

SÍNTESIS DE LAS DIRECTRICES SOBRE EL **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB**

Una herramienta para
las coaliciones de Zero TB



TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----------|
| I ¿Por qué la infección de TB? | 1 |
| II Propósito y enfoque | 2 |
| III Opciones de pruebas diagnósticas & tratamientos para la infección de TB | 4 |
| IV ¿Qué dicen las directrices? | 6 |
| V Recomendaciones especiales para los grupos de riesgo | 8 |
| VI Recomendaciones sobre pruebas de laboratorio para seguimiento | 20 |
| Abreviaturas | 24 |
| Apéndice A Directrices revisadas | 25 |
| Apéndice B Resultados principales de los ensayos controlados aleatorios de regímenes de terapia preventiva de corta duración | 26 |
| Apéndice C Comités editoriales de las directrices revisadas | 29 |

Este manual fue desarrollado por la Iniciativa Zero TB, que promueve un enfoque integral para reducir las tasas de tuberculosis. Un enfoque integral consiste en el uso simultáneo de estrategias dentro del marco de *Buscar-Tratar-Prevenir*. *Buscar* implica encontrar activamente a las personas con la enfermedad de TB y desplegar pruebas efectivas para su diagnóstico. *Tratar* implica asegurar que los pacientes con TB reciben los medicamentos correctos junto con el apoyo necesario durante la totalidad del tratamiento. *Prevenir* incluye la prevención de la enfermedad de TB en aquellas personas que ya están infectadas mediante el tratamiento de la infección de TB antes de que se enfermen. La red de coaliciones locales de “Zero TB”—persiguiendo un enfoque integral en cada uno de sus entornos—están vinculadas para compartir y difundir lo aprendido. Visítanos en www.zerotbinitiative.org

Comité de redacción: Courtney Yuen, Ruvandhi Nathavitharana, Meredith Brooks, Jessica Vineberg, Mercedes Becerra y Salmaan Keshavjee. Se incorporaron los comentarios proporcionados por los participantes de la reunión *Estrategias para Eliminar la TB Una Comunidad a la Vez*, la cual se llevó a cabo el 17 de julio de 2018 en Dubai, Emiratos Árabes Unidos.



¿POR QUÉ LA INFECCIÓN DE TB?

Las personas que tienen la **infección de TB** y que aún no están enfermos tienen las bacterias de TB en su cuerpo, pero las bacterias no se están multiplicando porque el sistema inmune es capaz de controlarlas. Sin embargo, un estimado de 5-10% de las personas con la infección de TB van a desarrollar la **enfermedad de TB**. Por lo tanto, el tratamiento de la infección de TB para prevenir la enfermedad de TB es crítico para reducir las tasas de TB.¹

La buena noticia es que podemos hacer pruebas diagnósticas y tratar la infección en personas que han estado expuestas a la TB. El tratamiento de la infección mata a las bacterias y previene que la infección de TB se convierta en la enfermedad de TB y termine adoleciendo a la persona. Este tratamiento se usa de forma rutinaria en países ricos, y se ha demostrado que funciona bien y es seguro.

1 Rangaka MX et al. Lancet 2015; 386:2344-53.

PROPÓSITO Y ENFOQUE

Hemos producido este documento para ayudar a las coaliciones, los activistas, y los trabajadores de primera línea en promover actualizaciones de las políticas directrices locales y nacionales y de las de los programas que abordan el manejo de la infección de TB. En 2018, la OMS lanzó nuevas directrices para el tratamiento y manejo de la infección de TB.² Esto presenta una oportunidad para actualizar las directrices de las instituciones y los programas en todo el mundo.

Revisar las políticas y directrices de estos programas puede terminar siendo un proceso largo. Hemos intentado producir un resumen condensado de algunas de estas directrices nacionales seleccionadas que se puede utilizar como recurso por las coaliciones locales de manera que las coaliciones no tengan que repetir este ejercicio.

El propósito de este documento es resumir las directrices sobre las pruebas de diagnóstico y tratamientos de la infección de TB de los países seleccionados. En este documento, utilizamos la frase “prueba y tratamiento para la infección de TB” para referirnos al proceso de (1) administrar una prueba de detección de infección de TB, (2) si es positiva, realizar una evaluación para diagnosticar o descartar la enfermedad de TB, y (3) si la enfermedad de TB es descartada, brindar tratamiento para la infección de TB.

¿CÓMO SE ELIGIERON LAS DIRECTRICES QUE FUERON INCLUIDAS EN ESTA SÍNTESIS?

Este documento proporciona un resumen de las directrices de infección de TB y las actualizaciones de políticas de un grupo de países que consideramos podrían representar un estándar global de atención de salud. La justificación y los criterios que utilizamos para seleccionar estos países fueron:

- 1 Restringimos nuestra revisión a los países que están entre los 50 países con el nivel más alto de PIB per cápita en 2017.³ Nosotros asumimos que las directrices en estos países no serían limitadas por recursos financieros.
- 2 Restringimos nuestra revisión a los países cuyas poblaciones incluyen > 10% de personas que nacieron fuera del país.⁴ La razón de esta elección fue que para los países con una proporción sustancial de inmigrantes es más probable también tener un número sustancial de personas afectadas por la infección de TB, y por lo tanto es más probable que se hayan

desarrollado directrices sobre el manejo de la infección de TB. En contraste, un país donde la infección de TB es una condición muy rara podría no haber necesitado desarrollar una directriz oficial para las pruebas y el tratamiento.

- 3 Inicialmente restringimos nuestra revisión a directrices en inglés, y luego incluimos directrices adicionales de países donde hay organizaciones que proporcionan asistencia técnica para los programas de TB en otros países, así como ayuda bilateral y multilateral: Francia (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease), Alemania (German Corporation for International Cooperation), y los Países Bajos (KNCV).

En base a estos criterios, revisamos las directrices de Australia, Canadá, Francia, Alemania, Irlanda, los Países Bajos, Nueva Zelanda, el Reino Unido y los Estados Unidos. Con una excepción, estos países tenían directrices que habían sido actualizadas desde 2010. Para hacer una comparación, también se revisó la directriz del tratamiento de la infección de TB de la Organización Mundial de la Salud del 2018. Una lista completa de los documentos de directrices revisados se puede encontrar en el **Apéndice A**.

¿QUÉ INFORMACIÓN REVISAMOS EN CADA DOCUMENTO?

TABLA 1 PAÍSES CUYOS DIRECTRICES FUERON INCLUIDAS EN ESTA SÍNTESIS

| País | Año de publicación de los documentos revisados |
|----------------|--|
| Australia | 2017 |
| Canadá | 2014 |
| Francia | 2003, 2007 |
| Alemania | 2017 |
| Irlanda | 2014 |
| Países Bajos | 2015, 2017 |
| Nueva Zelanda | 2010 |
| Reino Unido | 2016 |
| Estados Unidos | 2000, 2003, 2005, 2018 |

2 World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.

3 National Accounts Main Aggregates Database, 2017, United Nations Statistics Division. Accessed on 17 Jan 2019.

4 Pew Global (<http://www.pewglobal.org/interactives/international-migrants-by-country/>)

Revisamos los siguientes elementos clave en cada documento:

- 1 ¿a quién se le debe hacer una prueba y tratar la infección de TB?;
- 2 ¿cómo se deben realizar las pruebas de infección de TB?;
- 3 ¿qué regímenes farmacológicos deben usarse para el tratamiento de infección de TB?; y
- 4 ¿qué monitorización de laboratorio es recomendado durante el tratamiento?

Consideramos que se había alcanzado un **consenso** sobre elementos específicos si al menos seis de las nueve directrices hacían la misma recomendación. Para grupos en los que había consenso de pruebas y tratamiento, este documento presenta detalles de estas recomendaciones en la **Sección 4**.

¿CÓMO SE DEBE UTILIZAR ESTE DOCUMENTO?

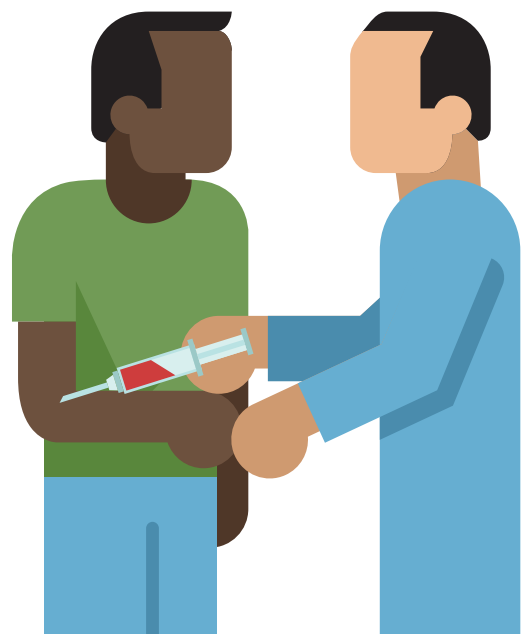
Con este documento se procura proporcionar un recurso para el uso de los equipos locales en la modernización de políticas y directrices de programas para el tratamiento de la infección de TB. Cuando se promueven directrices locales que proporcionan un estándar global de atención de salud, sentimos que es útil tener de fácil acceso una síntesis de los estándares de atención de salud articulados por países de altos ingresos.

Cabe señalar que este documento no es una guía de implementación. Los siguientes recursos adicionales están

disponibles en esta página web (www.zerotbinitiative.org) para equipos que están diseñando programas integrales de TB. El segundo documento ofrece una guía para medir el éxito y evaluar la integralidad en cada etapa de un programa integral de TB.

- *Guía De Activistas Para Luchar Contra La Tuberculosis*
- *Marco De Mejores Prácticas: Indicadores Programáticos Para El Monitoreo De Un Enfoque Integral De La Epidemia De Tuberculosis*

Además, mientras este documento procura resumir brevemente la evidencia científica clave para ayudar que los usuarios entiendan el contexto de las recomendaciones de las directrices, no incluye una revisión exhaustiva de la literatura científica. Descripciones más detalladas de temas relacionados a las personas que viven con el VIH, los niños expuestos a TB, el personal de salud, migrantes y otras poblaciones vulnerables se pueden encontrar en el documento Key Population Briefs de la Alianza Alto a la TB (http://www.stoptb.org/resources/publications/acsm_docs.asp).



