (23-26). En un estudio en pacientes con infección por el VIH cuyo episodio inicial de TB se consideró curado, 14% sufrió una recaída y en cerca de 90% de estos casos se debió a una reinfección por una cepa diferente de *M. tuberculosis* (27). Entre las intervenciones primordiales para reducir al mínimo la recaída de la TB se cuentan las siguientes: garantizar la finalización del curso inicial de tratamiento contra la TB, adoptar medidas eficaces de control de infecciones en los entornos clínicos y comunitarios frecuentados por las personas con infección por el VIH y el TPT secundario (28,29).

Contactos del hogar (independientemente de su estado con respecto al VIH)

Los menores de cinco años que sean contactos del hogar de pacientes con TB tienen un riesgo considerablemente mayor de contraer la infección por TB y de progresión rápida hacia la TB activa. Los menores de 2 años tienen también mayor probabilidad de presentar formas graves y diseminadas de TB, con un riesgo muy alto de morbilidad y mortalidad. Por consiguiente, se recomienda de manera enfática administrar el TPT una vez que se descarte la TB. De igual manera, otros contactos del hogar de los pacientes con TB corren un riesgo alto de contraer la infección por TB, comparados con la población general, y debe considerarse su inclusión en la gestión programática del TPT.

Recomendaciones de la OMS:

5. A los menores de 5 años que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente, en quienes se haya descartado la TB activa en una evaluación clínica apropiada o en consonancia con las directrices nacionales, se debería administrar el tratamiento preventivo de la TB, incluso si no están disponibles las pruebas de la ILTB.
6. A los niños a partir de los cinco años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y en quienes se haya descartado la TB activa en una evaluación clínica apropiada o en consonancia con las directrices nacionales, se puede administrar el tratamiento preventivo de la TB.
7. En algunos contactos del hogar de pacientes con TB multirresistente que corran un riesgo alto de contagio, se puede considerar la administración del tratamiento preventivo, en función de una evaluación individualizada de riesgos y una sólida justificación clínica.

La OMS también recomienda considerar la posibilidad de administrar el TPT a determinados contactos del hogar de pacientes con TB multirresistente (TB-MDR) (como los niños, las personas que reciben tratamiento inmunodepresor y las personas con infección por el VIH), ya que la evidencia disponible

muestra más beneficios que daños (12). La decisión de tratar a los contactos de casos de TB-MDR debe adoptarse de forma individual, con respecto tanto a la selección de la persona como al esquema de TPT. Es limitada la evidencia que apoya una pauta de tratamiento específica para los contactos de TB-MDR, en los estudios que han fundamentado esta recomendación se administró diariamente levofloxacina con o sin etambutol o etionamida, durante seis meses.

La administración del TPT solo debería considerarse después de descartar la presencia de TB, mediante una evaluación clínica apropiada o en consonancia con las directrices nacionales y después de una evaluación cuidadosa de los riesgos, que tenga en cuenta la intensidad de la exposición, la certeza del origen de la enfermedad, la información fidedigna sobre el tipo de farmacoresistencia del caso original y las posibles reacciones adversas a los medicamentos. Es conveniente confirmar la infección por TB mediante la prueba de la tuberculina (PT) o ensayos de liberación de interferón γ (IGRA). Se maximiza así la probabilidad de que el TPT no se administre de manera innecesaria. Existe menos evidencia sobre el equilibrio entre los beneficios y los daños de los medicamentos usados en el TPT en los casos de TB-MDR que en los casos de TB sensible y, por consiguiente, es necesario que en la decisión de administrar el TPT se analice con cuidado todo riesgo posible. Si el TPT de la TB-MDR contiene levofloxacina, es importante verificar que se haya descartado con cuidado la TB activa, a fin de limitar el riesgo de aparición de resistencia a la levofloxacina (un fármaco clave en los esquemas de tratamiento de segunda línea), en caso de que la persona necesite tratamiento contra la TB-MDR en el futuro. Debe garantizarse una observación clínica estricta de los signos de TB, como mínimo hasta dos años después de la exposición, independientemente de que se administre o no el TPT de la TB-MDR.

Grupos en riesgo por razones clínicas y otros grupos poblacionales en riesgo

Recomendaciones de la OMS:

8. Se deben realizar de manera sistemática las pruebas y el tratamiento de la ILTB en las personas que inicien tratamiento con fármacos antagonistas del TNF, las personas en diálisis o que se preparen para un trasplante de órgano o hematológico, o que tengan silicosis.
9. Las pruebas y el tratamiento sistemáticos de la ILTB se pueden considerar en las personas privadas de la libertad, los profesionales de salud, los inmigrantes de países donde haya una carga alta de TB, las personas sin hogar y las personas que consuman drogas.
10. No se recomiendan las pruebas y el tratamiento sistemáticos de la ILTB en las personas con diabetes, las personas con un consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con un peso inferior al normal, a menos que también pertenezcan a otros grupos en riesgo incluidos en las recomendaciones mencionadas arriba.

Los beneficios del TPT superan sus posibles daños en otros grupos clínicos en riesgo que son seronegativos frente al VIH si se tiene en cuenta su mayor probabilidad de exposición o de progresión hacia la TB activa. Sin embargo, pese a la evidencia de una mayor prevalencia de infección por TB y TB activa en las personas con diabetes, las personas con un consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con un peso inferior al normal, existen muy pocos datos de ensayos clínicos sobre las ventajas e inconvenientes relativos de las pruebas de la ILTB y el TPT sistemáticos. Las pruebas y el tratamiento en personas con uno o varios de estos riesgos se pueden considerar, caso por caso. Se precisa evidencia adicional sobre los servicios sistemáticos de TPT en estos grupos de población con el fin de fundamentar las futuras directrices de la OMS.

Integración de la búsqueda activa de casos en la gestión programática del TPT

Como complemento a las recomendaciones sobre los grupos destinatarios de las pruebas sistemáticas de la infección por TB y el TPT mencionadas arriba, la OMS también recomienda la detección sistemática de la TB en diferentes grupos vulnerables. Los programas nacionales pueden considerar la integración de los servicios de TPT con búsqueda de casos de tuberculosis en estos grupos (30,37). En la actualidad, la OMS está analizando la evidencia más reciente con el objeto de actualizar las recomendaciones sobre la búsqueda activa de casos de TB dirigida a los grupos en riesgo y recomendar las estrategias óptimas de detección sistemática de la enfermedad. Los programas nacionales pueden integrar la evaluación sistemática de los requisitos para recibir el TPT en estos grupos, en función del riesgo individual por exposición reciente a un paciente con TB, el estado inmunitario y otras enfermedades concomitantes, y brindar acceso al TPT una vez que se haya descartado la TB. Los programas nacionales pueden adaptar el algoritmo a **otros grupos en riesgo (figura 4.1)** al integrar la búsqueda activa de casos y el TPT en los grupos poblacionales en riesgo.

Punto clave: Los programas nacionales que están implementando la búsqueda activa de casos en los grupos en riesgo deberían considerar la integración de los servicios de TPT en el conjunto de servicios de atención, con el fin de aumentar la cobertura con una inversión adicional mínima y, viceversa, los programas que ejecutan el TPT deberían vincular a las personas que cumplen los requisitos para recibirlo con los servicios de diagnóstico y tratamiento de la TB.

El ámbito de las actividades realizadas durante la investigación de contactos también puede ampliarse más allá de los servicios de la TB, en función del contexto del país. Por ejemplo, cuando el caso inicial de TB es positivo frente al VIH, se debería ofrecer también asesoramiento y pruebas de detección del VIH sistemáticos a los contactos del hogar o cuando se observa desnutrición durante la investigación de contactos, se debería realizar un tamizaje y evaluación nutricional.

Etapas de la ejecución para definir los grupos destinatarios del TPT

1. **Constituir un grupo de trabajo técnico nacional** o ampliar el mandato de un grupo o un mecanismo equivalente existente para asesorar al ministerio de salud y los programas nacionales de TB y VIH. Podrán integrar el grupo de trabajo técnico expertos nacionales, interesados directos de los programas nacionales de TB, VIH, salud maternoinfantil y otros programas pertinentes, representantes de grupos de pacientes, la sociedad civil, trabajadores de salud y personal de enfermería de primera línea, institutos nacionales de investigación, asociados técnicos y la OMS. El grupo puede tener mandato para dirigir la definición de los grupos destinatarios y las estrategias para alcanzarlos en el marco de la gestión programática del TPT (**anexo 2**).
2. **Revisar las políticas y las directrices nacionales.** El grupo de trabajo técnico puede examinar las políticas y las directrices nacionales vigentes de la gestión programática del TPT y orientar el proceso de su actualización y armonización con las directrices mundiales más recientes.
3. **Realizar una evaluación de la situación.** El grupo de trabajo técnico, el programa nacional o ambos, pueden emprender una revisión de los siguientes aspectos con el fin de orientar las decisiones sobre la definición de los grupos destinatarios de la gestión programática del TPT.
 - La carga de TB (e infección por TB) en diversos grupos en riesgo.
 - La capacidad del sistema de salud existente (personal, aptitudes y equipos) para evaluar la intensidad y el riesgo de exposición a la TB y descartar la TB activa.

- La disponibilidad de recursos financieros y el reconocimiento de las lagunas para apoyar la ampliación de escala nacional de los servicios de TPT.
 - Oportunidades para movilizar recursos adicionales, según sea necesario.
4. Como mínimo, todos los países deben procurar alcanzar una **cobertura universal del TPT** en las personas con infección por el VIH y los contactos del hogar menores de 5 años de los pacientes con TB.
 5. **Definir otros grupos destinatarios.** Esta etapa puede orientarse mediante la demostración en pequeña escala o la puesta en práctica progresiva de la gestión programática del TPT en los diferentes grupos poblacionales destinatarios, a fin de detectar los problemas operativos. La experiencia con los proyectos de demostración puede fundamentar la definición de los grupos y las estrategias para llegar hasta ellos con los servicios de TPT. No es necesaria una investigación exhaustiva para examinar la eficacia del esquema de TPT, dado que el procedimiento de las directrices de la OMS comporta el análisis pormenorizado de la evidencia más reciente de los ensayos clínicos. Además, estos estudios específicos del país o de una población podrían retrasar la ampliación de los servicios de TPT, negando así los beneficios del TPT a los grupos vulnerables.
 6. **Dar prioridad a las personas que pueden haber contraído recientemente la infección por TB** (por ejemplo, los niños, los inmigrantes jóvenes recientes de países con una carga alta de TB hacia países con carga baja, contactos recientes de un paciente con TB o conversión documentada, de negativa a positiva, de la prueba de la infección por TB).

Es importante tener en cuenta, sobre todo para los grupos en entornos concurridos por períodos prolongados, que la vigilancia y el tratamiento de la TB activa y las medidas de control de infecciones se ejecutan de manera eficaz (32). Estos son requisitos esenciales al decidir la ejecución de servicios de TPT en estos grupos poblacionales. Sin la aplicación de medidas adecuadas de control de infecciones que se transmiten por el aire, se pueden poner en peligro los beneficios sostenidos del TPT, debido a un riesgo alto de reinfección. Por consiguiente, es importante que una vez que se hayan definido los grupos de población destinatarios del TPT, los ministerios de salud, los donantes y los interesados directos respalden el fortalecimiento de la capacidad de los programas para reforzar las medidas de control de infecciones y establecer el acceso al diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno de la TB.

Punto clave: La búsqueda activa de casos con vinculación a los servicios de tratamiento de la TB y la prevención y el control de la infección por TB son elementos esenciales de la ampliación programática del TPT en los grupos en riesgo, especialmente en entornos concurridos por períodos prolongados.

Consideraciones relativas a la ejecución para llegar a grupos destinatarios del TPT

Llegar a las personas con infección por el VIH y otros grupos destinatarios

- Todos los centros de pruebas de detección y tratamiento de la infección por el VIH, incluidos los de atención y apoyo comunitarios, deberían aplicar de manera sistemática la búsqueda intensificada de casos de TB, el TPT y el control de la infección por TB. Esto requiere una colaboración estrecha entre los programas nacionales de TB y VIH (33).
- Se debe practicar el tamizaje por síntomas de la TB a todas las personas con infección por el VIH en cada oportunidad o cuando entran en contacto con un trabajador de salud. Es necesario remitir

a quienes presentan síntomas de TB para realizar las pruebas diagnósticas y en las personas sin síntomas se debe evaluar si son aptas para recibir el TPT e iniciarlo, según corresponda.

- Los programas nacionales de TB y VIH deberían suministrar recursos y emprender la supervisión de los centros, con el objeto de garantizar la ejecución y las medidas de mejora de la calidad cuando se observan deficiencias (como falta de tamizaje, tamizaje somero o falla en vinculación con los servicios de TPT).
- En el caso de otros grupos destinatarios, el programa nacional debería adaptar los servicios de tamizaje de la TB y de TPT a las necesidades y las capacidades de la infraestructura de salud existente. La estrategia debe tener como finalidad optimizar y combinar sinérgicamente los servicios de prestación del TPT junto con otros servicios de salud y bienestar social. Es necesario supervisar los grupos destinatarios y los métodos de tamizaje de manera periódica, con el fin de mejorar la prestación de los servicios.

Llegar a los contactos del hogar

Los contactos del hogar de los pacientes con TB son grupos cuyo riesgo de contraer la infección por TB y la TB activa es bien conocido, incluidos tanto los casos de TB prevalente detectados en el momento de la investigación de contactos inicial, como los casos nuevos de TB que ocurren en los dos a cinco años siguientes. El TPT en los contactos del hogar puede aportar beneficios considerables, ya que la prevalencia de la infección por TB excede 50% en muchos países de ingresos bajos y medianos (34,35). En algunas revisiones sistemáticas, la prevalencia de TB en los contactos del hogar de países de ingresos bajos y medianos oscilaba entre 3% y 5% (34,35). Los resultados del estudio (transversal) PHOENIX de viabilidad de ocho países con carga alta de TB, mostraron que de 1007 contactos del hogar de 284 pacientes con TB-MDR, que no presentaban TB en el momento del diagnóstico, la investigación sistemática de contactos ayudó a detectar casos nuevos de TB en 12% de los contactos; la prevalencia de infección por TB (definida como un resultado positivo ya sea de la PT o un ensayo de liberación de IFN- γ [IGRA, por sus siglas en inglés]) en este grupo fue 72% (36). Por lo tanto, el tamizaje de la TB en los contactos del hogar es de alta prioridad prácticamente para todos los programas de control de la TB porque es una estrategia de búsqueda activa de casos de muy alto rendimiento y costo-efectiva (37). Esta medida prepara el terreno para la eficacia del tratamiento de la TB y el TPT y con ello optimiza el impacto de salud pública sobre la transmisión y mejora también los resultados relacionados con la TB en los contactos. Es además una estrategia clave en el control de infecciones en todos los entornos.

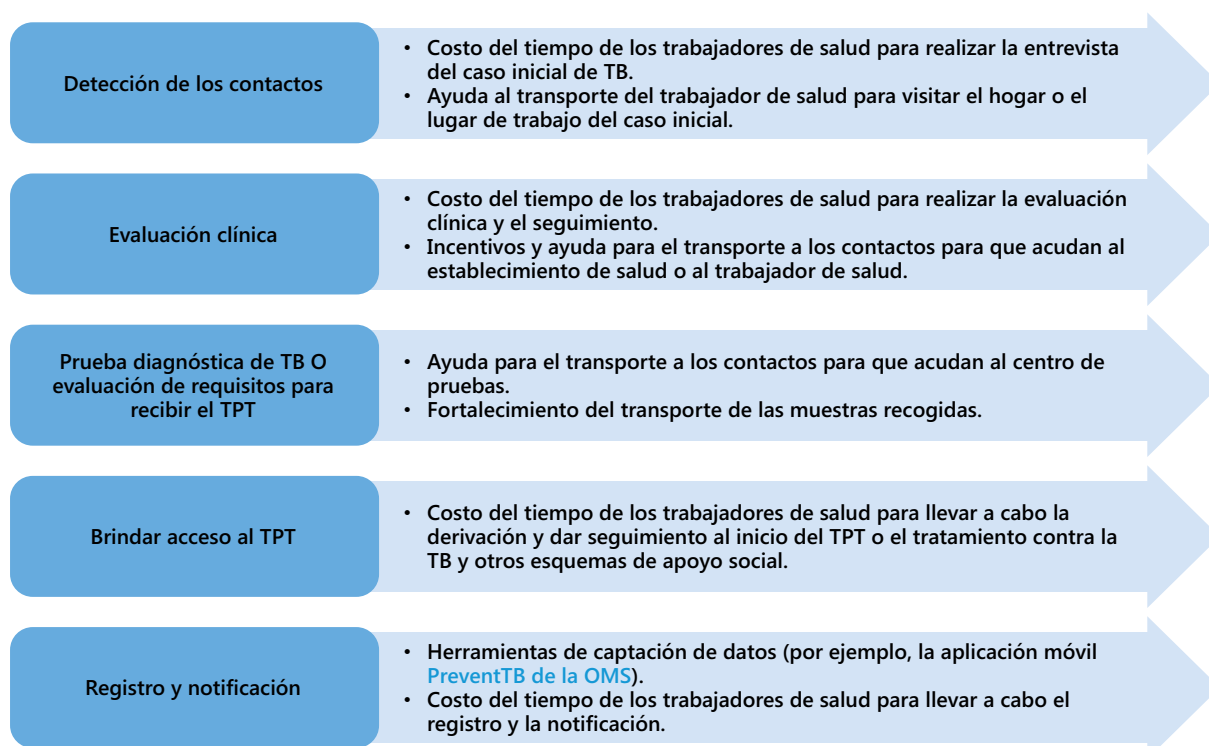
Investigar y tratar a todos los contactos del hogar ofrece ventajas importantes y proporciona notables beneficios económicos y de salud a toda la familia. La aparición de TB en la familia tiene efectos sociales y económicos graves, incluidos los costos catastróficos debidos a la pérdida de ingresos o al costo de la atención de salud. Al investigar, detectar y tratar tanto la TB como la infección por TB, se interrumpe la transmisión en el hogar y se evitan los costos catastróficos y los resultados nefastos en materia de salud antes citados, gracias a la TB evitada. Se trata de un enfoque holístico de salud familiar, que brinda una atención de la TB más eficiente a todos los miembros. Ofrecer el TPT a todos los familiares, al mismo tiempo y durante el período en que el caso inicial con TB recibe tratamiento y atención, puede ayudar a maximizar la comprensión y el impacto del TPT y también a mejorar la rentabilidad de intervenciones como las visitas a domicilio. Además, un programa sólido de investigación de contactos facilitará el terreno para cumplir los compromisos contraídos por los Estados Miembros de administrar el TPT a 24 millones de contactos del hogar para el 2022.

Punto clave: Las inversiones destinadas a fortalecer la capacidad del programa nacional para realizar la investigación de contactos evitan casos futuros de TB al mejorar el acceso al TPT de los contactos que son niños y adultos, y detectar a los pacientes con TB que se pasaron por alto para el tratamiento y reducir así la transmisión.

Fortalecer la investigación de contactos del hogar

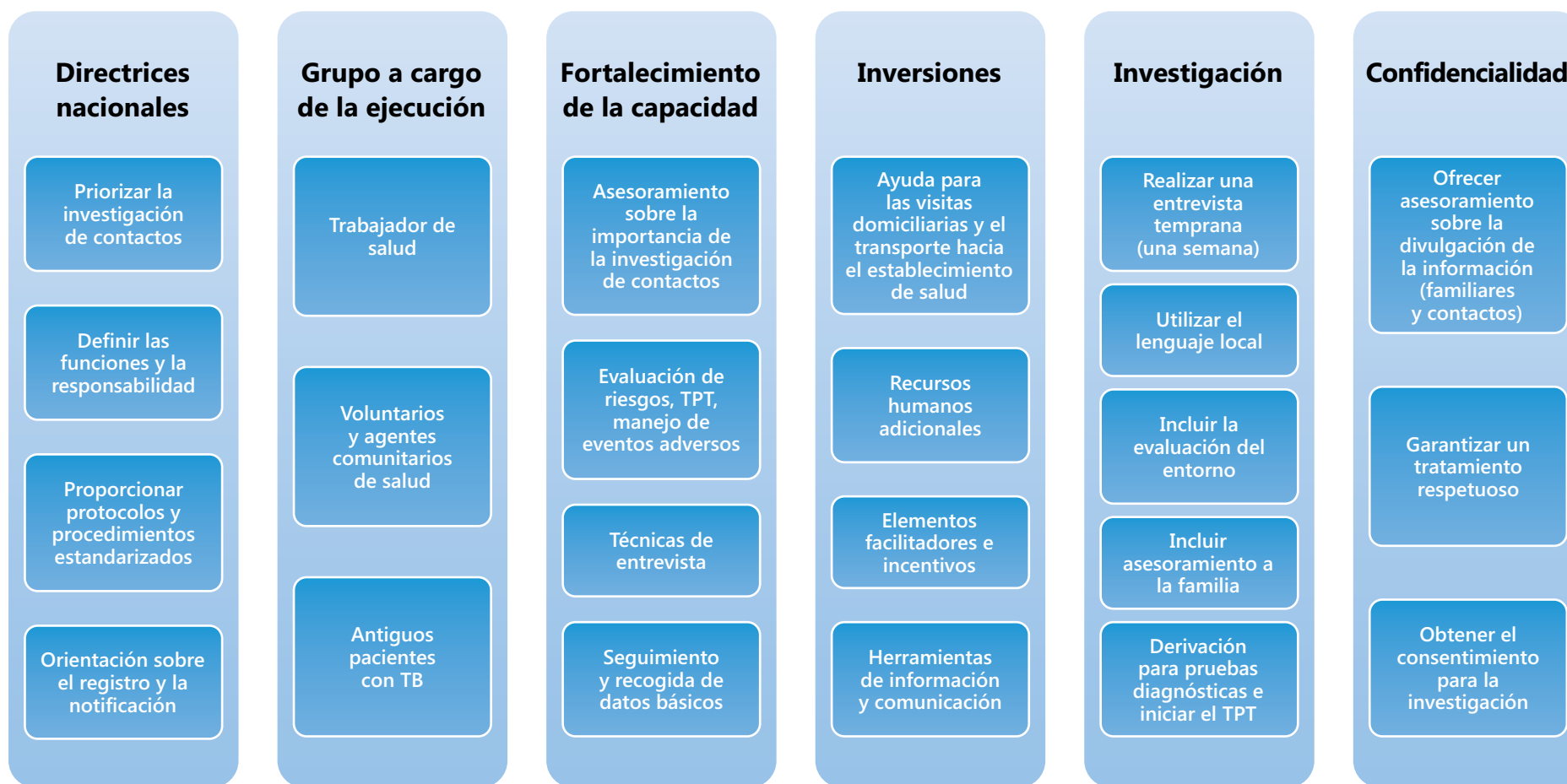
La investigación de contactos es un primer paso importante, tanto para la búsqueda activa de casos como para el TPT. Es un proceso sistemático encaminado a detectar a las personas con TB activa y los contactos de los casos iniciales de TB que necesitan el TPT. Consiste en la detección, la evaluación clínica o las pruebas y la provisión de acceso al tratamiento apropiado contra la TB (en las personas con TB confirmada) o el TPT (en los contactos sin TB). Debe ser un componente habitual de todas las iniciativas nacionales de control de la TB. Asimismo, la investigación de contactos es una práctica adecuada de salud pública, que es esencial para rastrear varias enfermedades infecciosas (como la COVID-19) y por consiguiente, los ministerios de salud deberían invertir en el fortalecimiento de la capacidad de los sistemas de salud. Si ya se dispone de mecanismos para emprender la investigación de contactos, los programas nacionales deben reforzarlos con el fin de garantizar que los contactos mayores de cinco años también estén cubiertos. Si estos mecanismos faltan, el ministerio de salud debe dedicar los recursos humanos y económicos necesarios para introducir mecanismos eficaces de investigación de contactos. En la **figura 2.1** se presenta una lista indicativa de las partidas que se deben tener en cuenta en la determinación de los costos unitarios correctos del presupuesto y la planificación del fortalecimiento de la investigación de contactos.

Figura 2.1: Elementos indicativos de la determinación de costos para el fortalecimiento de la investigación



Además del financiamiento adicional, los programas nacionales de TB deben tener en cuenta y fortalecer las actividades destacadas en la **figura 2.2** con el fin de garantizar una investigación de contactos eficaz.

Figura 2.2: Elementos fundamentales de un componente sólido de investigación de contactos



Principales etapas en la implementación de la investigación de contactos

1. Proporcionar orientación y enfoques estandarizados para llegar a los contactos y realizar las investigaciones con el fin de garantizar una ejecución uniforme.
2. Proporcionar orientaciones nacionales que:
 - definan los grupos prioritarios para la investigación de contactos (hogar y más allá);
 - definan el modelo de atención, es decir, en los establecimientos o en la comunidad;
 - definan la función y las responsabilidades del personal del programa, el trabajador de salud y el agente comunitario de salud, en materia de llegada a los contactos, tamizaje de los síntomas, derivación para pruebas y evaluación clínica (por ejemplo, cuadros de trabajadores de salud encargados de la investigación de contactos, con inclusión de la misma en las descripciones respectivas de los puestos; trabajadores de salud a cargo de la supervisión del personal que realiza la investigación de contactos si se aplica un modelo comunitario);
 - definan los tipos de datos del caso inicial que deben captarse en la historia clínica y las herramientas digitales (véase también el **capítulo 7**);
 - contengan herramientas y fichas de derivación destinadas a consignar el tamizaje de la TB y la derivación de los contactos detectados para que obtengan atención adicional si se aplica un modelo comunitario;
 - definan el nivel de los puntos de prestación de servicios donde se realiza el registro y la notificación sistemáticos y también su frecuencia; y
 - proporcionen mensajes puestos a prueba localmente, encaminados a la creación de demanda y la educación de los pacientes.
3. Aprovechar los recursos humanos y los mecanismos existentes en los múltiples programas contra las enfermedades (como el modelo de respuesta de salud pública promovido en el Plan de Emergencia del Presidente de Estados Unidos para el Alivio del Sida [PEPFAR] dirigido a las personas con infección por el VIH), con el objeto de introducir la investigación de contactos y lograr su sostenibilidad y eficiencia. La detección sistemática de la TB y la infección por el VIH podría integrarse a lo largo de todo el proceso.
4. Ejecutar la investigación de contactos
 - Se debe entrevistar al caso inicial lo antes posible después del diagnóstico, de preferencia en el plazo de una semana, para obtener detalles acerca de los contactos del hogar y otros contactos estrechos. Los prestadores de servicios de salud deben explicar al caso inicial con claridad y tacto la urgencia de iniciar las investigaciones de contactos, dado el mayor riesgo de progresión hacia la TB tras una exposición reciente. Es posible que sea necesaria una segunda entrevista con el fin de reconocer otros contactos y completar toda información que falte.
 - Lo ideal es que la entrevista esté a cargo de una persona o un prestador de servicios de salud que hable el mismo idioma del caso inicial y esté familiarizado con su contexto social y cultural.
 - La educación del caso inicial y los miembros del hogar con respecto a los beneficios de tomar el TPT y los riesgos de NO tomarlo, debe ser central en el proceso de investigación de contactos. El objetivo general es permitir que las personas tomen una decisión fundamentada sobre la aceptación de un ciclo completo del esquema de TPT.
 - El asesoramiento de los pacientes iniciales también debe ayudarles a valorar la importancia de encontrar a todos los contactos pertinentes. Se facilitará así que las medidas preventivas alcancen a más personas en riesgo de contraer la TB.
 - Donde se aplica el modelo comunitario, es conveniente solicitar al caso inicial la autorización para una visita domiciliaria. Además de asesorar al caso inicial, se deben adoptar las disposiciones necesarias para asesorar a los contactos antes de iniciar el TPT.
 - En condiciones ideales, el prestador de servicios de salud que realiza la investigación de contactos debería visitar el hogar o el lugar de trabajo del caso inicial, llevar a cabo entrevistas y destacar la importancia de reconocer y evaluar a los contactos, realizar el tamizaje de los síntomas y documentarlo, obtener información más exacta acerca de la intensidad y la duración

probable de la exposición y procurar que todos los contactos pertinentes se remitan para evaluación adicional y decisión de tratamiento (**recuadro 2.1**) (38). Podría ser necesario realizar las visitas a domicilio por fuera de las horas laborales normales ya que los contactos pueden estar en el trabajo o en la escuela en estos horarios.

- Las visitas domiciliarias también brindan la oportunidad de determinar las necesidades de apoyo social, nutricional y de educación sobre las medidas de control de infecciones. Después de la visita, el prestador de atención puede vincular al caso inicial y los contactos con los programas de apoyo social y nutricional pertinentes.
- Durante la visita domiciliaria, el prestador de atención de salud debería evaluar el entorno de la residencia y brindar orientación y educación a los familiares sobre los síntomas de la TB. Si es necesario, se debe prestar de inmediato atención médica y llevar a cabo derivaciones, en especial con los contactos pediátricos y las personas con infección por el VIH, en quienes la TB podría progresar rápidamente. Como parte de este proceso, se debe ofrecer asesoramiento y pruebas de detección del VIH, incluso a los hijos biológicos de todo adulto con infección por el VIH.
- Cuando no pueda visitarse el hogar o el lugar de trabajo, se puede entrevistar al caso inicial en un establecimiento de salud y elaborar una lista de los contactos. Se debe acordar con el caso inicial la dirección completa y la modalidad de las comunicaciones futuras (como números de teléfono, correo electrónico, contacto de un intermediario o un proveedor de tratamiento). Las personas o los trabajadores de salud encargados deben luego dar seguimiento de manera sistemática al caso inicial o con el proveedor de tratamiento y movilizar todos los contactos pertinentes al establecimiento de salud para el tamizaje de los síntomas, las pruebas de detección de la TB y la infección por TB cuando esté indicado y la evaluación de los criterios para recibir el TPT.
- Si bien la investigación de contactos debe centrarse en los miembros del hogar, es necesario considerar para evaluación, en consonancia con las directrices nacionales, los contactos en el lugar de trabajo, los centros residenciales de atención, los internados, los establecimientos de atención a largo plazo, las prisiones, los centros correccionales y los centros de atención médica para agudos, sobre todo cuando es probable que haya existido una exposición prolongada y que el caso inicial sea muy contagioso (debido a la tos prolongada, una baciloscopia muy positiva o la presencia imágenes indicativas de enfermedad cavernosa extensa en la radiografía de tórax).
- Mantener la confidencialidad durante la investigación de contactos es un desafío debido a las conexiones sociales entre los pacientes iniciales y sus contactos. Se debe tratar a todas las personas con respeto y debe preservarse la confidencialidad. Es necesario cumplir las directrices del programa nacional sobre la protección de los datos, la confidencialidad y el consentimiento.
- Cuando el caso inicial es renuente a suministrar información sobre los contactos del hogar y los contactos sociales, es preciso continuar los esfuerzos de asesoramiento en el transcurso del tiempo, con el fin de ganar la confianza del paciente. No se debe coaccionar al caso inicial ni condicionar el tratamiento de la TB y los servicios prestados a su colaboración con la investigación de contactos.

Punto clave: No se debe obligar a los casos iniciales de TB a revelar los contactos ni a ayudar a garantizar que la investigación de contactos sea completa. Es necesario actuar con la debida diligencia para proteger la privacidad y los derechos del caso inicial y evitar la estigmatización. Es preferible la educación continua de los pacientes al uso de la fuerza y la coerción.

- Se debe registrar la información obtenida durante la entrevista (37).
- También se deberían realizar investigaciones de los contactos de las personas que fallecieron por TB, reuniendo información de los familiares y los prestadores de servicios.

5. Brindar orientaciones sobre el seguimiento y la evaluación (véase también el **capítulo 8**):
 - Usar herramientas estandarizadas y un protocolo para la recogida de los datos durante la investigación de contactos, el ingreso de los datos y su análisis.
 - Supervisar el rendimiento de las investigaciones de contactos y la proporción de casos de TB activa e infección por TB que se detectan, con el fin de fundamentar los ajustes del programa.

Recuadro 2.1: Diez etapas clave en la investigación de contactos*

1. Examinar la información disponible sobre el caso inicial.
2. Evaluar la duración y el grado de contagiosidad del caso inicial de TB, para detectar a los contactos.
3. Asesorar al caso inicial y enumerar los contactos del hogar y los contactos estrechos.
4. Elaborar un plan de investigación de contactos en concertación con el caso inicial y las cabezas de hogar.
5. Tener en cuenta otros contactos en la investigación (como los contactos del lugar de trabajo).
6. Realizar visitas a domicilio o invitar a los contactos al establecimiento de salud para evaluación.
7. Llevar a cabo una evaluación clínica y remitir a las personas para realizar pruebas, según corresponda.
8. Proporcionar el tratamiento contra la TB o el TPT en función de los criterios que se reúnan.
9. Examinar la exhaustividad de la investigación de contactos.
10. Garantizar el registro y la notificación sistemáticos.

** Estas etapas no siempre pueden realizarse en orden secuencial.*

Punto clave: El componente mayor de las metas de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas es administrar el TPT a por lo menos 24 millones de contactos del hogar de los pacientes con TB entre el 2018 y el 2022. El progreso mundial hacia el cumplimiento de esta meta ha sido mínimo. La ampliación del TPT en este grupo destinatario puede generar a la comunidad dividendos y rendimiento de la inversión considerables. En consecuencia, los ministerios de salud y los interesados directos deberían asignar financiamiento y recursos suficientes al fortalecimiento de la capacidad de los programas para emprender investigaciones de contactos eficaces.

Consideraciones adicionales relativas al financiamiento para encontrar a los grupos destinatarios

- Integración de las investigaciones de contactos en las funciones y las responsabilidades del personal sanitario y comunitario existente.

- Asignación de los recursos humanos necesarios para ejecutar o supervisar la ejecución de las investigaciones de contactos.
- Capacitación y fortalecimiento de la capacidad de los trabajadores de salud, los agentes comunitarios y otros ejecutores.
- Ayuda para el transporte o incentivos a los trabajadores de salud, los agentes comunitarios de salud y otros ejecutores de investigaciones de contactos.
- Ayuda para el transporte de los casos iniciales de TB y los contactos hacia los establecimientos para el tamizaje, las pruebas y la continuación del TPT.
- Fortalecimiento del registro y la notificación de los datos (actualización de los sistemas de datos electrónicos existentes con variables para la gestión programática del TPT o adopción de herramientas digitales como la aplicación móvil *PreventTB* de la OMS [39]).
- Concientización de los pacientes, los contactos y las comunidades.

Véase también el **anexo 3**.

Las personas en contacto estrecho con pacientes con TB corren un riesgo alto de contraer la enfermedad. Es importante que los gobiernos y los donantes asignen recursos al fortalecimiento de la investigación de contactos para llegar a las personas que necesitan el TPT.

Es hora de invertir en los sistemas de salud para lograr una investigación de contactos eficaz



Capítulo 3. Descartar la TB activa antes de administrar el tratamiento preventivo de la TB

Punto de decisión sobre cómo descartar la TB antes de ofrecer el TPT

¿Cómo puede descartarse la TB de manera fiable en los grupos destinatarios del TPT?

Ofrecer el TPT a alguien con TB activa puede retrasar la resolución de la enfermedad y favorecer la aparición de farmacorresistencia. Por lo tanto, excluir la TB antes de iniciar el TPT es una de las etapas fundamentales en la vía de la atención preventiva de la TB. En el presente capítulo se examinan las recomendaciones de la OMS, así como algunos aspectos importantes de política y de ejecución en la elaboración de algoritmos nacionales para descartar la TB activa, teniendo presentes los obstáculos que podrían crear las medidas adicionales a la ejecución eficaz del TPT. El proceso tiene mucho en común con el tamizaje de la TB activa, a saber: grupos similares en riesgo, las mismas pruebas y los mismos principios de seguimiento. Los puntos de decisión se centran en la determinación del estado frente al VIH, la obtención de antecedentes de contactos en el hogar y otros contactos estrechos, otros factores de riesgo, la obtención de información sobre los signos y los síntomas indicativos de TB según edad de la persona, los resultados de la PT o el IGRA, y las imágenes anormales de la radiografía de tórax. Es necesario descartar la TB antes de comenzar el TPT usando las herramientas disponibles en el contexto y el marco normativo del país. Una vez que se definen los grupos en riesgo que podrían beneficiarse con el TPT, el ministerio de salud debe escoger las estrategias apropiadas de detección y diagnóstico en la población destinataria respectiva. La ejecución sistemática del tamizaje de síntomas o las pruebas clínicas en los grupos destinatarios exige evaluaciones de la capacidad del sistema de salud y la disponibilidad de recursos humanos y económicos. El programa tendría que movilizar fondos de fuentes internas y externas con el fin de atender estas necesidades de manera adecuada.

Tamizaje de la TB a partir de los signos y los síntomas

El uso de un conjunto estandarizado de signos y síntomas con el fin de realizar el tamizaje de la TB aporta múltiples ventajas. En primer lugar, en muchos entornos ofrece una sensibilidad alta y un alto valor pronóstico negativo, lo que quiere decir que se puede descartar de manera fiable la TB cuando ninguna de las manifestaciones clínicas está presente (incluso la presencia de una sola manifestación tiene una baja especificidad para la TB activa ya que podría deberse otras afecciones). En segundo lugar, es una intervención sencilla inherente a todo encuentro clínico y puede repetirse tantas veces como sea necesario sin un equipo especial. Con el fin de mejorar su exactitud se pueden asociar otras pruebas al tamizaje por síntomas como la radiografía de tórax.

La OMS examinó la evidencia del último decenio, antes de las actualizaciones de sus directrices y encontró que:

- en las personas con infección por el VIH de 10 años de edad en adelante, la ausencia actual de tos, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tenía una sensibilidad de 79% y un valor pronóstico negativo de 97%;
- en los lactantes y los niños con infección por el VIH, la ausencia de ganancia ponderal deficiente, fiebre o tos o de un antecedente de contacto con un paciente con TB tenía una sensibilidad de 90% y un valor pronóstico negativo de 99%; y
- en los contactos del hogar seronegativos frente al VIH de 5 años de edad en adelante y otros grupos en riesgo por razones clínicas, la ausencia de tos de cualquier duración, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea o fatiga tenía una sensibilidad de 73% y un valor pronóstico negativo de 99%.

Por consiguiente, la OMS recomienda la detección sistemática de la ausencia de síntomas para descartar la TB (18,40). Se sugiere que en el caso de las personas con infección por el VIH de 10 años en adelante, se aplique la norma de la detección sistemática de cuatro síntomas; en los niños más pequeños, podría utilizarse un conjunto más amplio de manifestaciones clínicas con el fin de decidir a quién se remite para evaluación diagnóstica, antes de ofrecerle el TPT.

Recomendaciones de la OMS:

11. En los adultos y adolescentes con infección por el VIH se debería realizar el tamizaje sistemático de la TB según un algoritmo clínico. Es poco probable que tengan TB activa quienes no refieran ningún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna y se les debe ofrecer un tratamiento preventivo, independientemente de su situación con respecto al TAR.
12. Los adultos y adolescentes con infección por el VIH que se sometan al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico y que refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener TB activa y deben examinarse para detectar la TB y otras enfermedades que causan estos síntomas.
13. Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que reciban TAR y administrar el tratamiento preventivo a quienes no presenten imágenes anormales en la radiografía.
14. Los lactantes y niños con infección por el VIH con una ganancia ponderal deficiente, fiebre o tos actual o antecedentes de contacto con una persona con TB deberían examinarse para detectar la TB y otras enfermedades que causan estos síntomas. Si se descarta la TB después de una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales, es necesario ofrecer a estos niños el tratamiento preventivo de la TB, independientemente de su edad.
15. La ausencia de cualquier síntoma de TB y la ausencia de imágenes anormales en la radiografía de tórax se puede usar para descartar la TB activa en los contactos del hogar seronegativos al VIH de 5 años en adelante y en otros grupos vulnerables antes del tratamiento preventivo.

La OMS recomienda que se ofrezca la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que reciben TAR. Si no hay hallazgos radiográficos anormales, se debe pensar en administrar el TPT. Sin embargo, la radiografía de tórax no debe considerarse un requisito absoluto ni convertirse en un obstáculo para iniciar el TPT en las personas con infección por el VIH, ya que solo aporta una ganancia marginal de exactitud, en comparación con la detección exclusiva de síntomas.

Importancia de la radiografía de tórax

Una de las decisiones de política primordiales con repercusiones financieras es si se debe considerar la utilización sistemática de la radiografía de tórax junto con la detección de síntomas de la TB para descartar la enfermedad.

Se sabe que la radiografía de tórax ofrece una sensibilidad alta, pero baja especificidad, en el diagnóstico de la TB (41). La radiografía torácica en un niño asintomático, de 5 a 9 años de edad (como en los menores de cinco años), tiene una especificidad deficiente y, por lo tanto, un rendimiento muy bajo para la TB positiva verdadera, con un riesgo de diagnósticos en exceso debido a las manifestaciones causadas por otras afecciones (como la neumonía o la adenopatía perihiliar) y de administración de tratamientos contra la TB que son innecesarios. Además, agregar la radiografía de tórax al tamizaje de los síntomas puede plantear dificultades logísticas y aumentar los costos a los programas y las personas, y tener como consecuencia que se desaprovechen oportunidades de administrar el TPT a las personas en quienes podría ser útil. En las personas con infección por el VIH, el tamizaje de los síntomas por sí solo, antes del TPT, no solo es menos costoso sino que también evita más defunciones y casos de TB (42). Es probable que la utilización de la radiografía de tórax junto con el tamizaje de los síntomas de TB aumente la confianza de los trabajadores de salud, debido a la sensibilidad muy alta de esta asociación (menos probabilidad de pasar por alto la TB). Asimismo, es posible que esta actitud disminuya la preocupación de los profesionales en cuanto al surgimiento de TB farmacorresistente como resultado del tratamiento involuntario de la TB con un esquema de TPT. La situación es de especial importancia en los contactos del hogar adolescentes y adultos, seronegativos al VIH, otros contactos estrechos y grupos con riesgo clínico. Del mismo modo, recurrir a la radiografía de tórax puede aumentar la confianza en los trabajadores de salud por parte de las personas con infección por el VIH que reciben TAR.

Por lo tanto, se puede considerar incluir la radiografía de tórax en los algoritmos de detección sistemática de la TB cuando esté disponible y no represente una carga para la persona. Si no hay ninguna imagen radiográfica anormal debe pensarse en administrar el TPT. Sin embargo, la radiografía de tórax no debe considerarse un requisito absoluto ni convertirse en un obstáculo para iniciar el TPT en las personas con infección por el VIH, ya que solo aporta una ganancia marginal de exactitud, en comparación con la detección exclusiva de síntomas. Cuando no se cuenta con la radiografía de tórax, la ausencia de síntomas por sí sola basta para descartar la TB antes de iniciar el TPT.

Cuando se observa alguna imagen anormal en la radiografía de tórax (no solo las imágenes indicativas de TB), se debe emprender una investigación detallada de la TB y otras enfermedades, de conformidad con las directrices nacionales y una práctica clínica razonable.

Dada la mayor disponibilidad de la radiografía digital, se prevé que el uso de la detección asistida por computadora para interpretar las placas de tórax y la contratación de establecimientos de salud privados para adquirir servicios de radiografía, aumentarán el acceso a la radiografía en el tamizaje y los algoritmos diagnósticos de la TB. A mediados del 2020 la OMS examinará la evidencia con el fin de evaluar si puede formular orientaciones sobre el uso de la detección asistida por computador en la interpretación de las radiografías de tórax, como parte de los algoritmos de tamizaje de la TB y seguirá vigilando la evidencia que surja sobre esta tecnología que evoluciona rápidamente.

Punto clave: La radiografía de tórax puede ser importante para descartar la TB antes de iniciar el TPT y dar mayor confianza sobre la ausencia de TB a los prestadores de atención y las personas examinadas. Los gobiernos y los donantes deberían invertir a fin de expandir el acceso a la radiografía de tórax, incluso en el sector privado. Sin embargo, la falta de acceso a la radiografía de tórax no debería ser un obstáculo a la introducción y la ampliación del TPT.

