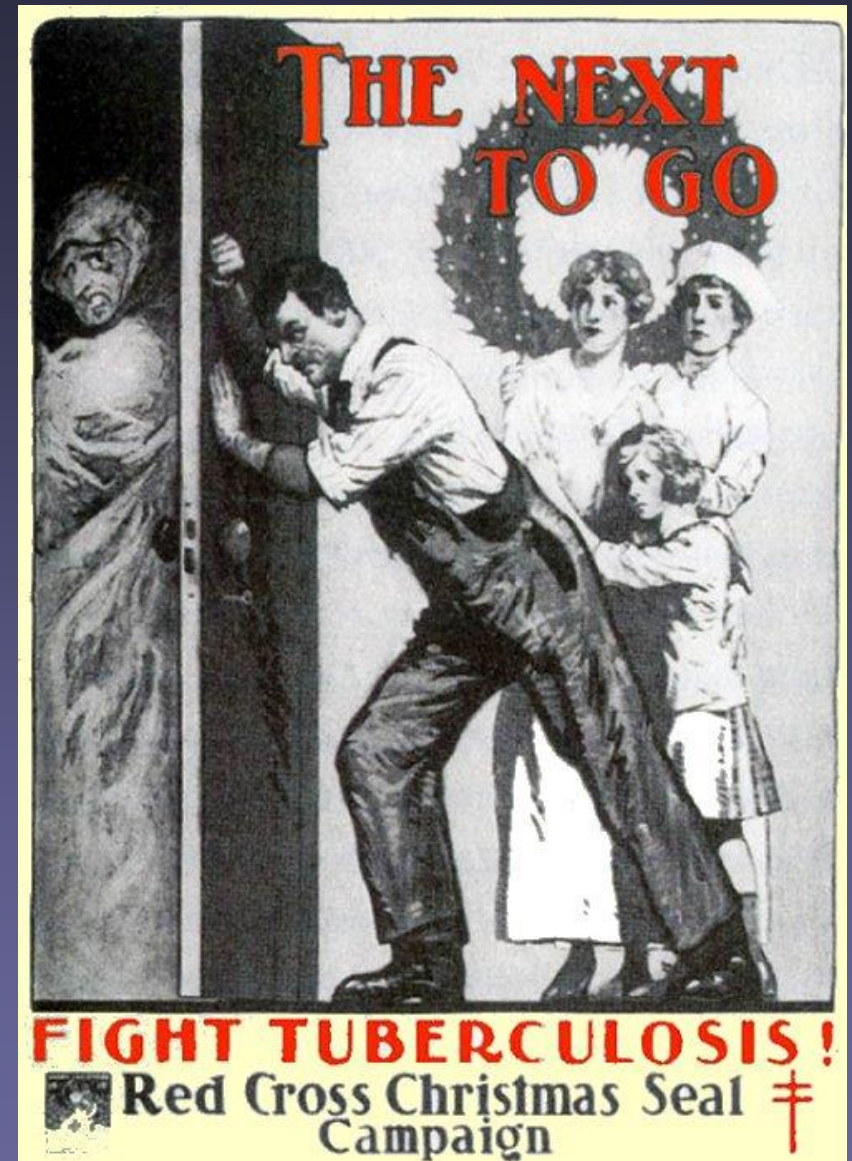


1. TRATAMIENTO DE  
LA ENFERMEDAD

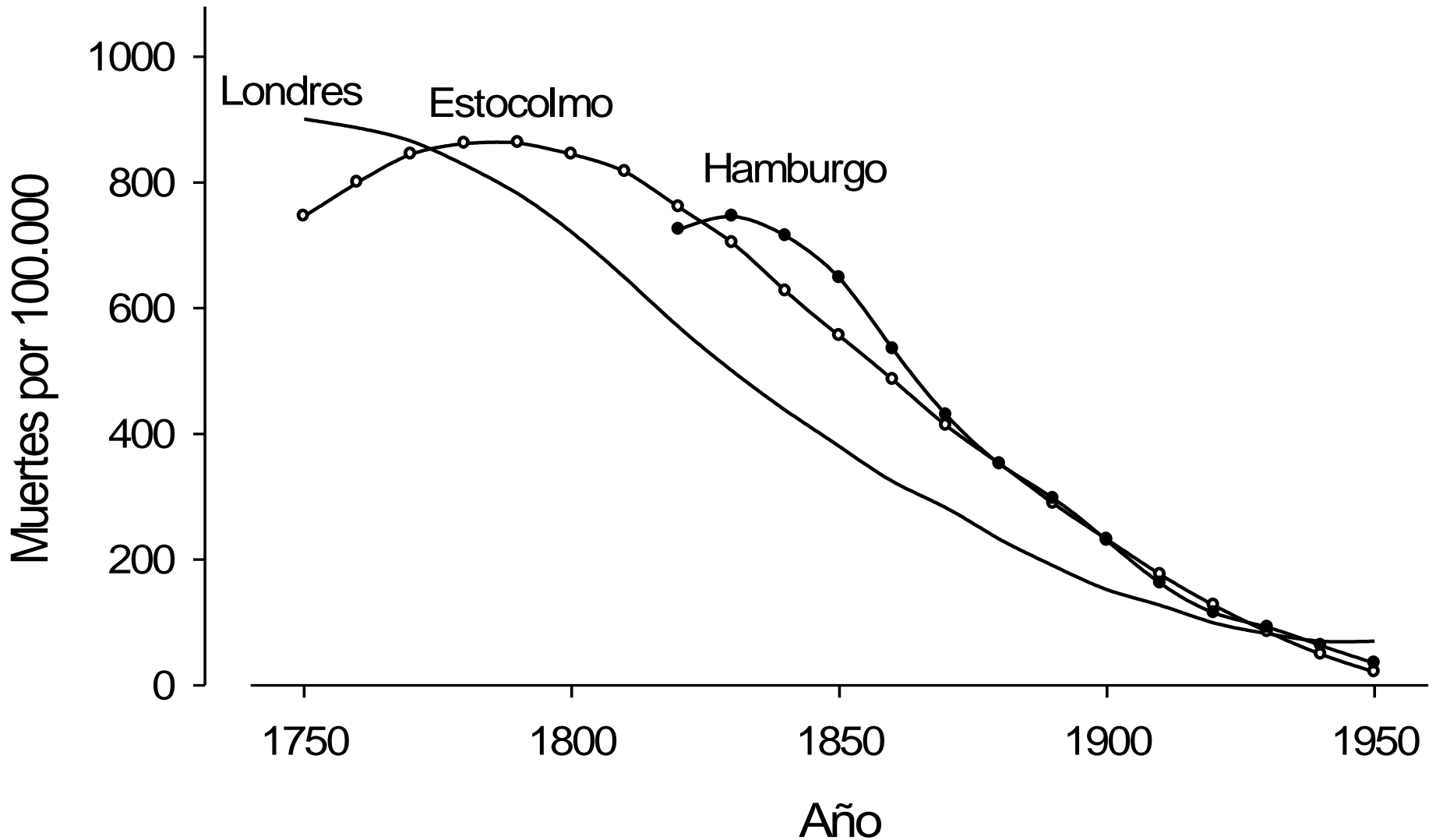
2. TRATAMIENTO DE  
LA INFECCIÓN

ESTUDIO DE  
CONTACTOS



# Mortalidad por tuberculosis en 3 ciudades europeas

## Estimado de los datos disponibles, 1750 - 1950



---

---

# DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS

---

## DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS



15 DÍAS TOSIENDO CON FEBRICULA

---

---

# BACTERIOLOGIA

# Bacteriología

**Tinción:**

**sospecha**

**Cultivo:**

**diagnóstico  
definitivo**

## Cultivo

### ⌘Indicaciones:

- ☑ Sospecha de enfermedad tuberculosa (aporta Dx de certeza).
- ☑ Seguimiento y control de la eficacia terapéutica en la enfermedad.

### ⌘Permite:

- ☑ Identificación de especie de micobacterias.
- ☑ Estudio de sensibilidades a fármacos antituberculosos.