OPCIONES DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS & TRATAMIENTOS

para la infección de TB

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA INFECCIÓN DE TB

Hay dos tipos de pruebas disponibles para evaluar la infección de TB: la prueba cutánea de tuberculina (TST, por sus siglas en inglés) y el análisis de sangre usando el ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA, por sus siglas en inglés). Varias empresas fabrican diferentes kits de la prueba IGRA, pero este documento no diferencia entre ellos. La prueba TST involucra medir la reacción local mediada por células a una inyección intradérmica de proteínas purificadas que son derivadas de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* y típicamente se realiza en el antebrazo. La prueba IGRA funciona cuando las células T que han sido expuestas previamente a los antígenos de la bacteria *M. tuberculosis* liberan las citoquinas llamadas interferón gamma cuando se vuelven a exponer a los antígenos de *M. tuberculosis*.

Ni TST ni IGRA son pruebas perfectas. Ya que ambas cuentan con una reacción inmune, ambas pueden fallar en la detección de la infección de TB en personas inmunodeprimidas que han sido infectadas muy recientemente.⁵ Las dos pruebas también pueden dar resultados discordantes.⁵

5 Menzies D et al, Ann Intern Med 2007; 146(5):340-54; Sotgiu G et al, J Infect 2019; 79:444-453.

La ventaja de TST es que no requiere de infraestructura de laboratorios para ser administrada. Sus desventajas son que requiere dos visitas del paciente para completar (una para hacer la prueba y la otra para leer el resultado), y que resultados falsos positivos pueden ocurrir en personas que han recibido la vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG) o que han sido expuestas a micobacterias no tuberculosas. Las ventajas del IGRA son que solo se requiere de una visita del paciente (para extraer una muestra de sangre) y la vacuna BCG no afecta el resultado de la prueba. Los resultados falsos positivos son posibles en un pequeño número de micobacterias no tuberculosas.⁶ La desventaja principal de IGRA es que requiere de una infraestructura de laboratorios. La **Tabla 2** compara las dos pruebas.

¿CUÁLES SON LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN DE TB?

Actualmente existen cuatro opciones de regímenes establecidos para tratar la infección de TB que se presume es susceptible a la isoniazida y/o rifampicina. Estos cuatro regímenes ofrecen protección al reducir el riesgo de la enfermedad de TB en al

6 Hermansen ST et al. PLOS One 2014; 9(4):e93986

7 Rangaka MX et al. Lancet Infect Dis 2012; 12(1):45-55.

TABLA 2 COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS TST E IGRA

| País | TST | IGRA |
|--|-------|--|
| Sensibilidad ⁵ | ~70% | 85-95% (dependiendo del kit de prueba) |
| Especificidad en no vacunados con BCG ⁵ | > 95% | >90% (dependiendo del kit de prueba) |
| Especificidad en vacunados con BCG ⁵ | ~55% | >90% (dependiendo del kit de prueba) |
| Reactividad serológica cruzada con BCG | Sí | No |
| Reactividad serológica cruzada con micobacterias no tuberculosas ⁶ | Sí | A veces, dependiendo de la especie de micobacteria |
| Cociente de tasas de incidencia de progresión a la enfermedad de TB comparado con una prueba negativa ⁷ | 1.6 | 2.1 |
| Número de encuentros requeridos con el paciente | 2 | 1 |
| Se requiere laboratorio | No | Sí |

TABLA 3 OPCIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB

| Régimen | Dosis | Pastillas por dosis, adultos | Ventajas | Desventajas |
|---|---------|------------------------------|--|--|
| 3 meses de rifapentina + isoniazida (3HP) semanales | 12 | 9 | <ul style="list-style-type: none"> Mejor finalización del tratamiento en comparación con 6-9H Menos dosis Bajo riesgo de daño hepático | <ul style="list-style-type: none"> Se deben considerar las interacciones farmacológicas con las rifamicinas Efectos secundarios raros parecidos a la gripe No existen directrices de dosificación para niños <2 años |
| 3-4 meses de rifampicina (3-4R) diaria | 90-120 | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Mejor finalización del tratamiento en comparación con 6-9H Menor riesgo de efectos secundarios incluyendo daños hepáticos | <ul style="list-style-type: none"> Se deben considerar las interacciones farmacológicas con las rifamicinas |
| 3-4 meses de rifampicina + isoniazida (3-4HR) diarias | 90-120 | 3 ó 4 | <ul style="list-style-type: none"> Mejor finalización del tratamiento en comparación con 6-9H Formulación dispersable pediátrica está disponible | <ul style="list-style-type: none"> Se deben considerar las interacciones farmacológicas con las rifamicinas El perfil de efectos secundarios es similar al de la isoniazida |
| 6-9 meses de isoniazida (6-9H) diaria | 180-270 | 1 | <ul style="list-style-type: none"> Menor carga de píldoras No hay interacciones farmacológicas con las rifamicinas | <ul style="list-style-type: none"> Peor finalización del tratamiento que los regímenes más cortos Mayor riesgo de daño hepático |

menos un 60% comparado con no dar ningún tratamiento.⁸ Estos regímenes se suelen abreviar usando un número que indica el número de meses del tratamiento seguido por letras que indican los medicamentos utilizados (H=isoniazida, R=rifampicina, P=rifapentina). La **Tabla 3** compara los cuatro regímenes. El Apéndice B resume la evidencia de los ensayos clínicos demostrando que los tres regímenes más cortos tienen una eficacia comparable al más antiguo y largo de 6 a 9 meses con isoniazida.⁸ Los pacientes que toman regímenes más cortos tienen probabilidades más altas de completar el tratamiento que los pacientes que toman 6-9 meses de isoniazida.⁹ El riesgo de efectos secundarios de los regímenes cortos son generalmente comparables o mejores que los del tratamiento de 6-9 meses con isoniazida (para más información, vea **Apéndice B**).¹⁰

Puede ser que en el futuro más opciones de tratamientos aún más cortos sean disponibles. Un ensayo clínico reciente con personas que viven con el VIH demostró que 1 mes de isoniazida y rifapentina al diario no fue inferior a 9 meses de isoniazida.¹¹

Muchas personas se preguntan si el tratamiento de la infección de TB puede resultar en la creación de tuberculosis farmacorresistente. Aunque el tratamiento de la enfermedad de TB activa con un solo medicamento puede resultar en

farmacorresistencia, la evidencia que tenemos disponible indica que, si se descarta adecuadamente la enfermedad de TB primero, el tratamiento de la infección de TB no tiene el mismo resultado. En 13 ensayos clínicos que compararon un total combinado de ~18,000 personas que recibieron isoniazida para tratar la infección de TB a ~18,000 personas que recibieron un tratamiento placebo, no se halló un aumento estadísticamente significativo en la resistencia a isoniazida entre las personas que recibieron isoniazida, ya sea en cada ensayo o a través de todos los ensayos.¹²

Para pacientes expuestos a la TB multidrogo resistente (MDR), que es resistente tanto a la isoniazida como a la rifampicina, se asume que los cuatro tratamientos preventivos basados en la isoniazida y la rifampicina en la **Tabla 3** son ineficaces. La investigación en el tema del tratamiento para la infección de TB-MDR está progresando. En una revisión sistemática y metaanálisis de 21 estudios observacionales (cinco de los cuales incluyeron grupos de comparación), se observó un 90% (intervalo de confianza de 95%: 9-99%) de reducción en el riesgo de TB para aquellas personas que recibieron el tratamiento.¹³ Los regímenes más comunes utilizados en estos estudios observacionales eran a base de fluoroquinolonas. Además, hay tres ensayos clínicos de eficacia en curso para el tratamiento de la presunta infección de MDR-TB (TB CHAMP, V-QUIN y PHOENIX): dos están evaluando la levofloxacina (una fluoroquinolona) y uno está evaluando el delamanid.

8 Zenner D et al. *Ann Intern Med* 2017; 167:248-255.

9 Pease C et al. *BMC Infect Dis* 2017; 17:265.

10 Pease C et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27:557-566.

11 Swindells S et al. *N Engl J Med* 2019; 380:1001-1011.

12 Balcells et al. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5):744-51.

13 Marks SM et al. *Clin Infect Dis* 2017;64(12):1670-7.

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

La **Tabla 4** resume las recomendaciones y el consenso de las directrices. La **Sección 4** presenta más detalles. Se identificó un **consenso** cuando por lo mínimo seis de las nueve directrices revisadas hicieron la misma recomendación.

TABLE 4 RESUMEN DEL CONSENSO DE LAS RECOMENDACIONES PARA LAS PRUEBAS Y LOS TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB ENTRE LAS DIRECTRICES DE NUEVE PAÍSES

| | |
|--|--|
| <p>¿A cuáles grupos de personas se les debería hacer la prueba y ofrecer tratamiento si se infectan?</p> | <p>CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ PVIH ✓ Contactos (adultos y niños) ✓ Personas de países con alta carga de TB ✓ Personal de salud cuando son empleados por primera vez ✓ Personas en terapia inmunosupresora o que reciben trasplantes de órganos sólidos <p>SIN CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ Otros grupos identificados variaron entre las directrices. Los grupos mencionados en varias directrices incluyeron personas con diversas comorbilidades médicas, quienes se inyectan drogas, viven en las cárceles y no tienen hogar. |
| <p>¿Se prefiere TST o IGRA para las pruebas?</p> | <p>SIN CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ Las directrices de ocho de los nueve países incluyen ambas pruebas, y no hubo consenso entre ellas en lo que es preferir una prueba más que la otra |
| <p>¿Qué regímenes se utilizan para el tratamiento de la infección de TB?</p> | <p>CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 4 meses de rifampicina diaria, 3-4 meses de isoniazida y rifampicina diarias, y 6-9 meses de isoniazida diaria fueron los regímenes recomendados por al menos seis de las nueve directrices nacionales |
| <p>¿Se debe tratar la infección si se sabe que el caso de origen es de TB-MDR?</p> | <p>CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ El tratamiento es una opción adecuada ✓ Todas las personas expuestas a TB-MDR deben ser monitoreadas durante 2 años <p>SIN CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ Hubo diferencia en la fuerza de la recomendación de tratar versus la de monitorear activamente durante 2 años |
| <p>¿Cuáles personas que reciben tratamiento para la infección de TB necesitan pruebas de laboratorio como las de función hepática?</p> | <p>CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Por lo general, los niños no requieren monitoreo de laboratorio <p>SIN CONSENSO</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ Las recomendaciones varían en lo que son el monitoreo de laboratorio y la frecuencia del monitoreo para adultos |

Tabla 5 muestra las pruebas de infección y los regímenes de tratamiento recomendados por cada directriz.