Consideraciones relativas a la ejecución para descartar la TB activa

Los ministerios de salud deben coordinar la ejecución de las actividades enunciadas a continuación para el tamizaje sistemático y la exclusión de la TB activa antes de proveer el TPT.

- Hacer que la búsqueda activa de casos en los grupos poblacionales que corren riesgo de contraer la TB constituya una parte integrante del conjunto de medidas de atención de salud dirigido a estos grupos (como un conjunto de prestaciones relacionadas con el VIH dirigido a las personas con infección por este virus). En principio, la responsabilidad general de la planificación, la asignación de recursos, la prestación de servicios (búsqueda activa de casos y actividades para descartar la TB) y el seguimiento y la evaluación debería recaer en la autoridad nacional encargada de los servicios a los grupos respectivos. El programa nacional de TB, en colaboración con los servicios de atención primaria y de salud materno-infantil, debe asumir la responsabilidad de la búsqueda activa de casos en los contactos de los casos iniciales de TB; el programa nacional de VIH debería organizar los servicios dirigidos a las personas con infección por el VIH, en colaboración con el programa nacional de TB; los servicios clínicos dentro del ministerio de salud deberían respaldar la búsqueda activa de casos y la vinculación con los servicios de tratamiento y atención en otros grupos clínicos en riesgo de la población; y asimismo los organismos estatales encargados de las prisiones, la salud ocupacional y la atención a los migrantes.
- Procurar que los programas nacionales respectivos reciban asesoramiento de un organismo nacional de coordinación, un grupo de expertos técnicos o de otro organismo equivalente durante elaboración del plan de ampliación a escala nacional de la ejecución programática de la búsqueda activa de casos y los servicios encargados de descartar la TB activa en los diferentes grupos y zonas geográficas destinatarios; el organismo de coordinación o el grupo de expertos también pueden aconsejar sobre los procedimientos estandarizados de trabajo, la planificación del fortalecimiento de la capacidad de diferentes tipos de trabajadores de salud y la coordinación de la adquisición y el abastecimiento de productos básicos para las intervenciones en los diferentes programas.
- Elaborar una guía de ejecución estandarizada que incluya las funciones y las responsabilidades, los procedimientos operativos, las herramientas de ejecución, los instrumentos de trabajo y las herramientas de registro y notificación (integrados en todos los servicios de VIH, TB y salud materno-infantil) para descartar la TB en los grupos poblacionales en riesgo.
- Preparar materiales de comunicación para exhibirlos y usarlos en todos los centros de prestación de servicios donde se lleva a cabo el tamizaje intensificado de la TB.
- Designar a un cuadro de trabajadores de salud en los diferentes niveles del sistema de salud para realizar el tamizaje clínico sistemático, así como la derivación para investigaciones complementarias y la evaluación de la infección por TB y la TB activa, en conformidad con las directrices nacionales.
- Empezar la capacitación en el servicio y el fortalecimiento de la capacidad de los trabajadores de salud, los agentes comunitarios de salud y otros prestadores de servicios en materia de tamizaje sistemático de los síntomas de la TB.
- Llevar a cabo una supervisión de apoyo periódica a nivel nacional, provincial y distrital de las actividades de detección de la TB, sobre todo las que realizan los agentes comunitarios de salud, con el fin de garantizar la buena calidad del tamizaje y el cumplimiento de los algoritmos nacionales.
- Crear instrumentos de trabajo que subrayen los pasos para descartar la TB activa.
- Organizar el acceso a la radiografía de tórax por intermedio de establecimientos de salud públicos o privados o furgonetas móviles, según lo dispuesto en la política nacional; memorandos de entendimiento con hospitales y radiólogos privados; así como bonos gratuitos para que las personas accedan a los servicios privados.
- Crear herramientas estandarizadas de captación de datos o actualizar las herramientas existentes (como las historias clínicas y los registros médicos electrónicos de los pacientes), con elementos pertinentes sobre la búsqueda activa de casos de TB y las actividades encaminadas a descartar la TB. El sistema nacional de información para la gestión de la salud debe sintetizar los datos en las etapas clave del proceso de continuidad asistencial y presentar informes al nivel nacional con los indicadores de desempeño del programa (véase también el **capítulo 8**).

En el **cuadro 3.1** se presenta un panorama general de los aspectos que deben tenerse en cuenta con el fin de descartar la TB en diferentes grupos destinatarios antes de iniciar el TPT. Si bien un tamizaje eficaz de los síntomas de TB constituye el eje central de los servicios de TPT, se pueden utilizar las pruebas de la infección por TB, la radiografía de tórax y las pruebas diagnósticas.

Cuadro 3.1: Pasos clave para descartar la TB y considerar la provisión de TPT

	Adultos y adolescentes con infección por el VIH^b	Niños con infección por el VIH^a	Contactos del hogar y contactos estrechos de pacientes con TB, que son negativos frente al VIH	Grupos clínicos en riesgo
Tamizaje clínico basado en los síntomas^a	Tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna	Ganancia ponderal escasa o ausente, fiebre o tos actual o antecedente de contacto con un caso de TB, disminución de la actividad lúdica, sudoración nocturna	Tos de cualquier duración, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea, fatiga	
Frecuencia del tamizaje basado en los síntomas	En cada visita a un establecimiento de salud o contacto con un trabajador de salud			
Radiografía de tórax	No es obligatoria, pero es conveniente. Se puede considerar realizarla en las personas con infección por el VIH que reciben TAR; en los contactos adultos y adolescentes asintomáticos y los grupos clínicos en riesgo, donde se cuenta con las instalaciones y los recursos humanos y que la capacidad del sistema de salud lo permite			
Pruebas diagnósticas de la TB cuando el tamizaje es positivo	La OMS recomienda los medios de diagnóstico rápido (como Xpert [®] MTB/RIF o la determinación del lipoarabinomanano [LAM] en orina en las personas con infección por el VIH gravemente enfermas) o de conformidad con las directrices nacionales			
Prueba de infección por TB (PT o IGRA)	No se requiere en las personas con infección por el VIH ni los contactos menores de 5 años. En otros grupos poblacionales estas pruebas disminuyen los tratamientos innecesarios de personas sin infección por TB (como en entornos con prevalencia baja de infección por TB). La falta de disponibilidad de las pruebas no debe ser un obstáculo para administrar el TPT a quienes lo necesiten			
Contraindicación del TPT	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis activa (aguda o crónica), consumo regular y excesivo de alcohol y síntomas de neuropatía periférica • Uso simultáneo de otros medicamentos hepatotóxicos (como la nevirapina) • Antecedente de hipersensibilidad al TPT 			
Asesoramiento	Información sobre la infección por TB, la necesidad del TPT, el calendario de recogida de medicamentos, visitas de apoyo a la adhesión al tratamiento y de seguimiento, las ventajas de completar el esquema, los eventos adversos, las medidas a adoptar en el caso de aparición de síntomas de TB o eventos adversos.			

a El tamizaje de los niños y las embarazadas o las mujeres que amamantan puede integrarse en varios puntos de acceso a la atención (como la salud maternoinfantil, la vacunación, los dispensarios de puericultura, los consultorios de nutrición).

b En las personas con infección por el VIH, todas las etapas anteriores deben incorporarse si se aplican modelos diferenciados de prestación de servicios. La búsqueda activa de casos de TB y el TPT deben formar parte integrante del conjunto de servicios de atención a las personas con infección por el VIH.

Consideraciones adicionales relativas al financiamiento para descartar la TB activa

- Apoyar las convocatorias periódicas y las consultas con el grupo nacional de trabajo técnico o un mecanismo similar existente, con el objeto de examinar las estrategias para descartar la TB antes de administrar el TPT a los grupos de población destinatarios.
- Elaborar y ejecutar un plan de desarrollo de recursos humanos, que incluya la contratación, la capacitación, la tutoría y la concientización permanente sobre el tamizaje por síntomas de la TB, el asesoramiento a las familias y la evaluación de los criterios para recibir el TPT.
- Si la radiografía de tórax se usa en el tamizaje de la TB según las directrices nacionales, será necesario asignar financiamiento destinado a:
 - equipos (como la radiografía digital),
 - abastecimiento en logística,
 - mantenimiento de los equipos,
 - capacitación de médicos y trabajadores de salud en la interpretación de las radiografías de tórax o
 - contratación de servicios de radiografía en el sector privado (como bonos gratuitos para que las personas reciban atención en establecimientos públicos o privados).
- Ampliar el acceso a los medios de diagnóstico rápido de la TB, como la prueba Xpert® MTB/RIF o la prueba de determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL).
- Organizar o reforzar la recogida y el transporte de muestras en función de las necesidades de los distintos grupos destinatarios (como los niños).
- La impresión y difusión de los procedimientos estandarizados de trabajo y los instrumentos de trabajo para el tamizaje sistemático de la TB por los síntomas.

Refiérase también al **anexo 3**.

Una mayor inversión en los servicios de diagnóstico centrará mejor el TPT en las personas que más lo necesitan, al confirmar la infección por TB.

Es hora de invertir en sistemas de pruebas de la infección por TB



Capítulo 4. Realización de pruebas para la detección de la infección por TB

Punto de decisión sobre la importancia de la PT o el IGRA

¿Cuál es la importancia de realizar pruebas para detectar la infección por TB antes de iniciar el TPT en los grupos destinatarios priorizados por el ministerio de salud?

Así como descartar la TB es una etapa fundamental antes de iniciar el TPT, confirmar la infección por TB antes de iniciar el TPT puede aumentar la certeza de que el TPT será benéfico para las personas destinatarias. Sin embargo, no existe ninguna prueba de referencia para diagnosticar la infección por TB. Las pruebas disponibles en la actualidad son indirectas y su buen funcionamiento depende de que la persona haya desarrollado una respuesta inmunitaria. Un resultado seropositivo por cualquiera de los métodos no es por sí mismo un indicador fiable de que la infección progresará hacia la TB activa. En cambio, un resultado seronegativo de las pruebas no descarta la infección por TB, dada la posibilidad de resultados negativos falsos en los grupos vulnerables, como los niños pequeños o las personas que recién han contraído la infección. Las autoridades nacionales de salud tienen que decidir cómo ejecutar las pruebas de la infección por TB en el marco de sus componentes de gestión programática del TPT, teniendo en cuenta estas incertidumbres, el equilibrio entre las ventajas y los daños a escala individual de esperar un resultado de las pruebas antes de iniciar el TPT y las dificultades logísticas para adquirir y ejecutar las pruebas donde más se necesitan.

Recomendación de la OMS:

16. Para detectar la ILTB se puede utilizar ya sea una prueba de la tuberculina (PT) o un ensayo de liberación de interferón γ (IGRA).

Las pruebas que se recomiendan en la actualidad para la infección por TB son la PT y el IGRA. Ambas pruebas miden la sensibilización del sistema inmunitario (hipersensibilidad de tipo IV o retardada) a los antígenos proteicos micobacterianos, que ocurre después de la infección por *M. tuberculosis*. La PT mide una reacción de hipersensibilidad retardada a la exposición a derivados proteicos purificados (PPD) de las micobacterias y los IGRA miden la cantidad de interferón γ liberado *in vitro* por los leucocitos, cuando se ponen en contacto con antígenos de *M. tuberculosis* (Quantiferon-TB Gold *in-tube*) o el número de linfocitos T productores de interferón γ (T-SPOT.TB). Un diagnóstico de infección por TB se debe complementar con un resultado negativo de la investigación de la TB activa que incluye la evaluación clínica, la radiografía de tórax y el examen del esputo u otra muestra apropiada cuando existen síntomas, en conformidad con la política nacional.

En un metanálisis realizado en el 2015, se encontró que la prevalencia consolidada de resultados seropositivos a estas pruebas en personas que cumplían los criterios para recibirlas era 61% en los países de ingresos bajos y medianos, comparada con 25% en los países de ingresos altos, lo que implica que en promedio, una de cada dos personas en los grupos destinatarios tiene probabilidades de obtener un resultado seropositivo (74). Los programas nacionales pueden tener en cuenta esta evidencia al decidir la importancia de realizar la prueba de la infección por TB.

Se puede usar ya sea una PT o un IGRA para investigar si existe infección por TB. No hay evidencia sólida que indique que se deba preferir uno u otro de los métodos con el fin de pronosticar la progresión de la infección hacia la TB activa. Ni la PT ni los IGRA deben usarse en personas con un riesgo bajo de contraer la infección por TB o la TB activa.

La elección de la prueba en el marco programático depende del costo, la disponibilidad, los recursos humanos y la infraestructura para prestar servicios de pruebas en el país. En el **cuadro 4.1** se resumen las características de las PT y los IGRA disponibles actualmente. En los **anexos 5 y 6** se ofrecen más detalles.

Importancia de realizar pruebas para detectar la infección por TB

En la decisión de realizar o no las pruebas de la infección por TB antes de administrar el TPT, interviene la prevalencia estimada de infección por TB en los grupos en riesgo, el riesgo de progresión hacia la TB y el riesgo de daños debidos a un TPT innecesario (en la **figura 4.1** se resume la vía hacia la elección de la prueba). En el caso de las personas o los grupos poblacionales con mayor riesgo de daños debidos al TPT o un riesgo (relativamente) menor de progresión hacia la TB activa, puede preferirse confirmar la infección por TB. Por otra parte, en el caso de las personas o los grupos poblacionales con mayor probabilidad de infección, con un riesgo de progresión hacia la TB activa y de desenlaces desfavorables de la enfermedad, se justifica administrar el TPT sin realizar las pruebas.

Las personas con infección por el VIH que reciben TAR se benefician con el TPT, sea cual fuere el resultado de las pruebas de la infección por TB. Sin embargo, las personas con infección por el VIH que no reciben TAR y que obtienen un resultado seropositivo de infección por TB obtienen mayor beneficio con el TPT que las personas cuyo resultado es seronegativo (78). Sin embargo, la OMS aconseja que la prueba de la infección por TB no sea un requisito para iniciar el TPT en las personas con infección por el VIH y los contactos menores de 5 años, en especial en los países con incidencia alta de TB, dado que los beneficios del tratamiento (incluso sin la prueba) superan claramente los riesgos (40). Además, estas pruebas no son sensibles y pueden dar un resultado negativo falso, sobre todo en las personas inmunodeprimidas que corren un riesgo mayor de presentar formas graves de la enfermedad y de muerte con la progresión hacia la TB activa. La respuesta inmunitaria a los antígenos de la TB es variable en las personas y los resultados de la PT y el IGRA podrían permanecer positivos, incluso después de finalizar con éxito el TPT. Por consiguiente, no se recomienda utilizar los resultados de estas pruebas para evaluar la eficacia del TPT. En general, la PT o el IGRA no deben considerarse un requisito para iniciar el TPT (en especial donde el acceso a los servicios de pruebas es aún muy limitado), dado que los beneficios del tratamiento (sin pruebas) siguen siendo superiores a los riesgos.

En las situaciones donde los programas nacionales recomienden realizar las pruebas de la infección por TB antes de administrar el TPT, la PT y el IGRA deben emplearse solo en los grupos en riesgo (como los grupos en riesgo por razones clínicas, los contactos mayores de 5 años, las personas privadas de la libertad y los trabajadores de salud). Las pruebas focalizadas ayudan a detectar, evaluar y tratar a las personas que corren un riesgo alto de contraer la infección por TB o de evolucionar hacia la TB activa cuando contraen la infección por *M. tuberculosis*. El hecho de contar con una prueba positiva de infección por TB en los contactos seronegativos al VIH o las personas en otros grupos

en riesgo por razones clínicas (pacientes que inician un tratamiento con fármacos antagonistas del TNF, que están diálisis o se preparan para un trasplante de órgano o hematológico) puede afianzar en los médicos y los trabajadores de salud la idea de que la infección por TB es probable y que pueden iniciar el TPT.

Punto clave: Es conveniente que los gobiernos y los donantes inviertan y fortalezcan la capacidad del sistema de salud (recursos humanos, logística y cadena de abastecimientos y seguimiento y evaluación) en materia de PT e IGRA con el fin de evitar la administración innecesaria de TPT y los daños conexos, y de mejorar la aceptabilidad. Esto además facilitaría la adopción rápida de toda prueba nueva de la infección por TB aceptada para uso programático en el futuro. Sin embargo, la prueba de la infección por TB no es un requisito imperativo para la introducción y la ampliación del TPT.

Consideraciones relativas a la ejecución de los servicios de realización de pruebas para la detección de la infección por TB

Requisitos generales

- Definir en las directrices nacionales el grupo destinatario de las pruebas y la prueba escogida.
- Fortalecer la capacidad de los trabajadores de salud encargados de los diferentes componentes de los servicios de pruebas de la infección por TB (como la administración de la PT y la lectura del resultado, la obtención y el procesamiento de muestras sanguíneas para el IGRA, la recogida de las muestras y el transporte).
- Elaborar los procedimientos estandarizados de trabajo para la administración de la PT, la obtención y el procesamiento de muestras sanguíneas del IGRA y la interpretación de los resultados de las pruebas.
- Elaborar los procedimientos estandarizados de trabajo para el seguimiento apropiado después de la prueba, que incluye el acceso a una evaluación clínica, la radiografía de tórax y otras investigaciones de la TB, con el fin de decidir si la persona cumple los criterios para recibir el TPT.
- Crear instrumentos de trabajo que ayuden a los prestadores de atención a educar a la persona que se somete a las pruebas y a responder a las preguntas más frecuentes sobre la utilidad y el procedimiento de la PT o el IGRA.
- Crear herramientas para el registro y la notificación sistemáticos de los resultados de las pruebas y el vínculo con los servicios de atención y tratamiento (como la aplicación móvil *PreventTB* de la OMS [39]).
- Fortalecer los mecanismos de supervisión de apoyo y el seguimiento para una ejecución correcta.

Prueba de la tuberculina (PT)

- Garantizar la disponibilidad y el suministro de tuberculina en la cadena de frío, así como de jeringuillas, agujas y material fungible.
- Capacitar al personal tanto en materia de aplicación de inyecciones intradérmicas, como en lectura e interpretación del resultado y ofrecer fortalecimiento de la capacidad y supervisión de apoyo continuos, con el fin de conservar los niveles de competencia.
- Crear mecanismos que garanticen la aplicación estandarizada de los procedimientos de las pruebas, la tutoría y la supervisión y la realización de pruebas de fiabilidad estandarizadas y periódicas para la garantía de la calidad.

- Elaborar instrumentos de trabajo que indiquen las técnicas correctas de realización de la PT y medición de la induración y proporcionarlos a los trabajadores de salud.
- Establecer mecanismos para llamar a las personas que se sometieron a la prueba, con el fin de que regresen a la lectura en 48 a 72 horas después de la administración de la tuberculina o en otros casos asegurarse de realizar la lectura en el domicilio de la persona.
- Brindar ayuda económica para el transporte de las personas que se someten a las pruebas o los trabajadores de salud que las administran y leen los resultados.
- Elaborar y suministrar formularios de solicitud de PT y actualizar el sistema nacional de información para la gestión de la salud de manera que permita la documentación y la información de los resultados de la PT.

IGRA²

- Fortalecer la capacidad del sistema de laboratorios para realizar los IGRA (flebotomía, procesamiento de la muestra sanguínea, incubación y lectura del enzimoimmunoanálisis de adsorción en fase sólida [ELISA]). Los programas nacionales pueden aprovechar la colaboración con otros laboratorios que no son específicos de la TB, pero cuentan con la capacidad de obtener muestras sanguíneas y realizar el ELISA o con instituciones y laboratorios privados, mediante memorandos de entendimiento o bonos gratuitos para las personas que necesitan las pruebas.
- Garantizar la disponibilidad de técnicos de laboratorio capacitados en los laboratorios que realizan los IGRA.
- Establecer mecanismos que garanticen el transporte rápido de las muestras sanguíneas de los centros periféricos al laboratorio que realiza el IGRA (en 8 a 30 horas con el fin de permitir la incubación, según el tipo de IGRA).
- Garantizar el funcionamiento del material de laboratorio y crear un mecanismo de mantenimiento periódico de los equipos para el funcionamiento óptimo del laboratorio.
- Garantizar el abastecimiento de reactivos y tubos de examen apropiados para el IGRA, cuyo uso sea apto en las diferentes altitudes (Johannesburgo, en Sudáfrica, que está cerca de 1700 m por encima del nivel del mar necesita reactivos y tubos diferentes que un lugar más cercano a nivel del mar).³
- Garantizar el suministro de formularios de solicitud y registros de laboratorio actualizados y actualizar los sistemas de información de laboratorio para documentar y comunicar los resultados de los IGRA.

Consideraciones adicionales relativas al financiamiento de la ejecución de los programas de pruebas

- Costo por prueba y cifra estimada de los grupos poblacionales destinatarios.
- Ayuda para el transporte de las personas que deben hacerse la PT y los trabajadores de salud para acceder a la realización de la PT y el IGRA y la lectura de la PT.
- Incentivo para los trabajadores de salud o los técnicos de laboratorio.
- Mantenimiento de la cadena de frío para la tuberculina.
- Capacitación, fortalecimiento de la capacidad y supervisión de apoyo permanentes.
- Mantenimiento de los servicios de laboratorio de IGRA y de la recogida y el transporte de muestras.
- Contratación de técnicos de laboratorio o de servicios de laboratorio, según sea necesario, incluso en el sector privado.
- Fortalecimiento de la gestión de la cadena de abastecimiento para garantizar el suministro ininterrumpido de tuberculina, tubos de recogida muestras sanguíneas o reactivos para la PT o el IGRA.
- Herramientas para la captación habitual de datos, de preferencia electrónicas.

² Uno de los IGRA evaluados y aprobados por la OMS fue el QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT). Los fabricantes de este ensayo planean eliminarlo gradualmente y sustituirlo por el QuantiFERON-TB Gold Plus, 4-Tube.

³ http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf, consultado el 12 de marzo del 2020.

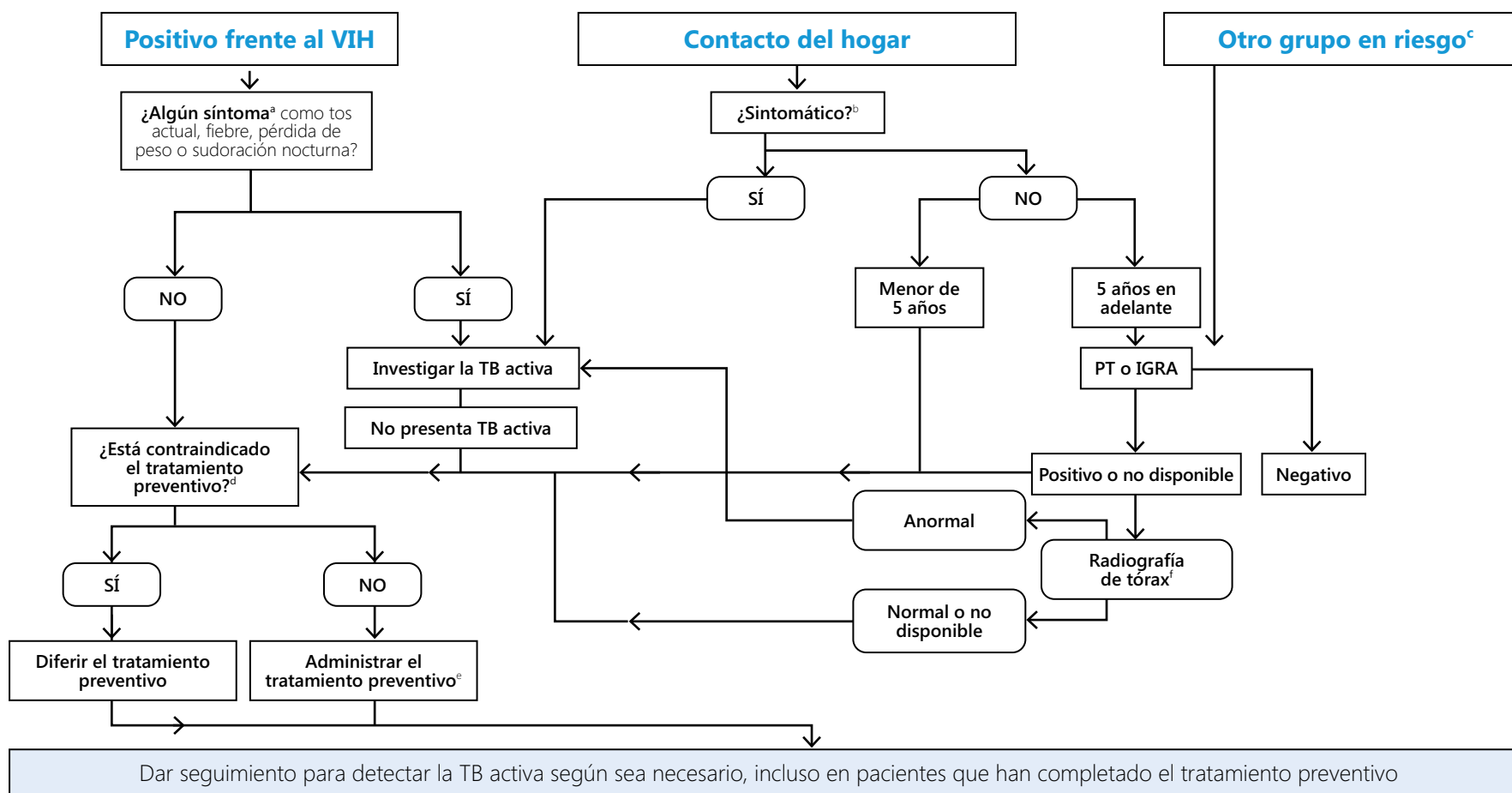
Véase también el **anexo 3**.

Cuadro 4.1: Características específicas de la PT y el IGRA (43)

	PT	IGRA
Requisitos de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Una PT válida exige la administración correcta por vía intradérmica de 0,1 ml de tuberculina PPD en la superficie anterior del antebrazo. • La PPD requiere cadena de frío. • Se precisa personal capacitado que administre la prueba y lea la induración cutánea. • Tiene que leerse en 48-72 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IGRA son análisis sanguíneos <i>in vitro</i> que detectan el interferón y en la sangre mediante ELISA. • Requieren muestras sanguíneas frescas que se mezclan con los antígenos y los testigos y deben procesarse en 8-30 horas después de la obtención, mientras los leucocitos son viables. • Necesitan un mecanismo eficiente de transporte de las muestras. • Se precisan tubos diferentes de obtención de sangre en diferentes altitudes.
Posible inexactitud	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados positivos falsos de las PT pueden ser consecuencia de contacto con micobacterias no tuberculosas o de vacunación contra la TB (BCG). • Inexactitudes y sesgos posibles en la lectura de la induración cutánea. • Resultados negativos falsos en las afecciones que cursan con inmunodepresión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en el transporte de la muestra sanguínea. • Errores en el procesamiento de la muestra sanguínea. • Interpretación equivocada del ensayo. • Probabilidad de resultados negativos falsos en las afecciones que cursan con inmunodepresión, disminución de la memoria inmunitaria, variabilidad técnica u operativa y en los menores de 2 años.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Puede realizarse en el terreno. • Necesidad muy inferior de recursos que con el IGRA. • No precisa ninguna preparación de laboratorio. • Mejor conocida por los profesionales en los entornos con recursos limitados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se necesita una visita para realizar la prueba; sin embargo, el resultado del ensayo se puede comunicar a la persona en la segunda consulta, cuando, como en el caso de la PT, se toman las decisiones clínicas de manejo. • Posibilidad de obtener resultados en un plazo de 24 horas. • No hay efecto de refuerzo. • Ningún resultado positivo falso debido al antecedente de vacunación contra la TB.

	PT	IGRA
Retos	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de capacitación en materia de inyección intradérmica, lectura e interpretación. • Se precisa una segunda visita (por parte de la persona o el trabajador de salud) para la lectura de la prueba. • Escasez y desabastecimientos mundiales recurrentes de PPD con calidad garantizada. • Requiere cadena de frío. • Repetir la prueba (prueba en dos etapas) en las personas cuya inmunidad puede haber disminuido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo mayor de la prueba. • Necesita una venopunción. • Necesita material de laboratorio complejo o costoso, personal de laboratorio muy capacitado para realizar e interpretar resultados de la prueba. • Posibles retrasos en el transporte de las muestras debidos a la gran distancia hasta los laboratorios que ofrecen los IGRA. • El procesamiento y los resultados tardan por lo menos un día (a menudo más); por lo tanto es posible que la persona deba regresar a recuperar los resultados. • Si los procedimientos estandarizados de trabajo del laboratorio exigen procesar las muestras por lotes con el fin de reducir los costos, puede haber retrasos en la comunicación de los resultados de más de una semana.
Prueba preferida	<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 2 años. • Entornos con escasa infraestructura de laboratorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas que han recibido la vacuna contra la TB (ya sea como vacuna o como tratamiento por cáncer), aunque el antecedente es menos pertinente en los adultos que fueron vacunados cuando eran lactantes, debido a la disminución del efecto con el tiempo. • Grupos en quienes es improbable o que no pueden regresar para leer la PT, como las personas sin hogar y las personas que consumen drogas o por razones como las grandes distancias, la seguridad laboral u otros compromisos apremiantes.

Figura 4.1: Algoritmo para el tamizaje de la TB y la administración del TPT



a. Si se trata de un menor de 10 años, alguna de las siguientes manifestaciones: tos actual o fiebre o antecedente de contacto con la TB, pérdida de peso referida o pérdida de peso confirmada de más del 5% desde la última consulta o aplanamiento de la curva de crecimiento o una puntuación Z del peso para la edad inferior a -2. Los lactantes asintomáticos menores de 1 año con infección por el VIH solo se tratan por ILTB si son contactos del hogar de un caso de TB. La PT o el IGRA pueden determinar quién obtendrá el mayor beneficio con el tratamiento preventivo. Se puede utilizar la radiografía de tórax en las personas con infección por el VIH que reciben TAR, antes de iniciar el tratamiento de la ILTB.

b. Alguna de las siguientes manifestaciones: tos o fiebre o sudoración nocturna o hemoptisis o pérdida de peso o dolor torácico, disnea o fatiga. Para considerar asintomáticos los menores de 5 años, tampoco deben presentar anorexia, retraso del crecimiento, inapetencia, reducción de la actividad o el juego.

c. Incluye la silicosis, la diálisis, el tratamiento con fármacos antagonistas del TNF, la preparación para un trasplante u otros riesgos definidos en las directrices nacionales. En las personas de esta categoría también se debe descartar la TB cuando presentan manifestaciones clínicas indicativas.

d. Incluye la hepatitis aguda o crónica; la neuropatía periférica (si se administra isoniacida); el consumo regular y excesivo de alcohol. El embarazo o el antecedente de TB no son contraindicaciones.

e. El esquema se escoge teniendo en cuenta la edad, la cepa (farmacosensible u otro), el riesgo de toxicidad, la disponibilidad y las preferencias.

f. La radiografía de tórax se pudo haber realizado antes o como parte de la búsqueda intensificada de casos.

En la actualidad, también se recomiendan opciones de TPT acortado, más seguras y asequibles. El gobierno y los donantes deberían apoyar el acceso gratuito a un suministro ininterrumpido de estos nuevos esquemas.

Es hora de invertir en esquemas acortados de TPT para niños y adultos



Capítulo 5. Tratamiento preventivo de la TB

Punto de decisión sobre la elección del tratamiento preventivo de la TB

¿Cuál de los esquemas de TPT recomendados por la OMS debería usarse para diferentes personas en el país?

Recomendación y disponibilidad de los esquemas de TPT

En líneas generales, el TPT se divide en dos categorías: *a*) la monoterapia con isoniacida durante 6 a 12 meses y *b*) el tratamiento preventivo acortado a base de rifamicina, en el supuesto de que la cepa infectante sea sensible a estos fármacos. El tratamiento preventivo con isoniacida (TPI) durante seis meses ha sido el esquema más utilizado en condiciones programáticas y se ha convertido en la norma del TPT tanto para adultos como para niños que sean seropositivos o seronegativos frente al VIH, y en países con incidencia alta o baja de TB. Varias revisiones sistemáticas han demostrado de manera constante la eficacia del TPI para la prevención de la TB en las personas con la infección por *M. tuberculosis*. Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluyeron personas con infección por el VIH en el 2009 encontró que el TPI disminuía un 33% el riesgo general de contraer la TB (RR: 0,67; IC 95%: 0,51-0,87) y la eficacia preventiva alcanzaba 64% en las personas con una PT positiva (RR: 0,36; IC 95%: 0,22-0,61) (44). Asimismo, esta revisión demostró que la eficacia del esquema de seis meses no era significativamente diferente de una monoterapia con isoniacida diaria durante 12 meses (RR: 0,58; IC 95%: 0,3-1,12). Una revisión sistemática reciente de varios ECA también mostró una disminución significativamente mayor de la incidencia de TB en los participantes que habían recibido el esquema de seis meses que en los que recibieron un placebo (razón de probabilidades: 0,65; IC 95%: 0,50-0,83) (45).

La evidencia obtenida en ensayos clínicos durante los dos últimos decenios indica una eficacia preventiva equivalente con el esquema acortado de TPT a base de rifamicina en personas positivas o negativas frente al VIH, ya sea como monoterapia o en combinación con isoniacida (45-48). Las ventajas evidentes de estos esquemas son una mejor adhesión debido a la duración más corta y menos eventos adversos. El uso de esquemas acortados a base de rifamicina se asocia con una tasa de finalización del tratamiento al menos 20% más alta (82% contra 61%) (74). La OMS evaluó y recomendó recientemente varios esquemas acortados a base de rifamicina como opciones a la administración de seis meses de isoniacida.

Recomendación de la OMS:

17. Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB, independientemente del estado serológico frente a la infección por el VIH: 6 o 9 meses de isoniacida diaria, o un esquema semanal de 3 meses de rifapentina más isoniacida, o un esquema diario de 3 meses de isoniacida más rifampicina. También se puede ofrecer la opción de un esquema diario de 1 mes de rifapentina más isoniacida o 4 meses de rifampicina diaria sola.

Los expertos externos convocados por la OMS en calidad de Grupos de Elaboración de Directrices para aconsejar en materia de políticas de tratamiento examinaron la evidencia disponible sobre las diversas opciones de TPT, y analizaron los valores y las preferencias de los beneficiarios y los aspectos primordiales del esquema como la aceptabilidad, la factibilidad, las consecuencias en materia de recursos y el impacto probable sobre la equidad en salud. A partir de estos elementos los Grupos de Elaboración de Directrices recomendaron diferentes esquemas con los cuales es probable que los beneficios superen los posibles daños de contraer la TB o una toxicidad medicamentosa (véase la recomendación 17 en el recuadro arriba). Al escoger un esquema, el prestador de atención salud y la persona que recibe el tratamiento deben acordar en qué circunstancias se administrará el TPT para aumentar la probabilidad de completarlo. Esta elección puede depender también de la disponibilidad de recursos, dosis fijas combinadas (DFC), presentaciones adaptadas a los niños, la medicación concomitante (como los fármacos antirretrovirales [ARV], el tratamiento de sustitución de opioides, la anticoncepción oral), así como de la aceptabilidad por los destinatarios en el contexto del país.

Las directrices del 2020 amplían la aplicabilidad de varias recomendaciones anteriores sobre las pruebas de la infección por TB y las opciones de esquemas de TPT a cualquier entorno de carga de TB, a condición de que: el país o el centro de tratamiento tenga la capacidad de descartar la TB de manera fiable antes de comenzar el TPT, se cuente con los recursos para ejecutar correctamente el TPT y medidas vigentes que limiten los riesgos de infección por TB y de reinfección. En este contexto, se destaca la importancia de una movilización de recursos apropiada y el fortalecimiento del sistema de salud.

Las recomendaciones sobre el TPI y otros esquemas posibles ya se han presentado en orientaciones anteriores de la OMS (40,49,50). En la actualización del 2020 de las orientaciones de la OMS se agregaron dos nuevos esquemas que pueden usarse con independencia del entorno (pero con ciertas condiciones): *a*) esquema diario de rifapentina más isoniacida durante un mes (1HP) y *b*) monoterapia diaria con rifampicina durante cuatro meses (4R). Además, en lugar del intervalo anterior de tres a cuatro meses, la OMS recomienda ahora una duración de tres meses para el esquema diario de isoniacida más rifampicina (3HR) y cuatro meses para la rifampicina diaria sola (4R), con el objeto de armonizarlos con la duración habitual de estos esquemas en la actualidad. Asimismo, se proponen ahora como opciones equivalente de TPT, tres recomendaciones anteriores sobre el uso de 6H, 3HR en menores de 15 años de edad y 3HP en entornos con prevalencia alta de TB, que figuraban por separado en orientaciones anteriores. Así, las recomendaciones revisadas hacen que todas las opciones de TPT sean aplicables en todos los entornos.

Punto clave: La actualización del 2020 de las directrices de la OMS sobre el TPT hace que los esquemas de 9H,6H, 4R, 3HP, 3HR, 1HP sean en opciones posibles para uso en los entornos con cualquier nivel de carga de la enfermedad y todos los grupos destinatarios, incluidas las personas con infección por el VIH. La elección dependerá de la disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas y de aspectos relacionados con la edad, la seguridad, las interacciones medicamentosas y la adhesión.

En el **cuadro 5.1** abajo se resumen todas las opciones de TPT disponibles en la actualidad para introducción y ampliación programática. Los programas nacionales deben sopesar diversos factores, entre ellos el contexto, los recursos y la capacidad del sistema de salud del país. Además, dada la disponibilidad actual de opciones más seguras y acortadas, es probable que los esfuerzos por introducir y ampliar un esquema de TPT acortado aumenten la cobertura, mejoren la adhesión y garanticen la finalización del TPT.

Seis o nueve meses de isoniácida diaria: ha sido el esquema más utilizado en todo el mundo en el pasado. Sin embargo, se prevé que la isoniácida se reemplazará progresivamente por esquemas con rifamicina, que son cada vez más asequibles y factibles y en los próximos años se esperan los resultados de más estudios acerca de su eficacia y seguridad. Es probable que los esquemas de 6H o 9H sigan siendo una opción importante de TPT, sobre todo en situaciones donde no puedan utilizarse esquemas a base de rifamicina. En estas situaciones, los programas nacionales pueden considerar la utilización de comprimidos de una combinación triple con isoniácida, cotrimoxazol y B6, en lugar del esquema con isoniácida exclusiva, en las personas con infección por el VIH; esta pauta está disponible a precio con descuento por conducto del Servicio Farmacéutico Mundial (conocido como GDF por su sigla en inglés) de la Alianza Alto a la Tuberculosis (57). La isoniácida es el esquema preferido en los niños con la infección por el VIH que reciben tratamiento basado en inhibidores de la proteasa (lopinavir-ritonavir), nevirapina o inhibidores de la integrasa (dolutegravir) debido a las posibles interacciones medicamentosas. La monoterapia con isoniácida también debe tener un efecto protector en los contactos de pacientes con TB sensible a la isoniácida y resistente a la rifampicina (TB monorresistente a la rifampicina) confirmada por el laboratorio.

Tres meses de isoniácida más rifapentina semanalmente o un mes de isoniácida más rifapentina diariamente: Los programas nacionales pueden considerar cualquiera de estas dos opciones que contienen rifapentina. Se ha demostrado que ambas pautas ofrecen una eficacia equivalente a la isoniácida en la prevención de la TB, pero en la actualidad no existe una evidencia directa de la eficacia en comparación directa con esquemas de 1HP y 3HP (52–54). Debido a la falta de datos sobre la posología apropiada del esquema de 1HP en los niños hasta los 12 años, la OMS recomienda actualmente el uso de 1HP en las personas a partir de los 13 años (este fue el límite de edad en la población del único ECA de 1HP con resultados publicados hasta la fecha [54]). Además, los comprimidos de rifapentina de 150 mg se pueden obtener ahora a precio con descuento por conducto del GDF de la Alianza Alto a la Tuberculosis y el Mecanismo de Adquisiciones Conjuntas del Fondo Mundial (55). Se prevé que a finales del 2020 esté disponible un comprimido en DFC de rifapentina 300 mg e isoniácida 300 mg, que reducirá de manera considerable el número de pastillas que deben tomar las personas tratadas con 3HP. El esquema de 1HP puede usarse cuando se prefiera una duración más corta, aunque el número total de dosis aumenta de 12 en el 3HP a 28 (como para las personas privadas de la libertad por un período corto, los pacientes que esperan el inicio de un tratamiento con antagonistas del TNF o se preparan para un trasplante). En los niños más pequeños que no pueden deglutir los comprimidos, no existe en la actualidad ninguna presentación de rifapentina adaptada (es decir, dispersable).

Cuatro meses de rifampicina diaria: La rifampicina tiene un largo historial de uso en el tratamiento de la TB y los sistemas nacionales de adquisiciones tienen experiencia con su adquisición, pero en su mayoría con otros fármacos contra la TB, como parte de comprimidos de DFC. La rifampicina tiene un perfil de seguridad excelente comparada con la isoniácida y su costo es inferior al de la rifapentina. Este esquema es útil en los contactos de personas con TB resistente a la isoniácida y sensible a la rifampicina (TB-Hr). Uno de los principales desafíos con el uso del esquema de 4R, no obstante, puede ser responder a la percepción de que es necesario proteger la rifampicina para su uso como medicamento de primera línea contra la TB y a la inquietud de que su utilización en el TPT pueda aumentar los niveles de resistencia a la rifampicina en la comunidad o fomentar su utilización indebida como monoterapia contra la TB activa. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia que demuestre un aumento importante de los niveles de resistencia a la rifampicina, debido a la ampliación de los servicios de TPT. Otras dificultades que deben tenerse en cuenta son las

interacciones medicamentosas con los ARV (refiérase al apartado de interacciones medicamentosas en el **capítulo 6**), la falta actual de presentaciones adaptadas a los niños y que el suministro de formas farmacéuticas simples se puede ver limitado por la amplia disponibilidad de DFC para el tratamiento de primera línea contra la TB.

Tres meses de isoniacida más rifampicina diariamente: Los lactantes y los niños pequeños (menores de 5 años) son especialmente vulnerables debido al mayor riesgo de progresión hacia la TB activa y de aparición de formas graves de la enfermedad (como la meningitis TB y la TB diseminada). Además, es difícil confirmar la TB activa dado el carácter paucibacilar de la afección en este grupo etario (3,56). Por consiguiente, es estratégicamente importante evitar la TB en la población infantil con el tratamiento preventivo. En el caso del TPT en los niños, el esquema de 3HR proporciona una opción mejor tolerada y más adaptada a los niños en comparación con la isoniacida, ya que ahora se cuenta con presentaciones dispersables de DFC para niños pequeños. Como no se dispone de datos sobre la posología de rifapentina para niños más pequeños, los programas nacionales podrían considerar a corto plazo (57) la ampliación de la administración de 3RH para prevenir la TB en los niños de todos los grupos etarios. Los niños que pesan menos de 25 kg pueden recibir (incluidos los menores de 2 años) la misma forma farmacéutica de RH utilizada en la fase de continuación del tratamiento contra la TB (R/H, 75/50 mg) y los niños que pesan más de 25 kg pueden recibir, ya sea el esquema de 3HP si ha sido desplegado para los adultos o de 3HR usando las DFC destinadas a los adultos. Las DFC de RH adaptadas a los niños ofrecen la ventaja adicional de estar ya en la cadena nacional de abastecimiento para el tratamiento de niños de menos de 25 kg.

Los niños en tratamiento con inhibidores de la proteasa o la integrasa (como los TAR a base de lopinavir/ritonavir, dolutegravir o nevirapina), podrían recibir un esquema de isoniacida de seis meses. Sin embargo, debido a las probables interacciones medicamentosas, es necesario vigilar debidamente los signos de hepatitis inducida por la isoniacida (véase la sección en interacciones medicamentosas en el **capítulo 6**). Sin embargo, a partir del uso de 3HR en los adultos, se prevé que el riesgo de aparición de hepatotoxicidad sea tan alto como con 6H/9H; en consecuencia, 3HP puede ser la opción preferida.

A mediano y largo plazo, el esquema de 3HP (o de 1HP) puede convertirse en el preferido para todas las edades, siempre y cuando se obtenga evidencia sobre la posología apropiada para los menores de 2 años y sobre la seguridad y la tolerabilidad y se disponga de presentaciones de DFC dispersables de HP. La duración más corta del tratamiento con 3HP y las tasas mayores de finalización del tratamiento probablemente lo harán más costo-efectivo a largo plazo. Entretanto, se puede usar 3HR en los niños pequeños.