# Cultivo

## ⌘ Métodos sólidos:

Löwestein-Jensen

Lento

En este medio de cultivo, la mayoría de los resultados se obtienen entre la segunda y cuarta semana, mientras que para un resultado negativo se debe esperar hasta las seis u ocho semanas

## ⌘ Métodos líquidos:

El objetivo de aumentar la rentabilidad y obtener resultados en el menor tiempo posible (BACTEC MGIT960, BacTALERT 3D, ESPII).



## Métodos moleculares

Basados en la identificación de secuencias de ADN específicas de las micobacterias con el objetivo de aumentar la precisión y obtener resultados en un tiempo mucho menor a la obtención de los resultados del cultivo

PCR    IFD.

Utilidad en urgencias para descartar rápidamente TBC y evitar aislamientos

# Intentos “curativos”

- Sangrias y purgantes
- Aceite de hígado de bacalao, leche y huevo.
- Antimoniales, meclas con opio, ácido sulfúrico
- Coñac+Vino
- Paseos a Caballo. Ir a vivir a zonas desérticas y áridas

**SANOCRYSIN: Sales de oro.**

- Neumotorax artificial de Forlanini (1906)
- Neumotorax extrapleurales (1913)
- Oleotorax (1922), Parálisis del nervio frénico (1922),
- Toracoplastia (1928) y Resección Pulmonar (1935)
- Colapsoterapia con bolas de Lucita.

# SANOCRY SIN—A GOLD CURE FOR TUBERCULOSIS

ONE CANNOT but rejoice at the many attempts being made to combat tuberculosis. At the same time it behooves everyone to scrutinize each new treatment with great care. On the one hand, we have to guard against the cupidity of certain commercial men who seem to care more about selling a material than about the actual good which is done to the suffering sick; and on the other, we must be constantly on the alert to avoid being misled by the enthusiasm of honest workers whose zeal colors their claims with a degree of optimism not justified by facts. The history of the various cures for tuberculosis is a depressing one, filled as it is with cases illustrating both of the points just mentioned.

The latest cure which claims our attention has been brought forward by Professor Holger Moellgaard of Copenhagen, who for several years past has been investigating the action of certain salts of gold upon the tubercle bacillus. A preliminary account of his experimental work was given on October 28th before the Danish Medical Society. A solution of the gold salt is injected intravenously and intramuscularly. Its action on tuberculous animals and people is marked, and serious results occur, leading to death in some instances. As might be expected, the poisonous action is manifested chiefly on the kidney. The explanation given for this action is the germicidal effect of the gold on the tubercle bacillus, and the