TABLA 5 PRUEBAS Y REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN DE TB INCLUIDAS EN CADA UNA DE LAS DIRECTRICES

| Directriz | Prueba Recomendada | Regímenes recomendados | | | | |
|----------------------------------|--|------------------------|---------|-------|------------------------|------|
| | | HP | R | HR | H | Otro |
| Australia | <ul style="list-style-type: none"> TST o IGRA | | 4R | 3HR | 6-9H | |
| Canadá | <ul style="list-style-type: none"> TST o IGRA Se prefiere IGRA si recibieron la vacuna BCG después de la infancia o más de una vez | 3HP | 4R | 3-4HR | 6-9H | |
| Francia | <ul style="list-style-type: none"> TST | | 4R | 3HR | 6-12H | 2RZ |
| Alemania | <ul style="list-style-type: none"> TST preferida en niños <5 años TST o IGRA para niños de 5 a 14 años IGRA preferida en adultos ≥ 15 años | 3HP | 4R | 3-4HR | 9H | |
| Irlanda | <ul style="list-style-type: none"> TST, se considera IGRA si TST es positiva | | 4R, 6R* | 3-4HR | 6-9H | |
| Países Bajos | <ul style="list-style-type: none"> En general, TST y luego IGRA si TST es positiva | 3HP | 4R | 3-4HR | 6-9H | |
| Nueva Zelanda | <ul style="list-style-type: none"> TST es preferida para algunos grupos e IGRA para otros | | | 3-4HR | 6-12H | |
| Reino Unido | <ul style="list-style-type: none"> TST es preferida para algunos grupos e IGRA para otros | | | 3HR | 6H | |
| Estados Unidos | <ul style="list-style-type: none"> TST o IGRA | 3HP | 4R | | 6-9H | |
| Organización Mundial de la Salud | <ul style="list-style-type: none"> TST o IGRA | 3HP | 3-4R | 3-4HR | 6-9H, 36H [†] | |

* Solo para niños

† Solo para las personas que viven con VIH

Todas las pautas de los países recomiendan múltiples regímenes como opciones. A menudo, los diferentes regímenes preferidos eran recomendado para diferentes tipos de pacientes en función del riesgo de toxicidad o interacciones farmacológicas. Estos específicos Las recomendaciones se revisan en las secciones siguientes de este documento.

RECOMENDACIONES ESPECIALES

para los grupos de riesgo

Ciertas personas tienen un mayor riesgo de ser infectadas con la bacteria de TB o de enfermarse de TB una vez que están infectadas. Las directrices destacan estos grupos para proporcionar consideraciones específicas para las pruebas y el tratamiento de la infección de TB, así como para enfatizar la importancia de brindar pruebas y tratamiento a estos grupos.

- **Personas viviendo con VIH**
- **Contactos cercanos**
- **Personal de salud**
- **Migrantes**
- **Personas con comorbilidades médicas**



PERSONAS VIVIENDO CON VIH

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las personas que viven con VIH tienen un sistema inmune debilitado. Esto los hace más propensos a que progresen de la infección de TB a la enfermedad de TB. En todos los países del África subsahariana, que tienen la mayor carga de VIH a nivel mundial, las personas que viven con VIH tienen entre 5 y 20 veces más riesgo de quedar enfermos con TB en comparación a las personas que no viven con VIH.¹⁴

En cinco ensayos controlados aleatorios de personas que viven con VIH con resultados positivos de TST, el tratamiento de la infección tuberculosa latente redujo el riesgo de TB en un 52% (intervalo de confianza de 95%: 29-82%).¹⁵ El beneficio es menos claro para las personas que viven con VIH y tienen resultados negativos con las pruebas de infección de TB. Debido a que las pruebas de infección de TB dependen de las respuestas inmunológicas, las personas que viven con VIH pueden tener resultados falsos negativos.¹⁵ La mayoría de los ensayos hasta la fecha, que en su mayoría han sido realizados con personas que no reciben terapias antirretrovirales, no han sugerido que existe un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento de la infección de TB en este grupo. Sin embargo, un ensayo grande en Sudáfrica donde las personas que estaban recibiendo terapia antirretroviral también recibieron 12 meses de isoniazida ha mostrado un mayor beneficio para las personas con resultados de TST o IGRA negativos en comparación a las personas con resultados positivos.¹⁶ En entornos con alta incidencia de TB, se ha mostrado que el tratamiento preventivo de isoniazida de larga duración ofrece una mayor protección que un solo tratamiento de isoniazida.¹⁷

Las interacciones farmacológicas se producen entre rifamicinas y ciertos medicamentos antivirales. Si bien esto ha llevado a la duda en la utilización de regímenes a base de rifamicinas para el tratamiento de la infección de TB en personas que toman terapias antirretrovirales, la evidencia más reciente sugiere que ni la rifampicina ni la rifapentina comprometen la efectividad de efavirenz o dolutegravir en dosis estándares.^{18,19,20} La investigación en este campo continúa en curso.

14 Corbett EL et al. Lancet 2006; 367(9514):926037.

15 Ayele HT et al. PLOS One 2015; 10(11):e0142290.

16 Rangaka MX et al. Lancet 2015; 384(9944):682-690.

17 Samandari T et al. Lancet 2011; 377(9777):1588-98.

18 Dooley KE et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 62(1):21-27.

19 Podany AT et al. Clin Infect Dis 2015;61(8):1322-7.

20 Cerrone M et al. Clin Infect Dis 2019;68(4):446-452.

CONSENSO ENTRE LAS DIRECTRICES

Las personas que viven con VIH deben recibir pruebas y tratamiento para la infección de TB.

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

Las directrices de los nueve países recomiendan tratar a las personas que viven con VIH. Los regímenes a base de isoniazida fueron preferidos con más frecuencia para este grupo, probablemente debido a las preocupaciones sobre las interacciones farmacológicas con la terapia antirretroviral.



TABLA 6 RECOMENDACIONES ESPECIALES DE LAS PRUEBAS Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB PARA LAS PERSONAS QUE VIVEN CON VIH

aparte de las recomendaciones generales presentadas en la Tabla 5

| País | Elegibilidad | Consideraciones especiales para las pruebas | Consideraciones especiales para los tratamientos |
|----------------------------------|--------------|---|---|
| Australia | Todos | | Se prefiere 6-9H para adultos. 3HR es una alternativa para niños. |
| Canadá | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • Se prefiere TST • IGRA puede considerarse como prueba adicional si TST es negativa | Se prefiere 9H |
| Francia | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • La prueba no es un requisito para el tratamiento | |
| Alemania | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • Se debe dar tratamiento independientemente del resultado de la prueba de infección | |
| Irlanda | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • IGRA puede considerarse si se sospecha un resultado falso negativo de TST • Se puede administrar tratamiento independientemente del resultado de TST | |
| Países Bajos | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • Se usa ambas, TST e IGRA | Se prefieren 9H, 4HR, ó 3HP |
| Nueva Zelanda | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • Se prefiere IGRA | Se prefiere 9H |
| Reino Unido | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • Para adultos con un CD4 <200 se deben usar ambas, TST e IGRA, simultáneamente • Para adultos con un CD4 ≥ 200, se considera solo IGRA, o TST e IGRA simultáneamente | Se prefiere 6H |
| Estados Unidos | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • Se recomiendan pruebas anuales si la persona está continuamente en riesgo de exposición a TB | Se prefieren 9H ó 3HP |
| Organización Mundial de la Salud | Todos | <ul style="list-style-type: none"> • La prueba no es un requisito para el tratamiento | A los adultos y adolescentes en países con alta incidencia de TB se les debe ofrecer tratamientos de larga duración (36H) |

CONTACTOS CERCANOS

CONSENSO ENTRE LAS DIRECTRICES

Los contactos cercanos de las personas en las que se ha confirmado la enfermedad de TB deben recibir pruebas y tratamiento para la infección de TB.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Debido a que la TB se transmite por el aire, las personas con el mayor riesgo de infección son aquellas que pasan mucho tiempo en contacto cercano con alguien con TB infecciosa. A estas personas se les llaman “contactos cercanos”. Si bien no existe un consenso sobre la cantidad o tipo de exposición que define un contacto cercano, este grupo normalmente incluye a miembros de la familia, amigos cercanos y algunos compañeros de trabajo.

Sin recibir tratamiento para la infección de TB, el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de TB para una persona es durante los primeros 1 a 2 años después de infectarse.²¹ Si bien el riesgo es mayor para niños pequeños, los adultos también tienen un riesgo sustancial. Un metaanálisis de los reportes publicados de investigaciones de contactos en países de ingresos bajos y medios encontraron que, en promedio, el 10% de contactos infantiles de <5 años, el 8% de contactos infantiles de 5-14 años, y el 3% de los contactos adultos fueron diagnosticados con TB en el momento de la investigación de contactos.²² En general, alrededor del 3% de los contactos (combinando todos los grupos de edad) fueron diagnosticados con TB en el momento de la investigación de contactos, y un 1.5% adicional de contactos que no tenían TB en el momento de la investigación de contactos desarrolló TB menos de un año después.

La eficacia del tratamiento de infección de TB para evitar que se desarrollen estos casos incidentes de TB está bien establecida. Grandes ensayos controlados con placebo de isoniazida para la

prevención de TB en contactos domiciliarios de los pacientes con TB demostraron que el tratamiento redujo el riesgo de TB en un 50-80%.²³ Últimamente, en un estudio observacional realizado en los Estados Unidos y Canadá, 0.2% de los contactos que recibieron tratamiento para la infección de TB desarrollaron TB en los siguientes cuatro años, comparado con 9.8% de los contactos que no recibieron el tratamiento.²⁴

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

Las nueve directrices nacionales recomiendan dar pruebas y tratar tanto a niños como a adultos con contactos cercanos que tienen la enfermedad de TB. Las nueve directrices también recomiendan que una vez que se descarta la enfermedad de TB, los contactos cercanos que son niños pequeños deberían comenzar inmediatamente el tratamiento para la infección de TB, aún si su prueba de infección sale negativa.