Punto clave: El esquema de 3HR debería ser una opción preferida de TPT en los niños, dado que se dispone de DFC dispersables adaptadas y ya se usan en el tratamiento contra la TB. El esquema de 3HP o 1HP pueden convertirse en la opción preferida cuando se cuente con datos sobre la posología en todos los grupos etarios y estén disponibles las presentaciones de DFC para adultos y adaptadas a los niños, dada su ventaja de administración una vez por semana o solo durante un mes.

Cuadro 5.1: Opciones disponibles de tratamiento preventivo (58)⁴

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Medicamentos	Isoniacida	Isoniacida + rifapentina	Isoniacida + rifampicina	Rifampicina	Isoniacida + rifapentina	Isoniacida + piridoxina + cotrimoxazol (solo para personas con infección por el VIH)
Duración (meses)	6	3	3	4	1	6
Intervalo	Diario	Semanal	Diario	Diario	Diario	Diario
Dosis	182	12	84	120	28	182
Número de comprimidos por dosis (número total de comprimidos para un adulto promedio)^a	1 (182)	9 simple (108) 3 en DFC (36)	3 (252)	2 (240)	5 (140)	1 (182)
Costo de un tratamiento completo (a menos que se indique algo diferente)⁵ (51)	US\$ 3,50	Rifapentina US\$ 17 en comprimidos simples US\$ 15 en DFC Isoniacida US\$ 1 2 3HP en DFC US\$ 15 (se prevé que esté disponible a mediados del 2020)	US\$ 10,60 (para niños de 12-15 kg)	US\$ 24	Rifapentina e isoniacida US\$ 27 en comprimidos simples US\$ 26 en DFC + rifapentina simple	US\$ 12

⁴ Véase el texto y el cuadro 5.2 sobre las opciones de TPT en casos de TB multirresistente (TB-MDR).

⁵ Precios de los catálogos de precios de referencia de GDF de la Alianza Alto a la Tuberculosis y del Fondo Mundial; Stichting Iplussolutions, proveedores para la garantía de calidad del Fondo Mundial Global, IDA Foundation y la Alianza para la gestión de la cadena de abastecimiento. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/20191015%20GDF%20TB%20Medicines%20Budgeting%20Prices.pdf>.

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Niños	Todas las edades; se dispone de una presentación adaptada a los niños (dispersable); preferida en niños VIH+ que reciben LPV RTV, neviraparina o DTG	≥2 años; no se dispone de una presentación adaptada a los niños	Todas las edades; se dispone de una presentación adaptada a los niños (dispersable) y se recomienda hasta 25 kg peso	Todas las edades; no se dispone de una presentación adaptada a los niños; no se dispone de una presentación para lactantes de menos de 8 kg	Mayores de 12 años; no se dispone de la posología de rifapentina hasta los 13 años de edad	Todas las edades; es necesario dividir el comprimido ranurado del adulto, no se dispone de comprimidos en dosis inferiores apropiadas para los niños
Embarazadas	Seguro para el uso ^c	Se desconoce ⁶	Seguro para el uso ^{c,d}	Posiblemente seguro, aunque no se cuenta con datos de seguridad o eficacia específicos en este grupo de la población ^d	Se desconoce	Seguro para el uso; opción preferida en personas con infección por el VIH
Interacciones con el TAR^b	Ninguna restricción	Contraindicados: Todos los IP, NVP/NNRTI, TAF Usar: TDF, EFV (600 mg), DTG, ^e RAL ^e	Contraindicados: Todos los IP, NVP y la mayoría de NNRTI Usar con precaución: TAF Ajustar la dosis: DTG, RAL Usar: TDF, EFV (600 mg)	Contraindicados: Todos los IP, NVP y la mayoría de NNRTI, TAF Ajustar la dosis: DTG, RAL Usar: TDF, EFV (600 mg)	Contraindicados: Todos los IP, NVP y la mayoría de NNRTI, TAF Usar: TDF, EFV (600 mg), DTG, ^e RAL ^e	Ninguna restricción
Toxicidad	Hepatotoxicidad (más), neuropatía periférica, erupción cutánea, malestar digestivo	Síndrome seudogripal, reacciones de hipersensibilidad, malestar digestivo, coloración anaranjada de líquidos y secreciones corporales, erupción cutánea, hepatotoxicidad (menos)	Reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad (menos), erupción cutánea, malestar digestivo, hipoprotrombinemia, coloración de anaranjada de líquidos y secreciones corporales	Erupción cutánea, malestar digestivo, hepatotoxicidad (menos), hipoprotrombinemia, coloración anaranjada de líquidos y secreciones corporales	Hepatotoxicidad (más), reacción de hipersensibilidad, erupción cutánea, malestar digestivo, coloración de anaranjada de líquidos y secreciones corporales	Hepatotoxicidad, erupción cutánea, malestar digestivo

⁶ Datos del ensayo clínico NCT02651259, que evalúa la farmacocinética, la tolerabilidad y la seguridad de la rifapentina y la isoniacida una vez por semana durante el embarazo y el puerperio, en mujeres con infección latente por TB, con o sin infección por el VIH 1; se presentará en la Conferencia sobre retrovirus e infecciones oportunistas del 2020.

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)	
Absorción	Mejor absorbido con el estómago vacío; disminución hasta de 50% de la concentración máxima con una comida grasa	La biodisponibilidad de la rifapentina oral es 70% (no HP); la concentración máxima aumenta si se administra con una comida		La absorción de rifampicina es rápida pero pueden retrasarla o disminuirla las comidas con un alto contenido de grasa		Igual que 3HP	Igual que 6H

Nota: B6 = piridoxina, CPT = cotrimoxazol, DTG = dolutegravir, EFV = efavirenz, H = isoniacida, LPV-RTV = lopinavir ritonavir, NNRTI = inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa, NVP = nevirapina, P = rifapentina, IP = inhibidores de la proteasa, R = rifampicina, RAL = raltegravir, TAF = alafenamida de tenofovir, TDF = fumarato de disoproxilo de tenofovir.

a Presentaciones disponibles para adultos promedio: H-300 mg, R-300 mg/150 mg, P-150 mg.

b En las mujeres con infección por el VIH (y también en mujeres seronegativas) que reciben TPT a base de rifamicina y anticonceptivos orales, considerar otros métodos anticonceptivos de barrera para evitar el embarazo.

c En un ensayo aleatorizado se demostró que las madres que toman isoniacida durante el embarazo tienen un riesgo mayor de resultados obstétricos desfavorables; sin embargo, otros estudios han revelado los beneficios del TPI; por lo tanto la precaución es necesaria.

d Se ha comunicado la presencia de hemorragia atribuida a la hipoprotrombinemia en los lactantes y las madres después del uso de rifampicina al final del embarazo; se recomienda administrar vitamina K a la madre y al lactante después del parto cuando se utiliza rifampicina durante las últimas semanas del embarazo (FDA).

e Indica que la interacción medicamentosa se ha estudiado en adultos y no en niños; se aplica a los adultos que toman DTG o RAL solamente.

Punto clave: En la actualidad se recomiendan múltiples opciones de TPT. Los programas nacionales deberían evolucionar progresivamente hacia un esquema acortado a base de rifamicina, dado su mejor perfil de seguridad y las mejores perspectivas de finalización del TPT.

Posologías recomendadas de los fármacos del TPT

El grupo de estudio de la OMS en farmacocinética y farmacodinamia analizó la evidencia disponible a partir de ensayos clínicos de la rifapentina y propuso una posología simplificada de 3HP y 1HP para diferentes franjas de peso, como se resume en el cuadro 5.2 (actualización del 2020 de las directrices). En el cuadro 5.2 se presenta la posología habitual de los esquemas de TPT recomendados, según la edad y el peso corporal.

Cuadro 5.2: Posología de los medicamentos recomendados en el tratamiento preventivo de la TB

Esquema	Dosis por edad y franja de peso												
6 o 9 meses de monoterapia con isoniacida diaria (6H, 9H) ^a	De 10 años en adelante: 5 mg/kg diarios Menores de 10 años: 10 mg/kg diarios (de 7 a 15 mg)												
Cuatro meses de rifampicina diaria (4R)	De 10 años en adelante: 10 mg/kg diarios Menores de 10 años: 15 mg/kg diarios (de 10 a 20 mg)												
Tres meses de rifampicina más isoniacida diariamente (3HR)	<p>Isoniacida: De 10 años en adelante: 5 mg/kg diarios Menores de 10 años: 15 mg/kg diarios (de 10 a 20 mg)</p> <p>Rifampicina: De 10 años en adelante: 10 mg/kg diarios Menores de 10 años: 10 mg/kg diarios (de 7 a 15 mg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Franja de peso</th> <th>4–7 kg</th> <th>8–11 kg</th> <th>12–15 kg</th> <th>16–24 kg</th> <th>>25 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RH 75/50 mg (DFC)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>Usar presentaciones para adultos</td> </tr> </tbody> </table>	Franja de peso	4–7 kg	8–11 kg	12–15 kg	16–24 kg	>25 kg	RH 75/50 mg (DFC)	1	2	3	4	Usar presentaciones para adultos
Franja de peso	4–7 kg	8–11 kg	12–15 kg	16–24 kg	>25 kg								
RH 75/50 mg (DFC)	1	2	3	4	Usar presentaciones para adultos								

Esquema	Dosis por edad y franja de peso					
Tres meses de rifapentina más dosis alta de isoniacida semanalmente (12 dosis) (3HP)	Edad de 2 a 14 años^d					
	<i>Medicamento, dosificación</i>	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
	Isoniacida 100 mg ^b	3	5	6	7	7
	Rifapentina 150 mg	2	3	4	5	5
	Isoniacida + rifapentina en DFC (150 mg/150 mg) ^c	2	3	4	5	5
	Edad >14 años^d					
	<i>Medicamento, dosificación</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
	Isoniacida + rifapentina en DFC (300 mg/300 mg) ^c	3	3	3	3	3
Un mes de rifapentina más isoniacida diariamente (28 dosis) (1HP)	De 13 años en adelante (independientemente del peso) Isoniacida 300 mg diarios Rifapentina 600 mg diarios					
Seis meses de levofloxacina diaria (tratamiento preventivo de la TB MDR)	De 14 años en adelante, según el peso: <46 kg, 750 mg diarios; >45 kg, 1g diario; Menores de 15 años ^e (intervalo aproximado 15–20 mg/kg diarios), por peso: 5–9 kg: 150 mg diarios; 10–15 kg: 200–300 mg diarios; 16–23 kg: 300–400 mg diarios; 24–34 kg: 500–750 mg diarios					

a Un comprimido de la combinación triple que contiene isoniacida 300 mg + piridoxina 25 mg + sulfametoxazol 800 mg + trimetoprim 160 mg (ranurado) es el esquema opcional preferido para personas con infección por el VIH en quienes se piensa administrar una monoterapia con isoniacida (1 comprimido diario para adultos, la mitad del comprimido para niños mayores de 5 años y un cuarto para menores de 5 años).

b Se puede usar la presentación de 300 mg para disminuir el número de comprimidos.

c Se prevé que estará disponible en un futuro próximo.

d La posología puede variar en adultos y niños en las franjas de peso superpuestas.

e Están disponibles comprimidos dispersables de 100 mg de levofloxacina para niños.

Los esquemas que contienen isoniacida y rifampicina pueden utilizarse en personas de todas las edades, sin embargo no existen o son muy limitados los datos farmacocinéticos sobre la eficacia para fundamentar la posología apropiada y la seguridad de rifapentina en menores de 2 años y, por lo tanto, el esquema de 3HP solo se recomienda en niños de 2 años en adelante. Además, los datos del ensayo con 1HP se refieren solo a personas a partir de los 13 años de edad. Por consiguiente,

aún no se ha establecido la posología *diaria* de rifapentina apropiada en los menores de 13 años y se deberá examinar la idoneidad de 1HP para este grupo etario cuando se disponga de datos de estudios farmacocinéticos y de seguridad en niños.

Disponibilidad de las presentaciones apropiadas

Rifampicina: Dado el uso generalizado de DFC que contienen rifampicina en el tratamiento de la TB farmacosensible, el uso de dosis simples de rifampicina es menos común, de ahí que su adquisición sea menos frecuente y, por lo tanto, es probable que los programas nacionales dispongan solo de cantidades limitadas. Además, en la actualidad no se cuenta con presentaciones de rifampicina en dosis simple dispersables que sean adaptadas a los niños. Si el esquema preferido es el de 4R, la demanda de comprimidos sueltos de rifampicina aumentará y los programas tendrán que encontrar proveedores de rifampicina en dosis simple de calidad garantizada. La administración de rifampicina también tendría que reglamentarse y limitar su uso como parte del esquema de TPT, sin desviarla para una utilización como un antibiótico de amplio espectro. Los suministros de 4R a los centros periféricos (centros de atención primaria, programas contra el VIH) se deberían aunar a una orientación gradual sobre el uso específico de la rifampicina.

Isoniacida más rifampicina en DFC: Las DFC de 3HR dispersables adaptadas a los niños están disponibles y ya se utilizan en muchos países en el tratamiento de la TB activa en la población infantil. Las mismas presentaciones se pueden utilizar en el TPT. Se deberían preferir las DFC adaptadas a los niños a los comprimidos individuales, con el fin de disminuir la cantidad de pastillas. Del mismo modo, las DFC utilizadas en el tratamiento de la TB activa del adulto, se pueden utilizar en el TPT de los adultos.

Isoniacida más rifapentina (semanal o diariamente): La única presentación de rifapentina actualmente disponible es el comprimido simple de 150 mg. La carga de comprimidos tanto del esquema de 3HP como del de 1HP en los adultos es muy alta. Ya comenzó el desarrollo de DFC de 3HP (con una proporción de rifapentina e isoniacida de uno a uno) y es probable que esté disponible en el 2020. Esto reducirá de nueve a tres el número de comprimidos del 3HP en los adultos. Asimismo, se está desarrollando un comprimido simple de 300 mg de rifapentina, que también podría estar disponible en el 2020, para disminuir a solo tres comprimidos la dosis de 1HP. De igual manera, cuando se cuente con presentaciones en DFC de 3HP (150 mg/150mg) adaptadas a los niños, disminuirá el número de comprimidos en cada dosis. Las futuras investigaciones encaminadas a definir la posología apropiada de rifapentina y evaluar las interacciones medicamentosas (como dolutegravir) en los menores de 2 años, tanto con el 3HP como el 1HP facilitarán la utilización del esquema de 3HP y de 1HP en este grupo etario.

Combinación de isoniacida + cotrimoxazol + piridoxina: se puede obtener a precio con descuento por conducto del GDF de la Alianza Alto a la Tuberculosis. Estos comprimidos combinados se pueden considerar como una opción en las personas con infección por el VIH cuando: no se cuenta con esquemas acortados que contienen rifamicina, se presentan interacciones medicamentosas o durante la ampliación gradual de utilización. Se trata de comprimidos con una ranura. Por consiguiente, si la dosis necesaria es un tercio de la presentación para adultos, esta DFC no se puede usar en los menores de 5 años con infección por el VIH.

Importancia de la piridoxina y su disponibilidad

Piridoxina (B6): Uno de los efectos secundarios indeseables del tratamiento a largo plazo con dosis altas de isoniacida es la neuropatía periférica que aparece debido a una carencia de vitamina B6 (piridoxina) durante el tratamiento. Las personas con desnutrición, dependencia crónica del alcohol, infección por el VIH, insuficiencia renal o diabetes o las embarazadas y las mujeres que amamantan, corren el riesgo de presentar neuropatía periférica y deberían recibir suplementos de vitamina B6 cuando siguen un esquema que contiene isoniacida. Además, las mujeres durante el embarazo y

el puerperio y los lactantes que reciben exclusivamente leche materna deberían recibir vitamina B6 cuando toman isoniacida. La posología habitual de piridoxina cuando se usa como profilaxis de la neuropatía en pacientes que toman isoniacida es de 10 a 25 mg diarios. La neuropatía periférica es infrecuente en otros pacientes que reciben dosis habituales de isoniacida; esta reacción se reconoce fácilmente (por adormecimiento y hormigueo simétricos de las extremidades) y suele ser fácilmente reversible cuando se retira la isoniacida y se inicia un tratamiento con dosis altas de piridoxina (100-200 mg diarios). Por consiguiente, es probable que no sea necesario administrar de manera sistemática suplementos de piridoxina con la isoniacida y el hecho de no tenerlos al alcance no debe convertirse en un obstáculo al inicio del TPT.

La piridoxina se convierte *in vivo* en coenzimas que desempeñan una función esencial en el metabolismo de proteínas, carbohidratos, ácidos grasos y otras sustancias, incluidas las aminas cerebrales. Al parecer, la isoniacida inhibe por competición la actividad de la piridoxina en estas funciones metabólicas (59). La incidencia de neuropatía periférica guarda una estrecha relación con la dosis de isoniacida utilizada. En estudios realizados en la década de 1950 (60-62), se comunicó que si bien una gran proporción (>40%) de las personas que recibían isoniacida en dosis alta (16-24 mg/kg diarios) presentaba signos y síntomas de neuropatía periférica, solo en 2% de las personas que recibían de 4-6 mg/kg diarios aparecía la neuropatía. La isoniacida en dosis alta puede ser pertinente en el tratamiento de determinadas formas de TB, pero en el TPT se utiliza la dosis habitual de isoniacida. Los signos de toxicidad aparecen mucho más tarde en las personas que reciben dosis inferiores de isoniacida. El síntoma más temprano suele ser la parestesia, seguida de dolor punzante y sensación de ardor en los pies y luego en las manos (adormecimiento y hormigueo simétricos). Si no se tratan, los síntomas empeoran y causan angustia. Es fácil reconocer estos síntomas, que suelen ser reversibles al retirar la isoniacida e iniciar el tratamiento con piridoxina.

La administración sistemática de suplementos de piridoxina a personas por lo demás sanas que reciben una dosis habitual de isoniacida tal vez no esté justificada ni sea ni sea obligatoria (62). Sin embargo, incluso las dosis bajas de isoniacida pueden producir neuropatía en los pacientes malnutridos (hasta 20%) (63) y en los acetiladores lentos de la isoniacida⁷ (hasta un 20% con 4-6 mg/kg de isoniacida). Se sabe que otras personas tienen un riesgo mayor de presentar neuropatía periférica, como las que tienen alcoholismo crónico, infección por el VIH, insuficiencia renal o diabetes y las mujeres durante el embarazo o la lactancia. La administración simultánea de piridoxina con la isoniacida protege contra la aparición de neuropatía periférica en estas personas.

Una alimentación humana adecuada que contenga mezclas de 1 a 2 mg de vitamina B6 al día puede proteger contra la toxicidad de la isoniacida. Las buenas fuentes alimentarias de vitamina B6 son las zanahorias, la espinaca, los guisantes, las papas, la leche, el queso, los huevos, el pescado, la carne y la harina enriquecida. De lo contrario, se puede dar una dosis baja diaria de 10 a 25 mg de piridoxina junto con el TPT a las personas con riesgo alto. La piridoxina se puede administrar en forma de suplementos de vitaminas del complejo B, sobre todo a las personas que pueden tener carencias de otras vitaminas. En el caso de una neuropatía periférica inducida por isoniacida ya establecida, debería administrarse piridoxina en una dosis terapéutica más alta de 50-75 mg diarios e incluso hasta 100 mg o 200 mg por día (64). Es importante mantener la administración de suplementos de piridoxina en la dosis adecuada, porque las concentraciones más altas pueden interferir con la actividad antimicobacteriana de la isoniacida. Además, se ha informado que dosis excesivamente altas de piridoxina, de 2000 mg diarios o más, causan toxicidad, incluso neuropatía periférica (65-67).

Actualmente, la presentación de piridoxina disponible por conducto del Mecanismo de Adquisiciones Conjuntas del Fondo Mundial y la lista de productos del GDF son comprimidos de 50 mg sin recubrimiento y comprimidos recubiertos de 100 mg (51). Ambas presentaciones son adecuadas

⁷ La isoniacida es metabolizada por la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) y una mutación que modifica el genotipo de NAT2 da lugar a persistencia de la isoniacida en el organismo y mayor predisposición a la toxicidad. Se observan diferencias geográficas de la prevalencia de mutaciones de NAT2, ya que los acetiladores lentos (conocidos por su riesgo de presentar la mayor parte de toxicidades inducidas por los medicamentos) son muy comunes en algunos entornos (83% en Egipto y 67% en Estados Unidos), pero raros en otros (12% en China).

principalmente para uso terapéutico y son difíciles fraccionar para la posología recomendada como suplemento profiláctico. Los programas nacionales pueden considerar la posibilidad de adquirir localmente un producto de calidad garantizada de piridoxina en dosis más bajas (10-25 mg) para su uso en personas de alto riesgo o bien adquirir vitaminas del complejo B. En las personas con infección por el VIH se puede considerar la posibilidad de utilizar el comprimido combinado de isoniacida + B6 + cotrimoxazol. No obstante, también se recomienda que los programas almacenen piridoxina en dosis más altas (que se puede obtener por conducto de la lista de productos del GDF) para el tratamiento de la neuropatía periférica.

Mensaje clave: Durante la ampliación de los servicios de TPT, la falta de piridoxina no debe convertirse en un obstáculo al inicio del TPT. Se debe emprender la evaluación clínica del riesgo de neuropatía antes de recetar suplementos de piridoxina.

Introducir y ampliar la ejecución del TPT

Consideraciones relativas a la ejecución programática del TPT

- Definir las funciones y las responsabilidades de los cuadros de trabajadores de salud para recetar el TPT. Miembros capacitados del personal médico, de enfermería y trabajadores periféricos de atención de salud pueden evaluar y comenzar el TPT una vez que se descarte de manera fiable la TB, siguiendo el protocolo nacional. También se puede capacitar al personal de enfermería y los trabajadores de salud de primera línea en la periferia para supervisar el TPT y tomar decisiones en materia de suspensión o modificación del TPT (por ejemplo, en el caso de eventos adversos) o su reanudación (por ejemplo, después de una interrupción por parte de la persona tratada). En la mayoría de los casos no hay necesidad de buscar opinión médica o de un especialista al tomar estas decisiones; sin embargo, deberían adoptarse medidas que permitan obtener este apoyo en caso de que sea necesario.
- Definir los niveles del sistema de atención de salud donde se puede iniciar el TPT y reponer los medicamentos para su continuación.
- Elaborar los procedimientos estandarizados de trabajo para la iniciación y el seguimiento del TPT, con el fin de:
 - mantener flujo de personas que deben recibir el TPT en distintos establecimientos de salud y en los diferentes puntos de servicio en estos establecimientos;
 - determinar la función y las responsabilidades de los trabajadores de salud, los agentes comunitarios de salud y los interesados directos clave (como los servicios de atención de la desnutrición, las prisiones, los establecimientos correccionales, los campamentos de refugiados o las comunidades de minería) en la evaluación de los criterios de selección para recibir el TPT y el comienzo del mismo;
 - prestar apoyo en materia de adhesión al TPT;
 - gestionar las interrupciones del TPT; y
 - detectar, documentar y manejar los eventos adversos a los medicamentos.
- Establecer servicios de TPT en todos los centros de prestación de servicios pertinentes (como los centros de tratamiento de la TB, los centros de TAR, los centros de atención de la salud materno-infantil o los centros de salud comunitaria).
- Descentralizar hacia los centros de TB que suministran TAR o tratamiento contra la TB (iniciación y continuación) más cercanos a la residencia de la persona, con el fin de reducir al mínimo el tiempo de desplazamiento para recibir el TPT.

- Aprovechar los servicios existentes de TB, VIH y de salud general para prestar la atención especializada necesaria a las personas que reciben el TPT (como el manejo de los eventos adversos, las interacciones medicamentosas y las situaciones especiales [embarazo]).
- Evaluar la capacidad y la disponibilidad de trabajadores de salud y estimar las necesidades adicionales para ampliar a escala nacional los servicios de TPT.
- Evaluar la disponibilidad y la capacidad de los agentes comunitarios de salud y otras redes (como los antiguos pacientes con TB) que puedan contribuir a la prestación de servicios de TPT y el apoyo a las personas.
- Creación de capacidad:
 - mediante la capacitación inicial, la concientización y el fortalecimiento de la capacidad del personal;
 - de los médicos de atención primaria, el personal de enfermería y otros trabajadores de salud, en la elaboración de la historia clínica, el tamizaje por los síntomas y la derivación para investigaciones complementarias, la evaluación de los criterios de aptitud para recibir el TPT y el inicio del mismo; y
 - de los agentes comunitarios de salud en la provisión y el seguimiento del TPT.
- Empezar la planificación de la introducción y el retiro de los medicamentos del TPT (desde la perspectiva de las adquisiciones) a medida que el programa nacional evoluciona hacia los esquemas acortados de TPT. Este aspecto es importante durante la introducción del nuevo esquema.
- Examinar y fortalecer el mecanismo de cuantificación, solicitud y suministro ininterrumpido de productos básicos (como los medicamentos del TPT o la piridoxina).
- Abordar aspectos específicos del TPT para los niños, con el fin de:
 - coordinar el TPT con varios hogares de miembros de la familia (padres o abuelos), ya que los niños pueden recibir atención en múltiples centros de prestación de servicios (como servicios de salud materno-infantil, TB o de VIH);
 - crear capacidad para el asesoramiento y las medidas en caso de vómito posterior a la ingestión de los medicamentos y las indicaciones para repetir la dosis; y
 - suministrar información sobre los alimentos que enmascaran el sabor de los comprimidos.
- Fortalecer el registro y la notificación sistemáticos, incluida la información a partir del formulario de los casos o, alternativamente, la captura de datos en plataformas electrónicas. Es necesario integrar las variables de datos clave en el sistema nacional de información para la gestión de la salud, con fines de seguimiento y evaluación del desempeño.

Iniciación del TPT y evaluación en la línea de base antes de iniciar el TPT

Una vez que se ha descartado la TB activa y se decide considerar la posibilidad de iniciar el TPT, se debe emprender la evaluación de base, a fin de determinar la aptitud de la persona para iniciar el TPT. Esta evaluación abarca los antecedentes personales y de medicamentos y las investigaciones, en conformidad con las directrices nacionales.

- **Antecedentes personales:** obtener la información pertinente para el inicio del TPT y su continuación, como
 - **alergia o hipersensibilidad conocida** a fármacos contra la TB (isoniacida, rifampicina, rifabutina o rifapentina);
 - situación frente a la infección por el VIH y esquema de TAR;
 - estado de embarazo o método de anticoncepción empleado;
 - **comorbilidad:** evaluar la presencia de afecciones concomitantes (como desnutrición, diabetes o hepatitis viral) y registrar los medicamentos que se toman;
 - **contactos de pacientes con TB farmacorresistente** (isoniacida, rifampicina exclusiva o TB-MDR); y
 - **posibles contraindicaciones al TPT:** como la hepatitis activa (aguda o crónica) o un aumento conocido de las transaminasas (más de tres veces por encima del límite superior normal),

consumo regular y excesivo de alcohol y síntomas de neuropatía periférica. Estas afecciones deben dar lugar a investigaciones detalladas y exigen del juicio clínico para sopesar los daños y los beneficios del TPT y el momento para iniciar el TPT cuando los beneficios superan a los daños. Los antecedentes de tratamiento contra la TB o el embarazo actual no deben considerarse como contraindicaciones para iniciar el TPT.

- **Antecedentes de medicamentos:** averiguar los antecedentes de toma de medicamentos con el fin de orientar la elección del esquema de TPT o determinar la necesidad de modificación del tratamiento de las afecciones coexistentes. Ciertas clases de medicamentos como los ARV, los opioides o los antimaláricos a menudo alteran el TPT.
- **Pruebas de función hepática:** no se cuenta con evidencia suficiente que respalde la práctica obligatoria o sistemática de pruebas de función hepática antes del tratamiento (68); es muy posible que el beneficio del TPT sin pruebas hepáticas sea superior a los daños, sobre todo con el uso de esquemas menos hepatotóxicos. Sin embargo, cuando sea factible, se recomienda firmemente realizar pruebas de base en las personas que tienen factores de riesgo, como antecedentes de hepatopatía, consumo regular de alcohol, hepatopatía crónica, infección por el VIH, edad superior a 35 años y embarazo o durante el período del posparto inmediato (los primeros 3 meses después del parto). En las personas con resultados anormales de las pruebas iniciales de función hepática, se requiere un criterio clínico sólido para determinar si el beneficio del TPT supera el riesgo de eventos adversos. En estas personas se deben repetir las pruebas de manera sistemática en las visitas posteriores.

Punto clave: Las pruebas sistemáticas de la función hepática no son necesarias antes de comenzar el TPT. La evidencia disponible indica que un seguimiento clínico meticuloso de los signos y los síntomas de hepatopatía es suficiente para la detección temprana y el manejo de los eventos adversos, especialmente con un esquema acertado de TPT que contenga rifamicina. Sin embargo, estas pruebas se recomiendan en las personas que presentan otros factores de riesgo.

- **La situación social y económica:** de la persona y la familia se debe evaluar y prestar el apoyo necesario con el fin de superar los obstáculos encontrados a la finalización del TPT.
- **Asesoramiento:**
 - Explicar a la persona que reúne los criterios para recibir el TPT y transmitirle los mensajes clave, así como a su familia y a la persona de apoyo al tratamiento, acerca de:
 - la justificación del TPT y los beneficios que este aporta a la persona, el hogar y la comunidad en general;
 - la disponibilidad del TPT en forma gratuita en el marco de los programas nacionales;
 - el TPT que se receta, incluida su duración, las direcciones para la toma de los medicamentos y el plan de seguimiento;
 - los posibles efectos secundarios y eventos adversos y qué hacer en caso de que se presenten diferentes efectos secundarios;
 - la importancia de completar todo el ciclo de TPT; y
 - las razones y el calendario del seguimiento periódico, clínico y de laboratorio, para la supervisión del tratamiento; y
 - los signos y los síntomas de TB e indicar los pasos a seguir en caso de que se presenten.
 - Acordar el mejor método para apoyar la adhesión al tratamiento, incluido el lugar más conveniente para la toma de medicamentos y el apoyo al tratamiento en función de las preferencias individuales. Se pueden abordar las siguientes opciones:
 - Ubicación: el hogar, la comunidad o un establecimiento de salud (con apoyo en forma de orientación).

- Persona de apoyo al tratamiento: evaluar si es necesario designar una persona que provea el tratamiento o si es posible la autoadministración. Cuando se precisa una persona de apoyo al tratamiento, se puede tratar de una persona que ha recibido orientación como un miembro de la familia, un voluntario de la comunidad, un colaborador con el tratamiento en el lugar de trabajo o de un trabajador de salud. En el caso de un esquema semanal, es preferible que la ingesta de cada dosis sea observada directamente por el familiar, el miembro de la comunidad o el colaborador con el tratamiento en el lugar de trabajo que han recibido orientación, o por el trabajador de salud (ya sea en persona o mediante una herramienta digital).
- Herramientas digitales: incluyen el tratamiento observado por video, las llamadas telefónicas perdidas o los recordatorios por servicios de mensajes cortos (SMS).

Adhesión

La adhesión al ciclo del TPT y la finalización del tratamiento son factores determinantes importantes del beneficio clínico, tanto a escala individual como de la población (**capítulo 7**). Un tratamiento irregular o inadecuado disminuye la eficacia protectora del esquema de TPT. Además, una adhesión precaria o la cesación temprana del TPT puede aumentar el riesgo de evolución hacia la TB, incluso la TB farmacorresistente (aunque no está respaldado por la evidencia científica disponible). Se sabe que la mayor eficacia del TPT se logra cuando se toma al menos 80% de las dosis en el plazo de duración del esquema. El número total de dosis tomadas es también un determinante clave de la magnitud de la prevención de la TB (69,70).

En los ensayos clínicos han usado varias definiciones de finalización del ciclo de tratamiento preventivo, a saber: 80% de las dosis recomendadas, consumidas en el 120% de la duración planificada del TPT (71) o 90% de las dosis recomendadas consumidas en el 133% de la duración prevista (72). En el cuadro 5.3 abajo se resumen todos los esquemas recomendados y los criterios sugeridos para evaluar la finalización de los diferentes esquemas. Es de esperar que los esquemas acortados se asocien con una mejor adhesión y una tasa más alta de finalización del tratamiento.

Cuadro 5.3: Finalización del tratamiento preventivo de la TB

	Duración total (meses)	Número de dosis previsto	80% de dosis recomendadas (días)	Extended time for treatment completion (days) (treatment duration +33% additional time)
6H (diario)	6	182	146	239
3HR (diario)	3	84	68	120
3HP (semanal)	3	12	11 ^a	120
4R (diario)	4	120	96	160
1HP (diario)	1	28	23	40

a 90% del número de dosis recomendadas.

Los programas nacionales deben adaptar los mecanismos para mejorar la adhesión a las necesidades específicas de los grupos en riesgo y al contexto local del país. En general, una autoadministración eficaz es posible con todas las opciones de TPT. Es poco probable que el TPT aumente el riesgo de selección de micobacterias farmacorresistentes, al contrario de lo que ocurre con el tratamiento de la TB. La modalidad del suministro del tratamiento y del apoyo a la adhesión se debe determinar en primer lugar en función de las preferencias de la persona. Las directrices de la OMS sobre el

TPT del 2015 revelan resultados heterogéneos y una evidencia no concluyente con respecto a las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento y fomentar la finalización (73). Sin embargo, el recuento de comprimidos por parte de los prestadores de atención en cada contacto con la persona que recibe TPT es de bajo costo y factible y en un ensayo clínico se demostró que tiene un excelente valor pronóstico sobre la reducción del riesgo de contraer la TB (69); esta medida debería incorporarse en todos los servicios de TPT. Además, la adquisición de productos en envases alveolados o *blisters* puede facilitar una mejor supervisión de la adhesión, en comparación con los frascos de comprimidos.

Las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la TB farmacosenible proponen varias intervenciones de apoyo a la adhesión que también podrían aplicarse al TPT (74). Entre ellas figuran las redes de apoyo entre pares, las intervenciones educativas y de orientación personalizada que incluyan un asesoramiento de buena calidad y el tratamiento observado por video. Los programas nacionales deberían destinar recursos económicos y humanos suficientes para fortalecer los mecanismos de adhesión al TPT y no permitir que preocupaciones sobre la adhesión o la falta de herramientas para la adhesión se conviertan en un obstáculo para la ampliación de los servicios de TPT.

Gestión de las interrupciones del tratamiento: No existen recomendaciones fundamentadas por la evidencia sobre la gestión de la interrupción del TPT, es decir, cuántas dosis perdidas pueden compensarse prolongando el tratamiento sin afectar su eficacia. En el **capítulo 7** se resumen las medidas recomendadas para manejar las interrupciones del tratamiento preventivo, con base en la definición indicativa propuesta arriba de finalización del tratamiento preventivo. Los programas nacionales pueden optar por una definición más o menos estricta de finalización del tratamiento (90% de las dosis recomendadas tomadas en el 120% de la duración planificada del tratamiento, 80% de las dosis recomendadas en el 133% de la duración prevista o una combinación de ambas).

Además de supervisar la finalización del tratamiento (véase también el **capítulo 8**), se sugieren varios resultados desfavorables que podrían utilizarse para desencadenar una revisión del manejo del caso y, en algunas ocasiones, modificar el tratamiento (véase la lista abajo).

- **Fracaso:** progresión hacia la TB en cualquier momento durante el TPT.
- **Muerte:** muerte por cualquier motivo durante el TPT.
- **Pérdida durante el seguimiento:** TPT interrumpido por la persona durante ocho semanas consecutivas o más en el caso de 6H, cuatro semanas consecutivas o más en el caso de 3HP, 3HR y 4R y 10 días consecutivos con el 1HP.
- **Interrupción del TPT debido a la toxicidad:** determinada por el médico, debido a eventos adversos o interacciones medicamentosas, con o sin reanudación o cambio del esquema.
- **No evaluado:** en el caso de registros perdidos, traslado a otro establecimiento de salud con registro de finalización del TPT.

Seguimiento y apoyo durante el TPT

Es necesario dar seguimiento a las personas que reciben TPT en cada contacto con los prestadores de atención de salud. Esto puede hacerse al menos mensualmente o con mayor frecuencia, según lo requiera la atención a las personas en TPT o según el mandato de la política nacional. Se puede capacitar al personal de enfermería y otros trabajadores de salud de primera línea en la periferia para que supervisen y decidan si es necesario modificar el TPT debido a eventos adversos o reiniciarlo (por ejemplo, después de una interrupción por parte de la persona que recibe el tratamiento). No es necesario contar sistemáticamente con una opinión médica o de un especialista para tomar estas decisiones, pero sus servicios deben estar disponibles cuando sea necesario.

Otra posibilidad consiste en armonizar el seguimiento con los mecanismos del modelo diferenciado de prestación de servicios dirigido a las personas con infección por el VIH donde se ha introducido o con el calendario de recogida de otros medicamentos (como los ARV). Por principio, el calendario de las visitas de seguimiento o de recogida de medicamentos debe tener en cuenta en primer lugar la conveniencia para la persona. Es importante que se respete una decisión fundamentada de la

persona de no aceptar el TPT que se le ofrece o de interrumpirlo después de haberlo iniciado; las personas no deben sentirse obligadas a tomar el tratamiento (véanse también los principios éticos en el **capítulo 9**). Durante cada contacto con la persona que sigue el TPT, el prestador de atención debe:

- reforzar la comprensión que tiene la persona de los síntomas de la TB, las razones del TPT y la importancia de completar el ciclo;
- comprobar la presencia de signos o síntomas de TB; y en el caso de diagnosticar la TB, debe interrumpirse el TPT y comenzar un tratamiento curativo de la enfermedad;
- medir el peso, si es posible, y ajustar la posología en consecuencia. Esto tiene una importancia particular en los niños pequeños, ya que normalmente puede ocurrir un aumento rápido de peso en los lactantes y los niños pequeños en crecimiento durante el período del TPT, que exige un ajuste de la dosis. Por otra parte, la pérdida de peso documentada o la falta de crecimiento son indicadores clínicos tempranos de TB;
- comprobar la presencia de reacciones adversas, tratar toda toxicidad observada o, de ser necesario, remitir para atención especializada;
- recordar a la persona que sigue el TPT la necesidad de ponerse en contacto con un trabajador de salud o un prestador de atención si observa efectos adversos como anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga persistente o debilidad, orina de color oscuro, heces claras o ictericia; estas manifestaciones son indicadores de lesión hepática y exigen una evaluación urgente; si no fuera posible consultar a un prestador de atención de salud al comienzo de estos síntomas, se debe aconsejar a la persona que suspenda de inmediato el TPT;
- investigar las razones de toda omisión de dosis y extender el apoyo necesario para facilitar el cumplimiento futuro del TPT;
- continuar el tratamiento de las afecciones coexistentes y consultar con el médico a cargo del tratamiento cuando sea necesario;
- preguntar sobre el embarazo, la lactancia materna y el uso de métodos anticonceptivos; y
- tomar nota de la visita, la ingesta de los medicamentos y los hallazgos utilizando la información de los archivos del caso individual o los formularios establecidos por el programa nacional.

Punto clave: En cada oportunidad, los proveedores del TPT deben recordar a quienes lo reciben los posibles eventos adversos y hacer hincapié de nuevo en los signos y los síntomas que deben alertarlos para ponerse en contacto con el trabajador de salud, suspender el TPT o ambas cosas.

Modelo diferenciado de prestación de servicios relacionados con el VIH y sus implicaciones en la ampliación del TPT

Los países con una carga alta de infección por el VIH, en especial en África subsahariana, utilizan cada vez más la prestación diferenciada de servicios de VIH. Estos modelos de prestación dirigidos a los usuarios de la atención de la infección por el VIH que son estables, utilizan un enfoque centrado en la persona y procuran reorientar a las personas que obtienen buenos resultados hacia modelos menos intensivos que requieren acudir menos veces a los establecimientos de salud. Los modelos diferenciados de prestación de servicios de TB pueden modificarse, con el fin de dar cabida a las diferentes necesidades de las personas con infección por el VIH de distintas edades. También pueden extenderse a los grupos poblacionales sin infección por el VIH con mayor riesgo de contraer la TB, incluidos los contactos del hogar de los pacientes con TB.

Recientemente, se han puesto a prueba diferentes modelos diferenciados de prestación de TAR, entre ellos modelos de grupos dirigidos por trabajadores de salud, modelos impulsados por las personas que reciben el TPT, modelos individuales de prestación en un establecimiento y modelos individuales comunitarios. A continuación se brindan algunos ejemplos de los modelos diferenciados de prestación de servicios que se han implementado (75,76).

- Espaciamiento de las citas (modelo individual de prestación en un establecimiento): recetas para varios meses e instauración de un circuito rápido en los establecimientos de gran volumen de atención, con el fin de permitir que los pacientes estables reciban una evaluación rápida y procedan directamente a la farmacia para recoger los medicamentos.
- Puntos comunitarios de distribución de TAR (modelos individuales comunitarios): trabajadores sanitarios no profesionales realizan la evaluación y la distribución de medicamentos.
- Clubes de adhesión (en establecimientos y comunitarios): distribución del tratamiento durante las reuniones del grupo de apoyo (cada tres a seis meses).
- Consultorios especializados adaptados a los niños que proporcionan de dos a ocho semanas de suministro de TPT y TAR, según el plan de desplazamientos de cada beneficiario.
- Recogidas a distancia en farmacias comerciales o pastilleros (“distribuidores automáticos de medicamentos”) sin ninguna participación de trabajadores comunitarios de salud.
- Se prevé que las estrategias diferenciadas de prestación de servicios dirigida a las personas con infección por el VIH que están estables reducirán el abarrotamiento en los consultorios de TAR, favorecerán la calidad de la atención, mejorarán la adhesión y aumentarán las tasas de supresión viral, con mayor comodidad para las personas. Se prevé que estas estrategias permitan brindar apoyo y educación apropiados acerca de los posibles eventos adversos, la tolerabilidad y la importancia de finalizar el tratamiento. En principio, todos los servicios recomendados para la TB deben incorporarse en estos modelos de prestación de servicios y se deben aprovechar los mecanismos existentes de evaluación de la calidad de los servicios de TAR para supervisar la ejecución de los servicios de búsqueda intensificada de casos de TB y de TPT. En todos los programas diferenciados de prestación de servicios se deben considerar las siguientes intervenciones para la atención de la TB.
- Todos los servicios de TB y VIH recomendados que se ofrecen a las personas con infección por el VIH, incluidas las pruebas habituales de tamizaje de la TB, la derivación para diagnóstico cuando se observan síntomas de TB y el TPT cuando se descarta la enfermedad por TB, deben prestarse a intervalos regulares (al menos una vez por trimestre).
- El TPT puede iniciarse durante la evaluación previa al TAR o antes de comenzar las citas espaciadas en el marco de la prestación diferenciada de servicios, en especial con los esquemas acortados (1HP) o en el momento de la visita de seguimiento al centro de salud si se aplican los esquemas más largos (6H, 4R, 3HR, 3HP), en conformidad con las directrices nacionales.

Si bien es posible suministrar esquemas de TPT de cualquier duración en el marco de la prestación diferenciada de servicios, es fundamental establecer un mecanismo para detectar y manejar cualquier evento adverso, teniendo en cuenta la duración de los esquemas de TPT y documentar de manera sistemática los indicadores del TPT (véase el **capítulo 8**). En la figura 5.1 se muestran los elementos primordiales para integrar el TPT en las iniciativas de prestación diferenciada de servicios.

Figura 5.1: Elementos primordiales de la integración de los servicios de TPT en los modelos diferenciados de prestación de servicios de TAR



A medida que más países implementan la prestación diferenciada de servicios, se presenta una oportunidad clave de ampliar los servicios de TPT cuando el país decide hacer la transición al TAR a base de dolutegravir (u otros esquemas nuevos). Varios países en África oriental y meridional han decidido hacer coincidir la transición al esquema TLD (tenofovir, lamivudina, dolutegravir) con la ampliación de esquemas acortados de TPT (3HP). Dado que la transición a un nuevo TAR entraña un seguimiento clínico más frecuente, los programas nacionales también están aprovechando esta oportunidad para iniciar el TPT y generar experiencia en la ejecución para orientar la ampliación a escala nacional.