Seis de las nueve directrices nacionales incluían una recomendación para tratar a los contactos expuestos a TB-MDR. La fuerza de las recomendaciones para tratar versus monitorear varió entre las directrices. Además, las recomendaciones para los regímenes de tratamiento también variaron. Cuatro de las nueve directrices recomiendan regímenes de tratamiento a base de fluoroquinolona.

RECOMENDACIONES PARA LOS CONTACTOS EXPUESTOS A LA TB-MDR

El tratamiento para la infección de TB es una opción válida y todos los contactos expuestos a TB-MDR deben ser monitoreados por 2 años sean tratados o no.

21 Ferebee SH. Adv Tuberc Res 1970; 17:28-106.

22 Fox GJ et al. Eur Respir J 2013; 41(1):140-156.

23 Smieja M et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999; 1:CD001363.

24 Reichler MR et al. Clin Infect Dis 2019; doi10.1093/cid/ciz438.

TABLA 7 RECOMENDACIONES ESPECIALES DE LAS PRUEBAS Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB PARA LOS CONTACTOS DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDAD ACTIVA DE TB

aparte de las recomendaciones generales presentadas en la Tabla 5

| País | Elegibilidad | Consideraciones especiales para las pruebas y los tratamientos |
|----------------------------------|------------------------------------|--|
| Australia | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <5 años pueden ser tratados independientemente del resultado de la prueba. Para todas las edades, si la prueba inicial es negativa, la prueba debe ser repetida 8-12 semanas después de la última exposición a TB. |
| Canadá | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <5 años con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe repetirse 8 semanas después de la última exposición; Si la segunda prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento. |
| Francia | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe ser repetida 3 meses después; Si la segunda prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento. |
| Alemania | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <5 años deben comenzar el tratamiento independientemente del resultado de la prueba. Para adultos con una prueba de infección negativa, se debe iniciar el tratamiento hasta 8 semanas después de la última exposición. La prueba debe repetirse; Si la segunda prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento. |
| Irlanda | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <5 años con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe repetirse 8 semanas después de la última exposición; Si la segunda prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento. Los bebés deben recibir isoniazida hasta los tres meses de edad, cuando se debe realizar una prueba de TST. |
| Países Bajos | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <5 años con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe repetirse 8 semanas después de la última exposición; Si la segunda prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento. |
| Nueva Zelanda | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Se prefiere TST para contactos infantiles ≤ 7 años. TST o IGRA, o IGRA después de una prueba positiva de TST para contactos > 7 años. Se prefiere IGRA para personas vacunadas con BCG. Los niños <5 años con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe repetirse 8 semanas después de la última exposición. |
| Reino Unido | Personas hasta los 65 años de edad | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <2 años con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe repetirse 6 semanas después. Se prefiere 6H para neonatos. Se recomiendan 3HR y 6H para personas de hasta 65 años sin riesgo de hepatotoxicidad. Se prefiere 3HR para personas <35 años con riesgo de hepatotoxicidad. No se recomienda ningún tratamiento para personas de 35 a 65 años con riesgo de hepatotoxicidad. |
| Estados Unidos | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Los niños <5 años con prueba de infección negativa deben comenzar el tratamiento. La prueba debe ser repetida 8-12 semanas después; Si la segunda prueba es negativa, se puede suspender el tratamiento. |
| Organización Mundial de la Salud | Todos | <ul style="list-style-type: none"> Para los contactos domiciliarios de niños menores de 5 años, las pruebas no son un requisito para el tratamiento. Para niños ≥ 5 años, adolescentes y adultos de países de alta incidencia de TB que son contactos domiciliarios, las pruebas no son un requisito para el tratamiento. |

PERSONAL DE SALUD

JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

La TB ha sido reconocida por mucho tiempo como un riesgo laboral para el personal de salud. Sistemáticamente se documentan tasas más altas de la enfermedad e infección de TB en el personal de salud comparados con la población general en países de ingresos bajos y medios.²⁵ Cuando personas que tienen TB entran a un centro de salud, lo más probable es que aún no sepan que tienen la enfermedad de TB; esto puede ser un riesgo para el personal de salud ya que podrían contraer TB de estos pacientes que aún no están recibiendo tratamiento. Diagnósticos y tratamientos rápidos y efectivos de personas enfermas con TB, tanto como un buen control de infecciones en los establecimientos de salud, son factores críticos para prevenir la transmisión de TB entre pacientes y el personal de salud dentro de los establecimientos de salud.²⁶ Se ha demostrado que las intervenciones que mejoran el control de infecciones reducen el riesgo de enfermedad e infección de TB en el personal de salud, tanto en entornos con baja carga o alta carga de TB.²⁷

Algunos estudios de modelación han sugerido que en entornos de baja incidencia de TB, hacer pruebas de diagnóstico y brindar tratamientos de la infección de TB al personal de salud son beneficiosos y rentables.²⁸ En contraste, el papel de las pruebas

25 Joshi R et al. PLoS Med 2006; 3(12):e494.

26 Von Delft et al. Int J Infect Dis 2015;37:147-151.

27 Schmidt B et al. BMC Public Health 2018; 18:661.

28 Diel R et al. Pharmacoeconomics 2015; 33(8):783-809.



CONSENSO ENTRE LAS DIRECTRICES

El personal de salud nuevo debe recibir pruebas y tratamiento cuando acaban de ser contratados.

y el tratamiento de la infección de TB en el personal de salud en entornos de alta carga no ha sido bien establecido ya que el impacto de un solo tratamiento para la infección de TB en el contexto de exposiciones ocupacionales repetidas no es claro. Es posible que se puedan extraer orientaciones de la evolución de la evidencia sobre la protección de las personas que viven con VIH en entornos de alta carga, quienes también son sujetas a exposiciones repetidas y están en alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Por ejemplo, la terapia de isoniazida de por vida ha sido sugerida para el personal de salud que también está infectado con VIH en entornos con alta carga de TB.²⁹ Además, la idea de tratamientos periódicos para la infección de TB ese está evaluando actualmente en el ensayo WHIP3TB, el cual compara un solo curso de 3HP con cursos repetidos de 3HP administrados una vez al año a las personas que viven con VIH.³⁰ Quizás se puedan adoptar estrategias similares para el personal de salud en conjunto con la implementación de mejoras en el control de infecciones y el diagnóstico de TB.

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

Siete de las nueve directrices recomendaron dar pruebas y tratamiento para algunos o todos los empleados nuevos. Además, cinco de las nueve directrices recomendaron hacer pruebas diagnósticas periódicamente para los empleados con un mayor riesgo de exposición ocupacional a TB debido a sus responsabilidades específicas.

29 Baker BJ. Int J Tuberc Lung Dis 2018; 22(4):356.

30 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02980016>

TABLA 8 RECOMENDACIONES ESPECIALES DE LAS PRUEBAS Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB PARA EL PERSONAL DE SALUD

aparte de las recomendaciones generales presentadas en la Tabla 5

| País | Elegibilidad | Consideraciones especiales para las pruebas y los tratamientos |
|----------------------------------|---|---|
| Australia | <ul style="list-style-type: none"> • Empleados nuevos que nacieron o han trabajado en un país con mayor incidencia de TB • Empleados nuevos con alta probabilidad de encontrarse con pacientes que tienen TB en el futuro • Empleados nuevos con antecedentes conocidos de exposición previa a TB • Pruebas repetidas según el riesgo | Se prefiere TST |
| Canadá | <ul style="list-style-type: none"> • Empleados nuevos + pruebas anuales dependiendo del riesgo | Se prefiere TST |
| Francia | <ul style="list-style-type: none"> • Empleados nuevos + pruebas repetidas dependiendo del riesgo | |
| Alemania | <ul style="list-style-type: none"> • Aquellos que trabajan en neumología y aquellos en contacto con pacientes con TB o muestras de TB | |
| Irlanda | <ul style="list-style-type: none"> • Empleados nuevos | |
| Países Bajos | <i>No hubo recomendaciones</i> | <i>No hubo recomendaciones</i> |
| Nueva Zelanda | <ul style="list-style-type: none"> • Empleados nuevos + pruebas repetidas dependiendo del riesgo | Se prefiere IGRA |
| Reino Unido | <p>Tres grupos de empleados nuevos:</p> <ul style="list-style-type: none"> e aquellos de países con alta incidencia f aquellos que no son de países de alta incidencia y que no han recibido la vacuna BCG g aquellos que han tenido contacto con pacientes en un lugar donde la TB es de alta prevalencia | <p>Se recomiendan diferentes pruebas para cada grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> h TST i TST después de IGRA j IGRA <p>Se recomiendan diferentes regímenes de tratamiento según la edad y el riesgo de hepatotoxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomiendan ambos, 3HR y 6H para personas hasta los 65 años sin riesgo de hepatotoxicidad • Se prefiere 3HR para personas <35 años con riesgo de hepatotoxicidad • No se recomienda ningún tratamiento para las personas 35-65 años con riesgo de hepatotoxicidad |
| Estados Unidos | <ul style="list-style-type: none"> • Empleados nuevos + pruebas repetidas dependiendo del riesgo | |
| Organización Mundial de la Salud | <ul style="list-style-type: none"> • Puede considerarse en lugares con baja incidencia | |

MIGRANTES

JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

Cuatro de los cinco países que más contribuyen a la población de migrantes internacionales tienen cargas altas de TB: Bangladesh, China, India y Rusia.³¹ Mientras que la mayoría de la migración internacional es a países de ingresos altos, alrededor de un tercio de los migrantes internacionales viven en países de ingresos bajos y medios.³¹ Además de los migrantes internacionales, un gran número de personas migran dentro de sus países de origen en búsqueda de oportunidades económicas o huyendo de situaciones inestables. Los migrantes nacionales e internacionales usualmente tienen un mayor riesgo de contraer TB que la población no migrante ya sea porque provienen de un lugar con una carga de TB más alta o porque enfrentan barreras para acceder a los servicios de salud en el lugar donde viven.³²

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

Seis de las nueve directrices especificaron que esta recomendación aplicaría a inmigrantes de países con cargas altas de TB. Cuatro de las nueve directrices incluyeron criterios de elegibilidad de acuerdo a las edades para brindar pruebas y tratamiento a los inmigrantes.