Punto clave: La prestación diferenciada de servicios del VIH se está ampliando en los servicios de ARV. La búsqueda intensificada de casos de TB y el TPT deben integrarse en estos modelos. La introducción de la prestación diferenciada de servicios no debe convertirse en una razón para retrasar o negar los beneficios del TPT a las personas con infección por el VIH. De hecho, las citas de los pacientes deben programarse de tal manera que puedan recoger al mismo tiempo los medicamentos ARV y el TPT.

Provisión de TPT a grupos especiales de la población

TPT en las mujeres durante el embarazo y el posparto

Las embarazadas con infección por el VIH corren un riesgo mayor de contraer la TB durante el embarazo y el posparto, lo que puede tener consecuencias graves para tanto la madre como para el lactante (77,78). El embarazo no debe descalificar a las embarazadas con infección por el VIH o seronegativas que reúnen los criterios para recibir el TPT, ya que la isoniacida y la rifampicina, que son los fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento preventivo, se consideran seguros para su uso durante el embarazo (clasificados como categoría C en el embarazo por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (79,80). La OMS realizó una revisión sistemática para la actualización del 2019 de las directrices sobre la ILTB, con el fin de evaluar la evidencia en favor o en contra del informe reciente de un ECA que mostraba un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo con el TPI (81). Sin embargo, el examen de toda la demás evidencia existente no reprodujo ninguna asociación del TPI con resultados adversos del embarazo, como la muerte fetal o del neonato, la prematuridad, el peso bajo al nacer o las anomalías congénitas. Del mismo modo, no se comunicó ningún riesgo estadísticamente significativo de hepatotoxicidad materna, eventos de grado 3 o 4 ni de muerte. Por consiguiente, posiblemente no sea necesario aplazar el TPT al posparto y debería iniciarse el tratamiento preventivo durante el período prenatal y posnatal junto con la atención debida. Las pruebas de función hepática no están indicadas de manera sistemática cuando se administra el TPT durante el embarazo, a menos que existan otros peligros. El suplemento con vitamina B6 debe administrarse de ordinario a todas las embarazadas y las mujeres que amamantan y reciben TPT. En general, se considera que el uso de rifampicina es seguro durante el embarazo y no es necesario ajustar la posología, aunque no hay datos de seguridad o eficacia disponibles específicamente durante el embarazo y el posparto (82). Existen datos limitados sobre la eficacia y la seguridad de la rifapentina durante el embarazo y por lo tanto, no se deben usar los esquemas 1HP y 3HP en el embarazo hasta que se cuente con más datos de seguridad.⁸ Hasta que se disponga de estos datos, pueden utilizarse los comprimidos de combinación triple de isoniacida + B6 + cotrimoxazol en el TPT de las mujeres con infección por el VIH durante el embarazo y el posparto, con el debido apoyo y supervisión.

El tratamiento preventivo con isoniacida, rifampicina o ambas se puede administrar con seguridad a las mujeres que amamantan (83). Se debe aportar un suplemento de piridoxina (vitamina B6) al lactante que esté tomando isoniacida o cuando la mujer que lo amamanta esté tomando isoniacida. Al igual que en el caso de las embarazadas con infección por el VIH, los comprimidos de combinación triple de isoniacida + B6 + cotrimoxazol pueden usarse en las mujeres con la infección por el VIH que amamantan.

Punto clave: El comprimido de combinación triple de isoniacida + B6 + cotrimoxazol puede ser la opción preferida de TPT en las mujeres con infección por el VIH durante el embarazo y el posparto, hasta que se disponga de más datos de seguridad sobre el uso de esquemas acortados a base de rifapentina.

Mujeres que reciben anticonceptivos orales u hormonales

La rifampicina y la rifapentina interactúan con los medicamentos anticonceptivos orales y hormonales con un posible riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva. Las mujeres que reciben anticonceptivos orales mientras están tomando rifampicina o rifapentina deben ya sea:

⁸ El estudio IMPAACT 2001, que se presentará en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas del 2020, muestra la farmacocinética y la seguridad relativa de 3HP en las embarazadas, pero destaca la necesidad de más estudios.

- cambiar el anticonceptivo oral y usar otra opción (como el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada cada ocho semanas (84) o una dosis más alta de estrógeno [50µ]) en consulta con un médico; o
- usar otro método de anticoncepción como un anticonceptivo de barrera o un dispositivo intrauterino.

En las mujeres que tengan implantes hormonales anticonceptivos, puede ser necesario acortar de 12 a 8 semanas el intervalo para reemplazar los implantes (estudio ACTG A5338).

Hepatopatía o antecedentes de hepatopatía

La isoniacida y la rifampicina o la rifapentina se asocian con daño hepático. El TPT debe iniciarse con cuidado en las personas que cuenten con valores de base de la transaminasa hepática y en las que se haya determinado que dichos valores correspondían a más de tres veces el límite superior normal. No debe administrarse el tratamiento preventivo a las personas con hepatopatía terminal. Sin embargo, se sabe que las personas con infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B o la hepatitis C toleran bien el TPT (85,86).

Hepatitis aguda (y hepatitis viral aguda)

Diferir el tratamiento preventivo hasta que se haya resuelto la hepatitis aguda.

Insuficiencia renal

La isoniacida y la rifampicina o la rifapentina se eliminan por excreción biliar. Por lo tanto, estos medicamentos pueden administrarse en las posologías habituales a los pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben recibir isoniacida con piridoxina (vitamina B6) a fin de prevenir la neuropatía periférica.

Personas con infección por el VIH

Una dificultad considerable del TPT con el esquema a base de rifamicina en las personas con infección por el VIH es la interacción medicamentosa. No se requiere ajustar la dosis cuando la rifampicina y la rifapentina se administran de manera concomitante con efavirenz. Es necesario aumentar la posología de dolutegravir a 50 mg dos veces diarias cuando se administra con rifampicina (no se precisan ajustes de la dosis cuando se utiliza rifapentina). Los esquemas de TPT con rifampicina o rifapentina no se deben administrar conjuntamente con inhibidores de la proteasa o nevirapina (para más detalles véase la sección sobre interacciones medicamentosas).

Tratamiento de los recién nacidos de madres con TB activa

- Evalúe al recién nacido. Si el recién nacido no se encuentra bien, remítalo a un especialista o pediatra. Es importante garantizar que la madre reciba un tratamiento eficaz contra la TB para que deje de ser contagiosa. Además, asegúrese de que se apliquen las medidas de control de infecciones en la sala de neonatos, sobre todo si el bebé está en un centro de hospitalización por ser prematuro o pequeño al nacer.
- Si el recién nacido está bien (ausencia todo signo o síntoma indicativo de TB), administre el TPT y retrase la vacunación contra la TB (BCG), hasta que haya completado el TPT. Administre piridoxina en 5 a 10 mg diarios.
- Si el bebé se ha expuesto al VIH (madre con la infección por el VIH) y recibe nevirapina, debería iniciarse el TPI. El esquema de TPT con RH y HP no puede administrarse junto con la profilaxis con nevirapina ya que las rifamicinas disminuyen la concentración de nevirapina y pueden aumentar la transmisión del VIH de la madre al hijo (87).
- Al final del TPT, realice la PT o el IGRA. Si el resultado es negativo para la infección por TB o la prueba no está disponible, administre la vacuna contra la TB (a menos que el bebé sea positivo al VIH).

- Si la madre está tomando medicamentos contra la TB, puede seguir amamantando sin riesgo. La madre y el bebé deben permanecer juntos, y la lactancia materna puede continuarse durante el TPT.
- Los bebés amamantados por una mujer que recibe un tratamiento contra la TB o el TPT deben recibir piridoxina mientras dure el tratamiento de la madre.

Contactos de pacientes con TB-MDR

Los contactos del hogar de los pacientes con TB-MDR o con monorresistencia a la isoniacida corren un riesgo mayor de contraer la infección por TB que los contactos expuestos a la TB farmacosensible; sin embargo, el riesgo de progresión hacia la enfermedad por TB no difiere entre los contactos de ambos grupos (88). Algunos estudios han comunicado una disminución cercana al 90% de la incidencia de TB-MDR con el TPT (89). La OMS recomienda el TPT en los contactos expuestos a pacientes con TB-MDR, tras considerar la intensidad de la exposición; confirmar el caso original y su tipo de farmacorresistencia (es decir, TB-MDR confirmada bacteriológicamente y sensibilidad establecida a una fluoroquinolona); y evaluar la presencia de infección por TB mediante el IGRA o la PT. Se busca así evitar los eventos adversos posibles con el uso de fluoroquinolona durante seis meses y preservar la opción de utilizar la fluoroquinolona en caso de que se aparezca una TB-MDR en los contactos.

La OMS propone el uso de levofloxacina durante seis meses (presentación pediátrica para niños que son contactos) (véase la posología en el cuadro 5.2) junto con otros fármacos contra la TB como el etambutol o la etionamida, si se toleran. Independientemente de que administre o no el tratamiento, debe darse seguimiento clínico durante dos años, investigar activamente todo signo o síntoma indicativo de TB que aparezca y comenzar esquemas curativos cuando sea necesario. Los contactos de personas con TB resistente a la rifampicina se pueden tratar igual que los contactos de TB-MDR, pero cuando se confirma la sensibilidad a la isoniacida en el caso inicial, los contactos pueden recibir 6H o 9H. La evidencia es escasa sobre el esquema preferido de TPT en los contactos expuestos a personas con TB resistente a la isoniacida. Sin embargo, los datos del Perú indican que el TPI sigue siendo eficaz (88). Además, 4R puede ser otra opción de TPT en estas situaciones.

Se necesitan con urgencia ensayos aleatorizados sobre el tratamiento preventivo de la TB-MDR para mejorar la base de la evidencia. Se espera que en los próximos años se cuente con los resultados de los siguientes tres ECA sobre el TPT en los contactos del hogar de pacientes con TB-MDR:

- **TB CHAMP**: evalúa seis meses de levofloxacina (Lfx) contra placebo en los lactantes y los menores de 5 años expuestos a la TB-MDR (Sudáfrica; inclusión en curso, con intención de publicarlo a finales del 2021; <http://www.isrctn.com/ISRCTN92634082>).
- **V-QUIN**: evalúa 24 semanas de Lfx contra placebo en todas las edades con pruebas de infección (Viet Nam; inclusión terminada; fecha de finalización de la recogida de datos marzo del 2022; <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>).
- **PHOENIX**: evalúa 26 semanas de delamanid contra isoniacida en todas las edades (11 países; se estima su finalización hacia mediados del 2025; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>).

TPT y tratamiento contra el virus de la hepatitis C

No se recomienda el uso de rifamicinas, incluida la rifapentina, junto con muchos de los medicamentos ARV de acción directa que se utilizan en el tratamiento de la hepatitis C, ya que las rifamicinas pueden disminuir a niveles subterapéuticos la concentración de los fármacos contra el virus de la hepatitis C (90,91). Las personas con hepatitis C deben consultar con sus prestadores de atención de salud y comenzar un TPT a base de rifamicina, ya sea antes o después de finalizar el tratamiento de la hepatitis C.

TPT en personas que consumen drogas

Las personas que consumen drogas tienen una prevalencia más alta de la infección por TB y una incidencia más alta de la TB activa (92). La rifapentina no se ha estudiado de manera sistemática en estas personas. Sin embargo, se sabe que la rifampicina reduce la exposición a los tratamientos

de sustitución de opioides como la metadona y la buprenorfina (93). En algunas personas, esto da lugar a un síndrome de abstinencia opiácea. Por esta razón, es necesario observar de cerca a las personas que toman esquemas de 3HP, 3HR o 4R al mismo tiempo que un tratamiento de sustitución de opioides, para detectar los signos de abstinencia opiácea y otros eventos adversos. Aumentar la dosis de metadona o buprenorfina cuando se toman rifamicinas puede disminuir el riesgo de abstinencia. El uso del TPI es seguro en las personas que consumen drogas, aunque es importante una vigilancia cuidadosa de la toxicidad hepática (94). El consumo de drogas nunca debe tomarse como una justificación general para negarle a alguien el TPT. Es responsabilidad de los prestadores de atención de salud de anticipar un manejo preventivo seguro de las interacciones medicamentosas en las personas que consumen drogas (95).

Los gobiernos y los donantes deben promover y organizar campañas de concientización dirigidas a los prestadores de atención de salud y los grupos poblacionales en riesgo para crear la demanda del TPT.

Es hora de disipar las preocupaciones y expandir los servicios de TPT en todos los entornos



Capítulo 6. Seguridad, manejo de las reacciones adversas y otros aspectos relacionados con los medicamentos en el tratamiento preventivo de la TB

La OMS ha recomendado durante mucho tiempo el uso del TPT en los grupos poblacionales en riesgo de contraer la TB, sobre todo en las personas con infección por el VIH y los contactos pediátricos en el hogar de pacientes con TB. Sin embargo, la ampliación programática del TPT ha permanecido limitada en la mayoría de los países con carga alta de TB e infección por el VIH, debido a otras prioridades concurrentes. Las preocupaciones con respecto a la eficacia y la seguridad del TPT y las interacciones con otros medicamentos, en especial los ARV, también pueden ser obstáculos a la ampliación programática. Otras cuestiones que se plantean con frecuencia se relacionan con la posibilidad de que el TPT aumente la resistencia a los medicamentos contra la TB en la comunidad y la duración de la protección del TPT contra la enfermedad o la mortalidad. En el presente capítulo se aborda la evidencia disponible en torno a algunos de estos aspectos importantes, con el objeto de facilitar la aceptación del TPT y su ampliación programática.

Seguridad de los medicamentos y reacciones adversas a los medicamentos

En general, es poco frecuente la aparición de eventos adversos graves que provoquen la muerte o que exijan el abandono del TPT. Sin embargo, es primordial detectar todo signo de toxicidad medicamentosa en etapa temprana y manejarla con firmeza, sobre todo en las personas que usualmente están sanas. Además del perjuicio que causan a la persona, estas eventualidades también pueden perjudicar la reputación del programa y provocar la suspensión del TPT en gran escala debido a la pérdida de confianza del público. Como ocurre con toda medida preventiva, el prestador de atención de salud debe sopesar los riesgos y los beneficios del TPT para cada persona. La realización de una anamnesis detallada y precisa (incluidos los medicamentos que se toman y las reacciones adversas a los medicamentos conocidas en el pasado) y el mantenimiento de una información actualizada en cada contacto con la persona que sigue el TPT, pueden ayudar a reconocer a las personas que precisan una vigilancia cuidadosa y el curso de acción más apropiado si surge un evento adverso. También se debe realizar una supervisión periódica de las personas que reciben el TPT mediante consultas programadas (mensuales si es factible o según lo requiera la atención individual o los programas nacionales).

En el cuadro 6.1 se resumen los eventos adversos conocidos que se asocian con los fármacos utilizados en el TPT en la actualidad. Como parte del asesoramiento inicial, el trabajador de salud

debe explicar la justificación del TPT, la importancia de completar el ciclo de tratamiento y hacer hincapié de nuevo en el riesgo asociado de TB activa. También se debe educar a la persona que recibe el TPT acerca de los eventos adversos probables e instarla a que se ponga en contacto con el prestador de atención sanitaria si aparecen eventos indicativos de toxicidad medicamentosa entre dos consultas (como pérdida del apetito, fatiga o debilidad persistente, malestar abdominal, náuseas, vómitos, orina de color oscuro, heces pálidas, erupción cutánea o prurito, coloración amarillenta en la piel o los ojos, hormigueo o adormecimiento en las manos o los pies). Si no se puede consultar a un trabajador de salud cuando aparecen estos síntomas, la persona que sigue el TPT debe suspenderlo de inmediato. Es necesario advertir con antelación a las personas tratadas con rifamicinas sobre la coloración rojiza de las secreciones debida a este medicamento.

Cuadro 6.1: Eventos adversos probables con los fármacos utilizados en el TPT

	Eventos adversos conocidos	Eventos adversos raros
Isoniacida	Aumento asintomático de la concentración sérica de las enzimas hepáticas Hepatitis Neuropatía periférica (parestesia, adormecimiento y dolor en las extremidades) Erupciones cutáneas Somnolencia y letargia	Convulsiones Pelagra Artralgia Anemia Reacciones lupoides
Rifampicina	Reacciones digestivas (dolor abdominal, náuseas, vómitos) Hepatitis Reacciones cutáneas generalizadas Púrpura trombocitopénica Coloración anormal de los líquidos y las secreciones corporales	Osteomalacia Colitis pseudomembranosa Crisis seudoadrenal Insuficiencia renal aguda Choque Anemia hemolítica Síndrome seudogripal
Rifapentina	Reacciones digestivas (dolor abdominal, náuseas, vómitos) Reacciones de hipersensibilidad (síntomas seudogripales) Hepatitis Coloración anormal de líquidos y secreciones corporales	Hipotensión o síncope Disminución de la cifra de leucocitos y eritrocitos Disminución del apetito Hiperbilirrubinemia

En los párrafos siguientes se examinan algunos de los eventos adversos asociados con los fármacos utilizados en el tratamiento preventivo y su manejo.

Isoniacida

- **Aumento asintomático de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas** que ocurre en 10% a 20% de las personas que toman isoniacida y que se suele normalizar incluso si se continúa el tratamiento. Sin embargo, en general se recomienda que se suspenda la isoniacida cuando las concentraciones de transaminasas exceden tres veces el límite superior normal y aparecen síntomas o cinco veces el límite superior normal, incluso en ausencia de síntomas.
- **Hepatitis clínica** que lleva a la muerte y ocurre en cerca de 0,1% de personas que toman isoniacida y es más frecuente cuando se combina con otros fármacos hepatotóxicos. Los factores

que pueden aumentar la tasa de hepatitis o su gravedad incluyen el consumo diario de alcohol, una hepatopatía subyacente o el riesgo de hepatopatía, la edad por encima de 65 años y el uso concomitante de otros fármacos que se metabolizan en el hígado. La hepatitis sintomática es rara en personas menores de 20 años, aunque se han notificado casos graves y mortales. Los jóvenes con factores de riesgo subyacentes de hepatopatía se deben supervisar clínicamente con las mismas precauciones que las personas mayores.

- **Neuropatía periférica** (parestesia, adormecimiento y dolor de las extremidades) que ocurre en menos de 0,2% de las personas que toman isoniacida en dosis normales. Es más probable que aparezca en presencia de otras afecciones asociadas con neuropatías como la diabetes, la desnutrición, la infección por el VIH, la insuficiencia renal y el alcoholismo. El suplemento sistemático de piridoxina (vitamina B6) se recomienda solo en estas afecciones o cuando existen otros riesgos de toxicidad por isoniacida.
- La isoniacida es una causa secundaria conocida de **pelagra**. La isoniacida interrumpe la producción celular de niacina (vitamina B3) en las personas con carencia nutricional subyacente. La niacina desempeña una función vital en numerosos procesos metabólicos. La pelagra se diagnostica clínicamente por sus erupciones cutáneas características. Otros síntomas incluyen diarrea y cambios neuropsiquiátricos. Entre los grupos con un riesgo mayor de aparición de pelagra están las personas que consumen alcohol en exceso y las personas con una dieta no diversificada de alimentos básicos de maíz no enriquecidos.
- Otros efectos secundarios conocidos debidos a la isoniacida son erupción cutánea, somnolencia y letargo.

Rifampicina

- **Síntomas digestivos** como náuseas, anorexia y dolor abdominal, que rara vez son lo suficientemente graves como para suspender el tratamiento.
- **Hepatotoxicidad** que se manifiesta por hiperbilirrubinemia transitoria asintomática y puede presentarse en 0,6% de las personas que toman rifampicina. La hepatitis es más probable cuando la rifampicina se combina con isoniacida.
- **Reacciones cutáneas** como prurito (con o sin erupción cutánea) pueden ocurrir en cerca de 6% de las personas que toman rifampicina. Estas reacciones suelen regresar espontáneamente y pueden no corresponder a una hipersensibilidad verdadera. Puede ser posible continuar el tratamiento.
- **Síndrome de hipersensibilidad a la rifamicina**, que se ha comunicado en el pasado con el uso de rifampicina y se manifiesta por síntomas seudogripales. El síndrome, cuando ocurre, se presenta de manera característica unas pocas semanas después de haber iniciado el tratamiento y en la mayoría casos el tratamiento contra la TB se tolera posteriormente (96,97). En raras ocasiones, las rifamicinas se asocian con **reacciones de hipersensibilidad** con hipotensión, nefritis o trombocitopenia que se manifiestan por síntomas como fiebre, cefalea, mareo o vértigo, dolor osteomuscular, petequias y prurito.
- **Coloración anaranjada de los líquidos y las secreciones corporales**, que es previsible e inocua, pero es necesario alertar de antemano a las personas a quienes se recetan las rifamicinas.

Rifapentina

- En general, la rifapentina se asocia con un menor número de eventos adversos durante el TPT y es bien tolerada, incluso en personas con grados variables de disfunción hepática (98).
- Se han notificado reacciones medicamentosas sistémicas con significación clínica, en su mayoría seudogripales, hasta en 3,5% de las personas que reciben un esquema de 3HP y la mayor parte son leves y regresan en un plazo de 24 horas (99). Sin embargo, se justifica la supervisión clínica y la vigilancia continua de las reacciones sistémicas a los medicamentos. Aunque hay informes de personas que presentan hipotensión o síncope después de tomar el esquema de 3HP, los episodios de hipersensibilidad son en general poco frecuentes y suelen resolverse rápidamente después de suspender la medicación, sin ningún efecto a largo plazo.

- Otros efectos secundarios comunes incluyen el cambio en el color de los líquidos y las secreciones corporales a rojo anaranjado (benigno), efectos secundarios del aparato digestivo (como náuseas, vómitos, pérdida de apetito), disminución de las cifras de leucocitos y eritrocitos, erupción cutánea o prurito, dolor articular y ojos rojos (100).

Un metanálisis de redes realizado en el 2014 (actualizado en el 2017) comparó los eventos adversos asociados con el uso de un esquema habitual de isoniacida con 3-4R y 3-4HR (45,101). Se encontró que los esquemas con rifampicina sola y rifampicina más isoniacida tenían un riesgo menor de hepatotoxicidad comparados con la monoterapia de isoniacida. Otra revisión sistemática que incluyó datos de 23 estudios aleatorizados y 55 no aleatorizados en el 2017 (102) notificó tasas altas de hepatotoxicidad con 6H o 9H (2%-6%) y tasas más bajas con 3HP (1%) y 3-4R (0,01%-2%) (cuadro 6.2). Sin embargo, en esta revisión se señaló con claridad una documentación deficiente de los eventos adversos, heterogeneidad en los datos (diferentes definiciones de hepatotoxicidad) y un riesgo de sesgo alto en los estudios. Sin embargo, los datos aportaron indicios sobre la frecuencia de cualquier evento adverso y de eventos que eventualmente llevaban a la interrupción del tratamiento preventivo. Las medianas más altas de las tasas de abandono por eventos adversos se asociaron con 6H, seguido por 9H y las tasas más bajas con 3HP. Se comunicaron posibles reacciones de hipersensibilidad hasta en 4% de personas con 3HP y 2% con 3HR. Es menos común la comunicación de datos sobre defunciones por cualquier causa durante el TPT, pero en los estudios incluidos en el análisis no se comunicaron muertes en los participantes que recibieron 9H, 3HP y 3-4R; sin embargo, ocurrieron algunas muertes en personas tratadas con 6H y 3-4HR, la mayor parte de estudios en personas con infección por el VIH que no recibían TAR u otras afecciones concomitantes. Es tranquilizador que rara vez se comunicó anafilaxia con algún esquema.

Cuadro 6.2: Resumen de los eventos adversos y el abandono del tratamiento por eventos adversos

Esquema	Participantes incluidos en los estudios de la revisión sistemática	Mediana del porcentaje de participantes en los estudios que presentaron eventos adversos (mínimo-máximo)
Cualquier evento adverso		
6H ^a	1098	36,1% (6%–63,4%)
9H	4482	17,6% (0,18%–71,8%)
3HP	4991	11,5% (1,9%–41,5%)
3-4R	838	20,0% (0,2%–57,4%)
3-4HR	745	29,7% (12,2%–41,3%)
Eventos adversos de grado 3-4^b		
6H	880	8,2% (0,0%–12,0%)
9H	4714	3,3% (0,0%–6,5%)
3HP	5787	6,0% (1,3%–8,9%)
3-4R	788	1,7% (1,7%–2,1%)
3-4HR	1023	2,3% (no se conoce)

Participantes retirados del estudio por eventos adversos

6H	1738	3,8% (0,0%–12,0%)
9H	5304	6,4% (0,0%–16,8%)
3HP	5993	1,7% (0,5%–4,9%)
3–4R	846	2,8% (1,7%–10,1%)
3–4HR	1797	2,2% (0,0%–7,3%)

a H-isoniacida, R-rifampicina, P-rifapentina.

b Evento adverso de grado 3: evento con significación clínica, pero que no pone en peligro inminente la vida. Evento adverso de grado 4: evento que pone en peligro la vida.

En un estudio que comparaba la tolerabilidad de 3HP y 9H en personas seropositivas y seronegativas frente al VIH se encontraron tasas más altas de toxicidad de grado 3 y 4, hepatotoxicidad y eventos adversos graves en personas seropositivas al VIH que recibían 9H. Sin embargo, las personas con infección por el VIH presentaron tasas inferiores de episodios seudogripales o reacciones sistémicas a los medicamentos (1,0% contra 4,6%; $p = 0,01$) en comparación con las personas seronegativas (53).

Manejo de los eventos adversos

Las personas que reciben TPT son por lo demás sanas y, por lo tanto, es necesario reducir al mínimo los eventos adversos durante el tratamiento preventivo. Si se presenta una reacción adversa grave, se tiene que suspender de inmediato el TPT y prestar atención médica de sostén. Se puede considerar el manejo conservador y la observación continua en el caso de eventos adversos leves o moderados, según lo determine el prestador de atención de salud.

Cuando esté disponible, se debe recurrir a un criterio médico y es necesario realizar una anamnesis completa que incluya los medicamentos y los suplementos concomitantes. Los pasos enumerados a continuación pueden facilitar la evaluación y las medidas para el manejo de los eventos adversos.

1. ¿Qué intensidad tiene el evento adverso (leve, moderada, grave)?
2. ¿Qué tan grave es el evento (es decir, es probable que dé lugar a la muerte; una experiencia que ponga en peligro la vida; exija hospitalización o prolongación de la hospitalización; una discapacidad importante persistente o anomalías congénitas)?
3. ¿Cuál es la medida inmediata (tranquilizar, aliviar los síntomas, suspender o discontinuar el TPT o requiere una intervención para evitar desenlaces graves)?
4. ¿Cuál es la causa subyacente (se relaciona con los medicamentos u otros factores)?
5. ¿Cómo afectará el evento adverso la adhesión futura (tolerabilidad, considerar una sustitución por otro esquema)?
6. ¿Cuál es el paso siguiente (continuar o reiniciar, sustituir, dar seguimiento y reevaluar)?

Punto clave: Se alienta a los programas nacionales a que utilicen las tecnologías de la comunicación como los mensajes de texto y la comunicación por video para la notificación temprana de los eventos adversos y la pronta adopción de medidas por parte de los trabajadores de salud. Se aconseja la creación de un mecanismo de registro de datos sobre la aparición y el manejo de los eventos adversos.

A. Isoniacida y rifampicina (64)

• Hepatitis inducida por medicamentos

- *Manifestaciones que indican la necesidad de dejar de tomar el medicamento:* Durante las primeras semanas de tratamiento ocurren aumentos transitorios y asintomáticos de las transaminasas hepáticas séricas. No es necesario interrumpir ni cambiar el tratamiento a menos que haya anorexia, malestar general, vómito o ictericia clínicamente observable. Entre las manifestaciones clínicas preocupantes figuran los vómitos prolongados, los trastornos mentales y los signos de hemorragia, todos los cuales son indicativos de insuficiencia hepática aguda inminente y requieren la interrupción inmediata del tratamiento.
- *Manejo de la ictericia y otras manifestaciones graves:* Si aparece ictericia o cualquier rasgo clínico indicativo de insuficiencia hepática aguda, es necesario suspender todos los medicamentos hasta que haya desaparecido la ictericia o los síntomas hepáticos y las enzimas hepáticas hayan regresado a las cifras basales. Si no se pueden medir las enzimas hepáticas, es conveniente esperar dos semanas después de que haya desaparecido la ictericia, antes de iniciar el TPT. Deben investigarse otras causas de hepatitis.
- *Reintroducción:* Una vez que la hepatitis ha desaparecido, puede reintroducirse el mismo esquema terapéutico, ya sea de forma gradual o de una sola vez ("nueva provocación"). Sin embargo, si la hepatitis ha puesto en peligro la vida y es poco probable que haya sido originada por otra causa (como el alcohol o una infección viral), probablemente es más seguro cambiar a otro esquema.

• Reacciones cutáneas

- *Prurito sin erupción cutánea o con una erupción leve:* Se puede intentar un tratamiento sintomático con antihistamínicos y continuar el TPT.
- *Prurito con erupción cutánea moderada o grave:* Si la erupción cutánea es grave o si hay signos de afectación de las mucosas, hipotensión o enfermedad grave, se debería considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Se debe administrar prednisolona oral (40-60 mg) diaria hasta que haya una respuesta; la dosis se debe disminuir de forma gradual en los días siguientes según la respuesta clínica. Se debe suspender el TPT hasta que la reacción haya desaparecido por completo. Si la reacción cutánea inicial fue grave, la dosis completa se puede alcanzar, empezando progresivamente con dosis de exposición más bajas. Si ocurre una reacción grave, no debe administrarse de nuevo el medicamento presunto y se debe considerar un esquema diferente.
- Las personas con **pelagra** atribuida a la isoniacida que discontinúan el fármaco y reciben tratamiento con nicotinamida en dosis altas (una forma de vitamina B3) se recuperan por completo, pero si no se trata, la pelagra puede provocar una enfermedad grave o la muerte (103). El tratamiento recomendado de la pelagra es 300 mg de nicotinamida diariamente durante tres a cuatro semanas. Las buenas fuentes alimentarias de vitamina B3 son similares a las fuentes de vitamina B6.

• Neuropatía periférica

- Para prevenir la neuropatía periférica, administrar una dosis diaria de 10-25 mg de vitamina B6 (piridoxina) o vitaminas del complejo B.
- En el caso de una neuropatía periférica establecida, debe administrarse piridoxina en una dosis más alta de 100-200 mg diarios. Véase también el **capítulo 5** para más detalles sobre la piridoxina.

- **Reacciones digestivas con la rifampicina (dolor abdominal, náuseas, vómitos):** Si los síntomas son leves, el episodio suele regresar de manera espontánea y puede bastar con tranquilizar a la persona. Si la intolerancia digestiva es lo suficientemente grave como para arriesgar una interrupción del tratamiento, suspender la rifampicina por tres o cuatro dosis, utilizar medicamentos que proporcionen alivio sintomático (como la metoclopramida para contrarrestar el vómito) o como un último recurso administrar rifampicina con cantidades pequeñas de alimentos para permitir el uso continuo del medicamento. Aunque la ingestión concomitante de alimentos reduce ligeramente la absorción de la rifampicina, esto es preferible a la interrupción total de la rifampicina.

- **Letargia:** Tranquilizar a la persona.
- Coloración anormal de las secreciones corporales (orina, lágrimas, semen y sudor) roja o anaranjada: tranquilizar a la persona.

B. Isoniacida y rifapentina

Cuadro 6.3: Manejo de las posibles reacciones adversas durante el tratamiento con 3HP⁹

Evento adverso	Suspender y considerar la reintroducción cuidadosa	Suspender y no reintroducir
Síndrome seudogripal (accesos de fiebre, escalofríos y malestar general, a veces con cefalea, mareo o dolores óseos)	Si es leve y no aumenta, continuar el tratamiento y observar de cerca	Si los síntomas son moderados a graves, considerar otras opciones de TPT sin rifamicina (como 6H)
Solo fiebre, asociada a un medicamento	Considerar la reintroducción si la fiebre se estabiliza por debajo de 39 °C, pero suspender definitivamente si la fiebre reaparece	Si la fiebre es superior a 39 °C después de un episodio anterior de fiebre asociada a un medicamento
Náuseas persistentes, vómitos frecuentes o episodios persistentes de heces acuosas amorfas	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar medicamentos antieméticos o antidiarreicos • Considerar la reintroducción cuidadosa del esquema de 3HP una vez que los síntomas hayan desaparecido 	Si hay náuseas, vómitos o diarrea que exigen rehidratación intensa
Reacciones cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> • Erupciones cutáneas difusas (sin vesículas) • Erupciones cutáneas difusas con vesículas limitadas 	Si hay lesiones extensas ampollares o ulceraciones mucosas, síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, ponerse en contacto con un especialista y usar esteroides
Otras reacciones de hipersensibilidad (hipotensión, broncoespasmo agudo, conjuntivitis, trombocitopenia)	Evaluar la gravedad clínica de los síntomas y si son graves considerar otras opciones de TPT sin rifamicina (6H)	
Hepatitis (síntomas iniciales: debilidad, fatiga, pérdida del apetito, náuseas persistentes)	Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) es <5 veces el límite superior normal y sin síntomas	<ul style="list-style-type: none"> • ALT o AST es ≥5 veces el límite superior normal, sin síntomas • ALT o AST es ≥3 veces el límite superior normal, con síntomas

⁹ La mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos asociadas con los esquemas de HP son leves, regresan de manera espontánea y no dejan secuelas.

Evento adverso	Suspender y considerar la reintroducción cuidadosa	Suspender y no reintroducir
Psicosis	Evaluación psiquiátrica, tratamiento antipsicótico, piridoxina	Atribuible a la isoniacida
Crisis convulsivas	Suspender la isoniacida a la espera de la resolución de las crisis convulsivas, evaluar sus causas posibles (104)	Atribuible a la isoniacida

Tenga presente que las rifamicinas son potentes inductores enzimáticos y todo efecto secundario debe evaluarse y tratarse junto con las posibles interacciones medicamentosas (véase adelante, en este capítulo).

C. Supervisión sistemática: debería incluir la tolerabilidad y la adhesión. Busque los siguientes elementos en cada contacto con la persona que recibe el TPT:

- Signos o síntomas de TB (“intercurrente” o diagnóstico pasado por alto al comienzo del TPT).
- Embarazo: discontinuar el 3HP; considerar otra opción de TPT (por ejemplo, DFC de isoniacida + vit. B6 + CPT).
- Evento adverso: tipo, inicio y duración, gravedad.
- Evaluar la adhesión y prestar el apoyo necesario: toda interrupción del tratamiento se debe abordar con la persona que lo recibe y con la persona que apoya el tratamiento y se deben instituir intervenciones que solucionen los problemas de adhesión.
- Otras enfermedades como la malaria.
- Exploración física pertinente.
- Verificar la toma de cualquier medicamento (incluidas los remedios tradicionales) que pueda interactuar con el TPT.
- Pruebas de función hepática en las personas: que tenían concentraciones altas de base o en una consulta anterior o con antecedentes de consumo regular de alcohol. No están indicadas las pruebas sistemáticas de función hepática cuando se administra el TPT durante el embarazo, a menos que existan otros riesgos de hepatotoxicidad.

Punto clave: Las pruebas de la función hepática antes de iniciar el TPT no están indicadas de manera sistemática. Estas pruebas iniciales y de seguimiento solo se necesitan cuando existe un riesgo definido como una disfunción hepática preexistente, cirrosis hepática u otras indicaciones.

Los programas nacionales deberían establecer un mecanismo de registro sistemático de todo evento adverso notificado por las personas que reciben TPT. Además del tratamiento inmediato, también deben notificarse las reacciones adversas presuntas o confirmadas a las autoridades nacionales responsables de la farmacovigilancia, en conformidad con las reglamentaciones locales. Se debe emprender un examen periódico de los archivos de los casos, con el fin de evaluar los tipos más frecuentes de eventos adversos y ajustar la ejecución de los programas con miras a reducirlos al mínimo.

Interacciones medicamentosas

Rifamicinas y ARV

Cuando las rifamicinas y los ARV se administran juntos, se puede modificar el efecto de alguno de los medicamentos en el organismo. Una interacción medicamentosa puede aumentar o reducir la acción, o disminuir la eficacia de uno o ambos medicamentos o causar eventos adversos. Las rifamicinas son inductores potentes del metabolismo de las enzimas, incluidas las del citocromo P450 y, por consiguiente, pueden interferir con los medicamentos que dependen de esta vía metabólica, acelerando su eliminación. La rifampicina, en especial, es un inductor potente de las enzimas hepáticas CYP 450 (sobre todo de las subfamilias 3A y 2C), la glucoproteína P y la uridinadifosfato-glucuroniltransferasa (UGT) 1A. Asimismo, la rifapentina induce las enzimas P450, en concreto las isoenzimas CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C9 (105). La rifampicina y la rifapentina tienen una potencia de inducción equivalente, pero la rifabutina es un inductor menos potente. En consecuencia, las rifamicinas aceleran el metabolismo de muchos medicamentos complementarios, incluidos algunos medicamentos ARV. Por lo tanto, la administración concomitante de estos ARV con las rifamicinas puede causar una disminución de la biodisponibilidad del ARV y aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento contra el VIH o de aparición de resistencia. Los ARV más afectados por la inducción del CYP 450 causada por la rifamicina incluyen todos los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (NNRTI), los inhibidores de transferencia de hebras de la integrasa (INSTI) (como el dolutegravir) y los antagonistas de CCR5 (como el maraviroc). Las rifamicinas también interactúan con muchos otros medicamentos que se resumen en el **cuadro 6.4**. Por consiguiente, cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con el TPT a base de rifamicina, es preciso contar con un juicio clínico sólido, ya sea para evitar estos esquemas o ajustar la dosis de otros medicamentos administrados de manera concomitante (106).

En general, se debe tener cuidado cuando se recetan los esquemas que contienen rifampicina y rifapentina a las personas con infección por el VIH que reciben TAR. Estos esquemas no se deben administrar a las personas con infección por el VIH que reciben IP o esquemas a base de nevirapina. Si bien no es necesario ajustar la posología cuando se administra la rifampicina con el efavirenz, la dosis de dolutegravir debe aumentarse a 50 mg dos veces al día en los adultos, cuando se administra conjuntamente con rifampicina (107). Esta posología se tolera bien y ofrece una eficacia equivalente en la supresión del virus y la recuperación de las cifras de células CD4, en comparación con el efavirenz (108). El 3HP se puede administrar a las personas que reciben esquemas ARV a base de efavirenz, sin necesidad de ajustar la posología (109). La administración de rifapentina con raltegravir también es segura y bien tolerada (110).

Administración concomitante de rifapentina y dolutegravir

Aunque se sabe que la rifapentina una vez por semana disminuye la exposición a dolutegravir, la concentración sanguínea de dolutegravir permanece por encima de las concentraciones teóricas que se asocian con la supresión viral en los adultos que reciben ambos medicamentos. Un estudio demostró que es poco probable que una disminución de la concentración de dolutegravir, incluso hasta 75%-80%, tenga una repercusión con significación clínica, ya que incluso una dosis de 10 mg de dolutegravir una vez al día (junto con una base de inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa [NRTI]) produce tasas altas de supresión del virus por 96 semanas, equivalente al esquema que contiene efavirenz (111). Por consiguiente, el dolutegravir puede administrarse semanalmente con la rifapentina sin ninguna modificación de posología.

También se ha demostrado que la administración concomitante de estos medicamentos es en general segura. Los ensayos de fase I y II del esquema de 3HP y dolutegravir en adultos con infección por el VIH y con supresión de la carga viral comunicaron una tolerabilidad adecuada y mantenimiento de la supresión del virus. No se comunicaron eventos adversos de grado 3 y los resultados indicaron

que no había necesidad de ajustar la dosis de dolutegravir en adultos con infección por el VIH que reciben TAR a base de dolutegravir (112).

Sin embargo, se necesitan más estudios sobre la farmacocinética del esquema de 3HP en administración concomitante con otros medicamentos, en especial los IP potenciados y la alafenamida de tenofovir, y que incluyan tanto a embarazadas como a niños. Están en curso algunos estudios que evalúan las concentraciones de dolutegravir con rifapentina diaria y la necesidad de ajustar la dosis de dolutegravir con 1HP en los adultos y los niños (ACTG 5372).

Opciones de ARV en administración concomitante con el TPT a base de rifamicina

El cambio de TAR para adaptarlo a un determinado esquema de TPT debe hacerse con la máxima precaución. El médico debe sopesar con cuidado los riesgos frente a los beneficios de este cambio, ya que la modificación frecuente del TAR se asocia con pérdida del control virológico y, por lo tanto, debe evitarse en la medida de lo posible, sobre todo cuando la persona ha suprimido la carga viral con el TAR en curso. Además, no es ideal cambiar el TAR a base de efavirenz en muchas zonas con tasas altas de resistencia a los NNRTI (incluidas muchas regiones en África subsahariana). En general, un TAR exitoso debería tener primacía en la decisión sobre la elección del esquema de TPT. Las siguientes opciones existen si se considera la posibilidad de cambiar el TAR para un uso compatible con el TPT que contiene rifamicina.

- La mayoría de los INSTI y los inhibidores de la fusión no tienen interacciones medicamentosas importantes con las rifamicinas.
- Los datos farmacocinéticos no revelan interacciones medicamentosas notables de la rifapentina con el NNRTI efavirenz (113–115) y el INSTI raltegravir (110).
- No se han informado interacciones medicamentosas notables con el uso de rifapentina y TAR que contienen abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) o zidovudina (AZT). Los esquemas a base de efavirenz o raltegravir utilizados en combinación con ABC/3TC o TDF/FTC pueden administrarse con 3HP.

La alafenamida de tenofovir es una excepción notable, dado que el hecho de ser sustrato de la glucoproteína P puede dar lugar a una exposición inaceptablemente baja al fármaco, por causa de una rifamicina como la rifapentina. Por consiguiente, debe evitarse la administración concomitante de alafenamida de tenofovir y una rifapentina hasta que se disponga de más datos que respalden su utilización concomitante (116). Cabe señalar que la alafenamida de tenofovir administrada con rifampicina produce niveles intracelulares del fármaco activo, difosfato de tenofovir (TDF-DP), equivalentes a los del TDF administrado solo, lo que indica que esta combinación podría utilizarse conjuntamente, pero los datos clínicos son limitados (117).

Isoniacida

Se sabe que la isoniacida inhibe algunas enzimas del citocromo P-450. La administración concomitante de isoniacida con fármacos que siguen una biotransformación en estas vías metabólicas puede disminuir su eliminación y con ello aumentar las concentraciones o la exposición al fármaco. En consecuencia, la posología de los medicamentos metabolizados por estas enzimas puede necesitar un ajuste cuando se inician o se interrumpen de manera simultánea, con el fin de mantener concentraciones sanguíneas terapéuticas óptimas. Se ha informado que la isoniacida inhibe el metabolismo de los siguientes fármacos: efavirenz, anticonvulsivos, benzodiazepinas, haloperidol, ketoconazol, teofilina y warfarina. Se desconocen los efectos concurrentes de la rifampicina y la isoniacida sobre el metabolismo de estos fármacos, pero los efectos inductores de la rifampicina tienden a ser más prominentes. En el **cuadro 6.4** se resumen las interacciones medicamentosas similares de las rifamicinas.

Cuadro 6.4: Interacciones medicamentosas comunes de la isoniacida y las rifamicinas

Clase de fármaco	Ejemplos	La isoniacida inhibe el metabolismo y aumenta las concentraciones sanguíneas	Las rifamicinas aceleran el metabolismo y disminuyen las concentraciones sanguíneas ¹⁰
Agentes hipoglucemiantes orales	Sulfonilureas		↓
Analgésicos narcóticos	Metadona	↑ Levacetilmetadol	↓
Antagonistas del calcio	Diltiazem, nifedipino, verapamilo		↓
Antiarrítmicos	Disopiramida, mexiletina, quinidina, tocinida		↓
Antibióticos	Cloranfenicol, claritromicina, dapsona, doxiciclina, fluoroquinolonas		↓
Anticoagulantes	Warfarina	↑	↓
Anticonceptivos hormonales, progestágenos	Etinil estradiol, levonorgestrel		↓ (Rifapentina)
Anticonvulsivos	Fenitoína	↑ (Fenitoína, carbamazepina, primidona, ácido valproico)	↓
Antidepresivos	Amitriptilina, nortriptilina	↑ Algunos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)	↓
Antifúngicos azoles	Fluconazol, itraconazol, ketoconazol	↑	↓
Antimaláricos		↑ Halofantrina	↓ Quinina
Antipsicóticos	Haloperidol	↑	↓

¹⁰ En el caso de muchos fármacos, la magnitud puede depender de la administración diaria de rifamicinas, comparada con la administración semanal (rifapentina).