CONSENSO ENTRE LAS DIRECTRICES

Las personas que emigran de países con incidencias altas deben recibir pruebas y tratamiento para la infección de TB.

31 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). International Migration Report 2017. (ST/EST/SER.A/404)

32 Stop TB Partnership (2016). Key populations brief: mobile populations.



TABLA 9 RECOMENDACIONES ESPECIALES DE LAS PRUEBAS Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB PARA LOS MIGRANTES

aparte de las recomendaciones generales presentadas en la Tabla 5

| País | Elegibilidad | Consideraciones especiales para las pruebas y los tratamientos |
|----------------------------------|---|--|
| Australia | <ul style="list-style-type: none"> Migrantes de cualquier país que ha tenido contacto con TB en los últimos 2 años Migrantes de países con incidencia de TB alta que tienen <35 años Migrantes de países con incidencia de TB alta que tienen ≥ 35 años y tienen factores adicionales de riesgo | |
| Canadá | <ul style="list-style-type: none"> Niños nacidos en el extranjero de hasta 20 años Refugiados de hasta 50 años de edad de países con incidencia de TB alta | |
| Francia | <i>No hubo recomendaciones</i> | <i>No hubo recomendaciones</i> |
| Alemania | <ul style="list-style-type: none"> Migrantes de países con incidencia de TB alta | |
| Irlanda | <ul style="list-style-type: none"> Migrantes de países con incidencia de TB alta de hasta 55 años | <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el tratamiento para todos los menores de 35 años Se recomienda el tratamiento para que tienen 35-55 años si la terapia observada directamente está disponible |
| Países Bajos | <i>No hubo recomendaciones</i> | <i>No hubo recomendaciones</i> |
| Nueva Zelanda | <ul style="list-style-type: none"> Refugiados <16 años Adultos de países con una incidencia de TB alta que se sabe han sido expuestos a un caso infeccioso durante los últimos dos años | <ul style="list-style-type: none"> Se prefiere TST para niños <7 años TST o IGRA, o IGRA después de una TST positiva para niños refugiados de 8 a 15 años Se prefiere IGRA para los niños vacunados con BCG |
| Reino Unido | <ul style="list-style-type: none"> Migrantes de países con una incidencia alta quienes se presentan a los servicios de salud | <ul style="list-style-type: none"> Se prefiere IGRA Se recomiendan 3HR y 6H para personas hasta los 65 años sin riesgo de hepatotoxicidad Se prefiere 3HR para personas de <35 años con riesgo de hepatotoxicidad No se recomienda ningún tratamiento para las personas de 35-65 años con riesgo de hepatotoxicidad |
| Estados Unidos | <ul style="list-style-type: none"> Migrantes de países con una incidencia alta | <ul style="list-style-type: none"> Se prefiere IGRA si fueron vacunados con BCG |
| Organización Mundial de la Salud | <ul style="list-style-type: none"> Puede considerarse hacerles pruebas a inmigrantes de lugares con una incidencia alta que están migrando a lugares con incidencias bajas | |

PERSONAS CON COMORBILIDADES MÉDICAS

JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

Ciertas enfermedades o tratamientos pueden aumentar el riesgo que una persona desarrolle la enfermedad de TB una vez que está infectada. Enfermedades o tratamientos que dañan el sistema inmunológico pueden aumentar el riesgo que una infección de TB adquirida en el pasado se convierte en una enfermedad de TB que anteriormente estaba contenida por el sistema inmunológico. Algunos ejemplos de tales enfermedades son:

- Se ha demostrado que los tratamientos inmunosupresores para trastornos autoinmunitarios aumentan el riesgo de desarrollar TB. En ensayos clínicos, pacientes que reciben antagonistas del TNF- α para enfermedades como la artritis reumatoide tenían el doble de riesgo de desarrollar TB comparados a los pacientes en grupos control.³³
- Los pacientes que reciben trasplantes de órganos están dentro de una categoría especial de individuos inmunodeprimidos. A ellos se les administra terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo del órgano trasplantado. Además, una consideración especial y exclusiva de los receptores de trasplantes de órganos es que ellos pueden desarrollar TB debido a infecciones en el órgano trasplantado.³⁴
- La diabetes, especialmente si no está bajo control, puede afectar el sistema inmunológico. Estudios de cohorte en lugares con incidencia de TB baja muestran un riesgo de TB significativamente mayor entre las personas con diabetes, lo cual sugiere que esta discapacidad aumenta el riesgo de que una infección adquirida previamente llegue a progresar a una enfermedad.³⁵

La silicosis es otra enfermedad importante que aumenta el riesgo de TB.³⁶ La inhalación de polvo de sílice puede causar cicatrices o daño de los pulmones, y puede triplicar el riesgo de TB. Esta es una preocupación particular en lugares con cargas de TB altas y grandes industrias mineras ya que las personas quienes trabajan en industrias relacionadas con la minería usualmente están expuestas al polvo de sílice por largos tiempos. Las personas que trabajan en las industrias de construcción y cerámica también pueden estar expuestas.

33 Zhang Z et al. *BMJ Open* 2017;7(3):e012567.

34 Epstein DJ and Subramanian AK. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32(3):703-718.

35 Hayashi S and Chandramohan D. *Trop Med Int Health* 2018; 23(10):1058-1070.

36 Rees D and Murray J. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(5):474-484.

CONSENSO ENTRE LAS DIRECTRICES

Las personas que reciben terapias inmunosupresoras o trasplantes de órganos sólidos deben recibir pruebas y tratamientos para la infección de TB.

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

Ocho de las nueve directrices nacionales recomendaron brindar pruebas y tratamientos para la infección de TB a los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras (por ejemplo, antagonistas del TNF- α , corticosteroides). Siete directrices recomendaron brindar pruebas y tratamientos para la infección de TB a los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos.

Varias otras enfermedades fueron mencionadas frecuentemente como razones para brindar pruebas diagnósticas y tratamientos de infección de TB. Sin embargo, no hubo consenso ya que las enfermedades que fueron incluidas variaron de una directriz a otra. Las enfermedades específicas para las cuales se recomendaron las pruebas y tratamientos para la infección de TB se pueden encontrar en la **Tabla 10**.

TABLA 10 ENFERMEDADES O TRATAMIENTOS QUE SE CONSIDERAN RAZONES PARA LAS PRUEBAS Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE TB

| País | Tratamientos inmunosupresores* | Trasplante de órganos sólidos | Diabetes | Enfermedad renal | Desnutrición | Lesiones fibróticas en los pulmones (podría indicar TB previa sin tratamiento) | Silicosis | Gastrectomía, bypass, malabsorción | Tumores malignos hematológicos |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------|------------------|--------------|--|-----------|------------------------------------|--------------------------------|
| Australia | ✓ | ✓ | | | | | | | |
| Canadá | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Francia | ✓ | ✓ | | | | | | | |
| Alemania | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | | ✓ |
| Irlanda | ✓ | | | | ✓ | | | | |
| Países Bajos | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | | |
| Nueva Zelanda | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ | |
| Reino Unido | | | | | | | | | |
| Estados Unidos | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Organización Mundial de la Salud | ✓ | ✓ | | ✓ | | | ✓ | | |

* Ejemplos de terapias inmunosupresoras incluyen la terapia con antígeno de necrosis tumoral α , corticosteroides orales a largo plazo y algunas quimioterapias contra el cáncer.

RECOMENDACIONES SOBRE PRUEBAS DE LABORATORIO PARA SEGUIMIENTO

JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

Históricamente, la isoniazida fue el medicamento más utilizado como tratamiento para la infección de TB. Desde ya hace mucho tiempo la isoniazida se conoce por ser un medicamento hepatotóxico (i.e. uno que puede causar daño al hígado). Uno de los primeros ensayos clínicos que evaluaron sistemáticamente la hepatitis inducida por la isoniazida halló que el 0.5% de las personas que toman 12 meses de isoniazida desarrollaron hepatitis inducida por medicamentos (i.e. hepatitis atribuible a la isoniazida); en comparación, el riesgo de TB disminuyó de 1.4% a 0.4%. Esto significa que hubo más casos de TB prevenidos que casos de hepatitis causados por la isoniazida.³⁷ Para evitar la posibilidad de que ocurra una hepatitis inducida por la isoniazida, se pueden realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento para que el tratamiento se pueda detener de forma preventiva si se evidencia una función hepática anormal. Sin embargo, ya que ciertos grupos de personas tienen un riesgo mucho mayor para la hepatotoxicidad que otros, un enfoque estratificado por grupo de riesgo puede ayudar a evitar pruebas innecesarias que también pueden ser costosas y presentar una barrera para la atención médica. Por ejemplo, un estudio de vigilancia en Canadá descubrió que solo el 0.1% de las personas debajo de los 35 años que estaban tomando el tratamiento para la infección de TB fueron admitidos en el hospital debido a un efecto secundario relacionado con el hígado, en comparación a un 2.6% entre las personas mayores de 65 años.³⁸ Además de la edad, la enfermedad hepática crónica por causas como el consumo excesivo del alcohol también puede aumentar el riesgo de hepatitis inducida por medicamentos.³⁹

Cabe mencionar que la hepatotoxicidad es un problema menor con 3-4R y 3HP cuando se compara con 6 ó 9 meses de isoniazida.¹⁰ El **Apéndice B** contiene información adicional sobre los efectos secundarios de los regímenes más cortos en comparación a la isoniazida. Desviar de los regímenes que requieren una exposición a isoniazida de larga duración puede ayudar a reducir el requisito de las pruebas de función hepática para la mayoría de las personas que están recibiendo el tratamiento.

37 International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Bull World Health Organ 1982; 60(4):555-564.

38 Smith BM. CMAJ 2011; 183(3):E173-179.

39 Kopanoff DE et al. Am Rev Respir Dis 1978;117(6):991-1001.

¿QUÉ DICEN LAS DIRECTRICES?

CONSENSO ENTRE LAS DIRECTRICES

Los contactos que son niños no necesitan monitorización de laboratorio ya sea antes de iniciar el tratamiento o durante el tratamiento para la infección de TB.

Seis de las de las nueve directrices nacionales indicaron que las pruebas de laboratorio de línea base fueron necesarias solo para los adultos o las personas con factores de riesgo de hepatotoxicidad que generalmente se aplican solo a adultos (e.g. consumo de alcohol, embarazo). Entonces, por lo general los niños no requerirían de pruebas de laboratorio de acuerdo a estas directrices.

No hubo consenso sobre qué adultos requieren monitoreo, qué pruebas de monitoreo deben hacerse o con qué frecuencia debe hacerse. La recomendación más común fue que alguna forma de monitoreo—normalmente las pruebas de función hepática—debe hacerse para los adultos mayores de 35 años y para las personas con factores de riesgo de hepatotoxicidad. Sin embargo, no hubo consenso sobre que acciones tomar ante los resultados de las pruebas hechas previas al tratamiento, con qué frecuencia se deben realizar, o que tipos de resultados deberían conducir a la interrupción del tratamiento. El resumen de las recomendaciones sobre la monitorización de laboratorio se puede encontrar en la **Tabla 11**.

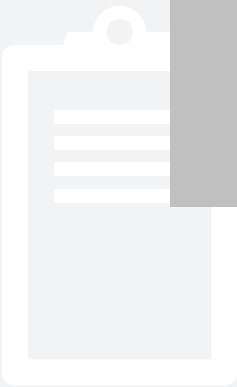
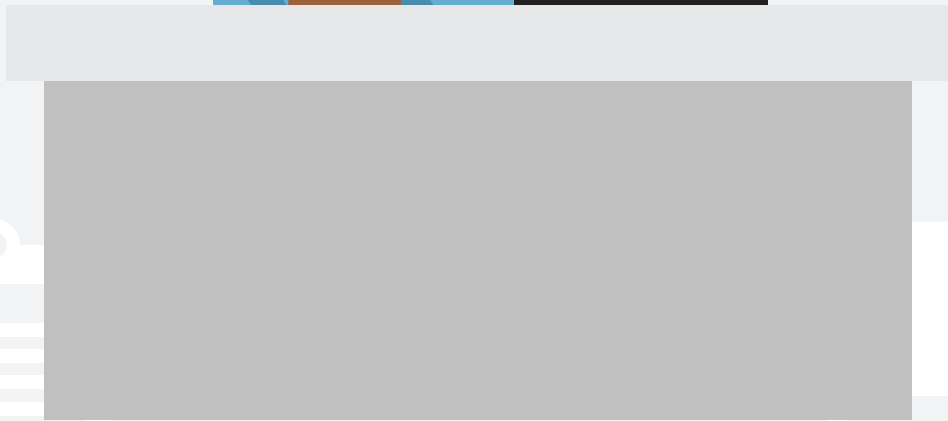
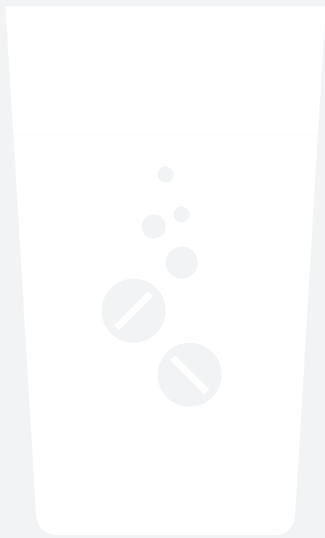


TABLA 11 RECOMENDACIONES SOBRE LA MONITORIZACIÓN DE LABORATORIO PARA LAS PERSONAS QUE ESTÁN EN TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN DE TB

| País | Personas para quienes se recomienda la monitorización de laboratorio | Factores de riesgo para la hepatotoxicidad | Pruebas usadas para el monitoreo | Frecuencia del monitoreo para quienes lo requieren | Cuando se debe descontinuar el tratamiento de la infección de TB |
|-----------|--|--|---|---|---|
| Australia | Adultos ≥ 35 años y personas con factores de riesgo para la hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> Consumo regular de alcohol Historia de enfermedad hepática | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas de función hepática | Mensual por un mínimo de 3 meses | <p>Sin síntomas: Transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Síntomas: Transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal</p> |
| Canadá | Adultos ≥ 35 años y personas con factores de riesgo para la hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> Consumo diario de alcohol Cirrosis actual, hepatitis crónica activa, hepatitis C, hepatitis B con transaminasas anormales Historia de hepatitis inducida por drogas Embarazo o en los primeros 3 meses postparto En tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos | <ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina Transaminasas | <p>Edad < 35 si hay preocupación por enfermedad hepática: basal, repetir según sea necesario</p> <p>Edad 35-50: basal, después de 1 mes, cada dos meses según sea necesario, y al final de la terapia</p> <p>Edad > 50 o con factores de riesgo: basal y mensual</p> | <p>Sin síntomas: Transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Síntomas: Transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal</p> |
| Francia | Todos | <ul style="list-style-type: none"> N/A | <ul style="list-style-type: none"> Transaminasas | Dos veces por mes el primer mes; repetir según sea necesario si se eleva | Transaminasas > 6 veces el límite superior de lo normal (reevaluar riesgos y beneficios si > 3 veces el límite superior) |
| Alemania | Niños | <ul style="list-style-type: none"> N/A | <ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina Transaminasas GGT Hemograma Creatinina | Basal, después de 2 semanas, y después de 4-6 semanas; repetir según sea necesario (frecuencia no especificada) | No especificado |
| Irlanda | Adultos ≥ 35 años y personas con factores de riesgo para la hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> Historia de consumo pesado del alcohol Historia de enfermedad hepática Historia de hepatitis Embarazo o 2-3 meses postparto Usuario de drogas inyectables Tomando otros medicamentos hepatotóxicos Infección de VIH | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas de función hepática Si el régimen es basado en rifampicina: hematología completa y plaquetas | Basal; mensual si la basal es anormal o se presentan factores de riesgo durante el monitoreo clínico | <p>Sin síntomas: Transaminasas ≥ 5 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Síntomas: Transaminasas ≥ 3 veces el límite superior de lo normal</p> |

| País | Personas para quienes se recomienda la monitorización de laboratorio | Factores de riesgo para la hepatotoxicidad | Pruebas usadas para el monitoreo | Frecuencia del monitoreo para quienes lo requieren | Cuando se debe discontinuar el tratamiento de la infección de TB |
|----------------------------------|--|---|--|--|---|
| Países Bajos | Adultos ≥35 años y personas con factores de riesgo para la hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> Consumo de alcohol Enfermedad del hígado Embarazo o período posparto Infección de VIH | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas de función hepática | Basal, luego quincenal o mensualmente para ciertos grupos de riesgo | <p>Sin síntomas: Transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Síntomas: Transaminasas ≥ 3 veces el límite superior de lo normal</p> |
| Nueva Zelanda | Adultos | N/A | <ul style="list-style-type: none"> ALT; si está elevada, hacer prueba completa de función hepática Creatinina Hematología | <p>Sin factores de riesgo: Basal, al primer mes, después cada dos meses</p> <p>Factores de riesgo: Al menos mensualmente</p> | <p>Sin síntomas: Transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Síntomas: Transaminasas ≥ 3 veces el límite superior de lo normal. ALP o GGT > 2 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Ictericia: Detener todos los medicamentos hepatotóxicos de inmediato</p> |
| Reino Unido | Todos | N/A | <ul style="list-style-type: none"> No está claro | No especificada | No especificado |
| Estados Unidos | Personas con factores de riesgo para la hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> Consumo regular de alcohol Historia de enfermedad hepática o en riesgo de enfermedad hepática crónica Embarazo o hasta 3 meses posparto Infección de VIH | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas de función hepática | Basal; repetir si el basal es anormal o si se presentan factores de riesgo (frecuencia no especificada) | <p>Sin síntomas: Transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal</p> <p>Síntomas: Transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal</p> |
| Organización Mundial de la Salud | Adultos ≥35 años y personas con factores de riesgo para la hepatotoxicidad | <ul style="list-style-type: none"> Consumo regular de alcohol Historia de enfermedad hepática o enfermedad crónica del hígado Embarazo o hasta 3 meses posparto Infección de VIH | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas de función hepática | Basal; repetir si el basal es anormal (frecuencia no especificada) | No especificado |

Abreviaturas: ALT = alanina transaminasa, GGT = gamma-glutamil-transferasa, ALP = fosfatasa alcalina

ABREVIATURAS

| Abreviaturas | Definición |
|--------------|--|
| 3HP | 3 meses de rifapentina + isoniazida semanal |
| 3-4HR | 3-4 meses de rifampicina + isoniazida diario |
| 3-4R | 3-4 meses de rifampicina diario |
| 6H | 6 meses de isoniazida diario |
| 9H | 9 meses de isoniazida diario |
| 12H | 12 meses de isoniazida diario |
| BCG | bacille Calmette-Guérin |
| IGRA | ensayo de liberación de interferón-gamma |
| TB | Tuberculosis |
| TST | prueba cutánea de tuberculina |

DIRECTRICES REVISADAS

ALEMANIA

German Central Committee for Tuberculosis Control, S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Eine Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e. V. 2017.

German Society for Pneumology, S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2017.

AUSTRALIA

Stock, David, and the National Tuberculosis Advisory Committee, National Position Statement for the Management of Latent Tuberculosis Infection. 2017.

Waring, Justin, and the National Tuberculosis Advisory Committee, National Tuberculosis Advisory Committee Guideline: Management of Tuberculosis Risk in Healthcare Workers in Australia. 2017.

CANADÁ

Public Health Agency of Canada, Canadian Tuberculosis Standard, 7th Edition. 2014

E.E. U.U.

Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. 2000.

Centers for Disease Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection. 2003.

Centers for Disease Control and Prevention. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health Care Settings. 2005.

Centers for Disease Control and Prevention. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. 2018.

FRANCIA

Group du travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France, Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. 2003.

IRLANDA

National TB Advisory Committee, Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010 (Amended 2014). 2014.

NUEVA ZELANDA

Ministry of Health, Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand. 2010.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.

PAÍSES BAJOS

KNCV Tuberculosefonds, Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, Handboek Tuberculose, 2017.

KNCV Tuberculosefonds, Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, RICHTLIJN: Behandeling latente tuberculose-infectie. 2015.