Clase de fármaco	Ejemplos	La isoniacida inhibe el metabolismo y aumenta las concentraciones sanguíneas	Las rifamicinas aceleran el metabolismo y disminuyen las concentraciones sanguíneas ¹⁰
Antivirales		↑ Ritonavir (ARV) ↑ Efavirenz	↓ IP, INSTI ↓ nevirapina con rifampicina
Barbitúricos	Fenobarbital		↓
Benzodiazepinas	Diazepam	↑ Diazepam, triazolam	↓
Betabloqueantes	Propranolol		↓
Corticosteroides	Prednisona		↓
Fibratos	Clofibrato		↓
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)	Sildenafil		↓ (Rifapentina)
Inmunodepresores	Ciclosporina, tacrólimus		↓
Metilxantinas	Teofilina	↑	↓
Preparados de glucósidos cardíacos	Digoxina		↓
Preparados tiroideos	Levotiroxina		↓

Puntos clave

- La administración concomitante de los ARV usados comúnmente y el TPT es segura y existen opciones disponibles cuando se sospecha una exposición baja a los ARV debido a una interacción medicamentosa.
- Hay que tener cuidado cuando una persona que recibe TPT también está en tratamiento por alguna comorbilidad.
- Las mujeres que toman anticonceptivos hormonales deben usar además un método anticonceptivo de barrera para evitar el embarazo cuando utilizan TPT a base de rifamicina.

TPT a base de rifamicina y tratamiento contra la malaria

La rifampicina y otras rifamicinas, al ser potentes inductores de CYP3A4, disminuyen la exposición a la quinina en los adultos que reciben tratamiento contra la malaria, lo cual quintuplica la tasa de

recrudescimiento (64). Asimismo, la administración concomitante con mefloquina causa una triple disminución de la exposición a la mefloquina. Se han informado disminuciones equivalentes del grado de exposición con la administración concomitante de rifamicina y arteméter y de dihidroartemisinina y lumefantrina (una disminución de 9, 6 y 3 veces, respectivamente). No existe evidencia suficiente para modificar las recomendaciones vigentes de posología en mg/kg de peso corporal de estos fármacos contra la malaria, por lo que la supervisión estrecha debe tener en cuenta el riesgo del aumento de recrudescimientos. La siguiente orientación se puede aplicar hasta que se disponga de evidencia clara sobre las formas de aumentar la exposición a los fármacos antimaláricos:

- Si a una persona se le diagnostica malaria, pero todavía no está recibiendo un TPT que contenga rifamicina, se debe dar prioridad al episodio de malaria y tratarlo primero.
- Si a una persona se le diagnostica malaria mientras recibe un TPT a base de rifamicina, el tratamiento de la malaria debe iniciarse de forma concomitante y con supervisión clínica en consonancia con las directrices nacionales, a fin de garantizar la curación de la malaria. La evidencia es insuficiente para indicar la necesidad de ajustar las dosis del TPT o del TCA (tratamiento combinado con artemisinina).
- Si una persona presenta una recaída de malaria mientras recibe TPT, debe tratarse de nuevo contra la malaria según las directrices nacionales. El tratamiento preventivo solo debe suspenderse cuando el nuevo tratamiento antimalárico incluye también fármacos con interacciones conocidas con las rifamicinas. El TPT puede reanudarse una vez que se haya resuelto el episodio de malaria.
- Si una persona cumple los criterios diagnósticos de malaria grave (pérdida de conciencia, hipoglucemia, bilirrubina alta o ictericia, hemorragia, anemia, insuficiencia renal y parasitemia >10%) es necesario suspender el TPT y tratarla de urgencia según las directrices nacionales. El TPT debería reanudarse solo cuando el episodio de malaria se haya resuelto por completo.

¿Cuánto dura la protección que ofrece un ciclo de TPT?

La duración de la protección contra la TB depende tanto de la potencia del esquema de TPT para esterilizar la infección por TB, como del riesgo de reinfección después del tratamiento. La infección por TB que no se trata adecuadamente debido a un esquema menos potente o a una adhesión deficiente al tratamiento puede dar lugar a una reactivación de la infección por TB que progrese hacia la TB activa.

Las personas con infección por el VIH corren un gran riesgo de reactivación de la infección por TB y también de progresión hacia la TB activa una vez que contraen la infección. En la época anterior al TAR, varios estudios determinaron que el riesgo creciente de contraer la TB después de un ciclo de TPT en los países con carga alta; y, por el contrario, se observaba una protección más duradera en los países con carga mediana o baja, con respecto a la reducción de la mortalidad y la incidencia de TB. Sin embargo, algunos ensayos recientes realizados en una época de acceso en gran escala al TAR, sugieren que la protección que ofrece el TPT, incluso en entornos con carga alta, puede durar tanto tiempo como en los ámbitos con una carga de TB mediana o baja.

- En Côte d'Ivoire, donde la última incidencia de TB notificada fue de 159 por 100 000 habitantes, seis meses de TPI tuvieron un fuerte efecto protector y redujeron la mortalidad de las personas con la infección por el VIH que habían comenzado TAR, incluso cuando las cifras de células CD4 eran altas y el efecto protector duró hasta seis años (118).
- En Brasil (prevalencia mediana de TB), el TPI redujo de manera significativa el riesgo de presentar TB activa en los pacientes con la infección por el VIH con una PT positiva. Un ciclo de seis meses de isoniazida redujo el riesgo de TB durante más de siete años, a diferencia de los resultados de estudios en entornos con carga alta en África, donde la incidencia de TB aumentó inmediatamente después del TPI (119,120).
- Estudios recientes en Myanmar e Indonesia (carga alta de TB) reafirmaron la duración de la protección con seis meses de TPI en las personas con infección por el VIH. En Myanmar, completar un ciclo de TPI disminuyó de manera significativa el riesgo de TB y de muerte hasta durante ocho años. En Indonesia el beneficio protector duró más de cinco años (121,122).

- En el ensayo BRIEF-TB (97% de los participantes eran de países con carga alta de TB), la incidencia de TB después de un ciclo completo de TPT, ya sea con un esquema de isoniacida y rifapentina durante un mes o un esquema de isoniacida durante nueve meses, permaneció estable durante todo el período de seguimiento de tres años del ensayo clínico. Casi todas las personas con infección por el VIH en este estudio recibían TAR (54). En los contactos del hogar de pacientes con TB que recibían TPT en la época anterior al VIH, se demostró que el TPI ofrecía un beneficio duradero incluso en los entornos con tasas muy altas de TB.
- Los Servicios de Salud Pública de Estados Unidos patrocinaron varios estudios para evaluar la eficacia del TPI en el decenio de 1960. En Alaska, se estudió un grupo grande de personas con riesgo de contraer la TB debido al contacto reciente o remoto con un paciente con TB pulmonar (123). En 1958, se informó que 2% de la población en esta zona tenía TB y una encuesta tuberculínica reveló una tasa anual promedio de infección por TB de 8%. Estos niveles se encontraban entre los más altos jamás notificados, incluso superiores a los de entornos con la transmisión más alta como las minas de Sudáfrica, cuya incidencia estimada fue de 4,2% en el 2005 (124). Los participantes recibieron isoniacida 300 mg al día o 5 mg/kg en los niños o un placebo correspondiente durante un año. Se llevó a cabo un seguimiento activo de dos años y una notificación pasiva durante los diez años siguientes. Los datos de seguimiento de un estudio de 28 pueblos y dos internados en Alaska que comenzaron en 1958, mostraron que el efecto protector de la isoniacida persistió hasta durante 19 años (125). El cálculo de que seis a nueve meses de tratamiento preventivo era óptimo se derivó de los datos de seguimiento de este estudio y de un estudio de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, en el cual se encontró que la isoniacida administrada durante más de nueve meses no mejora la eficacia (69,126).
- Una revisión sistemática publicada en 1999 (127) reafirmó la eficacia de la isoniacida en la prevención de la aparición de TB activa en cerca de 60% de personas en diferentes grupos vulnerables, incluidos los contactos del hogar. Por cada 35 contactos domésticos recientes con una PT positiva en quienes se recetó isoniacida durante seis meses, se previno un caso de TB en los cinco años siguientes.

¿Cuándo es necesario repetir o reiniciar el TPT?

Hasta la fecha, no existe evidencia sobre la utilidad de ciclos repetidos de TPT. Por consiguiente, las directrices de la OMS del 2020 sobre el TPT no recomiendan específicamente un ciclo repetido de TPT. Sin embargo, en entornos con transmisión alta de TB (de conformidad con lo definido por las autoridades locales), se recomienda el uso de isoniacida durante 36 meses (como un sustituto del tratamiento de por vida) en las personas con infección por el VIH (véase la recomendación abajo). Una de las esferas prioritarias de investigación en estos entornos es evaluar si es necesario repetir los ciclos de los esquemas acortados y, en caso afirmativo, con qué frecuencia.

Recomendación de la OMS:

18. En los entornos con transmisión alta de TB, los adultos y adolescentes con infección por el VIH que tengan una prueba de ILTB desconocida o positiva y poca probabilidad de tener una TB activa, deberían recibir al menos 36 meses de tratamiento preventivo con isoniacida diaria (TPI). El TPI diario durante 36 meses se debe administrar, independientemente de que la persona reciba o no TAR y del grado de inmunodepresión, los antecedentes de tratamiento contra la TB y el embarazo, en los entornos considerados de transmisión alta de TB, según lo definido por las autoridades nacionales.

Un ensayo clínico pragmático aleatorizado (WHIP3TB) de personas con infección por el VIH que recibían TAR en Etiopía, Mozambique y Sudáfrica, completado a fines del 2019, comparó la eficacia del esquema de 3HP administrado una vez ($n = 1802$) o dos veces en 14 meses ($n = 1808$), con un ciclo de 6H ($n = 404$). La tasa de finalización del tratamiento fue mejor con 3HP que con 6H.

El seguimiento durante 24 meses después de la aleatorización mostró las tasas equivalentes de incidencia de TB, incidencia de TB resistente a la rifampicina y de mortalidad en los participantes que recibían 3HP una vez o dos veces, lo cual indica que el 3HP en las personas con infección por el VIH que reciben TAR, en entornos de transmisión alta de la TB ofrece protección y que repetirlo anualmente no aumenta los beneficios (128). El seguimiento a más largo plazo de este estudio será importante para comprender la duración del efecto.

Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de repetir el ciclo de TPT en las personas seropositivas o seronegativas al VIH que completaron un ciclo anterior, pero que luego han sido contactos del hogar o contactos estrechos de un paciente con TB. Dado que las pruebas disponibles en la actualidad (PT e IGRA) no se hacen negativas después de un ciclo completo de TPT, estas no pueden usarse para evaluar los criterios de aptitud a la repetición del ciclo si ocurre una nueva exposición o reinfección. Por consiguiente, la evaluación cuidadosa de la intensidad de la exposición y el balance entre los beneficios y los daños debería orientar la decisión de administrar un ciclo repetido de TPT.

Puede ser necesario reiniciar el TPT si hubo una interrupción importante del tratamiento administrado. En el **capítulo 5 (cuadro 5.3)** y el **capítulo 7 (cuadro 7.1)** se proponen algunos umbrales para determinar la pérdida durante el seguimiento con diferentes esquemas, según los criterios aplicados en los ensayos. Esta es otra esfera en la que falta evidencia fiable sobre la “permisividad” de los esquemas a la interrupción.

¿El TPT causa farmacoresistencia?

Una de las preocupaciones planteadas históricamente sobre el uso del TPT en gran escala es el riesgo eventual de propagación de la farmacoresistencia. Estas inquietudes no han sido respaldadas por la evidencia hasta la fecha (58). En muchos estudios no se ha logrado encontrar pruebas científicas de una asociación significativa entre la farmacoresistencia de la TB y el uso de isoniazida o rifamicina en el TPT (129,130). Preocupaciones como estas, en realidad, han privado a innumerables grupos del beneficio de una intervención que puede salvar vidas. La mayor parte de la farmacoresistencia surge de un tratamiento inadecuado de la TB. Es poco probable que se produzca un aumento de resistencia a los medicamentos si se observan prácticas adecuadas de TPT en los programas, a saber, que el TPT se administre a las personas sin TB. Las personas con infección por TB albergan en el organismo un número reducido de bacterias de crecimiento lento y, por lo tanto, el riesgo es bajo de que el TPT seleccione cepas farmacoresistentes (129). Por el contrario, el TPT puede disminuir la carga global de TB activa y con ello, reducir el número de personas que podrían recibir un tratamiento inadecuado contra la TB, que favorece la aparición y la propagación de TB-MDR.

Antes de iniciar el TPT es necesario descartar la TB activa utilizando las herramientas disponibles y llevar a cabo un seguimiento periódico con el fin de garantizar la adhesión al TPT y el reconocimiento temprano de los síntomas de TB mientras dura el tratamiento. También se puede reforzar la vigilancia de la farmacoresistencia en las personas que contraen una TB confirmada microbiológicamente durante el TPT o después del mismo.

Punto clave: La creencia común de que el uso del TPT en gran escala alimentará la farmacoresistencia no está respaldada por la evidencia y representa el tipo de obstáculos que impiden que los grupos vulnerables accedan a las intervenciones que pueden protegerlos y proteger a sus comunidades de la enfermedad y la muerte por TB que se pueden evitar.

Resistencia a la isoniacida después del TPI

En una revisión sistemática de 13 estudios publicados desde 1951, que incluyeron 18 095 personas que recibían el TPI y 17 985 testigos, no hubo ningún indicio de un mayor riesgo de TB resistente a la isoniacida después del TPI; los resultados fueron similares cuando se estratificaron con respecto al VIH (129). Además, en el estudio de cohortes de Thibela en Sudáfrica, las proporciones de episodios de TB con farmacorresistencia en pacientes que habían recibido TPI no fueron significativamente diferentes de las proporciones en los grupos de referencia (131).

Resistencia a la rifamicina después del TPT

En un análisis de seis ECA sobre esquemas de TPT que contienen rifamicina comparados con testigos activos o placebo, se demostró que la incidencia de casos resistentes a la rifampicina fue 0,09% en 6808 personas que recibían un TPT a base de rifamicina, contra 0,01% en 7415 personas que recibían otros esquemas (RR: 3,45; IC 95%: 0,72-16,56; $p = 0,12$) (130). En tres de estos estudios que utilizaban un TPT intermitente a base de rifamicina, hubo dos casos de resistencia a la rifampicina entre 4673 personas con el esquema intermitente que contenía rifamicina, en comparación con un caso con resistencia a la rifampicina entre 4427 personas que recibían los esquemas testigo (RR: 3,89; IC 95%: 0,44-34,56; $p = 0,22$). En los estudios comparativos con placebo, no hubo ningún caso de resistencia a la rifampicina en los participantes que recibían esquemas que contenían rifamicina, pero se presentaron varios casos en los participantes que recibían placebo (RR: 0,20; IC 95%: 0,02-1,66) (130).

Un ciclo completo de TPT ofrece el mayor beneficio. Los gobiernos y los donantes deben respaldar la educación del paciente y la familia, así como el apoyo del tratamiento, durante el TPT.

Es hora de invertir y construir sistemas de apoyo al paciente, con el fin de garantizar que se haga el TPT completo



Capítulo 7. Adhesión al tratamiento preventivo de la TB

Punto de decisión sobre las estrategias encaminadas a promover la adhesión al TPT

¿Qué estrategias deberían adoptar los programas nacionales con el fin de garantizar la adhesión al esquema recetado de todas las personas que inician el TPT?

La adhesión al tratamiento es un comportamiento complejo en el que influyen muchos factores como la motivación personal, las creencias sobre la salud, los riesgos y los beneficios del tratamiento, la comorbilidad, las exigencias simultáneas que entran en conflicto con la toma de medicamentos, el entorno familiar, la complejidad del esquema terapéutico, la toxicidad medicamentosa, la confianza y la relación con el prestador de atención de salud (58). Las estrategias eficaces centradas en la persona, encaminadas a promover la adhesión al TPT, pueden incorporar los siguientes componentes:

- Garantizar la **confidencialidad** cuando se busca el compromiso de una persona para completar el ciclo, antes de iniciar el TPT.
- Asegurarse de que la **persona comprenda** el interés de las opciones de esquemas de TPT y la duración exigida para completarlo, a fin de maximizar la protección. Aportar materiales de información en el idioma principal y con el grado de alfabetización que corresponde a la persona interesada.
- Vincular a **los familiares o los cuidadores** a la educación en salud cuando sea posible. Los niños suelen desplazarse entre los hogares y los establecimientos de salud; puede ser útil incluir a otros miembros del personal del establecimiento y cuidadores en el apoyo a la adhesión.
- **Reforzar los mensajes educativos de apoyo** en cada contacto durante el tratamiento.
- Brindar información clara con respecto a **las reacciones adversas a los medicamentos ("efectos secundarios") y los factores desencadenantes, sobre cuándo suspender el tratamiento** y ponerse en contacto con el trabajador de salud.
- Estimular **las preguntas** esclarecedoras y aportar respuestas claras y sencillas. Proporcionar un número de teléfono en caso de otras dudas o de necesidad de contactar con los servicios de salud para obtener asesoramiento.
- Elaborar un **plan de adhesión** personal con el apoyo del miembro de la familia, el cuidador o el trabajador de salud, en función del esquema de tratamiento administrado (recuadro 7.1).

Las intervenciones encaminadas a garantizar la adhesión y fomentar la finalización del tratamiento se deben adaptar a las necesidades específicas de los grupos en riesgo y el contexto local. Es necesario reconocer que la protección de un ciclo de TPT depende del grado de adhesión. Sin embargo, la preocupación por una adhesión perfecta no debe convertirse en obstáculo para administrar el TPT. En las directrices de la OMS para el tratamiento de la TB farmacosenible del 2017 se proponen varias intervenciones para apoyar la adhesión que podrían aplicarse al TPT como las tecnologías digitales (74). Asimismo, las prácticas óptimas de atención a los pacientes con TB elaboradas por La Unión indican aspectos del apoyo que pueden reforzar la adhesión al TPT (132). Una revisión sistemática realizada durante la preparación de directrices anteriores de la OMS sobre el TPT aportó resultados no concluyentes acerca de si la observación directa podría mejorar la adhesión y fomentar la finalización del tratamiento, en comparación con el tratamiento autoadministrado (49).

Mensajes de apoyo destinados a mejorar la adhesión y fomentar la finalización del tratamiento

En la aceptación por parte una persona vulnerable de tomar el TPT suelen influir factores como la información suministrada por los consejeros, el personal de enfermería y médico, los farmacéuticos y otros trabajadores de salud. Con el objeto de ayudar a las personas a apreciar plenamente la razón de ser del TPT, se deben explicar los siguientes beneficios:

- El TPT puede evitar que aparezca la enfermedad por TB en el futuro. La TB activa puede dar lugar a un período prolongado de enfermedad grave, daño permanente a los órganos y muerte prematura si no se trata.
- Es de especial importancia que las personas con las siguientes afecciones reciban el TPT a fin de reducir su riesgo de presentar una TB activa:
 - las personas con infección reciente por TB, como los contactos de personas con TB, sobre todo los menores de 5 años;
 - las personas con infección por el VIH y otras afecciones médicas que menguan la respuesta inmunitaria; y
 - las personas que toman medicamentos que pueden reducir su respuesta inmunitaria como los fármacos antagonistas del TNF o los esteroides.
- En la actualidad, la OMS recomienda el TPT con nuevos fármacos que acortan la duración del tratamiento a tres meses o menos, en contraste con el tratamiento de la TB que exige tomar al menos cuatro medicamentos, como mínimo durante seis meses.

Los prestadores de atención de salud también deben alertar a las personas acerca de los riesgos asociados con el TPT y la probabilidad de que ocurran (**capítulo 6**). Una persona que recibe TPT debería tener presente lo siguiente:

- El color rojizo o anaranjado de la orina y otros líquidos y secreciones corporales mientras toma un esquema de 3HR, 3HP, 1HP o 4R es una manifestación normal del tratamiento con rifamicina y es inocuo.
- Algunas reacciones adversas frecuentes a los medicamentos son trastornos digestivos, síntomas seudogripales, lesión hepática (hepatotoxicidad) o erupción cutánea.
- Se debe alertar a las personas que reciben TPT sobre:
 - Los primeros signos de hepatotoxicidad que incluyen debilidad, fatiga, pérdida de apetito y náuseas persistentes. Cuando se detecta temprano, la hepatotoxicidad es reversible y no deja secuelas permanentes. Los signos tardíos de hepatotoxicidad incluyen dolor en la región hepática, aumento de volumen del hígado (hepatomegalia) e ictericia.
 - Los síntomas seudogripales y otros síntomas agudos que aparecen poco después de tomar una dosis de un TPT que contiene rifapentina (con mayor frecuencia con la tercera dosis), erupción cutánea, dolor o adormecimiento de manos y pies.

Si una persona que toma el TPT presenta cualquiera de los síntomas mencionados o una modificación en su estado de salud, debería ponerse en contacto con un prestador de atención sanitaria en busca de asesoramiento y continuar el tratamiento preventivo, solo si el trabajador de salud se lo aconseja.

Además, las personas que toman el TPT deben comprender lo siguiente:

- **La enfermedad por TB puede aparecer durante el TPT**
 - Si bien antes de comenzar el TPT usualmente se toman medidas para descartar la TB mediante el tamizaje de los síntomas, las personas que reciben TPT deben estar atentas, ya que la TB puede aparecer mientras reciben el tratamiento.
 - Si comienza a tener tos, pérdida de peso inexplicada, fiebre y sudoración nocturna, la persona debe comunicarlo de inmediato al prestador de atención y seguir las investigaciones diagnósticas de la TB. En niños más pequeños se deben vigilar con cuidado otras manifestaciones inespecíficas

como la falta de crecimiento, la falta actividad lúdica y la pérdida del apetito, ya que estos pueden ser indicadores tempranos de la TB.

- **Durante el TPT puede presentarse un embarazo**

- Se debe aconsejar a las mujeres en edad fecunda que usen métodos anticonceptivos de barrera durante el TPT.
- Los datos de seguridad para el uso de esquemas que contienen rifapentina durante el embarazo siguen siendo escasos. Si el embarazo ocurre cuando se recibe 3HP o 1HP, lo mejor sería cambiar de TPT a seis meses de isoniacida diaria.
- Las DFC triples de isoniacida + B6 + cotrimoxazol se pueden usar como TPT en las mujeres con la infección por el VIH durante el embarazo y la lactancia materna, junto con la atención de apoyo y la supervisión.

Posibles obstáculos a la adhesión

Muchos factores influyen en la adhesión de una persona a un esquema de tratamiento recomendado. La falta de adhesión debe reconocerse y abordarse lo antes posible. Los siguientes factores deben considerarse como posibles obstáculos al TPT en los adultos:

- El horario de atención del consultorio está en conflicto con los horarios de la persona.
- Las prioridades simultáneas como el trabajo, la educación, el cuidado de los niños o de personas mayores.
- Los períodos de espera prolongados en los consultorios.
- Los costos de las citas al consultorio (el transporte, el tiempo, la pérdida de trabajo)
- La información incorrecta o insuficiente acerca de:
 - la infección por TBs,
 - el esquema de tratamiento o
 - la enfermedad por TB.
- La estigmatización real o percibida relacionada con la infección, la enfermedad y el tratamiento de la TB.
- Las creencias y las prácticas de salud.
- La convicción de que el TPT es más una molestia que algo útil.
- Las cuestiones relacionadas con el tratamiento:
 - afecciones médicas coexistentes;
 - uso concomitante de otros medicamentos, convencionales o de otro tipo o de suplementos alimentarios que podrían interferir con la adhesión o con la eficacia de los medicamentos;
 - reacciones adversas a los medicamentos asociadas con la medicación y antecedentes personales de reacciones a los medicamentos;
 - consumo de alcohol durante la medicación;
 - dificultad para recordar la dosis diaria o semanal; y
 - prácticas religiosas como el ayuno.

Estrategias para mejorar la adhesión y fomentar la finalización del tratamiento

Con el objeto de aumentar las posibilidades de adhesión y finalización del esquema, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos cuando se ofrece orientación a las personas que reciben el TPT.

- Averiguar y poner en términos claros la comprensión de la persona acerca de la TB, el TPT y obtener apoyo de miembros de la familia o de pares en una situación similar (“compañero de tratamiento”).

- Explicar la importancia de tomar el tratamiento con un horario fijo en el día o a una hora y un día de la semana (3HP). La hora exacta no importa, pero es más fácil de recordar si se mantiene el mismo horario.
- Explicar la importancia de completar todo el ciclo de tratamiento para lograr una protección óptima contra la TB.
- En el caso de reacciones adversas a los medicamentos, aún leves, destacar la importancia de informar al prestador de atención y solicitar su ayuda. En la mayoría de los casos el tratamiento sintomático será suficiente sin necesidad de suspender o aplazar el TPT.
- La toma de todos los medicamentos juntos, de una vez, sin dividir la dosis en varias horas o unos días. Los comprimidos pueden separarse, si la dosis completa se toma en 30 minutos.
- Usar recordatorios como eventos diarios o semanales para favorecer la toma regular de los medicamentos
 - Recordatorios electrónicos en los teléfonos móviles: los mensajes de texto bidireccionales y las llamadas de voz pueden mejorar la comunicación con el cuidador, como en caso de presunción de toxicidad.
 - Tomar los medicamentos con una de las comidas o antes de dormir cada noche (diarios) o con las oraciones del domingo, el sábado o el viernes (semanal).
 - Hay que tener cuidado con la excesiva dependencia de un programa de televisión o de radio para recordar cuándo tomar una dosis, ya que un programa puede ser reprogramado, trasladado a una franja horaria diferente o puede haber cortes de electricidad.

Opciones de que pueden adoptarse para apoyar la adhesión

- Hacer coincidir la entrega del TPT y el seguimiento con otros servicios de TB y VIH que la persona puede estar recibiendo simultáneamente, incluido el uso de los modelos diferenciados de prestación de servicios y la orientación motivacional por parte de prestadores de atención capacitados.
- Definir la persona adecuada de apoyo al tratamiento como un familiar, un vecino o un colega.
- Obtener información adicional acerca de la persona que recibe el TPT, como los números de contacto en la casa, el trabajo, el teléfono celular y la dirección de correo electrónico, además de los nombres y los datos de contacto de amigos cercanos o familiares que viven en la misma ciudad o el mismo país, con un compromiso claro de confidencialidad por parte de los prestadores de atención. Se debe asesorar detalladamente a la persona que apoya el tratamiento en lo que respecta a la atención y se le debe proporcionar supervisión de apoyo.
- Programar encuentros presenciales con las personas cuyo tratamiento ha sido interrumpido o que a menudo faltan a las citas de reposición de los medicamentos. Las tecnologías digitales de adhesión como los monitores digitales de la medicación (pastilleros dotados con tarjetas SIM) y el tratamiento asistido por video pueden ayudar a garantizar la adhesión cuando las visitas en persona no son viables.
- Proporcionar incentivos que estimulen o motiven a las personas según la aceptabilidad en el contexto del país y la disponibilidad de fondos (por ejemplo, tiempo de uso del celular, cupones para tiendas de comestibles, paquetes de alimentos o suplementos alimenticios). Aunque estos incentivos se usan con frecuencia, no se ha demostrado claramente su vínculo con una mejor adhesión (133).
- Proporcionar elementos que faciliten el cumplimiento de las citas como el reembolso de los costos de transporte y las llamadas telefónicas, según la aceptabilidad en el contexto del país y la disponibilidad de recursos humanos y de fondos.
- Elaborar un **plan de adhesión** con la persona que recibe el TPT y examinarlo en cada visita. Este plan puede incluir información sobre:
 - los factores que motivan a la persona a desear estar libre de TB;
 - utilizar las rutinas individuales y familiares de la persona y sus variaciones con el fin de determinar el mejor momento para tomar los medicamentos; y
 - tomar los medicamentos con los alimentos a fin de disminuir las náuseas y los vómitos o en la noche, de tres a cuatro horas después de la cena.

Consideraciones especiales relativas a la adhesión en los niños

Los lactantes y los niños dependen de los cuidadores para la administración de medicamentos y, por consiguiente, los obstáculos que afrontan sus cuidadores adultos pueden contribuir a la omisión de dosis por los niños. Los aspectos expuestos arriba se aplicarían a los cuidadores de los niños y los lactantes que reciben el tratamiento preventivo.

Posibles obstáculos para los niños

- La falta de presentaciones adaptadas a los pacientes pediátricos hace que el medicamento sea más difícil administrar y aumenta las posibilidades de que el niño rehúse el tratamiento con comprimidos triturados.
- La falta de convicción del cuidador sobre la importancia del TPT. Solo cuando tanto el cuidador como el trabajador de salud están comprometidos en la finalización exitosa del TPT, está garantizada la adhesión infantil.
- Factores familiares
 - No contar con uno o varios cuidadores apropiados en los miembros de la familia. Dado que los niños pequeños pueden desplazarse en los diferentes hogares de su familia, puede ser necesaria la participación de varios cuidadores (abuelos, familia del padre).
 - Falta de conocimientos de los cuidadores.
 - Edad y etapa del desarrollo en la cual los niños pueden asumir mayor responsabilidad en la toma de sus propios medicamentos, aunque se mantiene la supervisión de un adulto.
 - Modificaciones en la rutina de la familia o el niño (como vacaciones escolares) que perturban el calendario de administración.

Estrategias de gestión y refuerzo de la adhesión infantil

- Explicar e insistir al cuidador y el niño por qué deben tomar el ciclo completo de tratamiento.
- En el caso de las DFC dispersables, en presentaciones pediátricas adecuadas, asegurarse de que los trabajadores de salud pueden explicar y aportar instrucciones claras a los cuidadores con respecto a la forma de disolver la DFC en agua.
- Ofrecer un plan de citas de reposición de los medicamentos que sea adecuado para las personas.
- Tomar nota de los factores de riesgo de una adhesión deficiente y tratar de abordarlos: como la gran distancia o el transporte prolongado; los huérfanos (en especial si la madre ha muerto); las reacciones adversas a los medicamentos en el pasado o el cuidador principal que está enfermo.
- Ofrecer directamente a los adolescentes educación y apoyo a la adhesión, sobre todo si tienen la infección por el VIH.
- Con los niños pequeños que rehúsan tomar los medicamentos:
 - modificar el tipo de alimentos con el fin de disimular mejor el sabor del medicamento o disponer el comprimido triturado en el centro de alimentos sólidos que sean fáciles de deglutir, en lugar de mezclarlo con agua;
 - ofrecer una recompensa por haber tomado la medicación completa;
 - si un niño vomita dentro de los 30 minutos después de una dosis, asegurarse de que se le administre una nueva dosis; esto significa que las familias reciben unas cuantas dosis extra cada mes (el programa debería estimar la magnitud de estas pérdidas y tenerlas en cuenta en los planes de adquisiciones).
- Preparar un **plan de adhesión con el cuidador** y pedirle que lo transmita a los demás cuidadores.
- Examinar el plan de adhesión en cada encuentro, sobre todo cuando un nuevo cuidador está presente.
- Examinar los conocimientos y los obstáculos en cada visita. A continuación se presentan ejemplos de las preguntas que deben plantearse.

- ¿Quién es el cuidador principal (padre, abuelo, tía, tío, otro niño)?
- ¿Duerme el niño a veces en el hogar de otro miembro de la familia?
- ¿Sabe el cuidador que el tratamiento es diario (isoniacida, 3HR) o una vez por semana (3HP) durante tres meses?
- ¿Conoce el cuidador la dosis o el número de comprimidos cada vez?
- ¿Ha recibido el cuidador asesoramiento con respecto a la necesidad de la adhesión, las reacciones adversas a los medicamentos, cuándo buscar la orientación del trabajador de salud y qué hacer cuando el niño vomita después de recibir la medicación (repetición de la dosis)?

Recuadro 7.1: Ejemplo de un plan de adhesión

- Examinar la comprensión que tienen las personas que reciben TPT o los cuidadores acerca de la TB.
 - Preguntar a las personas lo que saben sobre la infección por TB, la TB y el TPT.
 - Dar información con el fin de corregir una creencia falsa o una información equivocada acerca de la TB, según sea necesario.
- Comprender la motivación de la persona para iniciar el TPT
 - ¿Qué los motiva a permanecer en buena salud?
 - Determinar si la persona está preparada para iniciar el TPT y, en caso negativo, brindar el asesoramiento apropiado.
 - ¿Qué opinan sobre la divulgación a terceros?
 - ¿Están dispuestos a revelar a alguien su situación frente al tratamiento? En caso afirmativo, ¿a quién?
- Abordar los problemas de medicación
 - Explicar la importancia del TPT y cómo se debe tomar el tratamiento (diario, semanal, en 30 minutos).
 - Asegurarse de que la persona comprende las posibles reacciones adversas a los medicamentos y qué hacer si se presentan.
 - La ingesta simultánea de medicamentos convencionales y tradicionales que pueden interactuar con el TPT.
 - Para los niños a su cargo
 - Explicar las medidas a adoptar en caso de vómito después de la medicación y cuándo repetir la dosis de TPT; suministrar a las familias las dosis adicionales o pedirles que informen pronto cuando se producen estos vómitos.
 - Tipos de alimentos que se pueden usar con el fin de enmascarar el sabor del comprimido triturado.
 - Explicar cómo pueden manifestarse los signos tempranos de hepatotoxicidad en los niños.
- Abordar el modo de vida y aconsejar a la persona sobre:
 - La elección de una hora del día o un día en la semana (3HP) para la medicación.
 - La rutina de la medicación, antes de dormir, con una comida o cada domingo (esquemas semanales).
 - Estrategias recordatorias para ayudar a recordar cuándo tomar los medicamentos, es decir, alarma del teléfono celular, rutina diaria, semanal o un ritual.
 - Escoger más de una estrategia o sistema recordatorio.
 - Mantener un bajo consumo de alcohol.

- Planificación del TPT para la familia:
 - Para los contactos del hogar, la planificación de los esquemas debería hacerse de manera colectiva para la familia, junto con el plan de apoyo a la adhesión.
 - Si se utiliza una caja de medicamentos para cada hogar, se debe discutir la forma de organizarlos en la caja para cada miembro.
- Acordar una opción de apoyo al TPT
 - Preguntar qué modalidad de apoyo se prefiere para permanecer en contacto con el trabajador de salud: llamada telefónica, visita a domicilio, visita al consultorio o tecnología digital de adhesión.
 - Modalidad de contacto preferida cuando se omiten dosis de TPT: llamada al celular, visita a domicilio, contacto al miembro de la familia o camarada de TPT.
 - Evaluar la necesidad y ofrecer ayuda al transporte para la recogida habitual de los medicamentos.
 - Proporcionar los datos de contacto de las personas a quienes deben consultar en caso de que observen reacciones adversas durante el TPT.
 - Evaluar otras necesidades y establecer vínculos como el apoyo nutricional u otros esquemas de apoyo social disponibles en el país.
- Apoyo continuo
 - Tranquilizar a las personas afirmando que usted tiene una política de puertas abiertas para que puedan regresar en cualquier momento si omiten una dosis de TPT o encuentran algún problema para continuar con la medicación.

Procedimientos de apoyo a la retención en el TPT

Las personas que reciben el TPT deberían ser atendidas por trabajadores de salud a intervalos programados apropiados según el contexto del país (quincenal, mensual o trimestral). Estos encuentros pueden tener lugar en los consultorios, la comunidad o el hogar y sirven para dispensar los medicamentos, evaluar los progresos y actualizar los registros. Cada uno de estos contactos es una oportunidad para:

- preguntar a la persona sobre la adhesión y las estrategias que se utilizan para apoyarla; mostrar que usted también tiene interés en ayudarles con la adhesión al tratamiento; consultar cuántas dosis diarias o semanales se han omitido y examinar cómo puede evitarse en el futuro.
- aportar asesoramiento sobre la adhesión según corresponda,
 - abordando cualquier obstáculo reconocido y proponiendo soluciones conjuntas y también
 - utilizando técnicas de entrevistas motivacionales con el fin de mejorar la adhesión (134) (¿Cómo se siente cuando ha omitido una dosis? ¿Quisiera cambiar esto?)
- verificar los envases alveolados o *blisters* usados y examinar todos los comprimidos restantes, con el fin de evaluar si el recuento de comprimidos corresponde con el consumo previsto durante el intervalo.
- preguntar específicamente acerca de los eventos adversos y los síntomas de TB.
- cotejar la información de contacto con los registros del consultorio, incluido un número de teléfono celular verificado y el número de una persona cercana de contacto.
- actualizar el sistema de supervisión y marcar a toda persona que falte a una visita, para hacer una llamada de seguimiento en el plazo de una semana después de haber faltado a la cita programada en el consultorio, con el objeto de averiguar:
 - acerca de eventos adversos, síntomas de TB o embarazo;
 - si la persona todavía tiene medicamentos disponibles; y
 - fijar la próxima cita médica lo antes posible.

Gestión de las dosis omitidas

Cuadro 7.1: Gestión de las interrupciones del tratamiento preventivo de la TB¹¹

Esquema de TPT	Duración de la interrupción del tratamiento	Paso siguiente	Medidas sugeridas
3HR, 4R, 6H	Menos de 2 semanas	<p>Reanude el tratamiento preventivo de inmediato tras el regreso y añada el número de días de dosis omitidas a la duración total de tratamiento.</p> <p>No cambie la fecha programada de la siguiente visita de seguimiento, pero la última cita de seguimiento se aplazará por el número de días adicionales que compensen las dosis perdidas (por ejemplo, si un niño en 3HR omitió 3 días de tratamiento, prolongue el tratamiento preventivo por una duración total de 3 meses + 3 días a partir de la fecha del inicio).</p>	<p>Aborde la razón de la interrupción.</p> <p>Asesore a la persona sobre el TPT y al cuidador sobre la importancia del cumplimiento del esquema de tratamiento preventivo.</p>
	Más de 2 semanas	<p>Si la interrupción del tratamiento ocurrió después de haber tomado más de 80% de las dosis previstas en el esquema, no se precisa ninguna medida. Continúe y complete el tratamiento restante según el plan original.</p> <p>Si se habían tomado menos de 80% de las dosis previstas en el esquema y el ciclo de tratamiento todavía puede completarse dentro del plazo previsto para su finalización, es decir, la duración del tratamiento más 33% de tiempo adicional, no se requiere ninguna medida. Continúe y complete el tratamiento restante según el plan original.</p> <p>Si se habían tomado menos de 80% de las dosis previstas en el esquema y el ciclo de tratamiento no puede completarse dentro del plazo previsto, considere la posibilidad de reiniciar el ciclo completo de TPT.</p>	<p>Examine y acuerde con la persona que sigue el TPT y el cuidador las mejores formas de reforzar la adhesión.</p>

¹¹ Véase también el cuadro 5.3 sobre los umbrales de prolongación de los esquemas debido a interrupciones consecutivas o erráticas.

Esquema de TPT	Duración de la interrupción del tratamiento	Paso siguiente	Medidas sugeridas
3HP	Omisión de una dosis de un calendario semanal	<p>Si la dosis omitida se recuerda en los 2 días siguientes, la persona puede tomar la dosis de inmediato. Continúe el programa como se planificó originalmente (es decir, continúe tomando las dosis restantes siguiendo el mismo horario).</p> <p>Si la dosis omitida se recuerda más de 2 días después, la persona puede tomar la dosis omitida de inmediato y cambiar el horario de la ingesta semanal, al día en que se tomó la dosis omitida, hasta la finalización del tratamiento. Esto evitará que se tomen dos dosis semanales con menos de 4 días de intervalo.</p>	
	Omisión de más de una dosis semanal de 3HP	<p>Si se omite de una a tres dosis semanales, el tratamiento se continúa hasta que se tomen las 12 dosis, prolongando así la duración del tratamiento hasta un máximo de 16 semanas.</p> <p>Sin embargo, si se omiten cuatro o más dosis semanales, considere la posibilidad de reiniciar el ciclo completo de TPT.</p> <p>Si no es posible la adhesión a una rutina semanal, considere la posibilidad de discontinuar el 3HP y ofrecer otro esquema (diario).</p>	
1HP	Menos de una semana	<p>Si se habían tomado más de 80% (23) de las dosis previstas en el esquema, no se requiere ninguna medida, basta con completar las dosis restantes.</p> <p>Si se habían tomado menos de 80% (23) de las dosis previstas en el esquema, se reanuda de inmediato el tratamiento tras el regreso y se añadirán las dosis omitidas a la duración total del tratamiento para completar el ciclo en un máximo de 6 semanas.</p>	
	Más de una semana	<p>Si se omitieron más de siete dosis consecutivas, considere la posibilidad de reiniciar el ciclo completo del esquema 1HP.</p> <p>Si se omitieron más de siete dosis de forma intermitente, se debe reanudar de inmediato el tratamiento preventivo tras el regreso y añadir las dosis omitidas a la duración total de tratamiento para completar el ciclo en un máximo de 8 semanas.</p> <p>Si la adhesión al 1HP no es posible, considere la posibilidad de discontinuarlo y ofrecer otro esquema diario o el 3HP.</p>	

Los gobiernos y los donantes deberían prestar apoyo al seguimiento y la evaluación sistemáticas de la gestión programática del TPT, y generar información estratégica.

Es hora de invertir en soluciones digitales para el registro y la notificación de los servicios de TPT



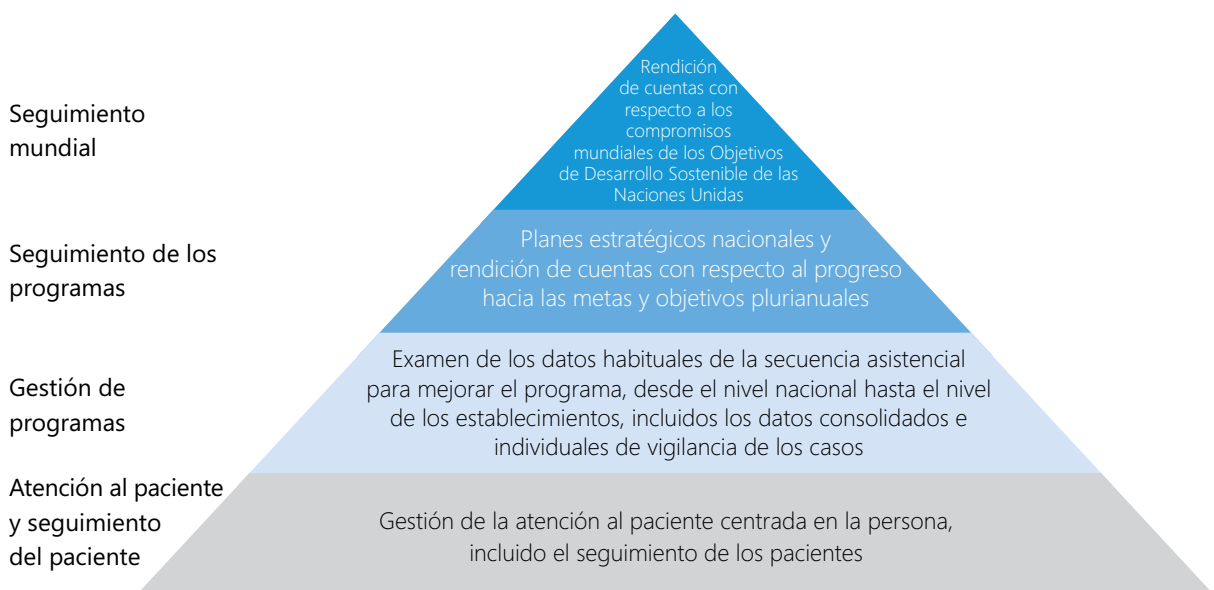
Capítulo 8. Seguimiento y evaluación

Punto de decisión sobre los datos mínimos para el registro y la notificación habituales

- ¿Qué datos deben captarse y notificarse sistemáticamente al nivel nacional para la gestión del programa?
- ¿Cuál es el conjunto mínimo de datos necesario para supervisar el manejo de los casos individuales y supervisar el progreso en la vía del TPT?
- ¿Qué herramientas y métodos deben usarse para facilitar la recogida de datos y la presentación de informes?