REINO UNIDO

National Institute for Health and Care Excellence, Tuberculosis: NICE Guideline. 2016.

RESULTADOS PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS

de regímenes de terapia preventiva de corta duración

3 MESES DE ISONIAZIDA Y RIFAPENTINA SEMANAL (3HP) COMPARADO A 9 MESES DE ISONIAZIDA DIARIO (9H)

ADULTOS

El ensayo controlado aleatorio PREVENT-TB incluyó a 7,731 adultos en su mayoría de Estados Unidos Y Canadá, con grupos más pequeños de Brasil y España. El ensayo fue un ensayo de no inferioridad para evaluar si 3HP era por lo menos tan efectivo como 9H. La comparación de la seguridad fue el objetivo secundario, mientras que el resultado de interés principal fue las interrupciones del tratamiento debido a los efectos secundarios.⁴⁰

| Tipo de resultado | Medida | 3HP | 9H | Conclusión |
|----------------------|---|-------|-------|--|
| Eficacia | Casos de TB por 100 pacientes-año entre todos los pacientes elegibles | 0.07 | 0.16 | 3HP no fue inferior a 9H |
| | Casos de TB por 100 pacientes-año entre los pacientes con buena adherencia | 0.05 | 0.13 | 3HP no fue inferior a 9H |
| Tratamiento completo | Porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento | 82.1% | 69.0% | Significativamente más pacientes completaron 3HP comparado a 9H |
| Seguridad | Porcentaje de pacientes que tuvieron algún efecto secundario relacionado al tratamiento | 8.2% | 5.5% | Significativamente más pacientes que recibieron 3HP tuvieron efectos secundarios relacionados al medicamento del ensayo en comparación a los que recibieron 9H |
| | Porcentaje de pacientes que pararon el tratamiento debido a los efectos secundarios | 4.9% | 3.7% | Significativamente más pacientes que recibieron 3HP pararon el tratamiento debido a los efectos secundarios |

NIÑOS

El ensayo controlado aleatorizado pediátrico PREVENT-TB incluyó a 905 niños de 2 a 17 años, en su mayoría de Estados Unidos Y Canadá, con grupos más pequeños de Brasil, España y Hong Kong. El objetivo principal del ensayo fue comparar la seguridad entre los dos regímenes, mientras el resultado de interés principal fue las interrupciones del tratamiento debido a los efectos secundarios.⁴¹

| Tipo de resultado | Medida | 3HP | 9H | Conclusión |
|----------------------|---|-------|-------|---|
| Eficacia | Casos de TB por 100 pacientes-año entre todos los pacientes elegibles | 0.00 | 0.27 | 3HP no fue inferior a 9H |
| Tratamiento completo | Porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento | 88.1% | 80.9% | Significativamente más pacientes completaron 3HP comparado a 9H |
| Seguridad | Porcentaje de pacientes que tuvieron algún efecto secundario relacionado al tratamiento | 1.2% | 2.6% | No hubo diferencia significativa entre los dos grupos |
| | Porcentaje de pacientes que pararon el tratamiento debido a los efectos secundarios | 1.7% | 0.5% | No hubo diferencia significativa entre los dos grupos |

40 Sterling et al. N Engl J Med 2011; 365(23):2155

41 Villarino et al. JAMA 2015; 169(3):247

4 MESES DE RIFAMPICINA (4R) DIARIO COMPARADO A 9 MESES DE ISONIAZIDA (9H) DIARIO

ADULTOS

Este ensayo controlado aleatorio incluyó a 6,012 adultos de Australia, Benín, Brasil, Canadá, Ghana, Guinea, Indonesia, Arabia Saudita y Corea del Sur. El ensayo fue un ensayo de no inferioridad para evaluar si 3HP era al menos tan efectivo como 9H. La comparación de la seguridad fue el objetivo secundario, mientras que el resultado de interés fue la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos de grado 3-5 relacionados con el medicamento del ensayo; los eventos adversos de grado 3-5 son aquellos que son graves o potencialmente mortales y causan hospitalizaciones o limitaciones en la capacidad de una persona de cuidarse a sí misma.⁴²

| Tipo de resultado | Medida | 4R | 9H | Conclusión |
|----------------------|---|-------|-------|---|
| Eficacia | Casos de TB por 100 pacientes-año entre todos los pacientes elegibles | 0.10 | 0.11 | 4R no fue inferior a 9H |
| | Casos de TB por 100 pacientes-año entre los pacientes con buena adherencia | 0.09 | 0.11 | 4R no fue inferior a 9H |
| Tratamiento completo | Porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento | 78.8% | 63.2% | Significativamente más pacientes completaron 4R comparado a 9H |
| Seguridad | Porcentaje de pacientes que tuvieron algún efecto secundario relacionado al tratamiento | 2.8% | 5.8% | Significativamente más pacientes que recibieron 9H tuvieron efectos secundarios relacionados al medicamento del ensayo en comparación a los que recibieron 4R |
| | Porcentaje de pacientes que pararon el tratamiento debido a los eventos adversos de grado 3-5 relacionados al tratamiento | 0.8% | 2.1% | Significativamente más pacientes que recibieron 9H pararon el tratamiento debido los efectos secundarios |

NIÑOS

Este ensayo controlado aleatorio incluyó a 829 niños de 0 a 17 años de Australia, Benín, Brasil, Canadá, Ghana, Guinea, e Indonesia. El ensayo fue un ensayo de no inferioridad para comparar la seguridad de 4R y 9H. El resultado de interés fue la interrupción del tratamiento debido a los efectos secundarios.⁴³

| Tipo de resultado | Medida | 4R | 9H | Conclusión |
|----------------------|--|-------|-------|--|
| Eficacia | Casos de TB por 100 pacientes-año entre todos los pacientes elegibles | 0.00 | 0.37 | 4R no fue inferior a 9H |
| Tratamiento completo | Porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento | 86.5% | 77.1% | Significativamente más pacientes completaron 4R comparado a 9H |
| Seguridad | Porcentaje de pacientes que pararon el tratamiento debido a algún efecto secundario relacionado al tratamiento | 0.0% | 0.0% | No hubo diferencia significativa entre los dos grupos |

42 Menzies et al. N Engl J Med 2018; 379(5):440

43 Menzies et al. N Engl J Med 2018; 379(5):454

3 MESES DE ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA (3HR) DIARIO COMPARADO A 6 Ó 9 MESES DE ISONIAZIDA DIARIO (6H Ó 9H)

ADULTOS

La eficacia del régimen de 3HR se estableció relativamente temprano con varios ensayos más pequeños en vez de un solo ensayo multicéntrico. Los ensayos realizados en Hong Kong, España y Uganda están resumidos en una revisión sistemática y un metaanálisis.⁴⁴ En cinco ensayos, 972 adultos recibieron 3HR y 954 recibieron entre 6 y 12 meses de isoniazida, y la mayoría recibieron 6H. Los resultados agrupados del metaanálisis son los siguientes.

| Tipo de resultado | Medida | 3HR | 6H | Conclusión |
|-------------------|---|------|------|---|
| Eficacia | Porcentaje de pacientes que desarrollaron TB, agrupados de los 5 ensayos | 4.2% | 4.1% | 3HR no fue inferior a 6H |
| Seguridad | Porcentaje de pacientes que pararon el tratamiento debido a efectos secundarios, agrupados de 2 ensayos de alta calidad | 2.9% | 2.3% | No hubo diferencia significativa entre los dos grupos |

NIÑOS

En Grecia se realizó un ensayo controlado aleatorio de no inferioridad de dos etapas con 926 niños entre 0 y 14 años. En la primera etapa, se comparó 9 meses de isoniazida (9H) diario con 4 meses de rifampicina e isoniazida (4HR) diario; en la segunda etapa, se comparó 4HR con 3 meses de rifampicina e isoniazida (3HR) diario. Los resultados de interés fueron el desarrollo de TB, la adherencia (medida como la asistencia a las visitas de seguimiento y las pruebas de orina para determinar la concentración de los medicamentos), y la incidencia de efectos secundarios graves relacionados con los medicamentos. En la segunda etapa, no se detectaron diferencias significativas en los resultados entre 4HR y 3HR; en esta tabla se muestran los resultados para 9H y 3HR.⁴⁵

| Tipo de resultado | Medida | 3HR | 9H | Conclusión |
|----------------------|--|-------|-------|---|
| Eficacia | Porcentaje de pacientes que desarrollaron TB | 0.0% | 0.0% | 3HR was non-inferior to 9H |
| Tratamiento completo | Porcentaje de pacientes que asistieron a todas las visitas y que tuvieron resultados positivos de medicamentos en las pruebas de orina | 89.5% | 65.5% | Significantly more patients receiving 3HR achieved this level of adherence compared to those receiving 9H |
| Seguridad | Porcentaje de pacientes que tuvieron efectos secundarios serios relacionados con el medicamento | 0.0% | 0.0% | No significant difference between groups |

44 Ena and Valls. Clin Infect Dis 2005; 40:670

45 Spyridis et al. Clin Infect Dis 2007; 45(6):715

COMITÉS EDITORIALES DE LAS DIRECTRICES REVISADAS

ALEMANIA

Recomendaciones del Comité Central Alemán contra la Tuberculosis (DZK) y la Sociedad Respiratoria Alemana (DGP) para el Diagnóstico y Tratamiento de Micobacteriosis no tuberculosas.

https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/S2k-Leitlinie_zur_Diagnostik_Praevention_und_Therapie_der_Tuberkulose_im_Kindes-_und_Jugendalter.pdf

| | | | | |
|-----------------|-----------------------------|---------------|--------------|----------------|
| Adamczick, C. | Bogyi, M. | Hartmann, P. | Maritz, E. | THEE, S. |
| Ahrens, F. | Brinkmann, F., LEAD | Hillemann, D. | Pizzulli, A. | VON BOTH, U. |
| Barker, M. | Feiterna-Sperling, C., LEAD | Hirsch, F. W. | Ritz, N. | WEIZSÄCKER, K. |
| Berger, C. | Frischer, T. | Kranzer, K. | Schlags, R. | |
| Berthold, L. D. | Haas, W | Kunitz, F | Spindler, T | |

Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, incluidas las pruebas de LTBI y el tratamiento del Comité Central Alemán (DZK) y la Sociedad Respiratoria Alemana (DGP)

https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2017-06_Tuberkulose.compressed.pdf

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| Bauer, Torsten | Feiterna-Sperling, Cornelia | Heyckendorf, Jan | Priwitzer, Martin | Schenkel, Karl |
| Brinkman, Folke | Haas, Walter | Lange, Christoph | Richter, Elvira | Schönfeld, Nicolas |
| Dagobert Schoch, Otto | Hartmann, Pia | Nienhaus, Albert | Rumetshofer, Rudolf | Stahlmann, Ralf |
| Diel, Roland | Hauer, Barbara | Otto-Knapp, Ralf | Schaberg, Tom, LEAD | |

AUSTRALIA

Comité Asesor Nacional sobre Tuberculosis

<https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-ntac-members.htm>

| | | | |
|-----------------|----------------------------|--------------------|----------------|
| Hurwitz, Mark | Colwell, Anna | Krause, Vicki | Stock, David |
| Newton, Rebecca | Coulter, Chris, PRESIDENTE | Marais, Ben | Sutton, Brett |
| Allworth, Tony | Denholm, Justin | Ral, Antic | Waring, Justin |
| Bastian, Ivan | Donnan, Ellen | Stapledon, Richard | Watson, Anne |

CANADÁ

Estándares Canadienses de Tuberculosis 7ma Edición: 2014 — Colaboradores

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition/appendix-e.html>

| | | | | |
|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Ahmed, Rabia | Demers, Anne-Marie | Irvine, James | Moralejo, Donna | Stafford, Jane |
| Albritton, William | Dyck, Brenda | Jamieson, Frances | Muller, Matthew P. | Tadros, Manal Adly Halim |
| Alvarez, Gonzalo G. | Ellis, Edward | Janvier., Jack A. | Ogunremi, Toju | Taylor, Geoff |
| Archibald, Chris P. | Elwood, Kevin | Jarand, Julie | Onyett, Heather | Vearncombe, Mary |
| Avendano, Monica | Embil, John | Johnston, Lynn | Orr, Pamela | Walker, Cathie |
| Behr, Marcel | Embree, Joanne | Khan, Kamran | Pai, Madhukar | Wobeser, Wendy L. |
| Carbonneau, Julie | Fisher, Dina | King, Malcolm | Pietrangelo, Filomena | Wolfe, Joyce |
| Christianson, Sara | Fluet, Karin | Kitai, Ian | Rea, Elizabeth | Wong, Thomas |
| Cleator, Nan | Gallant, Victor | Kunimoto, Dennis | Rivest, Paul | Zhanel, George G. |
| Coady, Andrea | Greenaway, Christina | Larios, Oscar E. | Savery, Sandra | |
| Cook, Victoria | Gronidin, Danielle | Le Saux, Nicole | Schwartzman, Kevin | |
| Cooper, Ryan | Halverson, Jessica | Long, Richard | Seglie, JoAnne | |
| Cooper, Ryan | Henry, Bonnie | Marras, Theodore K. | Sharma, Meena Kaushal | |
| Courtemanche, Jocelyne | Houston, Stan | Menzies, Dick, EDITOR | Song, Howard | |
| Daley, Peter | Hui, C. | Minion, Jessica | St-Antoine, Pierre | |

EE. UU.

Prueba de tuberculina dirigida a los tratamientos de la infección tuberculosa latente

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm>

| | | | | |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------|
| Binkin, Nancy J. | Glassroth, Jeffrey C. | Jereb, John A. | Nardell, Edward A. | Taylor, Zachary |
| Bock, Naomi N. | Godfrey-Faussett, Peter | Jordan, Theresa J. | Neaton, James | Tsevat, Joel |
| Castro, Kenneth G. | Goldberger, Mark J. | Kaplan, Jonathan E. | O'Brien, Richard J., PRESIDENTE | Vernon, Andrew A. |
| Chaisson, Richard E. | Gordin, Fred M. | Land, Mack A. | Qualls, Noreen L. | Villarino, M. Elsa |
| Cohn, David L., PRESIDENTE | Hadler, James L. | Lobato, Mark N. | Reichman, Lee B. | Whalen, Christopher C. |
| Comstock, George W. | Hershfield, Earl | M. Simone, Patricia | Rose, David N. | Wilcosky, Timothy C. |
| Dworkin, Mark S. | Hopewell, Philip C. | Menzies, Richard I. | Salpeter, Shelley R. | |
| El-Sadr, Wafaa | Horsburgh, C. Robert | Migliori, Giovanni B. | Sawert, Holger | |
| Fujiwara, Paula I. | Iseman, Michael D. | Miller, Bess I. | Snider, Dixie E. | |
| Geiter, Lawrence J. | Jacobs, Richard F. | Mwinga, Alwyn | Starke, Jeffrey R. | |

Datos de eventos adversos y recomendaciones revisadas de la American Thoracic Society / CDC contra el uso de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente—Estados Unidos, 2003

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5231a4.htm>

Datos de eventos adversos y recomendaciones revisadas de la American Thoracic Society / CDC contra el uso de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente—Estados Unidos, 2003

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm>

| | | | |
|-----------------|--------------------|-----------------------|---------------|
| Jensen, Paul A. | Lambert, Lauren A. | Iademarco, Michael F. | Ridzon, Renee |
|-----------------|--------------------|-----------------------|---------------|

Actualización de las recomendaciones para el uso de un régimen semanal de isoniazida-rifapentina para tratar la infección latente por Mycobacterium tuberculosis

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm#contribAff>

| | | | | |
|-----------------|--------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Burton, Deron | Allen, Leeanna | Goldberg, Stefan | Morris, Sapna Bamrah | Winston, Carla A. |
| Njie, Gibril J. | Borisov, Andrey S. | LoBue, Philip | Vernon, Andrew | Woodruff, Rachel Yelk |

FRANCIA

Groupe De Travail Du Conseil Supérieur D'Hygiène

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/documents/rapport-synthese/prevention-et-prise-en-charge-de-la-tuberculose-en-france.-synthese-et-recommandations-du-groupe-de-travail-du-conseil-superieur-d-hygiene-publique>

| | | | |
|---------------|------------------------|--------------|--------------|
| Abiteboul, D. | Billy, C. | Decludt, B. | Lerasle, S. |
| Antoun, F. | Bouvet, E., PRESIDENTE | Gaudelus, J. | Siruguet, O. |
| Bessa, Z. | Dautzenberg, B. | Jarlier, V. | Vincent, V. |

IRLANDA

Comité Asesor Nacional de TB, Directrices para la prevención y el control de la tuberculosis en Irlanda 2010

<https://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/tuberculosis/tb/guidance/tbguidelines2010amended2014/File,4349,en.pdf>

| | | | |
|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|
| Blake, Kevin | Donlon, Sheila | Jackson, Sarah | O'Flanagan, Darina, PRESIDENTE |
| Bonner, Colette | Donnelly, Fiona | Kavanagh, Paul | O'Meara, Mary |
| Breathnach, Eamon | Fleming, Catherine | Keane, Joseph | O'Reilly-French, Ann |
| Butler, Karina | Fraher, Grace | Keogh, Brendan | O'Sullivan, Margaret |
| Connolly, Eibhlin | Gibbons, Noel | McDonnell, Timothy | Pelly, Heidi |
| Connolly, Kevin | Gilmartin, JJ | Mulholland, Deirdre | Rogers, Tom |
| Corcoran, Brenda | Good, Margaret | O'Donnell, Joan | Thomas, David |
| Cryan, Bartley | Hickey, Lorraine | O'Connor, Terry | |
| Cummins, Nora | Jackson, Abaigeal | O'Donnell, Kate | |

NUEVA ZELANDA

Directrices para el control de la tuberculosis en Nueva Zelanda 2010

[https://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/9C8DF81B6095B2E0CC2577A700092C1F/\\$file/guidelines-tuberculosis-control-new-zealand.pdf](https://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/9C8DF81B6095B2E0CC2577A700092C1F/$file/guidelines-tuberculosis-control-new-zealand.pdf)

| | | | | |
|-------------------|----------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| Bandaranyake, Don | Karalus, Noel | Mitzi Nisbet, Mitz | Roberts, Sally | Woodhouse, Andrew |
| Byrnes, Cass | Lewis, Chris | Morris, Arthur | Singh, Sharnita | |
| Freeman, Joshua | Martin, Peter | Pikholz, Cathy | Thomas, Mark | |
| Heffernan, Helen | McLean, Margot | Raymond, Nigel | Voss, Lesley | |

OMS

Organización Mundial de la Salud. Infección tuberculosa latente: directrices actualizadas y consolidadas para el manejo programático. 2018.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf;jsessionid=FCD2DD7385DBEF4587A20715D9389652?sequence=1>

| | | | | |
|----------------|---------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|
| Dadu, Andrei | Getahun, Haileyesus | Doherty, Meg | Getahun, Haileyesus, LEAD | Raviglione, Mario, LEAD |
| Falzon, Dennis | Alberto Matteelli | Ford, Nathan | Hamada, Yohhei, LEAD | Siegfried, Nandi |

PAÍSES BAJOS

KNCV Tuberculosefonds, Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, Handboek Tuberculose, 2017.

KNCV Tuberculosefonds, Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, RICHTLIJN: Behandeling latente tuberculose-infectie. 2015.

<https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/infectieziekten//Infectieziekten/KNCV%20Richtlijn%20Behandeling%20latente%20tuberculose-infectie%202015.pdf>

| | | | | |
|-----------------------|------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Alffenaar, Jan Willem | de Vries, Gerard | van Altena, Richard | van Loenhout-Rooyackers, Joke | van Nispen-Dobrescu, Roxana |
| Toumanian, Sofie | Jansen, Niesje | van Hest, Rob | | Zandbelt-Smits, Marijne |
| Akkerman, Onno | Obihara, Charlie | | | |

REINO UNIDO

Directrices NICE [miembros / autores del comité no mencionados]

<https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/glossary#topic-specific-committee>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-pdf-1837390683589>



SÍNTESIS DE LAS
DIRECTRICES SOBRE EL
**TRATAMIENTO DE LA
INFECCIÓN DE TB**

Una herramienta para las coaliciones de Zero TB