El seguimiento y la evaluación desempeñan un papel importante en la atención al paciente y la apreciación de los programas nacionales y la respuesta mundial (**figura 8.1**). El registro y la notificación exactos de los datos programáticos informan a los gerentes acerca de los resultados inmediatos y los productos de los servicios de los programas, así como del impacto más amplio de los recursos invertidos en un programa. Si se tiene un acceso adecuado a los servicios, si las actividades clave se ejecutan de manera oportuna y si se logran los resultados previstos, es muy probable que también se alcancen los objetivos generales. Con un funcionamiento correcto, el seguimiento y la evaluación deben procurar a los prestadores de atención de salud y los gestores de programas la información sobre el número de contactos del hogar de un paciente con TB y cuántos de ellos tuvieron una evaluación eficaz. O bien, cuántas de las personas a quienes se propuso el TPT en un consultorio de TAR decidieron tomarlo y cuántas de las personas que iniciaron el TPT lo continuaron hasta el final.

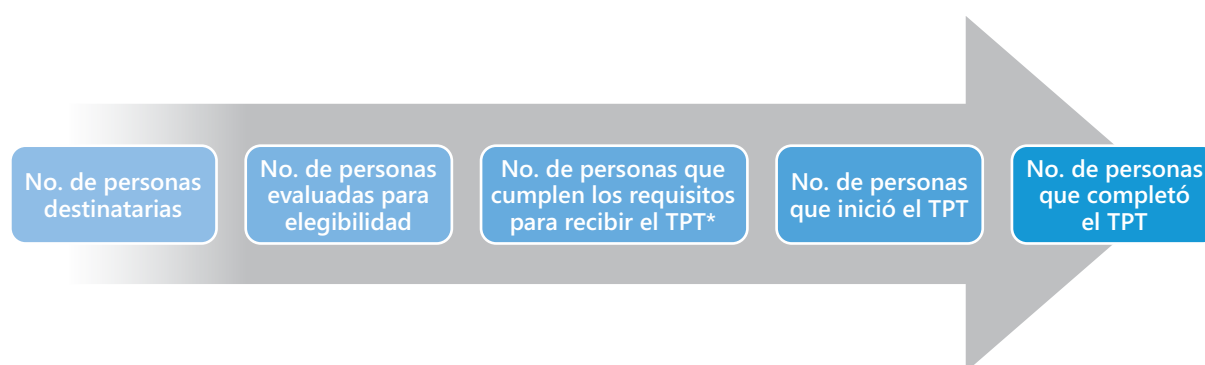
Figura 8.1. Utilización de los datos de salud en los diferentes niveles del sistema de salud



Seguimiento de la ejecución programática del TPT

Dado que varias actividades de la gestión programática del tratamiento preventivo de la TB, como la investigación de contactos y la atención preventiva de la TB en personas con infección por el VIH, se superponen con el tamizaje de la TB activa y abarcan grupos en riesgo similares, se deberían armonizar las actividades de seguimiento y evaluación con el objeto de promover sinergias y limitar la duplicación de esfuerzos. Es importante garantizar la detección sistemática de todas las personas que corren un mayor riesgo de contraer la TB y, una vez que se descarta la TB activa, ofrecerles el TPT tanto para mejorar su salud individual como para disminuir la carga de enfermedad en la comunidad (en el recuadro 8.1 se proponen algunos principios sobre la forma de calcular el número de personas que cumplen los criterios para recibir el TPT). La ejecución programática y la ampliación del TPT exigen el fortalecimiento de cada elemento en la secuencia asistencial que comienza con la definición de la población destinataria hasta la provisión y la continuación del TPT (figura 8.2).

Figura 8.2: Cifras esenciales que deben vigilarse en las diferentes etapas en la vía del



No.: Número total.

* Si no se utilizan la radiografía de tórax, el IGRA o la PT, este sería el # sin evidencia clínica de TB activa; si la radiografía de tórax, el IGRA o la PT están disponibles, este sería el # sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad +/- el número con prueba positiva de infección por TB.

Indicadores del seguimiento de la gestión programática del TPT

La generación de indicadores es un parámetro fundamental en el proceso de registro y notificación. Tradicionalmente se lleva a cabo cada trimestre en los niveles regionales y nacionales, en función del número de personas supervisadas. Los datos de los servicios de TPT se consolidan a intervalos regulares y se notifican a los niveles superiores con el fin de dar seguimiento al progreso. Si se cuenta con un sistema electrónico de datos de los casos con cobertura nacional, la consolidación puede hacerse en los niveles inferiores con la frecuencia necesaria, para documentar el rendimiento del programa.

Recuadro 8.1: ¿Cómo calcular el número de personas que cumplen los requisitos para recibir el TPT?

Esta es una pregunta que se plantea con frecuencia el gerente del programa y es una información estratégica importante que ayuda a asignar los recursos humanos de manera acertada, hacer pedidos suficientes de medicamentos y evaluar otros elementos de la gestión logística.

La mayoría de las personas que cumplen los requisitos para recibir el TPT forma parte de dos grupos, a saber: las personas con infección por el VIH y los contactos de pacientes con TB, y su número se puede calcular como se indica a continuación.

1) En el caso de las personas con infección por el VIH: el número se deriva ya sea de las investigaciones realizadas en el país sobre el número de personas con infección por el VIH que reciben TAR y que reúnen los requisitos para el TPT, o a partir de los datos del programa de los siguientes grupos de la población.

- a. el número total de personas con infección por el VIH en TAR al final del período de notificación;
- b. [menos] el número total de personas con infección por el VIH que reciben actualmente tratamiento contra la TB o en quienes se investiga la TB activa;
- c. [menos, donde sea posible] el número total (o la estimación) de las personas con infección por el VIH que completaron anteriormente el TPT en el plazo previsto por las políticas nacionales (o que reciben el TPT en la actualidad);
- d. [menos, donde sea posible] el número total (o la estimación) de las personas con infección por el VIH que no son aptas para recibir el TPT debido a enfermedades concomitantes o contraindicaciones (como hepatitis activa, alcoholismo crónico, uso de otros medicamentos que pueden ser hepatotóxicos como la nevirapina o la neuropatía) o que deciden rechazar el tratamiento.

Si no se dispone de datos fidedignos sobre b, c o d, se debe intentar hacer una estimación a partir de conversaciones con el personal clínico.

2) En el caso de los contactos de los pacientes con TB: el número se basará en el número estimado de contactos del hogar de los pacientes con TB pulmonar en el país. Además de la cifra más reciente disponible de pacientes con TB pulmonar notificados en el país, se necesitarían los siguientes datos demográficos:

El tamaño promedio del hogar y la proporción de la población en el grupo etario de 0 a 4 años (el Banco Mundial actualiza cada año los indicadores demográficos de los países¹²). Por ejemplo, si el país tuvo 20 000 casos de TB pulmonar en el año anterior, el tamaño promedio del hogar es 5 y 16% de la población del país es menor de 5 años, entonces se prevé que 100 000 contactos estarían expuestos, de los cuales 16 000 tendrían de 0 a 4 años de edad. Puede ser necesario ajustar este total a la baja porque: algunos de los casos de TB pulmonar notificados serían del mismo hogar; algunos de los contactos necesitarían tratamiento contra la TB; algunos de los contactos serían personas con infección por el VIH que acaban de iniciar la atención con ARV y por consiguiente ya están incluidas en la estimación anterior (1); o algunos optarían por no participar o tendrían una contraindicación para el TPT.

[añadir] a la cifra anterior, las personas en otros grupos en riesgo, como grupos en riesgo por razones clínicas y las personas privadas de la libertad, los inmigrantes que necesitarían tratamiento (esta información debe recogerse en los respectivos hospitales, prisiones, centros de pruebas u otras fuentes).

Por último, antes de hacer un pedido de medicamentos, es esencial tener en cuenta lo que es factible. Por ejemplo, si todavía no existe un sistema de investigación de contactos, se necesita una meta realista de la cobertura que pueda lograrse a corto plazo, a medida que se aumente gradualmente la capacidad. Es importante saber qué proporción de las personas con infección por el VIH que reciben ARV se puede alcanzar con los programas nacionales de TB y VIH (sobre todo donde existe un sector privado activo). Si se dispone de más de una opción de esquemas de TPT, el programa tiene que distribuir el número de personas que se asignarían a los diferentes tratamientos.

¹² Datos de libre acceso del Banco Mundial. Banco Mundial [portal web] (<https://data.worldbank.org/>, consultado el 21 de marzo del 2020).

Si bien en el cuadro 8.1 se muestra un conjunto mínimo de indicadores de la gestión programática del TPT, el programa puede decidir dar seguimiento a otras actividades, como la cobertura de las pruebas de la infección por TB (PT o IGRA) en las personas destinatarias de las pruebas, como parte de la investigación de los criterios para recibir la PT.

Punto clave: Los ministerios de salud y los programas nacionales deberían integrar el seguimiento y la evaluación del TPT en el sistema nacional existente de información para la gestión de la salud. No se requiere ni es conveniente establecer un sistema paralelo e independiente de recogida de datos y presentación de informes para la gestión programática del TPT.

Conjunto mínimo de datos individuales para el seguimiento del TPT

Se propone que se reúna un conjunto mínimo de variables a escala individual (basado en los casos) en tres instancias importantes para la gestión programática del TPT:

1. evaluación de contactos de los pacientes con TB,
2. evaluación de las personas con infección por el VIH y otros grupos vulnerables,
3. inicio y finalización del TPT.

1 . Evaluación de los contactos de los pacientes con TB

Identificador del contacto (o nombre)

Identificador del caso inicial con TB (nombre o número de registro de TB)

Información demográfica (edad, sexo)

Resultado del tamizaje de la TB o de la prueba de infección por TB (si se realiza)

Fecha en que se determinó la aptitud para recibir el TPT

Decisión de recetar el TPT ("Sí"; si fuera "No", ¿por qué* [optó por no participar, contraindicación médica]?)

2. Evaluación de las personas con infección por el VIH y otros grupos vulnerables

Identificador de la persona en riesgo (o nombre)

Categoría del grupo en riesgo (VIH, otro)

Información demográfica (edad, sexo)

Resultado de tamizaje de la TB o de la prueba de infección por TB (si se realiza)

Fecha en que se determinó la aptitud para recibir el TPT

Decisión de recetar el TPT (Sí; si es No, ¿por qué* [optó por no participar, contraindicación médica]?)

3. Inicio y finalización del TPT

Identificador de la persona que recibe TPT (enlace al conjunto de datos de contactos [1 arriba] u otros grupos en riesgo [2])

Esquema de TPT recetado (3HP, 3HR, 6H, etc.)

Fecha de inicio del TPT

Fecha de finalización del TPT

** este detalle solo se registraría si se cuenta con una codificación estándar y se utiliza una herramienta electrónica.*

Cuadro 8.1: Descripción de los indicadores de seguimiento de la gestión programática del TPT

Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Comentarios
Cobertura de la investigación de contactos	Número de contactos de los pacientes con TB confirmada bacteriológicamente evaluados por TB e infección por TB entre los que reunían los requisitos, expresado como porcentaje.	Número total de contactos de los pacientes con TB confirmada bacteriológicamente que completaron la investigación de la TB y la infección por TB durante el período de notificación.	Número total de contactos de pacientes con TB confirmada bacteriológicamente durante el período de notificación.	La investigación de contactos detecta a las personas con exposición reciente a la TB que tienen un riesgo alto de contraer la enfermedad. La ejecución de esta actividad es deficiente en muchos países y necesita un mejoramiento urgente con el fin de lograr las metas de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas. Es también uno de los 10 indicadores principales de la Estrategia Fin de la TB de la OMS.
Cobertura del TPT	Número de personas que iniciaron el TPT entre las que reunían los requisitos, expresado como porcentaje.	Número total de personas aptas para recibir el TPT que iniciaron tratamiento durante el período de notificación.	Número total de personas aptas para recibir el TPT durante el período de notificación.	<p>Este indicador (también denominado indicador de iniciación del TPT) debería incluir a todas las personas que se consideren en riesgo y aptas para recibir el TPT. Un análisis de tendencias temporales del numerador aporta información sobre la trayectoria de la ampliación del TPT y ayuda a evaluar los progresos hacia las metas de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas.</p> <p>El desglose por personas con infección por el VIH (recién o actualmente inscritos en TAR), contactos menores de 5 años y de 5 años en adelante permite informar a la OMS para el seguimiento de las metas de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas. El desglose por esquemas de TPT (por ejemplo, 3HP, 3HR, 6H) ayuda a evaluar la aceptación del esquema acordado que contiene rifamicina y documentar las adquisiciones y la gestión de la cadena de abastecimiento.</p>

Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Comentarios
Finalización del TPT	Número de personas que completaron el TPT entre las que iniciaron el tratamiento, expresado como porcentaje.	Número total de personas que completaron un ciclo de TPT* durante el período de notificación.	Número total de personas que iniciaron un ciclo de TPT durante el período de notificación.	<p>Este indicador ayuda a evaluar la calidad de la ejecución de la gestión programática del TPT, dado que la eficacia del TPT depende de su finalización. Cuando se informa junto con los otros dos indicadores anteriores, el período de notificación debe ser anterior (por ejemplo, de 6 meses o 12 meses anteriores) para dar tiempo que se complete el TPT.</p> <p>Desglose por esquemas que duran 6 meses o más y otros que duran menos para tratar la finalización del TPT en "cohortes" dentro de un intervalo temporal práctico.</p>

* Véase el texto y el cuadro 5.3 donde se indican los umbrales por tipo de esquema.

Los programas pueden optar por recoger datos adicionales con el fin de examinar determinados obstáculos programáticos, como la adhesión terapéutica. Si la seguridad de los medicamentos no puede vigilarse de manera satisfactoria con los sistemas de farmacovigilancia habituales, también se pueden incluir los datos sobre las reacciones adversas a los medicamentos (frecuencia, clase de órgano, gravedad o intensidad y respuesta al retiro o la nueva provocación). Se debe tener cuidado de no sobrecargar el sistema de recogida de datos con detalles que no se utilizan sistemáticamente en la atención al paciente y la gestión del programa. Puede existir la tentación de hacerlo cuando están instalados sistemas de electrónicos datos, pero debe evitarse, ya que es un desperdicio de recursos y desmotiva al personal.

En los lugares donde todavía se está creando la capacidad para emprender el seguimiento y la evaluación habitual de los indicadores mínimos, los ministerios de salud y los programas nacionales pueden considerar la realización de un análisis periódico de las historias clínicas con un método sencillo de muestreo. Asimismo, las investigaciones sobre la adhesión terapéutica y la seguridad de los medicamentos pueden hacerse como parte de esta encuesta. En el **recuadro 8.2** se describe un ejemplo de cómo llevar a cabo el examen anual de las historias clínicas de pacientes, que puede realizar rápidamente el personal del programa con un mínimo de recursos económicos y de capacitación, centrándose en los contactos de los hogares. En muchos entornos, los datos de los servicios dirigidos a las personas con infección por el VIH que reciben TAR se captan mediante sistemas electrónicos de datos que permiten análisis variados usando la identificación única del paciente, en diferentes sistemas de datos (como el análisis de cohortes de personas con infección por el VIH recién inscritas en la atención del VIH que se sometieron al tamizaje de la TB, en quienes se evaluaron los criterios de selección para recibir el TPT, que comenzaron el TPT y que lo completaron). La disponibilidad del número de identificación única permite eliminar la duplicación de las entradas y aumenta la fiabilidad de los datos para la gestión del programa.

Seguimiento de la finalización del TPT

Es importante supervisar la finalización del TPT tanto para la atención individual como para la gestión de los programas. La herramienta electrónica de captación de datos debe registrar los detalles de los resultados del tratamiento para cada persona que inicia el TPT. El TPT se puede considerar completo cuando la persona toma 80% o más del número de dosis de tratamiento recetadas, en un 133% de la duración programada del esquema de TPT respectivo y permanece bien o asintomática durante todo el período (véase también el cuadro 5.3 sobre el número mínimo de dosis para determinar la finalización de los diferentes esquemas. En el **capítulo 5** se proponen otros resultados para la adhesión al TPT con el fin de facilitar las decisiones de atención a una persona que recibe TPT).

Herramientas de registro de datos

En los programas nacionales de TB y VIH se utilizan las tarjetas de los pacientes, las historias clínicas, los archivos de los casos o los expedientes médicos electrónicos como fuentes de datos para la información sobre los servicios de TPT. Una de las principales dificultades para la ampliación de los servicios de TPT es la necesidad de captar un conjunto diverso de datos, con frecuencia a partir de registros en papel y la participación de múltiples prestadores de servicios de atención de salud. Los programas que supervisan la gestión programática del TPT suelen captar los datos en instrumentos en papel, como las listas de los contactos investigados en un hogar o columnas adicionales en un registro de ARV para anotar el inicio del TPT en las personas con infección por el VIH. Estas herramientas se examinan periódicamente con el fin de derivar los indicadores y suelen necesitar cálculos manuales. La impresión y la actualización de los registros en papel aumentan la carga laboral de los trabajadores de salud.

Los datos de los programas de TB se registran cada vez más en formato electrónico para las personas con TB que necesitan tratamiento, incluido el TAR. Estas bases de datos se usan para generar indicadores de seguimiento y evaluación y también para dar seguimiento a la respuesta de los

pacientes al tratamiento. Por el contrario, en las actividades de gestión programática del TPT, muchos programas aún no han establecido mecanismos electrónicos de recogida sistemática de datos para generar los indicadores programáticos. La OMS promueve la expansión de los sistemas electrónicos existentes o la instauración de sistemas nuevos con el fin de captar los principales tipos de datos que se necesitan para la atención y el seguimiento de la gestión programática del TPT y generar indicadores de manera automática. Los dispositivos de mano como los teléfonos inteligentes son especialmente adecuados, porque pueden captar los datos de diferentes centros que son esenciales en las actividades de gestión programática del TPT, ya sea en hogar del caso inicial, un consultorio de TAR, un hospital o un centro de salud ocupacional o de inmigración (véase el recuadro 8.3).

Recuadro 8.2: Ejemplo de un examen de historias clínicas para evaluar la cobertura y la finalización del TPT en los contactos del hogar de pacientes con TB

Si la capacidad de emprender el seguimiento programático habitual del TPT aún está en curso de creación, se puede llevar a cabo un examen de las historias clínicas cada año y evaluar los siguientes indicadores clave:

- La proporción de contactos del hogar de los pacientes con TB bacteriológicamente confirmada en quienes se investigó la TB.
- La proporción de contactos del hogar aptos para recibir el TPT, a quienes se recetó el tratamiento.
- La proporción de contactos del hogar aptos para recibir el TPT que lo iniciaron.
- La proporción de contactos del hogar que iniciaron el TPT y lo completaron (véase en el texto la definición de completación).

El número de contactos del hogar investigados (todo contacto que se presentó a un centro de salud designado o en un hogar visitado), el número que comenzó el TPT y el número que lo completó deben anotarse en la tarjeta del caso inicial respectivo (paciente con TB confirmada bacteriológicamente), escribiendo los nombres de los contactos que se presentaron al establecimiento de salud para investigación y marcando de las casillas pertinentes junto al nombre. Solo deben registrarse los contactos del hogar que viven en el mismo apartamento o la misma casa del caso inicial. El examen de las historias clínicas requiere los siguientes pasos:

1. Muestreo aleatorio de al menos 12 establecimientos de salud que tratan a los pacientes con TB. Si se dispone de un listado nacional de los establecimientos de salud, numérelos consecutivamente y escoja los establecimientos usando un generador de números aleatorios (como en Excel) hasta que se hayan seleccionado 12 establecimientos diferentes.
2. El personal de un establecimiento de salud elegido debe recuperar las tarjetas o historias clínicas (con TB confirmada bacteriológicamente) de todos los pacientes iniciales que corresponden al mismo trimestre del año anterior.
3. Luego, el personal debe contar el número de contactos, el número investigado por TB, el número que reunió los criterios para recibir el TPT, el número que inició el TPT y el número que lo completó, a partir de las tarjetas de cada paciente, calcular los totales de cada una de estas categorías y comunicarlos al equipo nacional.
4. El equipo nacional reúne luego los totales de cada uno de los establecimientos de salud escogidos y calcula las proporciones descritas al comienzo del recuadro.

Este tipo de muestra sería autoponderada (igual probabilidad de muestreo en la primera etapa de selección de los establecimientos, número variable de registros en la segunda etapa [selección de registros] proporcional al número de registros en un año), representativa a escala nacional (como lo garantiza el proceso aleatorio de selección de los establecimientos de salud del listado) y no requeriría ningún análisis estadístico complejo. Los valores de los indicadores

medidos se pueden extrapolar al nivel nacional para el año. Una muestra de cerca de 100 tarjetas de pacientes iniciales debería bastar para fines de seguimiento y evaluación del programa, a menos que se requiera una gran precisión de las estimaciones nacionales. Los datos faltantes deben registrarse y notificarse como tales. Si la proporción de datos faltantes es alta (más del 30%), deben iniciarse medidas correctivas que garanticen una proporción menor de datos faltantes en los futuros exámenes de historia clínicas.

Recuadro 8.3: *Prevent TB*: un prototipo de aplicación móvil de apoyo a la gestión programática del TPT y el tamizaje

El Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis ha desarrollado una aplicación móvil con el fin de facilitar el seguimiento y la evaluación de la gestión programática del TPT (39). Esta aplicación se incorporó a los programas informáticos distritales de información de salud 2 (DHIS2; <https://www.dhis2.org/>) y es compatible con varios sistemas de datos electrónicos en uso. La aplicación está diseñada para ayudar a los trabajadores de salud a recoger los datos específicos de las personas y visualizarlos en un tablero en línea para su supervisión en tiempo real. La aplicación puede adaptarse para satisfacer las necesidades de los programas en los países. La OMS realizó ensayos de esta aplicación sobre el terreno en dos países con carga alta y ahora ha desarrollado una segunda generación de la herramienta original que puso a disposición en el 2017, con más funcionalidades y utilidades fáciles de usar, para lograr sin dificultad un vínculo con otros sistemas de información que estén al alcance de los programas. Con el fin de poner en marcha plenamente esta plataforma, será necesario desarrollar programas informáticos en el país para la adaptación local, incluyendo la decisión sobre el sitio de alojamiento de los datos y apoyar el fortalecimiento de la capacidad del personal.

Con un número cada vez mayor de personas que se evalúan para recibir el TPT, opciones más diversas de esquemas de TPT (de composiciones y duraciones diferentes) y la intención de desglosar por diferentes grupos poblacionales en riesgo, es más importante invertir en sistemas de registro electrónico que faciliten la exactitud en la cuantificación, las adquisiciones y los abastecimientos de bienes fungibles. Esta información también es útil en la planificación de los recursos humanos y económicos. A medida que aumenta el acceso mundial a equipos, programas informáticos y sistemas de conectividad asequibles, se hace más factible el seguimiento del desempeño de los componentes de la gestión programática del TPT en tiempo real. Es importante asignar personal dedicado al seguimiento y la evaluación y capacitarlo para coordinar y fortalecer la capacidad en los niveles nacional y subnacional en materia de utilización de los datos para la toma de decisiones. Los países deben asignar un presupuesto específico a la digitalización de la captación y la notificación de datos y solicitar financiamiento adicional a los donantes si se presenta una escasez de fondos.

Confidencialidad de los datos

La provisión de TPT y atención óptimas incluye la divulgación de información personal al sistema de salud. Esta información sensible se debe tratar con la máxima confidencialidad, en conformidad con el código de conducta profesional. La información debe compartirse solo con las personas que necesiten conocerla, en general quienes prestan la atención directa. Todos los documentos que contienen información confidencial deben almacenarse en forma segura. Se debe desalentar el trabajo en papel en duplicado e innecesario y destruirlo cuando ya no sea necesario. Las bases de datos informatizadas que contienen información sensible se deben proteger mediante contraseñas codificadas y cifrado y otorgar derechos de acceso a los usuarios según su función. Es conveniente asignar un número

de identificación única a las personas que se evalúan para recibir el TPT o quienes lo reciben. El número de identificación única puede ayudar a cotejar las entradas individuales o a eliminar los duplicados. Las entradas se pueden desidentificar de inmediato después de agregar los datos. Los datos personales deben eliminarse cuanto antes en la recogida o la notificación de datos, cuando ya no son necesarios con fines de notificación. Se debe tener cuidado al efectuar las derivaciones a otros servicios y cuando la información sobre una persona se transfiere de un establecimiento de atención a otro (ya sea de forma manual o electrónica). Cada programa debe elaborar una política que garantice la confidencialidad de los datos personales y cuando existe una política nacional, esta debe aplicarse en todos los ámbitos del sector de la salud. La información sobre la forma como se procesan estos datos debe formar parte del asesoramiento que se presta a las personas a quienes se ofrece el TPT. De la misma manera que se les faculta para que puedan optar por no aceptar el TPT, también debería respetarse su decisión sobre la utilización de su información personal.

Supervisión de apoyo

Una supervisión de apoyo adecuada es un elemento esencial del seguimiento y la evaluación habituales de los establecimientos de salud de nivel central o distrital. Esta supervisión comporta controles de calidad del registro y la notificación de datos, que incluyen la inspección y la validación de los archivos del caso de una persona y las herramientas de recogida de datos para que el registro sea válido y completo. Los programas nacionales pueden proporcionar una lista de verificación estandarizada para evaluar la calidad de los datos y la ejecución a lo largo de la secuencia asistencial que comienza con la detección de la población destinataria para iniciar el TPT y su finalización. La frecuencia de supervisión de apoyo depende de los recursos y las necesidades, pero puede necesitarse un seguimiento más estrecho para la garantía de la calidad de los datos, dado que la gestión programática del TPT es una novedad relativa en muchos países. En las visitas de supervisión también se pueden recoger los datos para la presentación de informes al sistema nacional de información para la gestión de la salud. Por lo menos una vez al año, el equipo de supervisión puede llevar a cabo una auditoría de la calidad de los datos de los sistemas habituales de seguimiento. En ella deberían participar miembros de ambos programas, de TB y VIH, y posiblemente otros (como los servicios de salud de las prisiones y la salud ocupacional).

Los programas nacionales tienen el deber de prestar atención a las personas en riesgo de contraer la TB, asesorándolas para que adopten una decisión fundamentada sobre el TPT, defendiendo sus derechos y esforzándose por protegerlas de la estigmatización.

Es hora de luchar contra la estigmatización y la discriminación



Capítulo 9. Ética y tratamiento preventivo de la TB

Decisión sobre los aspectos éticos en la ejecución del TPT

¿Cuáles son las consideraciones éticas y las medidas conexas en la gestión programática del TPT?

Consideraciones relativas a la ejecución

En general, solo de 5% a 10% de las personas con la infección por *M. tuberculosis* presentará TB activa en algún momento de su vida. El riesgo de progresión de la infección hacia la enfermedad es mucho mayor en algunos grupos, como las personas con infección por el VIH, los niños muy pequeños y las personas que acaban de contraer la infección. El tratamiento siempre conlleva algún riesgo de reacciones adversas a los medicamentos y, por esta razón, el hecho de comprender el riesgo individual frente a los beneficios de tomar el TPT ayuda a adoptar una decisión fundamentada. El TPT debería administrarse después de haber evaluado los beneficios frente a los posibles daños para la persona. Las pruebas y el tratamiento sistemáticos se deben limitar a los grupos con un riesgo demostrado de progresión de la infección por TB hacia la enfermedad. No se recomienda el TPT a toda la población de manera indiscriminada.

El TPT se administra a personas que no están enfermas y no son contagiosas. Esta diferencia básica con el tratamiento de la TB modifica las obligaciones éticas que se imponen cuando una afección pone en peligro la salud de la persona afectada y la comunidad (135). Por lo tanto, tomar o no el TPT siempre debe ser una elección individual, hecha con información completa y sin coerción. Las personas a quienes se ofrece el TPT deben sentirse facultadas para rechazar el tratamiento o interrumpirlo después de haberlo comenzado. La provisión del TPT siempre tiene que fundamentarse en los derechos humanos y el respeto a las personas (95). La ausencia de un riesgo inmediato de transmisión hace que no sea ético restringir el movimiento de alguien con infección por TB que rechaza el tratamiento.

La orientación de la OMS sobre ética de la TB establece con claridad que la toma del TPT nunca debe ser obligatoria. Los programas nacionales deben fortalecer los servicios que asesoran a las personas que reúnen las condiciones para recibir el TPT, de manera que garanticen una comunicación eficaz y adecuada sobre los beneficios de protección, las incertidumbres y los eventos adversos probables. Los riesgos y las incertidumbres se deben comunicar mediante mensajes que sean apropiados desde una perspectiva cultural. Se debe invitar regularmente a las personas a que aporten comentarios con el objeto de ajustar la ejecución del programa. Es conveniente documentar y supervisar de manera sistemática las iniciativas de asesoramiento y el consentimiento informado de los receptores del TPT para garantizar una ejecución eficaz. Las medidas proactivas como la supervisión habitual, clínica y de laboratorio (cuando esté indicada), deben formar parte integrante de la gestión programática del TPT para lograr que las personas tratadas permanezcan seguras durante todo el TPT.

Consentimiento informado

Por lo general se requiere el consentimiento explícito para el TPT, dado que la persona no representa un riesgo inmediato para los demás y los beneficios posibles son muy específicos del contexto y en algunas personas pueden estar superados por el riesgo de daño. En general, el prestador de atención tiene la obligación profesional de obtenerlo. El hecho de que el consentimiento se documente o no por escrito depende de las prácticas locales. El consentimiento informado exige la comunicación eficaz y adecuada tanto de las incertidumbres, como de las perspectivas de reducción de riesgos (a menudo incierta debido al riesgo de reinfección). Se puede capacitar al personal de enfermería y otros trabajadores de salud de primera línea para que asesoren a las personas sobre el TPT, las opciones de tratamiento y la interpretación de los resultados de las pruebas de la infección por TB o de la TB activa. Además de los beneficios y los riesgos para las personas, también se debe brindar información sobre las implicaciones del TPT para la familia de la persona y la comunidad. Los programas nacionales deberían considerar la posibilidad de formular estrategias de comunicación apropiadas sobre el TPT, con una atención especial en la comunicación de los beneficios, los riesgos y las incertidumbres de una manera que sea apropiada desde el punto de vista cultural y lingüístico, haciendo participar a la comunidad, las personas que reciben el TPT y antiguos pacientes con TB.

Punto clave: El asesoramiento previo al TPT es de suma importancia para salvaguardar los derechos humanos. Los programas nacionales deberían tomar en gran consideración los recursos destinados a fortalecer el componente de asesoramiento tanto en la planificación como en la asignación de fondos, para lograr que todas las personas que se determina que cumplen los requisitos para recibir el TPT puedan decidir, con conocimiento de causa, ya sea que acepten o rechacen el TPT, con base en una comprensión clara de las ventajas y los inconvenientes posibles de tomar el tratamiento.

Aspectos éticos en torno a los servicios de TPT

- En ausencia de factores de riesgo específicos, en la mayoría de las personas la infección por TB NO progresará hacia la TB activa.
- El escaso valor pronóstico de las pruebas actuales para determinar en quién progresará la infección hacia la enfermedad aminora la certeza de la eficacia del TPT a escala individual.
- En la actualidad no existe una prueba que permita establecer el éxito del TPT en una persona.
- Existe un riesgo, aunque muy bajo, de aparición de farmacorresistencia si se administra el TPT en presencia de TB activa.
- El TPT conlleva un riesgo de eventos adversos, algunos de los cuales son graves (como la hepatotoxicidad). El hecho de que estas reacciones sean provocadas por un tratamiento administrado a una persona que suele estar sana hace que su aparición sea más desafortunada.
- Aparte de la toxicidad, el TPT presenta el inconveniente de la carga psicológica y los costos de la ansiedad.
- El TPT conlleva el riesgo de estigmatización y discriminación atribuidas a la TB.
- El TPT tiene una repercusión económica en el hogar, debido a las pruebas, la adhesión al tratamiento y la atención.
- Si bien el TPT protege de la enfermedad, siempre existe el riesgo de reinfección. El riesgo de TB activa es más alto en los grupos que ya están marginados y además tienen mayor probabilidad de habitar en lugares hacinados con un control de infecciones deficiente. Debe darse prioridad al acceso al tamizaje de la TB y el TPT de estos grupos con el fin de reforzar la equidad, los derechos humanos y la solidaridad. Se debe procurar abordar las desigualdades existentes en el acceso a los servicios y defender los derechos humanos, de modo que la vulnerabilidad de los grupos destinatarios no impida su acceso al tamizaje y el tratamiento ni se violen sus derechos. Toda

intervención dirigida a los grupos vulnerables, incluidos los que se tipifican como delincuentes, los que están en prisión y los niños, debe comportar medidas que reduzcan al mínimo el riesgo de estigmatización, como son la protección de la confidencialidad de los datos personales y el consentimiento informado. Estas medidas pueden necesitar ayuda para cubrir los costos sociales y económicos asociados con el tamizaje y el tratamiento e intervenciones que disminuyan al mínimo la carga que pesa sobre una persona que recibe TPT (como exigir solo una visita y acceso a esquemas de TPT acortados y más seguros).

Tamizaje obligatorio de la TB en las fronteras y los grupos vulnerables:

- **Los migrantes** en quienes se realiza el tamizaje de la TB activa también pueden someterse de manera automática a la detección de la infección por TB. El tamizaje para cualquiera de estas afecciones siempre debe hacerse con la intención proporcionar una atención médica apropiada y nunca con fines de deportar o negar la entrada al país. Dado que la infección por TB indica un posible riesgo futuro a una pequeña minoría de personas, excluir o aplazar la inmigración tan solo por la infección es injustificado y contrario a la ética. La situación de la persona, que resulta positiva para la infección o que recibe el TPT, no debería afectar el proceso de inmigración. Las legislaciones u otras reglamentaciones políticas existentes deben dar cuenta de esta obligación. El examen de la infección por TB y la provisión de TPT deben respetar rigurosamente los derechos humanos y las consideraciones éticas.
- **Los trabajadores de salud** corren un riesgo mayor de contraer la infección por TB o la TB cuando las medidas de control de infecciones son ineficaces. El personal de salud tiene el derecho a trabajar en un entorno laboral seguro pero con la obligación profesional de actuar de una manera que se reduzca al mínimo el riesgo de daños a las personas a su cargo. Toda consideración de tamizajes obligatorios debe tener en cuenta tanto la carga impuesta a los trabajadores de salud como los posibles riesgos para los demás. Las políticas deberían evaluar la probabilidad de transmisión (es decir, si los trabajadores de salud se encuentran en un entorno clínico o ambulatorio con una exposición aumentada para ellos o sus pacientes) y qué tan probable es que los pacientes sufran daños por contraer la TB (como los pacientes con inmunodepresión). Si los trabajadores de salud están expuestos por su ocupación a la TB o incluso se someten al tamizaje y el tratamiento, existe entonces una obligación recíproca del sistema de salud de aliviar, tanto como sea posible, las cargas que les impone la infección, con un tamizaje y un TPT sin costo e invirtiendo de manera considerable para mejorar las medidas de control de infecciones que reduzcan el riesgo de los trabajadores de salud, los pacientes y la comunidad en general. Toda decisión de ejecutar el tamizaje periódico de la infección por TB o la TB activa en los trabajadores de salud siempre debería basarse en una evidencia de gran calidad del riesgo de transmisión y del beneficio tanto para los trabajadores de salud como para otras personas que pueden verse afectadas.

Participación de la comunidad: Las comunidades afectadas a menudo no aprecian el valor de las medidas preventivas, la necesidad de proteger de la TB a los miembros de la comunidad y la diferencia entre la infección por TB y la TB activa. La participación de la comunidad y la educación en materia de salud desempeñan un papel importante para cerciorarse de que las personas y las comunidades toman decisiones informadas con respecto al TPT.

En conclusión, los usuarios finales deberían evaluar las políticas desde una perspectiva ética y se deberían reunir las opiniones y las experiencias de los grupos afectados después de la ejecución, con el fin de analizar los posibles efectos inesperados y también para garantizar que la evidencia en la cual se fundamentan sigue siendo actual y pertinente. La prestación del TPT centrada en la persona implica, entre otras cosas, que se preste de manera equitativa, sin que ello suponga colocar a los grupos marginados y vulnerables en una situación de mayor desventaja. La atención se centra en los aspectos de derechos humanos de las intervenciones del TPT, de modo que existan garantías apropiadas en la legislación, las políticas y la práctica para reducir al mínimo la aparición de nuevas estigmatizaciones, discriminaciones, violaciones de la integridad física o restricciones a la libertad de movimiento. Las personas a quienes se ofrecen las pruebas y el tratamiento deben comprender

suficientemente bien las incertidumbres conexas, para poder participar en las decisiones sobre las opciones de atención. Estos principios rectores se fundamentarían mejor en un conjunto de principios de derechos humanos establecidos como el consentimiento, la no coacción y la confidencialidad.

Punto clave: Los ministerios de salud deben considerar la posibilidad de formular estrategias de comunicación apropiadas sobre el TPT, buscando la participación de personas que hayan recibido el tratamiento y provengan de diferentes grupos de la población. Un examen de la adecuación de los recursos de comunicación de que disponen y su difusión facultaría a las personas y las comunidades a ser más autónomas en el momento de tomar decisiones informadas con respecto al TPT.

Anexo 1. Lista de mensajes clave

Mensajes dirigidos al ministerio de salud

- En la primera Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la TB, celebrada el 26 de septiembre del 2018, los gobiernos nacionales se comprometieron a *“prevenir la tuberculosis para las personas que corren un mayor riesgo de contraer la enfermedad mediante la rápida ampliación del acceso a pruebas para detectar la infección de tuberculosis, de conformidad con la situación interna en cada caso, y el suministro de tratamiento preventivo, prestando una atención especial a los países que soportan una carga mayor, de modo que al menos 30 millones de personas, incluidos 4 millones de niños menores de 5 años, 20 millones de miembros de hogares que están en contacto con personas afectadas por la tuberculosis y 6 millones de personas que tienen la infección por el VIH, reciban tratamiento preventivo para 2022, y con la previsión de llegar a varios millones más, y nos comprometemos también a desarrollar nuevas vacunas y aplicar otras estrategias de prevención de la tuberculosis, incluidos enfoques adaptados para la prevención y el control de la infección, y a adoptar medidas para prevenir la transmisión de la tuberculosis en los lugares de trabajo, las escuelas, los medios de transporte, los centros penitenciarios y otros entornos en que se congreguen las personas”*. (11)
- En mayo del 2014, los gobiernos nacionales respaldaron una resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en favor de la Estrategia Fin de la TB y sus metas con el objeto de poner fin a la epidemia mundial de TB, con las metas de reducir de 95% las defunciones por TB y disminuir los casos nuevos un 90% entre el 2015 y el 2035. La estrategia también se fija el objetivo de proporcionar el TPT a 90% de las personas que reúnen las condiciones para recibirlo, antes del 2025 (8).
- El TPT es una intervención comprobada y eficaz encaminada a evitar la aparición de TB activa, reduciendo un 60% a 90% este riesgo, con respecto a las personas que no reciben TPT (136).
- El TPT, administrado a las personas con mayor riesgo de progresión de la infección por TB hacia la TB activa, sigue siendo una intervención mundial primordial para poner fin a la TB. El TPT forma parte de un conjunto más amplio de medidas, que van desde la detección de la TB activa, el control de la infección por TB, la prevención y la atención de la infección por el VIH, el manejo de otras enfermedades concomitantes y riesgos para la salud, un mejor acceso a la atención sanitaria y la protección social para todos con miras a erradicar la pobreza.
- Un gran número de muertes por TB podrían haberse evitado si el TPT se hubiese desplegado en todo el mundo para su uso programático en el 2008 según las recomendaciones de la OMS (137). Por consiguiente, es necesario adoptar medidas urgentes para su ejecución a escala nacional, con el fin de evitar sufrimientos extensos, costos catastróficos y defunciones. Si los programas comienzan ahora, los países pueden acelerar el cumplimiento de las metas de la Estrategia Fin de la TB.
- La gestión programática del TPT es un elemento clave del marco para la eliminación de la TB en todos los entornos y debe proseguirse con determinación, sobre todo en los ámbitos de incidencia baja de TB.
- El TPT acortado a base de rifamicina (4R, 3HP, 1HP y 3HR) ofrece opciones al TPI, que ha sido históricamente el principal enfoque, hasta hace poco. Es más probable que se complete un esquema acortado de TPT, dada su mejor tolerabilidad y gestión más sencilla en el marco programático y por lo tanto, puede tener un mayor potencial para salvar vidas. Se debe incrementar la demanda del acceso al TPT mediante la concientización de las personas en riesgo de contraer la TB y las comunidades afectadas por esta enfermedad. Los programas nacionales de salud deberían tener presente que son responsables de dispensar el TPT.
- Se debe reforzar el acceso a las pruebas y las investigaciones rápidas para diagnosticar la TB y la infección por TB (como la prueba Xpert® MTB/RIF, la radiografía de tórax, la determinación de LAM en orina, la PT o los IGRA) con inversiones en la infraestructura, los recursos humanos y la logística que respalden la ampliación del TPT a escala nacional.

- Es necesario establecer mecanismos e invertir en el fortalecimiento de la capacidad del personal de enfermería y los trabajadores de salud para asesorar a las personas con infección por el VIH y los pacientes con TB, así como a sus familiares y contactos, educarlos en materia de TPT, iniciar el TPT, dar seguimiento al tratamiento, reconocer y manejar los eventos adversos y también los signos de toxicidad posible y decidir cuándo es necesario suspender el TPT.
- La inversión en el fortalecimiento de los sistemas de registro y notificación sistemáticos usando herramientas digitales en la gestión programática del TPT facilitarían la supervisión de los progresos en la gestión de los programas y la asignación de recursos.
- Los grupos prioritarios para recibir el TPT son los contactos del hogar y los contactos estrechos de los pacientes con TB, las personas con infección por el VIH, con otras deficiencias inmunitarias o afecciones clínicas predisponentes (como la silicosis, la diálisis, el trasplante de órganos o de sangre). Los programas nacionales pueden considerar la posibilidad de integrar el TPT en un componente de búsqueda activa de casos de TB de su programa dirigido los grupos vulnerables de la población.

Mensajes dirigidos a los trabajadores de salud

- El TPT salva vidas, interrumpe la transmisión de la infección, previene la enfermedad y evita el sufrimiento debido a la TB. Algunas de las pruebas más sólidas vienen del ensayo TEMPRANO, que estudió el TPI en personas con infección por el VIH en Côte d'Ivoire. Los participantes que recibían TPI tuvieron una reducción de 37% de la mortalidad, con independencia de que también recibieran TAR, y los que recibían tanto el TPI como el TAR tuvieron una protección mayor contra la enfermedad grave y la muerte (17).
- Los esquemas de TPT recomendados en la actualidad ofrecen una protección duradera después de un ciclo de TPT en las personas con infección por el VIH, los contactos seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo. Se ha demostrado que la protección oscila entre 6 y 19 años con el TPI.
- Existen diversos esquemas de TPT, algunos de ellos combinan dos fármacos contra la TB, la isoniacida y la rifapentina o la rifampicina y duran solo de 3 a 4 meses. La evidencia indica que son tan eficaces como los tratamientos más antiguos para prevenir la progresión hacia la TB activa y también más fáciles de completar. Aunque pueden ser más costosos a corto plazo, proporcionarían una protección más costo-efectiva, dado que más personas completan su tratamiento según lo prescrito. Las personas que reciben esquemas más cortos tienen muchas más probabilidades (hasta tres veces) de completar su ciclo de TPT que las personas que siguen esquemas más prolongados, lo que da lugar a mejores resultados y más vidas salvadas.
- Antes de iniciar el TPT, es primordial ofrecer asesoramiento a las personas en riesgo y sus familias para facultarlos a tomar una decisión fundamentada cuando aceptan el TPT, favorecer la adhesión del calendario del TPT y fomentar la notificación inmediata de los eventos adversos. Es fundamental educar a las personas que reciben el TPT acerca de los signos y los síntomas de los eventos adversos graves como la hepatitis inducida por medicamentos.
- Puede ser difícil y lento explicar a una persona que un ciclo de tratamiento médico con una duración de algunas semanas a varios meses es necesario, incluso sino está enferma. Es también importante apoyar y garantizar la adhesión para completar el ciclo completo de TPT.
- Hasta la fecha, no existe evidencia clara en favor de un aumento de la farmacoresistencia de la TB debida a la gestión programática del TPT. Sin embargo, se debe hacer todo lo posible para descartar la TB mediante los procedimientos recomendados. Si el tamizaje es negativo, la probabilidad de que surja la TB activa es mínima. Privar a las personas del TPT es una oportunidad desaprovechada de protegerlas a ellas y sus comunidades de enfermedades y muertes que pueden evitarse y en consecuencia podría considerarse contrario a la ética.
- Es necesario abordar la preocupación de causar perjuicios a personas por lo demás sanas. Sin embargo, una proporción muy pequeña de personas que reciben TPT presentan eventos adversos y la mayoría de los eventos adversos son autolimitantes y reversibles. Los esquemas acortados a base de rifamicina tienen un mejor perfil de seguridad. El hecho de contar con opciones para diferentes grupos de la población puede ayudar a disminuir al mínimo el riesgo.

- Todas las personas a quienes se receta el TPT, deberían recibir información clara sobre el calendario del tratamiento, los eventos adversos posibles (“efectos secundarios”) y los signos de alerta de salud que deben vigilar, para contactar con su prestador de atención o suspender el TPT.
- El registro y la notificación sistemáticos son importantes tanto para documentar la atención individual como para supervisar los indicadores de desempeño del programa.
- Con una capacitación apropiada en materia de conocimientos y aptitudes, el personal de enfermería y otros trabajadores de salud de primera línea en la periferia pueden realizar la mayoría de las tareas clínicas que exige la gestión programática del TPT. Esto incluye las decisiones sobre las pruebas de detección de la infección por TB y la TB activa, la interpretación de los resultados, los criterios de aptitud para recibir el TPT, el inicio del TPT y el seguimiento de su adhesión, las decisiones acerca de suspender o cambiar el TPT (por ejemplo, en el caso de eventos adversos) o reanudarlo (por ejemplo, después de una interrupción por la persona tratada). En la mayoría de los casos no hay necesidad de buscar opinión médica o de un especialista al tomar estas decisiones; sin embargo, deberían adoptarse medidas que permitan obtener este apoyo en caso de que sea necesario.

Mensajes dirigidos a las personas con infección por el VIH y las personas a quien se ofrece el TPT

- Usted (o sus familiares) NO tiene la enfermedad por TB. Usted (o sus familiares) puede tener una infección que podría convertirse en TB activa. La TB es una enfermedad grave que podría poner en peligro su vida y propagarse a sus familiares, vecinos o colegas.
- Su doctor o prestador de atención de salud determinó que usted se beneficiaría con el TPT (para usted o sus familiares), aunque usted (o sus familiares) esté sano el día de hoy. El TPT puede disminuir de un 60% a un 90% su riesgo de contraer la TB activa. En la mayoría de las personas el TPT no causará ningún malestar ni eventos adversos (“efectos secundarios”). Sin embargo, si aparecen eventos adversos, su cuidador le hará un seguimiento periódico y le prestará la atención necesaria para superarlos. Su prestador de atención sanitaria le informará acerca de los eventos adversos comunes del TPT que se le ofrece. Aun así, usted es libre de aceptar el TPT o de optar por no recibirlo o interrumpirlo después de haberlo comenzado.
- La protección que ofrece el TPT es óptima solo cuando se completa el ciclo de TPT, tal como se ha recetado. Si usted decide tomar el TPT, por favor recuerde tomarlo según se lo indique su prestador de atención de salud.
- Si usted (o sus familiares) nota la aparición de algún evento adverso, consulte con su trabajador de salud lo más pronto posible. Si observa señales de alerta (como signos de ictericia, o sea un tinte amarillo de la piel y el blanco de los ojos) interrumpa el TPT y busque atención y apoyo en un establecimiento de salud.
- Si usted (o sus familiares) recibe un TPT a base de rifamicina y desea evitar el embarazo, es importante señalar que la rifapentina (y otras rifamicinas) disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales (138). Usted (o sus familiares) debe considerar la posibilidad de usar un anticonceptivo diferente o un método anticonceptivo de barrera mientras está tomando un TPT a base de rifapentina o rifampicina.
- Padres o tutores legales: dar el TPT a sus hijos los protegerá de contraer la TB que puede ser difícil de diagnosticar y podría tener efectos negativos que duran mucho tiempo. En la actualidad se cuenta con medicamentos adaptados a los niños que se disuelven en agua, tienen un sabor agradable y facilitan que su hijo tome el tratamiento con regularidad.

Mensajes dirigidos a la comunidad

- La TB es una enfermedad contagiosa que se transmite por el aire cuando una persona con TB contagiosa tose. Tener TB se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables incluso cuando se trata. Aunque las personas con TB completan con éxito el tratamiento, en algunas persisten daños considerables en el pulmón u otros órganos, que pueden alterar seriamente la calidad de vida.

- Sin embargo, la TB se puede prevenir y es mucho mejor prevenir que curar. Existen varias opciones para prevenir la TB y reducir la carga de la enfermedad en la comunidad. Estos medios incluyen la detección temprana y el tratamiento de las personas con TB, la vacunación contra la TB a los lactantes y la administración del TPT a las personas que se encuentran bien, pero estuvieron expuestas a la TB o corren un riesgo mayor de contraer la enfermedad.
- En un esfuerzo por reducir el número de personas que contraen la TB cada año, los países se comprometieron a administrar el TPT a las personas que han estado expuestas o que ya tienen la infección por TB en su organismo, incluso si la infección aún no ha progresado hacia la TB activa, como las personas con infección por el VIH o los hijos y familiares de pacientes con TB. La administración del tratamiento a estas personas prevendrá en ellos la TB y tendrá como resultado una comunidad más sana.
- La infección por TB es extremadamente común. Las personas en la comunidad que requieren TPT no están enfermas, no tosen y no presentan ningún riesgo de transmitir la TB a nadie más. El TPT se receta para minimizar el riesgo futuro de que una persona tenga TB activa. El tratamiento también protege la comunidad porque la TB es una enfermedad contagiosa.
- Los fármacos usados en el TPT son en general muy seguros. Ahora se cuenta con esquemas acortados de TPT que combinan dos fármacos contra la TB, es decir la isoniacida con la rifapentina o la rifampicina. La evidencia indica que estos son tratamientos eficaces para prevenir la progresión hacia la enfermedad por TB. Estos esquemas de TPT tienen menos efectos secundarios y son más fáciles de tomar para las personas. Sin embargo, puede ser difícil que las personas con infección por TB, que no tienen síntomas, comprendan la necesidad de tomar un medicamento para tratar la infección.
- A diferencia del tratamiento de la TB activa que dura 6 meses o más, existen ahora esquemas acortados de TPT que pueden completarse en 4 a 12 semanas. Todo TPT debe completarse como se ha prescrito para que sea eficaz.
- Puede ser un reto para una persona completar el ciclo completo del TPT. Hay formas de apoyar a las personas que reciben el TPT para que lo completen, en colaboración con los agentes comunitarios de salud, las comunidades afectadas, los sobrevivientes de la TB, las organizaciones de la sociedad civil y las organizaciones no gubernamentales.
- Al mantener a los adultos libres de TB, se evitará que los niños estén expuestos a la TB y tendrán vidas más sanas mientras crecen. Al mismo tiempo, el hecho de mantener a las personas con infección por el VIH exentas de TB disminuye su sufrimiento y les ayuda a llevar vidas más sanas y más largas sin TB.
- Aunque las personas con infección por el VIH respondan bien al TAR, aun así pueden contraer la TB. La infección por TB puede pasar desapercibida en ellos durante mucho tiempo, hasta que sea demasiado tarde. Tomar el TPT asegurará que las personas con infección por el VIH estarán protegidas de la TB. No tomar el TPT es una oportunidad desaprovechada de prevenir una enfermedad innecesaria e incluso la muerte.
- La mayoría de los niños que contraen la infección por TB han contraído la infección a causa de un adulto, ya sea uno de los padres u otra persona en el hogar. Los niños también corren un riesgo mayor de tener TB activa en los años siguientes y se beneficiarían con el TPT. Es importante que cuando se detecta la TB en un miembro de la familia, se examine a los familiares, incluidos los niños y se les aliente a que tomen el TPT.
- Es necesario crear demanda mediante el intercambio de información con las comunidades para acceder al TPT y promover el TPT en las personas que necesitan protegerse de la infección y la enfermedad por TB.
- La comunidad de personas con infección por el VIH, las personas afectadas por la TB, los sobrevivientes de la TB, las organizaciones de la sociedad civil que trabajan con los niños y las organizaciones de la sociedad civil y las ONG que trabajan en el campo de la TB se encuentran en una posición privilegiada para preconizar decididamente el TPT. Tienen una función importante en el tamizaje por síntomas de los contactos del hogar y la comunidad, la motivación de las personas y su derivación para acceder al TPT, el cabildeo y la promoción de la causa frente a los ministerios de salud locales y nacionales, la asignación de recursos y el aumento de la demanda de acceso al TPT en sus países y localidades.

¿Cómo protegernos de la TB?

Acerca del tratamiento preventivo de la TB



La tuberculosis (TB) es una de las principales causas infecciosas de muerte en todo el mundo. Se debe a las bacterias de la TB que pasan al aire cuando una persona que tiene la enfermedad habla, tose o estornuda.

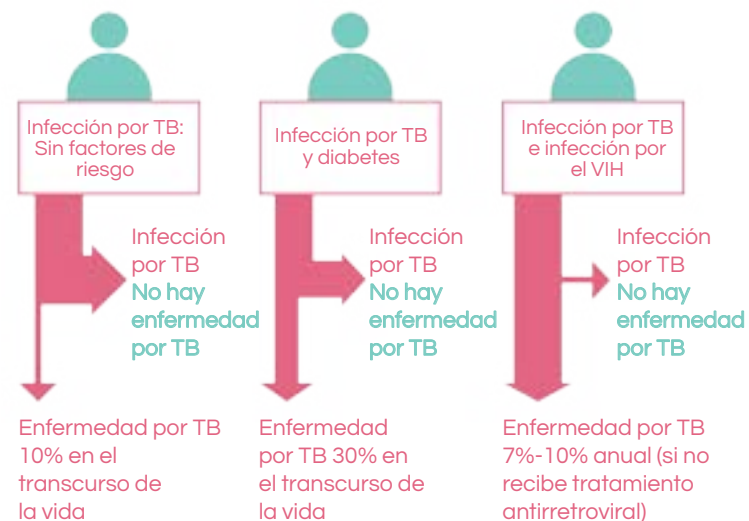


Si las bacterias de la TB ingresan en el organismo, pueden suceder dos cosas:

- La respuesta inmunitaria del organismo elimina las bacterias antes de que ocasionen algún daño.

O bien

- El sistema inmunitario aísla las bacterias de la TB. En una persona que contrajo la infección por TB, esta puede volverse activa más adelante en el curso de su vida, lo cual es más probable cuando su sistema inmunitario se debilita.



El tratamiento preventivo de la TB (TPT) es una de las formas más potentes de prevenir la enfermedad por TB después de una exposición a las bacterias que causan la enfermedad.

La probabilidad de contraer las bacterias de la TB aumenta notablemente cuando alguna de las personas con quienes usted está en contacto cercano tiene TB y su sistema inmunitario está débil.

Algunas afecciones como la infección por el VIH, la diabetes y la silicosis debilitan el sistema inmunitario. Algunos medicamentos recetados para otras enfermedades también pueden disminuir la inmunidad.

El tratamiento contra la infección por TB, incluso cuando uno no está enfermo, es importante y ofrece protección, de la misma manera que las medidas contra incendios protegen las casas, aun cuando no hay fuego.

¿Quién necesita el tratamiento preventivo de la TB?

Las personas con infección por el VIH.

Los contactos cercanos de pacientes con TB:

Los adultos, adolescentes y niños de todas las edades.

Los menores de 5 años son especialmente vulnerables.

Otros grupos de riesgo

Los pacientes en diálisis, los que reciben tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral y los que están en preparación para un trasplante de órgano o hematológico.

Los pacientes con silicosis también deberían someterse sistemáticamente a pruebas para detectar la infección por TB y recibir tratamiento para la infección latente por tuberculosis.

Grupos destinatarios del TPT, según las directrices de la OMS sobre el TPT del 2020

Diagnóstico de la infección por TB

- Se puede utilizar la prueba cutánea de la tuberculina (PT) o la prueba de liberación de interferón gamma para detectar la infección por TB. La disponibilidad y la asequibilidad de las pruebas puede variar en los distintos países según lo definan las políticas nacionales. Ni la PT ni la prueba del interferón γ se pueden utilizar para diagnosticar la enfermedad por TB.
- Realizar la PT o la prueba de liberación de interferón gamma no es un requisito imprescindible para iniciar el TPT en las personas con infección por el VIH ni en los menores de 5 años que sean contactos en el hogar de un paciente con TB. Sin embargo, se prevé que los países desarrollen la infraestructura necesaria para proporcionar estas pruebas.



Tratamiento preventivo de la TB (TPT)

Hay muchas opciones y su médico escogerá la que se adapte mejor a su caso.

1

3HP

Isoniacida (INH o H) más rifapentina (P) una vez por semana, durante 12 semanas, un total de doce dosis para adultos, adolescentes y mayores de 2 años.

2

1HP

Una dosis diaria de isoniacida más rifapentina durante un mes para adolescentes y mayores de 12 años.

Estos dos esquemas (3HP y 1HP) también se pueden administrar a las personas con infección por el VIH.

3

3HR

Rifampicina (R) más isoniacida diarias durante 3 meses para adultos y niños. El esquema también se puede administrar a las personas con infección por el VIH que reciben un esquema de TAR compatible con la rifampicina. En varios países se dispone de presentaciones adaptadas a los niños.

4

6H/9H/36H

Isoniacida diaria durante 6 meses o 9 meses para adultos y niños o isoniacida diaria durante 36 meses para las personas con infección por el VIH en entornos con transmisión alta de TB.

5

4R

Rifampicina diaria durante 4 meses para adultos y niños.



Durante el tiempo de administración de los esquemas que contienen INH, se puede agregar un complemento de vitamina B6 a fin de prevenir o tratar la neuropatía periférica. La vitamina B6 es indispensable en las personas de riesgo alto, por ejemplo, en caso de infección por el VIH, malnutrición y embarazo.

Si no se consigue la vitamina B6, hable con su doctor sobre otras opciones posibles. La comunidad debería también promover ante el programa nacional de tuberculosis que se proporcione vitamina B6 como una prioridad para las personas que reciben el TPT.

Necesidad de generar la demanda por parte de la comunidad

Pese a las ventajas reconocidas del TPT, hay miembros de la comunidad que lo desconocen. Es importante que los miembros de la comunidad reciban información correcta y que se emprenda una campaña para generar la demanda del TPT, como una estrategia para mejorar la aceptación del tratamiento. Esto es importante porque las personas con infección por las bacterias de la TB y que corren el riesgo de presentar la enfermedad pueden sentirse bien y, debido a ello, creer que no necesitan tratamiento.

Preguntas más comunes de las personas con infección por el VIH

Nunca he estado en contacto con una persona que yo sepa que tiene TB. ¿Aun así necesito recibir el tratamiento preventivo?

Sí. Las personas con infección por el VIH corren un mayor riesgo de progreso rápido hacia la enfermedad por TB debido a la debilidad de su sistema inmunitario.

Yo estoy recibiendo el tratamiento antirretroviral (TAR), ¿cuál es mi riesgo de contraer la TB?

Si bien el hecho de tomar regularmente el TAR disminuye el riesgo general de contraer la infección por TB, la probabilidad de contraer la infección por TB sigue siendo alta incluso con el TAR, en comparación con las personas que son seronegativas frente al VIH. El uso simultáneo del TPT y el TAR reduce de manera considerable el riesgo de tener TB.

¿Puedo tomar al mismo tiempo el TAR y el TPT?

Sí, el TAR y el TPT pueden tomarse juntos.



Yo recibí tratamiento por TB hace tres años. ¿Aun así necesito recibir el tratamiento preventivo?

Sí, porque el tratamiento previo de la TB no protege de una reinfección por TB.

Si tomo el TPT, ¿durante cuánto tiempo me protege de la enfermedad?

Varios estudios han mostrado que el TPT reduce la incidencia de TB durante siete a quince años. El TPT salva vidas, previene la enfermedad y evita sufrimientos.

Si tengo la infección por el VIH, estoy recibiendo el TAR y tengo una cifra alta de linfocitos CD4, ¿tengo que tomar a TPT?

Sí, todos los adultos y adolescentes con infección por el VIH deben tomar el TPT, como parte de un conjunto amplio de medidas de atención de las personas con infección por el VIH, sea cual fuere su cifra de CD4.

Soy seropositivo frente al VIH, consumo drogas inyectables y recibo tratamiento de sustitución de opioides. No he comenzado el TAR. ¿Necesito recibir el tratamiento preventivo?

Sí. En el caso de las personas que consumen drogas, la frecuencia de infección y enfermedad por TB es mayor. Las personas que reciben el esquema de 3HP y tratamiento de sustitución de opioides deben estar bajo un seguimiento estrecho a fin de reconocer los signos de abstinencia de los opiáceos y cualquier otro evento adverso. Lo mejor es evitar la rifampicina.

Yo tengo la infección por el VIH y hepatitis C. ¿Puedo recibir el TPT?

Sí, pero puede ser necesario hacer algunas modificaciones. Las personas con hepatitis C deben consultar a su prestador de atención de salud o su médico.

¿Cómo podemos descartar la enfermedad activa por TB en las personas con infección por el VIH antes de iniciar el TPT?

En los adultos y adolescentes con infección por el VIH, la enfermedad activa por TB se puede descartar mediante el tamizaje de síntomas de la TB. En las personas que refieren tos, fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos en el momento de la consulta, se deben realizar otras pruebas para TB. A las personas sin síntomas, se debe ofrecer el TPT junto con el TAR.

¿Deben recibir TPT las embarazadas con infección por el VIH?

Sí. Las embarazadas con infección por el VIH corren el riesgo de contraer la TB, lo que puede tener consecuencias graves tanto para ellas como para el bebé por nacer. El embarazo no debe impedir que las mujeres reciban el TPT, aunque es indispensable realizar un seguimiento estrecho de todos los efectos colaterales.



Preguntas generales

¿Por qué debo tomar las pastillas para tratar la infección por TB si no me siento enfermo?

Si le han recomendado que tome el TPT es porque su prestador de salud o su médico consideran que usted tiene una probabilidad mayor de desarrollar la enfermedad activa por TB. Tomar un esquema completo de TPT impide que la infección se convierta en enfermedad activa.

¿Qué debo hacer si tengo reacciones adversas a los medicamentos?

Si está recibiendo el TPT y presenta algún síntoma, debe comunicarse de inmediato con su prestador de atención de salud. Los síntomas más habituales son anorexia (pérdida del apetito), náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga persistente o debilidad, orina de color oscuro, heces claras o ictericia.

¿Quién debe someterse a la prueba de la infección por TB y recibir tratamiento?

Los adultos, adolescentes, niños y lactantes con infección por el VIH, los lactantes y menores de 5 años que sean contactos de pacientes con TB y las personas que sean seronegativas pero pertenecen a grupos en riesgo por razones clínicas, como las que comienzan el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral, las que están en diálisis o se preparan para un trasplante de órganos, tienen la probabilidad más alta de desarrollar enfermedad activa por TB y deben ser prioritarias para la realización sistemática de la prueba de la infección por TB y recibir tratamiento, independientemente del entorno.

AGRADECIMIENTOS

Archa Oinam
Blessina Kumar
Global Coalition of TB Activists

Esty Febriani
LKNU (Indonesia)

Dr. Jamie Tonsing
Dra. Karuna Sagili
La Unión

Mona Balani
National coalition of people living
with HIV PLUS (India)

Nandita Venkatesan
Periodista y activista

Dr. Rohit Sarin
Instituto Nacional de Tuberculosis y
Enfermedades Respiratorias

Dr. Sarabjit Chadha
Fundación para la Obtención de
Medios de Diagnóstico Innovadores
(FIND)

Dr. Sreenivas Nair
Alianza Alto a la Tuberculosis

Un llamamiento conjunto a la acción para ampliar el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT)



Superar los principales obstáculos para ampliar el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) Un llamamiento a la acción

En el 2018, en la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la tuberculosis, los gobiernos contrajeron ambiciosos compromisos para poner fin a la TB.

La más importante de estas medidas era ampliar sin demora el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) como mínimo a 30 millones de personas para el 2022, incluidos 24 millones de contactos del hogar de pacientes con TB y 6 millones de personas con infección por el VIH. En el 2018, los países notificaron haber logrado una cobertura del TPT de 1,8 millones de personas con infección por el VIH, cerca de 350 000 contactos menores de 5 años y 79 000 contactos de mayor edad.

Quedan menos de tres años hasta el final del 2022. Con el ritmo actual de personas que comienzan el tratamiento debería lograrse la meta de cobertura del TPT en las personas con infección por el VIH, pero no las metas en los contactos del hogar. La emergencia actual causada por la COVID-19 plantea otro desafío más para los programas de TB en todo el mundo. Sin embargo, esto no debe impedir que los programas de TB planifiquen y pongan en marcha una campaña sistemática y enérgica que refuerce la investigación de contactos, el TPT y el tratamiento de la enfermedad.

El logro de las metas de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas exige esfuerzos colectivos y una mayor inversión. Una estrategia integral que incluya el TPT es una excelente inversión.

Con el fin de superar los principales obstáculos para la ampliación mundial del TPT, los países, los donantes y las comunidades deberían trabajar en conjunto para:

- garantizar que todos los programas de TB que tienen por objetivo poner fin o eliminar la TB incluyan el TPT como parte integral de una estrategia amplia;
- promover enérgicamente y comunicar extensamente la ampliación del TPT;
- fortalecer la investigación de contactos en la comunidad y en el hogar de las personas con TB activa, sobre todo en el contexto actual de la pandemia de COVID-19;
- iniciar el TPT en los contactos de todas las edades, después de haber descartado la enfermedad por TB;
- ampliar el TPT en los servicios del VIH y en los establecimientos que prestan atención a otras personas cumplen los requisitos para recibir el TPT;
- fortalecer la capacidad de realizar pruebas para diagnosticar la infección por TB y descartar la TB activa;
- ofrecer opciones de TPT acortados y mejor tolerados, en gran escala;
- procurar la adhesión y la finalización del ciclo completo de TPT; y

- recopilar datos sobre la investigación de contactos y el inicio y finalización del TPT con el fin de dar seguimiento al desempeño del programa.

El tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) es una intervención primordial para la consecución de los objetivos de la Estrategia Fin de la TB. Su efectividad para reducir la progresión de la infección por TB hacia la enfermedad activa oscila entre 60% y 90%, y la protección puede durar muchos años. No obstante, las medidas mundiales de ampliación del TPT han sido muy lentas, por lo que es necesario adoptar medidas urgentes ahora con el fin de acelerar la aplicación programática del TPT.

La emergencia actual causada por la COVID-19 planteará desafíos a la prevención y la atención de la TB en todo el mundo, incluido el despliegue del TPT. Sin embargo, los programas deben continuar la ampliación de los servicios de TB y crear sinergias cuando se apliquen las medidas de lucha contra la COVID-19. Las personas confinadas en su hogar debido a la COVID-19 pueden estar más expuestas a la TB en el hogar, lo cual acentúa la importancia de la investigación de contactos, con el objeto de detectar ambas enfermedades y ampliar de manera masiva la cobertura del TPT en los contactos.

En este llamamiento a la acción se destacan los principales aspectos necesarios que deben tener en cuenta los países al integrar el TPT en sus medidas de prevención de la TB, en consonancia con otras orientaciones recientes en la materia.¹¹ El llamamiento se dirige en primer lugar a los gerentes de programas y los organismos técnicos que les ayudan a modificar sus estrategias y preparar las propuestas de financiamiento. En este llamamiento se subraya la necesidad específica de fortalecer la investigación de contactos, una actividad clave que está poco desarrollada en muchos países, donde hay una enorme necesidad insatisfecha de medidas preventivas contra la TB. Esto no le resta importancia a la garantía de una buena cobertura en las personas con infección por el VIH y otras personas que podrían beneficiarse con el TPT.¹

Es importante enmarcar el TPT como un componente indispensable de una estrategia integral contra la TB. Esto es aún más importante ante la falta de perspectiva de que haya una vacuna que genere inmunidad en un futuro próximo. Los planes estratégicos nacionales y las propuestas de financiamiento del programa de TB deben incluir actividades de TPT con metas ambiciosas y presupuestos adecuados.

Aspectos programáticos de la investigación de contactos y el tratamiento preventivo de la TB

- Las personas expuestas a la TB activa tienen un riesgo mayor de contraer la infección por TB y la enfermedad activa. La enfermedad por TB puede ocurrir hasta en 5% o más de los contactos del hogar, sobre todo en los niños. Las personas con infección por el VIH expuestas a la TB activa corren un riesgo mayor de progresión rápida hacia la enfermedad por TB. La investigación de contactos tiene por objeto detectar a estas personas y evaluar si necesitan tratamiento contra la TB o TPT. Estas medidas pueden interrumpir la progresión de la infección y tratar la enfermedad en su etapa temprana, disminuyendo así su gravedad, letalidad y transmisión.
- La investigación de contactos también permite detectar a las personas expuestas a la TB farmacorresistente. Estas personas precisan enfoques diferentes de TPT y seguimiento, pero también pueden obtener beneficios con este tratamiento. Esta situación es bastante frecuente en países de Europa oriental y Asia central y también en otros lugares, en entornos donde existe una prevalencia alta de resistencia a las rifamicinas y la isoniacida, que constituyen el eje de los esquemas de TPT utilizados en la actualidad.

¹ Estos grupos incluyen las personas que inician un tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral, estén en diálisis, en preparación para un trasplante de órgano o hematológico o que tengan silicosis, además de las personas privadas de la libertad, los profesionales de la salud, las personas sin hogar y las personas que consuman drogas.

- El TPT de los contactos que también acuden a la atención de la infección por el VIH se puede integrar en las estrategias diferenciadas de prestación de servicios del VIH, a medida que estas amplían los servicios de tratamiento antirretroviral y de búsqueda intensificada de casos de TB, sobre todo en los entornos con una carga alta de la infección por el VIH. Sin embargo, la provisión de TPT a las personas con infección por el VIH no debe retrasarse hasta que el modelo diferenciado de prestación de servicios esté plenamente en funcionamiento.
- Además de los hogares, la investigación de contactos y la búsqueda activa de casos de TB también son importantes en entornos concurridos por períodos prolongados y en los establecimientos de atención de salud.
- Los gobiernos y los donantes deben asignar financiamiento y recursos humanos suficientes para emprender la investigación y gestión eficaces de los contactos en el hogar, mediante contratación de personal suficiente, movilización de las comunidades, provisión de apoyo al transporte, acceso apropiado a las pruebas de detección, suministro de medicamentos y apoyo a la adhesión al tratamiento; y la modernización de los sistemas de gestión de expedientes y el financiamiento de la investigación operativa sobre los mejores modelos de atención para ampliar las actividades de TPT.

Realización de pruebas para la detección de la infección por TB

- Detectar la infección por TB mediante la prueba cutánea de la tuberculina (PT) o los ensayos de liberación de interferón g (IGRA, por su sigla en inglés) contribuye a dirigir el TPT a las personas que más se beneficiarían con él y evitar la administración de TPT innecesarios y los efectos nocivos conexos. El resultado positivo de una prueba podría además reforzar la motivación de las personas para aceptar el TPT. Sin embargo, los programas nacionales en la actualidad tienen una capacidad restringida de realizar las pruebas. Los insumos de calidad garantizada para la PT son limitados y los IGRA son más costosos y exigen la obtención de muestras de sangre, que deben transportarse a laboratorios bien equipados.
- Sería conveniente superar los obstáculos relacionados con la infraestructura y el suministro que impiden acceder a las PT y los IGRA, y fijarse como meta a largo plazo el fortalecimiento de la capacidad necesaria del sistema de salud para estas actividades en materia de recursos humanos, logística y cadena de suministro, y el seguimiento y la evaluación. Esto sentaría las bases para implementar con rapidez todo método nuevo o mejorado de pruebas diagnósticas en el punto de atención para detectar la infección por TB.
- Sin embargo, a corto plazo, la falta de disponibilidad de estas dos pruebas no debería ser un obstáculo para administrar el TPT a los grupos que corren el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad por TB. En los menores de 5 años que son contactos de casos de TB activa y en las personas con infección por el VIH, no es necesario realizar las pruebas de detección de la infección por TB, dada la urgencia de tratar la exposición en estos grupos de la población.
- Además de realizar las pruebas para la infección por TB, es importante descartar la TB activa antes de iniciar el TPT. La radiografía de tórax puede cumplir una función importante en la exclusión de la enfermedad por TB y reforzar la confianza en el TPT. El asesoramiento es otro componente importante de la atención centrada en las personas, que les ayuda a tomar decisiones fundamentadas cuando se les ofrece el TPT, basadas en una comprensión clara de los posibles beneficios y efectos nocivos del tratamiento.
- Los gobiernos y los donantes deben tener en cuenta los recursos humanos y de infraestructura necesarios para que las pruebas de detección de la infección por TB y la radiografía de tórax estén al alcance de más personas.

Opciones de tratamiento preventivo de la TB y de apoyo

- La actualización del 2020 de las directrices de la OMS sobre el TPT recomienda múltiples opciones de tratamiento que pueden ser mejores para ciertos grupos destinatarios como los pacientes pediátricos

y las personas con infección por el VIH en países cuya carga de TB es alta o baja.iii

- La transición hacia esquemas de TPT acortados y mejor tolerados basados en la rifamicina, con mejores perspectivas de adhesión, debería ser una de las metas de los programas.
 - Los esquemas que contienen rifapentina y duran 4 o 12 semanas (3HP y 1HP) se recomiendan ahora para muchas personas que necesitan TPT.
 - Estos esquemas también se pueden utilizar en los niños, pero en la actualidad se prefiere el esquema de 3 meses de isoniácida y rifampicina (3HR), dada la disponibilidad de presentaciones en dosis fijas combinadas dispersables, aptas para pacientes pediátricos.
 - La combinación triple de isoniácida, cotrimoxazol y B6 puede ser la opción preferida de TPT en las personas con infección por el VIH, incluso durante el embarazo y el puerperio.
 - También se debe tener en cuenta el TPT para proteger a las personas expuestas a la TB-MDR en entornos programáticos.
- Si bien los esquemas acortados basados en rifamicina y otros TPT son en general seguros, se deben tener a disposición medicamentos auxiliares (p. ej., piridoxina) y pruebas complementarias (p. ej., pruebas de función hepática) en caso de necesidad. Usualmente no son necesarios y, por lo tanto, no deben ser un obstáculo a la ampliación del TPT.
- Hasta que se garanticen los suministros para optimizar el TPT con nuevos esquemas, los países no deben negar los antiguos enfoques, como 6 meses de isoniácida, a la población adulta o infantil que los necesiten.
- Es necesario prestar un apoyo activo a las personas que reciben el TPT para que completen su tratamiento y obtengan el máximo beneficio. Con este propósito, los programas pueden organizar encuentros en persona y utilizar las mismas tecnologías de comunicación que se aplican en el tratamiento de la TB activa, con el fin de respaldar la adhesión al tratamiento.
- Los gobiernos y los donantes deben procurar un suministro ininterrumpido de los medicamentos del TPT y fomentar la transición hacia los enfoques óptimos de TPT, tanto para los casos de TB farmacosenible como los casos de TB farmacoresistente. Deben esforzarse por aplicar enfoques centrados en la persona, manteniendo la privacidad y la protección contra la estigmatización.

Seguimiento y evaluación del tratamiento preventivo de la TB

- El seguimiento y la evaluación del desempeño programático deben centrarse en los siguientes indicadores:
 1. cobertura de la investigación de contactos;
 2. cobertura del TPT (inicio);
 3. finalización del TPT.
- Las actividades de seguimiento y evaluación deben integrarse en los sistemas nacionales existentes de información para la salud. Los gobiernos y los donantes deben promover el uso de la captación electrónica de datos para generar los principales indicadores destinados a la información estratégica y contribuir a la recopilación de otros datos útiles para la atención individual, como la notificación a escala de los pacientes de las reacciones adversas durante el tratamiento y toda medida correctiva adoptada.

Referencias principales

i <https://www.who.int/activities/preventing-tb/>

ii https://www.theglobalfund.org/media/6349/core_tbhumanrightsgenderequality_technicalbrief_en.pdf; https://www.theglobalfund.org/media/4765/core_hiv_infonote_en.pdf

iii Estos tratamientos están disponibles por medio del Servicio Farmacéutico Mundial de la Alianza Alto a la Tuberculosis <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>

Anexo 2. Mecanismos de coordinación del apoyo a la gestión programática del TPT

El ministerio de salud debe crear y fortalecer un organismo nacional conjunto de coordinación o un grupo de nacional trabajo de expertos técnicos para apoyar la ampliación de la gestión programática del TPT, mediante la ejecución de las directrices mundiales más recientes. Otra opción consiste en ampliar el mandato de un organismo existente que puede cumplir tanto una función de gestión como técnica para asesorar al ministerio de salud y el programa nacional de TB, VIH y otros programas. Estas disposiciones orientarán y respaldarán los esfuerzos de los gobiernos para cumplir los compromisos nacionales en materia de gestión programática del TPT, que asumieron en la primera Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre la TB en el 2018. Si bien las aportaciones de los expertos técnicos pueden definirse en el nivel nacional, se precisa asesoramiento en todos los niveles. Estos organismos administrativos y técnicos deben estar presididos por los más altos directivos administrativos en los gobiernos federales y locales y contar con una representación igual o razonable de todos los interesados directos pertinentes.

Atribuciones

El **organismo nacional conjunto de coordinación para la ejecución de los servicios de TPT** debería encargarse de la gobernanza, la planificación, la coordinación y la ejecución de la gestión programática del TPT y también de la movilización de recursos económicos del gobierno y de los donantes. El organismo coordinador debería constituir un grupo de trabajo técnico o designar un grupo existente, para que preste asesoramiento sobre cuestiones técnicas de la ampliación de la gestión programática del TPT.

El **grupo nacional de trabajo técnico** puede recibir el mandato de:

- Examinar la nueva evidencia a nivel nacional y mundial, revisar las políticas y las directrices nacionales vigentes sobre la gestión programática del TPT y dirigir el proceso de actualización y armonización de las directrices locales a partir de la evidencia más reciente.
- Empezar evaluaciones de la situación que orienten las decisiones normativas sobre la gestión programática del TPT como,
 - las estimaciones de la carga de TB (y de infección por TB) en los diferentes grupos en riesgo;
 - la capacidad del sistema de salud existente (personal, aptitudes y equipo) para evaluar la intensidad y el riesgo de exposición a la TB y descartar la TB activa;
 - los recursos económicos disponibles y las insuficiencias para apoyar la ampliación de los servicios de TPT a escala nacional y las consecuencias de los diferentes enfoques en cuanto al impacto y los costos (de aplicar diferentes esquemas o utilizar las pruebas de la infección por TB);
 - la capacidad de movilización de recursos adicionales según sea necesario; y
 - el desempeño del programa y los aspectos limitantes de la ejecución.
- Proporcionar fundamentos científicos a los componentes de la gestión programática del TPT de los planes estratégicos nacionales y asesoramiento normativo al organismo nacional conjunto de coordinación y los programas nacionales.
- Liderar la definición de los grupos destinatarios y su priorización en la gestión programática del TPT y las estrategias para llegar a estos grupos.

- Formular orientaciones nacionales para la ejecución, procedimientos estandarizados de trabajo e instrumentos de trabajo (incluidos los contenidos de los módulos de capacitación) que sean adaptados al contexto del país.
- Crear herramientas para abordar las preocupaciones de los proveedores de TPT y disipar los mitos en torno al TPT con el fin de promover la implementación y la ampliación a escala nacional.

Afiliación:

El organismo nacional conjunto de coordinación de la ejecución del TPT puede estar conformado por:

- el jefe de programa en el ministerio de salud;
- jefes de programa de otros ministerios pertinentes según el contexto del país (como los que trabajan en la reducción de daños, los servicios de salud en las prisiones o las minas);
- miembros del ministerio federal encargados del financiamiento público;
- gerentes de programas nacionales de TB, VIH y otros programas pertinentes (como de los servicios de Salud Reproductiva, de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y del Adolescente y los servicios de salud en las prisiones);
- jefes de programas de los asociados clave en la ejecución del TPT;
- representantes de la sociedad civil;
- personas en riesgo de contraer la TB o afectadas por ella; y
- directivos nacionales de los principales asociados técnicos y organismos de financiamiento.

El grupo nacional de trabajo técnico para la ampliación del TPT puede estar conformado por:

- expertos nacionales en materia de TB y VIH;
- interesados directos del programa nacional de TB, VIH, salud reproductiva, de la madre, el recién nacido, el niño y el adolescente y otros programas pertinentes;
- representantes de los médicos, prestadores de atención de salud y personal de enfermería de primera línea y prestadores de servicios a la comunidad;
- representantes de los organismos encargados de las adquisiciones de medicamentos y los asuntos reglamentarios y de seguridad;
- representantes de los grupos de pacientes con TB e infección por el VIH, la sociedad civil, las personas en riesgo de contraer la TB o afectadas por ella;
- representantes de institutos nacionales de investigación;
- asociados técnicos locales o internacionales ; y
- un funcionario de la OMS en el país.

Frecuencia de las reuniones: El organismo nacional de coordinación y el grupo de trabajo técnico deben reunirse regularmente según se considere apropiado para las actividades en curso en el contexto nacional.

Secretaría: Los programas nacionales de TB y VIH pueden funcionar como secretaría tanto del organismo coordinador como del grupo de trabajo técnico de expertos y alternar entre ellos la convocación de reuniones de los grupos, según las cuestiones prioritarias que se deben abordar. Ambos programas deben asignar fondos para la convocación periódica de estos grupos.

Anexo 3. Consideraciones relativas a los costos de la gestión programática del tratamiento preventivo de la TB

Cuando se prepara el presupuesto de la gestión programática del TPT, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos, ya que son los principales determinantes de los costos:

- **Estimación de la carga**
 - Población de cada grupo destinatario (personas con infección por el VIH, contactos, grupos en riesgo por razones clínicas, otros grupos en riesgo).
 - Número de hogares y otros centros (establecimientos de salud, centros de TAR) que se cubrirán con la ampliación de actividades del TPT.
- **Investigación de los grupos destinatarios**
 - Prueba de la infección por TB (PT, IGRA) según la política nacional (como los suministros generales para los equipos de pruebas, tarifas de adquisiciones de suministros, recogida y transporte de muestras).
 - Acceso a los servicios de radiografía de tórax según la política nacional (como bonos gratuitos para las personas, contratación externa de servicios de radiografía de tórax a prestadores privados).
 - Derivación para investigación (como ayuda para el transporte de los contactos, recogida y transporte de muestras).
- **Recursos humanos**
 - Contratación de personal adicional, incentivos para los trabajadores comunitarios o los voluntarios.
 - Investigación de contactos.
 - transporte de los trabajadores de atención de salud;
 - transporte de los contactos a los establecimientos para tamizaje de la TB, investigación y TPT.
 - Provisión de TPT y seguimiento.
 - Trabajo de laboratorio.
 - Supervisión y seguimiento.
 - Distribución y gestión de medicamentos.
 - Creación de capacidad y apoyo
 - capacitación de los trabajadores de salud en diferentes niveles
 - instrumentos de trabajo.
- **Tratamiento preventivo de la TB**
 - Costos de los medicamentos de los esquemas escogidos.
 - Adquisiciones (como fletes, tarifas de adquisiciones, almacenamiento, reacondicionamiento).
 - Costos adicionales de los medicamentos (como reserva de estabilización, adquisiciones de medicamentos de sostén como la vitamina B6).
 - Apoyo a la adhesión (como llamadas telefónicas, mensajes de texto, comunicaciones por video, visitas a domicilio adicionales).

- **Creación de demanda**
 - Promoción de la causa ante los responsables de formular políticas y los principales interesados directos.
 - Concientización de los especialistas y los trabajadores de salud.
 - Concientización comunitaria de los sobrevivientes de la TB, las redes de personas con infección por el VIH y otros.
 - Asesoramiento del caso inicial y asesoramiento familiar.
 - Material para la educación sobre salud de los grupos en riesgo y sus familias.
- **Seguimiento y evaluación**
 - Sistemas de datos con la meta de obtener herramientas informáticas de registro y notificación.
 - Actualización de las herramientas existentes o creación de nuevas herramientas de registro de la TB y el VIH que capten los tipos de datos clave para los indicadores programáticos y el manejo de los casos (como los eventos adversos).

Anexo 4. Lista de verificación para la planificación de la gestión programática del TPT

Actividad	Situación actual	Pasos siguientes
Plan estratégico nacional contra la TB		
Reunión de planificación de los principales interesados directos como un mecanismo de coordinación de la gestión programática del TPT		
Estimaciones de financiamiento para ejecutar las nuevas directrices		
Indicadores nacionales acordados de la gestión programática del TPT		
Revisión del plan estratégico nacional contra la TB		
Actualización de las directrices		
Reunión del grupo nacional de expertos técnicos		
Definición de los grupos en riesgo (prioritarios)		
Algoritmo diagnóstico (importancia de la prueba de la infección por TB y la radiografía de tórax)		
Opciones de tratamiento (esquemas, criterios para la elección)		
Divulgación a los principales interesados directos		
Plan de ampliación		
Reunión del grupo de interesados directos múltiples para apoyar la ampliación del TPT (gerentes de programas de TB y VIH, representantes de otros ministerios pertinentes, responsables de las prisiones, los migrantes, los consumidores de drogas, prestadores de atención privados u hospitalarios)		
Cobertura de las personas con infección por el VIH		
Cobertura de los contactos del hogar menores de 5 años		
Cobertura de los contactos del hogar de 5 años de edad en adelante		
Cobertura de los grupos en riesgo por razones clínicas y otros contactos		

Actividad	Situación actual	Pasos siguientes
Capacitación		
Evaluación de las necesidades		
Módulos de capacitación y materiales de educación pública (considerar las herramientas de ciberaprendizaje)		
Promoción de la causa ante los principales responsables de formular políticas		
Orientación dirigida a médicos, doctores, personal de enfermería, personal de salud y trabajadores de la comunidad en los esquemas terapéuticos y el manejo de los eventos adversos		
Extensión comunitaria		
Mapeo de los establecimientos de salud, los agentes comunitarios de salud y los voluntarios de la comunidad		
Mapeo de las organizaciones comunitarias		
Plan para lograr la participación de los interesados directos de la comunidad en la concientización y la ejecución del tamizaje de la TB, el TPT y el seguimiento		
Seguimiento y evaluación		
Actualización de las herramientas de registro y notificación armonizadas con los indicadores nacionales del TPT		
Herramientas informáticas de captación y notificación de los datos		
Sistemas de supervisión y manejo de los eventos adversos		
Examen de la ejecución del TPT a todos los niveles y visitas de supervisión		
Datos recopilados sobre la gestión programática del TPT de las personas con infección por el VIH, los contactos pediátricos del hogar y otros contactos		
Datos recopilados sobre los grupos en riesgo por razones clínicas (silicosis, diálisis, tratamiento con antagonistas del TNF, trasplante)		
Gestión de adquisiciones y abastecimientos		
Inclusión de la rifapentina en la lista nacional de medicamentos esenciales		
Registro de la rifapentina o mecanismos de exención de importación para facilitar el suministro		
Previsión de las necesidades de medicamentos y medios de diagnóstico		

Actividad	Situación actual	Pasos siguientes
Realización de pedidos de medicamentos y medios de diagnóstico		
Acondicionamiento y suministro		
Gestión de las existencias		

Anexo 5. Respuestas a las preguntas más frecuentes sobre la PT

¿Qué es la prueba cutánea de la tuberculina (139)?

La prueba cutánea de la tuberculina (PT), introducida por primera vez en 1908, sigue siendo la prueba diagnóstica de la infección por TB más utilizada en el mundo, dado su bajo costo y la viabilidad de su aplicación en los entornos de recursos bajos. No se necesita equipo o procedimientos de laboratorio complejos ni técnicos muy capacitados, aunque se requiere competencia para la administración correcta por vía intradérmica del derivado proteico purificado de la tuberculina (PPD). La inyección intradérmica de la tuberculina causa una reacción de hipersensibilidad retardada si la persona tiene una infección por TB. Los linfocitos T en estas personas están sensibilizados debido a una infección anterior por *M. tuberculosis* y la tuberculina provoca el reclutamiento de estas células inmunitarias al punto de la reacción cutánea, lo que causa una reacción inflamatoria local. El personal de enfermería y otros trabajadores de salud con la formación y las aptitudes correctas pueden realizar la PT y leer el resultado. También deberían ser capaces de explicar a las personas que se someten a la prueba, lo que implica el resultado de la misma en su caso específico.

¿Cómo se administra la PT?

La administración de la PT debe estandarizarse en cada país utilizando 5 unidades de derivado proteico purificado de tuberculina (PPD-S) o 2 U de PPD RT23, que generan reacciones equivalentes en las personas con la infección por *M. tuberculosis*. Para la estandarización de las lecturas y la interpretación de los resultados se utilizan más ampliamente 5 U de PPD RT23.

La tuberculina debería inyectarse estrictamente por vía intradérmica en la superficie interna del antebrazo. Cuando la inyección se realiza de manera correcta, aparece una roncha circunscrita (6-10 mm). Si la administración es incorrecta, se puede dar de inmediato otra dosis de prueba en un punto por lo menos a 5 cm (2 pulgadas) de distancia de la inyección inicial. Se debe incluir una nota en la historia clínica indicando el sitio elegido para la segunda prueba. Después de administrar la prueba, es de suma importancia asegurarse de que la persona regrese para la lectura de la misma en 48 a 72 horas. Se dan instrucciones para que la persona mantenga el punto de la prueba limpio, sin cubrir y que no rasque ni frote la zona.

¿Cuáles son los pasos de la PT?

1. Preparativos y administración de la prueba
 - Asesore a la persona sobre la prueba y explique la necesidad de regresar en 48-72 horas para leer el resultado.
 - El punto de inyección ideal es la cara palmar del antebrazo izquierdo, a 5-10 cm de la articulación del codo, en un punto sin márgenes de músculo, vello, venas, tatuajes, heridas ni cicatrices. La zona debe limpiarse con agua y jabón si está visiblemente sucia. También se pueden usar otros sitios (como el antebrazo derecho, ambos lados del tórax y la espalda) si hay lesiones, heridas, cicatrices grandes, vendajes, yesos quirúrgicos, un tatuaje de todo el antebrazo izquierdo o una amputación.

- Los viales de tuberculina son envases de dosis múltiples (10 dosis o 50 dosis). Los viales deben almacenarse a 2 °C-8 °C protegidos de la luz solar directa. El vial puede usarse hasta un mes después de abrirlo y debe desecharse si el líquido cambia de color o después de 30 días.
- Use una jeringuilla graduada de 1ml o una jeringuilla de tuberculina que puede dispensar con precisión 0,1 ml de solución, utilizando una aguja de un cuarto a media pulgada, calibre 27. Extraiga 0,1 ml de tuberculina (5 unidades) o lo que precisen las instrucciones del fabricante y expulse el aire y el exceso de gotas.
- La tuberculina puede inyectarse hasta 20 minutos después de haber cargado la jeringa.
- Después de limpiar suavemente del sitio con un hisopo impregnado de alcohol, estire entre el pulgar y el índice la zona de la piel seleccionada, inserte la aguja lentamente con el bisel dirigido hacia arriba, en un ángulo de 5 a 15 grados, avance la aguja a través de la epidermis unos 3 mm de manera que todo el bisel esté cubierto y sea visible justo debajo de la piel. Suelte la piel estirada, inyecte la tuberculina lentamente y verifique si hay fugas. Si no hay fugas, continúe la inyección lenta hasta haber administrado la solución completa de 0,1 ml y retire la aguja rápidamente. Si aparece una gota de sangre, seque suavemente el sitio de inyección con un desinfectante a base de alcohol sin apretar la tuberculina.
- La inyección correcta dará lugar a una pápula pálida de 6-10 mm de diámetro. Si su diámetro es inferior a 6 mm es necesario repetir la prueba.

2. Lectura de la PT

- La prueba debe leerse entre 48 y 72 horas (NO antes de 48 horas ni después de 72 horas).
- La lectura debe realizarse con buena luz, el antebrazo con flexión ligera del codo. Valorar la presencia de induración (zona palpable, levantada, endurecida o edema), comenzando con la inspección y luego la palpación con movimientos ligeros y suaves. Palpe con las yemas de los dedos la superficie del antebrazo en las cuatro direcciones con el fin de precisar los márgenes o bordes de la induración. Con las yemas de los dedos como guía, marque ligeramente los bordes más distantes de la induración con una línea fina o un punto. Si los márgenes de la induración son irregulares, marque y mida el diámetro mayor.
- El diámetro de la induración se mide sobre el antebrazo, desde el lado del pulgar del brazo hacia el lado del meñique. Con una regla plástica, se coloca la línea cero de la regla por dentro del borde de la línea fina o el punto marcado y se mide la distancia hasta el punto o extremo interno de la línea fina. Si la medición se encuentra entre dos divisiones de la escala milimétrica, registre la división inferior.
- No mida el enrojecimiento o la magulladura.
- Otro método de lectura es el del bolígrafo (140). Trace una línea con el bolígrafo sobre el eje transversal del antebrazo, comenzando a 1 o 2 cm de distancia de la reacción cutánea visible y desplazándose lentamente hacia su centro, ejerza una presión moderada sobre la piel. El punto donde el bolígrafo encuentra resistencia al desplazamiento determina el límite externo de la induración. Marque ligeramente con una línea fina o un punto los bordes más distantes de la induración a través del antebrazo y use una regla para medir el diámetro como arriba.

3. Registro de variables

- Anote la ubicación exacta de la administración de la PT.
- Si no hay ninguna induración, regístrela como "cero". De lo contrario, registre el tamaño exacto de la induración en milímetros. No lo registre como positivo o negativo.
- Anote las reacciones adversas en el sitio de prueba, si las hubiera, como la formación de vesículas, ampollas, linfangitis, ulceración o necrosis.

¿Cómo se interpretan las reacciones de la PT?

La PT no mide la inmunidad contra la TB sino el grado de hipersensibilidad a la tuberculina. El resultado de la prueba cutánea se interpreta teniendo en cuenta el riesgo de la persona de tener TB y el de progresar hacia la enfermedad cuando se ha infectado, además del tamaño de la induración en milímetros. Sin embargo, no hay ninguna correlación entre el tamaño de la induración y la

probabilidad de una TB activa actual (bajo valor pronóstico de un resultado positivo) o de presentar la enfermedad por TB en el futuro (141). No hay ninguna correlación entre el tamaño de las reacciones de la PT después de la vacunación contra la TB y la protección contra TB activa. En general, los resultados de la PT tienen que interpretarse con cuidado, considerando los factores clínicos de riesgo individuales, antes de determinar el tamaño de la induración que es positivo (5 mm, 10 mm o 15 mm). También debe tenerse en cuenta la formación de vesículas, ampollas, linfangitis, ulceración y necrosis en el sitio de la prueba, ya que pueden indicar un grado alto de sensibilidad a tuberculina y, por lo tanto, la presencia de la infección por TB (142).

Una prueba negativa puede indicar la ausencia de infección por *M. tuberculosis* o que la persona contrajo la infección recientemente y no ha transcurrido suficiente tiempo para que el organismo reaccione a la prueba cutánea. Desde el momento de la infección hasta la aparición de la inmunidad mediada por células transcurre un lapso hasta de 12 semanas, durante las cuales la PT sería negativa. La mayoría de los niños con un resultado negativo pueden no tener la infección por *M. tuberculosis*. Las personas con trastornos inmunitarios, sobre todo aquellas con infección por el VIH y cifras bajas de linfocitos T CD4 o desnutrición grave, con frecuencia obtienen resultados negativos de la PT. La ausencia de inmunidad mediada por células frente a la tuberculina se puede deber a la falta de sensibilización anterior o a la anergia causada por la inmunodepresión. En el siguiente cuadro se clasifican las afecciones en las que se considera que diferentes tamaños de induración son indicativos de infección por TB.

Una induración de 5 mm o más se considera positiva en	Una induración de 10 mm o más se considera positiva en	Una induración de 15 mm o más se considera positiva en
<ul style="list-style-type: none"> • personas con la infección por el VIH • niños con desnutrición grave • un contacto reciente de una persona con TB • personas con cambios fibróticos en la radiografía de tórax, indicativos de TB previa • receptores de trasplante de órganos y otras personas con inmunodepresión que reciben agentes citotóxicos inmunosupresores como la ciclofosfamida o el metotrexato • personas con inmunodepresión por otras razones (como tomar el equivalente de más de 15 mg diarios de prednisona durante un mes o más, tomar antagonistas del TNF α) 	<ul style="list-style-type: none"> • inmigrantes recientes (en los primeros cinco años) de países con prevalencia alta • consumidores de drogas inyectables • residentes y empleados de establecimientos colectivos de alto riesgo (como prisiones, hogares de ancianos, hospitales y establecimientos de salud, albergues de personas indigentes) • personal del laboratorio de micobacteriología • personas con afecciones clínicas que las ponen en riesgo alto (como diabetes, tratamiento prolongado con corticosteroides, leucemia, nefropatía terminal, síndromes de malabsorción crónica, bajo peso corporal) • menores de 5 años o niños y adolescentes expuestos a adultos en categorías de riesgo alto 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas sin factores de riesgo de contraer la TB conocidos. Es poco probable que las reacciones de más de 15 mm se deban a la vacunación contra la TB o a la exposición anterior a micobacterias ambientales

¿Qué son las reacciones positivas falsas?

Algunas personas pueden reaccionar a la tuberculina aunque no tengan la infección por *M. tuberculosis*. Entre las causas se cuentan las siguientes:

- infección por micobacterias no tuberculosas,
- antecedente de vacunación contra la TB (la vacunación previa puede causar un resultado positivo falso durante muchos años) (143),
- riesgo bajo de exposición a la TB (debido a la baja especificidad de la PT, la mayoría de las reacciones positivas en personas de riesgo bajo se deben considerar positivos falsos) (144),
- errores en la administración de la PT o la interpretación de la reacción.

¿Qué son las reacciones negativas falsas?

Un resultado negativo de la PT suele indicar que la persona nunca ha estado expuesta a *M. tuberculosis*. Sin embargo, los siguientes factores pueden causar un resultado negativo falso o una capacidad disminuida de responder a la tuberculina.

- Anergia cutánea (es decir, incapacidad para reaccionar debido a un sistema inmunitario debilitado o a medicación inmunosupresora).
- Infección por TB reciente (primeras 12 semanas de exposición) o infección por TB muy antigua (muchos años).
- Todos los menores de 5 años; entre más joven el niño, mayor es la probabilidad.
- Vacunación reciente con virus vivos (sarampión y viruela) o enfermedades virales (sarampión y varicela).
- TB activa devastadora (tuberculosis miliar, meningitis tuberculosa).
- Error en la administración de la PT (inyección subcutánea, dosis insuficiente) o en la interpretación de la reacción.

¿Cuáles son las reacciones adversas a la PT?

- **En las primeras 12 horas:** fiebre, dolor en el punto de inyección, prurito, malestar, eritema, erupción cutánea.
- **Hasta 3 días** después de la prueba: hemorragia o hematoma en el punto de inyección, vesículas, úlceras y necrosis (personas sumamente sensibles). Puede aparecer una cicatriz en el lugar de la inyección debida a reacciones fuertemente positivas.

¿Quién puede recibir una PT?

La mayoría de las personas pueden recibir una PT. Está contraindicada solo en las personas que han presentado una reacción grave (como necrosis, ampollas, choque anafiláctico o ulceraciones) a una prueba anterior. No está contraindicada ni siquiera en lactantes, niños, embarazadas, personas con la infección por el VIH ni en personas que han recibido la vacuna contra la TB.

¿Con qué frecuencia se puede repetir la PT?

En general, no hay ningún riesgo asociado con la repetición de la PT. Si una persona no regresa en 48 a 72 horas para la lectura de la prueba, se puede administrar una segunda prueba lo antes posible.

¿Cuándo está contraindicada la PT?

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la PT.
- Reacciones graves a PT anteriores.
- Situaciones en que la repetición de la prueba no aportará ninguna información nueva (como el antecedente de PT ≥ 15 mm, el diagnóstico de TB activa o el antecedente conocido de TB).
- Los lactantes menores de 12 semanas.

¿Qué es el fenómeno de refuerzo de la reacción?

Cuando la sensibilización a las micobacterias ha ocurrido muchos años antes, una PT inicial puede dar una respuesta negativa o débilmente positiva, ya que hay muy pocos linfocitos sensibilizados en circulación para producir una respuesta local notable. Sin embargo, si se repite la prueba, puede obtenerse una lectura más grande por "rememoración" o "refuerzo" de la respuesta inmunitaria con la primera prueba. La administración de esta segunda PT después de una reacción negativa inicial se denomina prueba en dos etapas. La segunda lectura reforzada se tiene en cuenta para la toma de decisiones o la comparación futura. El refuerzo es máximo entre una y cinco semanas después de la prueba inicial y puede persistir hasta dos años (145).

¿Por qué se realiza la prueba en dos etapas?

La prueba en dos etapas es útil como prueba cutánea inicial en los adultos en quienes se repetirá periódicamente la PT, como los trabajadores de salud. Este método en dos etapas disminuye la probabilidad de que la reacción reforzada a una PT posterior se interprete erróneamente como una infección reciente (se considera en entornos con carga baja de TB).

¿Qué es la conversión de la PT?

Si el refuerzo es la rememoración de la respuesta de hipersensibilidad sin que haya una nueva infección, la conversión es la aparición de una hipersensibilidad nueva o intensificada debido a la infección por micobacterias tuberculosas o no tuberculosas, incluida la vacunación contra la TB. Un cambio en la reactividad de la PT en los dos años siguientes a una prueba negativa (146) se denomina conversión, de una reacción negativa a una reacción positiva y un aumento de la induración ≥ 10 cm con respecto a la lectura anterior.

La conversión se ha asociado con una incidencia anual de TB de 4% en los adolescentes (147) y hasta de 6% en los contactos de los pacientes con TB y baciloscopia positiva (148). Si se decide repetir la prueba a un contacto para examinar la conversión, la segunda PT debe hacerse después de ocho semanas del último contacto con el caso original.

¿Qué es la reversión de la PT?

La reversión de la PT se define como el cambio del resultado de la prueba, de positivo a negativo. Esta situación es poco frecuente en las personas sanas, pero se observa en los ancianos con las pruebas en dos etapas.

¿Puede administrarse la PT a las personas que reciben vacunas?

La vacunación con virus vivos puede interferir con la PT. En las personas programadas para recibir una PT, la prueba debe hacerse:

- ya sea en el mismo día de administración de una vacuna con virus vivos atenuados, o
- 4-6 semanas después de la administración de una vacuna con virus vivos atenuados (como las vacunas contra tos ferina, sarampión, rubéola, poliomielitis y fiebre amarilla).

¿Cómo modifica la vacunación contra la TB los resultados de la PT?

La vacuna contra la TB puede dar lugar a resultados positivos falsos en los niños. Cuando la vacuna contra la TB (BCG) se administra al nacer, como se hace en la mayor parte del mundo, tiene una incidencia variable y limitada en la PT. Sin embargo, el antecedente de vacunación contra la TB tiene un efecto limitado en la interpretación de los resultados de la PT en etapas posteriores de la vida.

Anexo 6. Respuestas a las preguntas más frecuentes sobre los IGRA

¿Qué son los IGRA?

Los ensayos de liberación de interferón g (IGRA) son pruebas sanguíneas que ayudan al diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis* (43). Al igual que la PT, los IGRA no diferencian entre la infección por TB y la TB activa. La OMS analizó en el 2017 la evidencia disponible sobre los dos IGRA más utilizados, el QuantiFERON®TB Gold *in tube* (QFT-GIT) y la prueba T-SPOT.TB (T-Spot), con el objeto de facilitar la recomendación de su uso para detectar a las personas con infección por TB.

¿Cómo funcionan los IGRA?

Los leucocitos de las personas con la infección por *M. tuberculosis* liberan interferón g (IFN- γ) cuando se ponen en contacto con antígenos derivados de *M. tuberculosis*. El reconocimiento de la función importante que desempeña el IFN- γ en la regulación de la respuesta inmunitaria mediada por células a la infección por *M. tuberculosis*, llevó al desarrollo de los IGRA (149-151). Los IGRA detectan la sensibilización a *M. tuberculosis*, al medir la liberación de IFN- γ en respuesta a antígenos que corresponden a *M. tuberculosis*. Los IGRA evalúan la respuesta a péptidos sintéticos que se superponen y representan proteínas específicas de *M. tuberculosis*, como el ESAT-6 (*Early Secretory Antigenic Target-6*) y la proteína del filtrado de cultivo 10 (CFP-10). Estas proteínas están presentes en todas las especies del complejo *M. tuberculosis* y estimulan la liberación cuantificable de IFN- γ en la mayoría de las personas con la infección, pero están ausentes en las cepas de la vacuna contra la TB y de la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. La medición exacta de la respuesta de IFN- γ con los IGRA exige una muestra de sangre fresca que contenga leucocitos viables.

QFT-GIT¹³: En el QFT-GIT los materiales testigo y los antígenos están contenidos en tubos especiales que se utilizan para obtener la muestra de sangre de la prueba, permitiendo así una prueba de sangre fresca más directa. Uno de los tubos contiene heparina y los antígenos de la prueba (mezcla única de 14 péptidos que representan la secuencia completa de aminoácidos de ESAT-6 y CFP-10 y parte de la secuencia de TB7.7) y los otros dos tubos sirven como testigos nulo y positivo. El testigo negativo contiene heparina sola y el testigo positivo contiene heparina, dextrosa y fitohemaglutinina. Se recoge una muestra de sangre (1 ml) en cada uno de los tres tubos, se mezcla con los reactivos que ya están en los tubos y se incuba durante 16 a 24 horas. Se separa el plasma y se determina la concentración plasmática de IFN- γ usando un ELISA sensible. Para interpretar el QFT-GIT, la respuesta se calcula como *la diferencia de la concentración de IFN- γ en el plasma de la sangre estimulada con el antígeno* (es decir, la mezcla única de péptidos que representan ESAT-6, CFP-10 y TB7.7) *menos la concentración de IFN- γ en el plasma de la sangre incubada sin antígeno* (es decir, el testigo nulo).

T-spot: Las células mononucleares de sangre periférica se incuban con materiales testigo y dos mezclas de péptidos, uno que representa secuencias que se superponen de la secuencia completa de aminoácidos de ESAT-6 y el otro corresponde a la secuencia completa de aminoácidos de CFP-10. La prueba detecta las células T efectoras sensibilizadas por el *M. tuberculosis*, que se activan en

¹³ Cabe anotar que las directrices cubren solo los ensayos IGRA que se recomiendan en las directrices de la OMS del 2020 sobre la gestión programática del TPT y se fundamentan en revisiones realizadas en el 2017. Los fabricantes del QFT-GIT planean eliminar esta prueba y sustituirla por la prueba *4 tube QFT plus*.

presencia de los antígenos de CFP-10 y ESAT-6. Las células T efectoras tienen un ciclo de vida corto; sin embargo, su presencia continua indica que el sistema inmunitario de la persona está encontrando un agente patógeno y combatiéndolo en alguna parte del organismo. Por lo tanto, la medición de la presencia de los linfocitos T efectoras en una muestra sanguínea indica una infección por TB en curso. La muestra sanguínea se centrifuga y se diluye de manera que se añada un número homogéneo de células mononucleares a cada uno de los cuatro pocillos de la prueba (testigo nulo, panel con antígeno CFP-10, panel con antígeno ESAT-6 y testigo positivo), recubiertos previamente con anticuerpos dirigidos contra el IFN- γ , y se incuban durante 16 a 20 horas. En presencia de linfocitos T efectoras activados (personas con la infección), los antígenos específicos de la TB, ESAT-6 y CFP-10, estimulan la liberación de IFN- γ que se fija a los anticuerpos contra el IFN- γ en la base del pocillo. Se lavan los pocillos y se agrega un anticuerpo secundario dirigido contra el IFN- γ . Después de otra etapa de incubación y lavado, se agrega el sustrato. Esto produce manchas en la base del pocillo, donde los linfocitos T habían secretado IFN- γ . Se cuentan las manchas en cada uno de los pocillos para obtener los resultados de la prueba y se compara la diferencia entre las mezclas de antígeno y el testigo nulo. La lectura puede ser manual o mediante un lector de Elispot.

IGRA disponibles actualmente

	QFT-GIT	T-Spot
Procesamiento inicial	Procesar la sangre en las primeras 16 horas	Procesar la células mononucleares de sangre periférica en 8 horas o si se usa T Cell Xtend [®] , en 30 horas
Antígenos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mezcla única de péptidos sintéticos que representan ESAT 6 y CFP 10	Mezclas separadas de péptidos sintéticos que representan ESAT 6 y CFP 10
Medición	Concentración de IFN- γ	Número de células productoras de IFN- γ (manchas)
Criterios de interpretación	Respuesta al antígeno de TB de 25 50% del valor del nulo se interpretan como positivas e inferiores a 25% del valor del nulo son negativas	Los resultados se interpretan restando el recuento de manchas en el testigo negativo (nulo) del recuento de manchas en los paneles A y B: positivo >8 manchas; negativo <4 manchas; dudoso 5, 6 o 7 manchas e inválido
Resultados posibles	Positivo, negativo, indeterminado	Positivo, negativo, dudoso, inválido

¿Cuáles son las ventajas de los IGRA?

- Requiere una única cita para realizar la prueba. Sin embargo, los resultados solo están disponibles en un plazo de 24 horas, lo que requiere una segunda visita.
- El antecedente de vacunación contra la TB no causa un resultado positivo falso de los ensayos IGRA.
- Para el tamizaje seriado y periódico de personas que pueden tener una exposición laboral a la TB (como en los programas de vigilancia para trabajadores de salud), los IGRA ofrecen ventajas técnicas, logísticas y posibles ventajas económicas, en comparación con las PT. Los ensayos IGRA no requieren pruebas en dos etapas, porque realizar una prueba no refuerza los resultados ulteriores.
- La Academia Estadounidense de Pediatría revisó sus directrices con el fin de incluir el uso del IGRA hasta los niños de 2 años y sugiere la utilización de IGRA en los niños a partir de los 2 años (152).

¿Cuáles son las desventajas y las limitaciones de los IGRA?

- Las muestras de sangre deben procesarse en las primeras 8-30 horas después de la obtención, mientras los leucocitos son todavía viables.
- Los errores en la recogida o el transporte de las muestras sanguíneas o en la realización de la prueba pueden disminuir su exactitud.
- Las pruebas son costosas.
- Un riesgo mayor de conversión de la prueba, debida a resultados **positivos falsos** de los IGRA en las pruebas de seguimiento de **los trabajadores de salud de bajo riesgo** que obtuvieron un resultado negativo en un tamizaje anterior. Una conversión del IGRA se define como un cambio de negativo a positivo en dos años. No se ha demostrado la asociación entre la conversión del IGRA y el riesgo posterior de contraer la enfermedad.
- Datos limitados sobre el uso de los IGRA para pronosticar la progresión hacia la TB activa en el futuro.
- Datos limitados sobre el uso de los IGRA en los menores de 2 años (riesgo mayor de resultados indeterminados), las personas con una exposición reciente a *M. tuberculosis*, las personas inmunodeprimidas y las pruebas seriadas.

¿Cuáles son los pasos en la realización de un ensayo IGRA?

- Los IGRA deben realizarse e interpretarse según los protocolos establecidos.
- Antes de obtener la muestra sanguínea, se deben adoptar las disposiciones para realizar el IGRA a fin de que la muestra se recoja en los tubos adecuados.
- La muestra de sangre debe extraerse según las instrucciones del fabricante de la prueba.
- Los IGRA deben realizarse e interpretarse según el protocolo nacional establecido.
- Se debe organizar la entrega de la muestra de sangre al laboratorio en el momento que este lo especifique, para garantizar la realización de la prueba mientras los leucocitos son aún viables.
- Programar una cita de seguimiento para que la persona reciba los resultados de la prueba.
- En función de los resultados de la prueba, se propone una evaluación de seguimiento y tratamiento, según sea necesario.

El personal de enfermería y otros trabajadores de salud que han recibido capacitación en flebotomía pueden solicitar un IGRA y entregar el resultado a la persona examinada, explicándole su importancia.

¿Cómo interpretar los resultados de los IGRA?

Las interpretaciones del IGRA se basan en la cantidad de IFN- γ liberado o en el número de células que liberan IFN- γ . Se debe informar tanto la interpretación cualitativa habitual de la prueba (resultado positivo, negativo o indeterminado) como la medición cuantitativa del análisis (nulo, TB y las concentraciones de mitógeno o los recuentos de manchas). Esto permitirá una evaluación más rigurosa de los resultados y facilitará una mejor comprensión del resultado de la prueba. Al igual que las PT, los IGRA deben usarse como una ayuda al diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis*. Un resultado positivo de la prueba indica que la infección por *M. tuberculosis* es probable y un resultado negativo significa que la infección es improbable. Un resultado indeterminado indica una probabilidad incierta de infección por *M. tuberculosis*. Un resultado dudoso de la prueba (solo T-Spot) también indica una probabilidad incierta de infección por *M. tuberculosis*.

En el caso de las personas sanas con una probabilidad baja, tanto de infección por TB como de progresión hacia la TB activa, un solo resultado positivo del IGRA o de la PT no debe tomarse como una prueba fiable de infección por *M. tuberculosis*. Debido a la baja probabilidad de infección, es más probable un resultado positivo falso. En estas circunstancias, la probabilidad de infección por *M. tuberculosis* y de progresión hacia la enfermedad se debe evaluar de nuevo y es necesario confirmar los resultados de las pruebas iniciales. Se puede considerar caso por caso la repetición de las pruebas, ya sea con la prueba inicial o una prueba diferente o también se puede suponer que el resultado inicial es un positivo falso, sin realizar pruebas adicionales.

Referencias

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002152.
2. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900655.
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127–35.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131–8.
5. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ.* 2018;362:k2738.
6. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol.* 2011;40(4):964–70.
7. Fin de la TB. Organización Mundial de la Salud [sitio web] (<https://www.who.int/tb/strategy/es/>; consultado el 15 de marzo del 2020).
8. Estrategia de la OMS para acabar con la tuberculosis. Organización Mundial de la Salud [sitio web]; 2013 (https://www.who.int/tb/post2015_strategy/es/; consultado el 15 de marzo del 2020).
9. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254256/>; consultado el 15 de marzo del 2020).
10. Informe mundial sobre la tuberculosis 2019. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/; consultado el 15 de marzo del 2020).
11. Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la lucha contra la tuberculosis. Septuagésimo tercer período de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas; 2018 (<http://digitallibrary.un.org/record/1649568>; consultado el 15 de marzo del 2020).
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170.pdf>; consultado el 15 de marzo del 2020).
13. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258734>; consultado el 15 de marzo del 2020).
14. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(11):1269–78.
15. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, Vries G de, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015;45(4):928–52.
16. 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. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20714.

17. 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. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9.
18. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventative therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf, consultado el 15 de marzo del 2020).
19. Bruins WS, Leth F van. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*. 2017;49(3):161–9.
20. Cotton M, Schaaf HS, Lottering G, Weber HL, Coetzee J, Nachman S. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(2):225–7.
21. Cranmer LM, Kanyugo M, Jonnalagadda SR, Lohman-Payne B, Sorensen B, Maleche Obimbo E, et al. High prevalence of tuberculosis infection in HIV-1 exposed Kenyan infants: *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):401–6.
22. Kali PBN, Gray GE, Violari A, Chaisson RE, McIntyre JA, Martinson NA. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006;42(3):379–81.
23. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS*. 1999;13(14):1899–904.
24. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet*. 1999;353(9167):1843–7.
25. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328(16):1137–44.
26. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, Mwafurirwa DT, Munthali K, Floyd S, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS*. 2010;24(3):417–26.
27. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, Shanmugam S, Narendran G, Hari L, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010;201(5):691–703.
28. Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis – relapse, re-infection and HIV. *J Infect Dis*. 2010;201(5):653–5.
29. Naidoo K, Dookie N. Insights into recurrent tuberculosis: relapse versus reinfection and related risk factors. Londres: IntechOpen; 2018 (<https://www.intechopen.com/books/tuberculosis/insights-into-recurrent-tuberculosis-relapse-versus-reinfection-and-related-risk-factors>, consultado el 15 de marzo del 2020).
30. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>, consultado el 15 de marzo del 2020).
31. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/, consultado el 15 de marzo del 2020).
32. WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259/>, consultado el 15 de marzo del 2020).
33. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH : guías para programas nacionales y otros interesados directos Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44838>, consultado el 15 de marzo del 2020).
34. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140–156.

35. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(6):359–368.
36. Gupta A, Swindells S, Kim S, Hughes MD, Naini L, Wu X, et al. Feasibility of identifying household contacts of rifampin- and multidrug-resistant tuberculosis cases at high risk of progression to tuberculosis disease. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(3):425–35.
37. Lung T, Marks GB, Nhung NV, Anh NT, Hoa NLP, Anh LTN, et al. Household contact investigation for the detection of tuberculosis in Vietnam: economic evaluation of a cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health.* 2019;7(3):e376–84.
38. Sulis G, Combarry A, Getahun H, Gnanou S, Giorgetti PF, Konseimb A, et al. Implementation of tuberculosis prevention for exposed children, Burkina Faso. *Bull World Health Organ.* 2018;(96):386–92.
39. Prevent TB: a mobile app to support programmatic management of ILTB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/tb/about/en/>, consultado el 15 de marzo del 2020).
40. Latent TB infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>, consultado el 15 de marzo del 2020).
41. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>, consultado el 15 de marzo del 2020).
42. Samandari T, Bishai D, Luteijn M, Mosimaneotsile B, Motsamai O, Postma M, et al. Costs and consequences of additional chest x-ray in a tuberculosis prevention program in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(8):1103–11.
43. TB Elimination. Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) – Blood tests for TB infection. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA.pdf>, consultado el 15 de marzo del 2020).
44. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1) (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/abstract>, consultado el 15 de marzo del 2020).
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248–55.
46. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22(12):1422–28.
47. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7 (DOI: 10.1002/14651858.CD007545.pub2, consultado el 16 de marzo del 2020).
48. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):265.
49. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137336>, consultado el 16 de marzo del 2020).
50. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf, consultado el 16 de marzo del 2020).
51. January 2020. Medicines catalogue. Ginebra: Global Drug Facility; 2020 (<http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalogue.pdf>, consultado el 16 de marzo del 2020).

52. 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. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66.
53. 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;30(10):1607–15.
54. 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. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11.
55. Landmark deal secures significant discount on price of medicine to prevent TB. Comunicado de prensa 2019. Unitaid [sitio web] (<https://unitaid.org/news-blog/landmark-deal-secures-significant-discount-on-price-of-medicineto-prevent-tb/#en>, consultado el 16 de marzo del 2020).
56. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis*. 2015;95(4):373–84.
57. Catalyzing pediatric tuberculosis innovations (CaP TB): Short-course treatment regimens to prevent TB: 3HP and 3RH. Technical Brief. IMPAACT4TB [sitio web] 2019 (<https://www.impaact4tb.org/catalyzing-pediatric-tuberculosis-innovations-cap-tb-short-course-treatment-regimens-to-prevent-tb-3hp-and-3rh/>, consultado el 16 de marzo del 2020).
58. TPT implementation tools. IMPAACT4TB [sitio web] 2019 (<https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/>, consultado el 16 de marzo del 2020).
59. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61(4):191–6.
60. Biehl JP, Nimitz HJ. Studies on the use of a high dose of isoniazid. I. Toxicity studies. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(3):430–41.
61. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(3):504–8.
62. Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP, Penington JS, Chen C, Street AC. Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:145–9.
63. Money GL. Isoniazid neuropathies in malnourished tuberculous patients. *J Trop Med Hyg*. 1959;62(8):198–202.
64. Toman K, Frieden TR. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring; questions and answers. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004.
65. McCune R, Deuschle K, Mcdermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc Pulm Dis*. 1957;76(6):1100–5.
66. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*. 1983;309(8):445–8.
67. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;16(1):25–31.
68. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Schepisi MS, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1170–3.
69. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60(4):555–64.
70. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis*. 1970;101(5):780–2.
71. 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. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440–53.

72. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifampentine for latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1085–93.
73. 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;46(6):1563–76.
74. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>, consultado el 18 de marzo del 2020).
75. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Differentiated Service Delivery [Suplemento]. Ginebra: International AIDS Society (<http://www.differentiatedcare.org/Portals/0/adam/Content/3qTmUzah5kWCdeEogdij5A/File/IAS%20TPT%20supplement%208-Pager%20DIGITAL.pdf>, consultado el 18 de marzo del 2020).
76. Differentiated models of delivering HIV care: Perspectives from people living with HIV and health care workers in 7 African countries. ICAP HIV learning network_the CQUIN project for differentiated service delivery [sitio web] <https://cquin.icap.columbia.edu/resources/issue-brief-differentiated-models-of-delivering-hiv-care/>, consultado el 18 de marzo del 2020).
77. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-Infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):241–9.
78. Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S, Mashabela F, Waja Z, Lala S, et al. Poor obstetric and infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with tuberculosis in South Africa: The Tshepiso Study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(6):921–9.
79. Isoniazid tablet, USP. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf, consultado el 18 de marzo del 2020).
80. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073,050627s012lbl.pdf, consultado el 18 de marzo del 2020).
81. 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;381(14):1333–46.
82. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, et al. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(3):1234–41.
83. Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of nursed infants to maternal treatment with ethambutol and rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):213–20.
84. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X, Firnhaber C, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in African women receiving treatment for HIV and TB: Potential concern for standard dosing frequency. *Clin Infect Dis* 2019; ciz863. doi: 10.1093/cid/ciz863, consultado el 18 de marzo del 2020).
85. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1687–91.
86. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B: *AIDS*. 2007;21(10):1301–8.

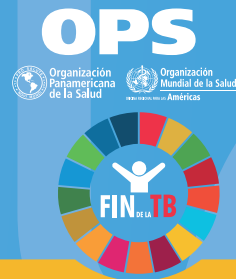
87. McIlleron H, Denti P, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, Shembe S, et al. Prevention of TB using rifampicin plus isoniazid reduces nevirapine concentrations in HIV-exposed infants. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(7):2028–34.
88. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;367:l5894.
89. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1670–7.
90. Ahmed A, Lutchman GA, Kwo PY. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: Do they really matter? *Clin Liver Dis.* 2017;10(5):111–5.
91. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A pharmacology perspective of simultaneous tuberculosis and hepatitis C treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Oct 7; AAC.01215–19. doi: 10.1128/AAC.01215–19, consultado el 18 de marzo del 2020).
92. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(Suppl1):S37–42.
93. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2–3):326–34.
94. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):72–82.
95. Mike F. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. Nueva York: Treatment Action Group; 2019 (<https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-rifapentine-for-the-treatment-of-tb-infection/>, consultado el 18 de marzo del 2020).
96. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Br Med J.* 1972;1(5803):765–71.
97. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis.* 1983;5(Suppl 3):S440–6.
98. Weiner M, Savic RM, Kenzie WRM, Wing D, Peloquin CA, Engle M, et al. Rifapentine Pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2014;3(2):132–45.
99. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):527–35.
100. Priftin (rifapentine) tablets. Highlights of prescribing information. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf, consultado el 18 de marzo del 2020).
101. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(6):419–28.
102. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):557–66.
103. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000 (https://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_00.10/en/, consultado el 18 de marzo del 2020).
104. Nursing guide for managing side effects to drug-resistant TB treatment. Berkeley: Curry international tuberculosis centre; 2018 (<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/nursing-guide-managingside-effects-drug-resistant-tb-treatment>, consultado el 18 de marzo del 2020).

105. William JB, Keith G, Charles P. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:327–41.
106. HIV drug interaction checker. University of Liverpool [sitio web] (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, consultado el 18 de marzo del 2020).
107. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (DFC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). HIV/AIDS. Organización Mundial de la Salud [sitio web]; 2018 (<http://www.who.int/hiv/topics/treatment/dtg-tld-briefing-web/en/>, consultado el 18 de marzo del 2020).
108. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(4):549–56.
109. 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;61(8):1322–7.
110. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079–85.
111. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):111–8.
112. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke M, Zhang N, et al. Safety & PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. Resumen 80. TB: From contact to cure and beyond. Conferencia sobre Virus e Infecciones Oportunistas. Marzo 4 a 7, 2019. Seattle, Washington (<http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>, consultado el 18 de marzo del 2020).
113. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681–90.
114. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, Marzan F, Ive P, Hogg E, et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):586–93.
115. Faren C, Dourumian S, Cantalloube C, Perrin L, Esposito V, Cierien-Puiseux I, et al. Rifapentine once-weekly dosing effect on efavirenz, emtricitabine and tenofovir PKs. Resumen 493. Clinical Pharmacology of TB and HCV Coinfection. Conferencia sobre Virus e Infecciones Oportunistas. Marzo 4 a 7, 2019. Seattle, Washington (<https://www.croiconference.org/abstract/rifapentine-once-weekly-dosing-effect-efavirenz-emtricitabine-and-tenofovir-pks/>, consultado el 18 de marzo del 2020).
116. Medication Guide. Descovy® (emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets). Foster City: Gilead Sciences (https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_patient_pi.pdf, consultado el 18 de marzo del 2020).
117. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1670–8.
118. 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. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080'9.
119. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):639–45.

120. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, Coetzee L, Corbett EL, Godfrey-Faussett P, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370(4):301–10.
121. Kyaw NTT, Kumar AM, Kyaw K WY, Satyanarayana S, Magee MJ, Min AC, et al. TPI in people living with HIV in Myanmar: a five-fold decrease in incidence of TB disease and all-cause mortality. *Int Union Tuberc Lung Dis*. 2019;23(3):322–30.
122. Wisaksana R, Hartantri Y, Lestari M, Azzahra D, Karjadi T, Yuniastuti E, et al. Benefit of isoniazid preventive therapy to reduce incident TB, mortality and loss to follow-up in Indonesian five-years cohort. 22.^a Conferencia Internacional sobre el Sida (AIDS 2018); Ámsterdam, Países Bajos. Julio 23 a 27 del 2018 (<http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/8205> , consultado el 18 de marzo del 2020).
123. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev Respir Dis*. 1962;86:810–22.
124. Shanaube K, Sismanidis C, Ayles H, Beyers N, Schaap A, Lawrence K-A, et al. Annual risk of tuberculous infection using different methods in communities with a high prevalence of TB and HIV in Zambia and South Africa. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7749.
125. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(5):827–30.
126. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int Union Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847–50.
127. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazida para la prevención de la tuberculosis en personas no infectadas por el VIH. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001363/full>, consultado el 18 de marzo del 2020).
128. Gavin C, Vicky C, Violet C, Kathy M, Modulakgotla S, William B, et al. Effectiveness of 3HP annually vs. once for HIV-positive people: The WHIP3TB Trial. Resumen 143. Tuberculosis, oportunistas infecciones, and HIV testing. Conferencia sobre Virus e Infecciones Oportunistas. Marzo 8 a 11, 2020 | Boston, Massachusetts(<https://www.croiconference.org/abstract/effectiveness-of-3hp-annually-vs-once-for-hiv-positive-people-the-whip3tb-trial/>, consultado el 18 de marzo del 2020).
129. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51.
130. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8): 1065–1071.
131. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*. 2010;24(7):1051.
132. Mejores prácticas para la atención de pacientes con tuberculosis. Guía para países de bajos ingresos. Segunda edición. París: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2017. (<https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/best-practice-for-the-care-of-patients-with-tuberculosis-a-guide-for-low-income-countries> , consultado el 18 de marzo del 2020).
133. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD007952. doi: 10.1002/14651858.CD007952.pub3.
134. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing improves medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8):929–40.
135. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>, consultado el 18 de marzo del 2020).
136. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15(4):603–22.
137. Chaisson RE, Golub JE. Preventing tuberculosis in people with HIV – no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9.

138. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6.
139. TB elimination. Tuberculin skin testing. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention; 2011 (<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf>, consultado el 18 de marzo del 2020).
140. Morán-Mendoza O, Tello-Zavala MC, Rivera-Camarillo M, Ríos-Meza Y. Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1273–8.
141. Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1419–22.
142. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111–5.
143. Chaturvedi N, Cockcroft A. Tuberculosis screening in health service employees: who needs chest X-rays? *Occup Med*. 1992;42(4):179–82.
144. Starke JR. Tuberculosis skin testing: new schools of thought. *Pediatrics*. 1996;98(1):123–5.
145. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):2–6.
146. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49(RR06):1–54.
147. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle*. 1966;47(3):308.
148. Veening GJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Int Union Tuberc*. 1968;41:169–71.
149. Rothel JS, Jones SL, Corner LA, Cox JC, Wood PR. A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon-g and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust Vet J*. 1990;67(4):134–7.
150. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NMH. Comparison of a tuberculin interferon-g assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997;176(1):144–50.
151. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(6):443–50.
152. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon-g release assay performance for tuberculosis in childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20173918.

Tratamiento preventivo de la tuberculosis



El tratamiento preventivo de la TB puede impedir que la infección se convierta en enfermedad.

¿Qué es la infección por TB?

La tuberculosis (TB) es causada por bacterias que se propagan por el aire y pueden infectar a cualquier persona. En ocasiones, una persona es infectada por las bacterias pero no se enferma con TB de inmediato. En este caso, los bacilos de la tuberculosis permanecen inactivos en el cuerpo y se dice que la persona tiene una infección por TB.

Las personas con infección por TB no presentan signos ni síntomas de TB.



La mayoría de las personas con infección por TB no están enfermas y no pueden propagar la infección a los demás. Sin embargo, corren el riesgo de presentar la enfermedad por TB si su sistema inmunitario se debilita.

¿Corro yo algún riesgo?

Usted puede estar infectado por las bacterias de la TB aunque no esté enfermo. De hecho, se estima que una de cada cuatro personas en el mundo tiene infección por TB, pero la mayoría de ellas está sana.

En algunas personas que tienen la infección, esta progresará hasta convertirse en TB activa.



Las probabilidades presentar una enfermedad TB activa son mayores si usted:

- vive en el mismo hogar o en contacto estrecho con un paciente con TB
- tiene una infección por el VIH

Otros grupos de riesgo alto incluyen las personas que están iniciando un tratamiento dirigido contra el TNF o están en diálisis, las que se preparan para un trasplante de órgano o hematológico, las que tienen silicosis y también las personas privadas de la libertad, los trabajadores de salud, los migrantes de países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas.

¿Necesito yo el tratamiento preventivo de la TB?

Si usted corre el riesgo de contraer la TB, su prestador de atención de salud primero se asegurará de que usted no tiene enfermedad TB activa, antes de evaluar si usted necesita tratamiento preventivo de la TB.



Se puede utilizar una prueba cutánea de la tuberculina o un ensayo de liberación de interferón y para reconocer a las personas con la infección.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento?

Hoy, existen muchas opciones disponibles de tratamiento preventivo. Las opciones nuevas de tratamiento acortado protegen a las personas de la TB durante muchos años, con un tratamiento que solo dura 1 mes o 3 meses, en lugar de más de 6 meses como en el pasado.



Es importante completar el ciclo completo del tratamiento preventivo de la TB para que este sea eficaz.

¡Protéjase usted y proteja a sus seres queridos!