Año IV CUENCA Núm. 373

**SUSCRIPCIÓN**

Capital: un mes. . . . . 0,75  
Provincia: trimestre. . . . . 2,50

**DIRECCIÓN:**  
Caballeros, 13

# EL LIBERAL

Se publica los miércoles y sábados

Miércoles, 3 de septiembre de 1913

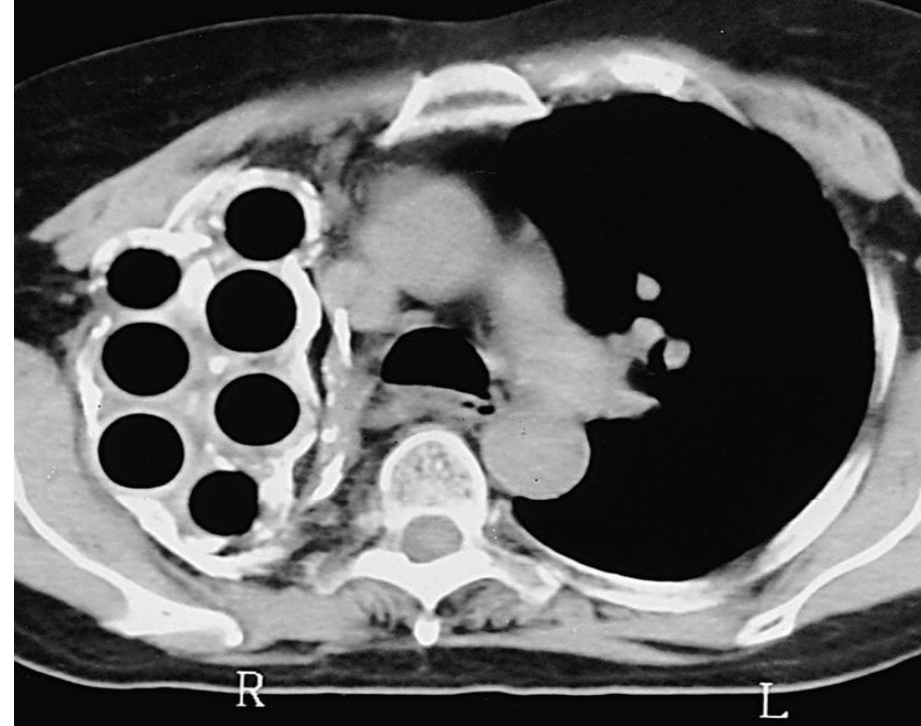
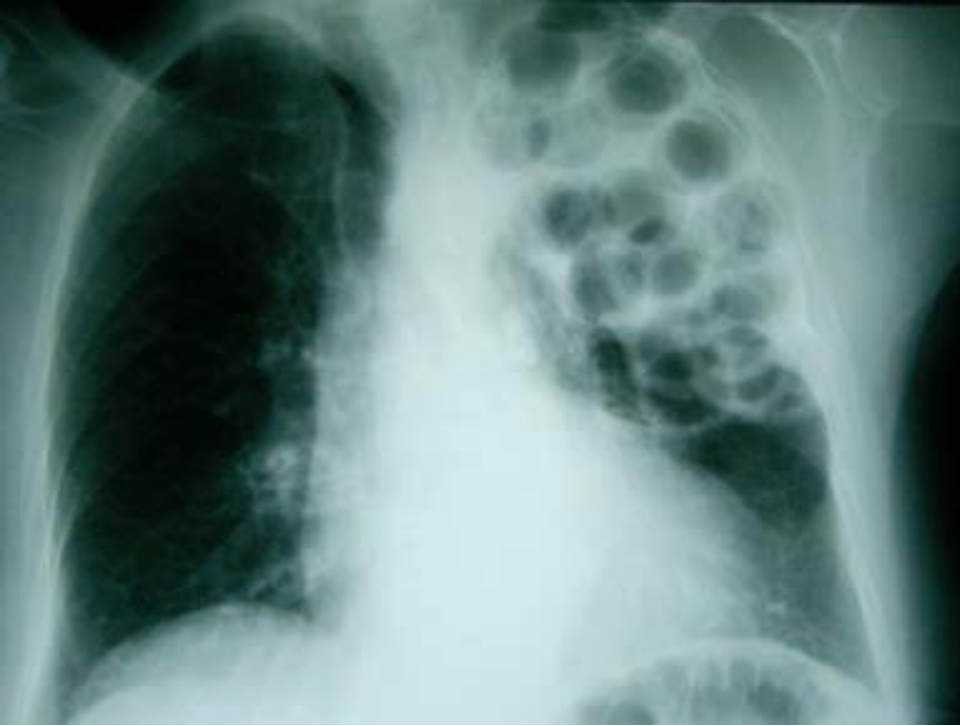
**ADMINISTRACIÓN:**  
Caballeros, 13

Número suelto: 10 cénta.

FRANQUEO  
CONCERTADO

## ENFERMOS DEL PECHO

Tuberculosis, bronquitis, catarrros crónicos, tos, infecciones gripales, raquitismo, inapetencia, enfermedades consuntivas, se curan con la *Solución Benedicto con glicerofosfato de cal con creosota*; la preparación más racional contra estas dolencias, según famosos médicos y su uso en los hospitales. Frasco 2,50 pesetas en farmacias y en la del autor, San Bernardo, 41, Madrid.



Agradecimientos: Dra Puri Magan

# Tratamiento de la Enfermedad

La era de la  
Prequimioterapia:

Los **Sanatorios**  
disponían de grandes  
terrazas para el  
reposo de los  
enfermos con TB









# La Tuberculina cómo tratamiento específico. Controversia pero....Koch tenía razón.

- Se generalizó su uso en Europa y E.Unidos
- Diversas dosis y periodicidad de pautas
- ¿Cuál fue el impacto real en la epidemiología de la tuberculosis de esta estrategia?
- De ella: 2 inmunoterapias: M. Vaccae y RUTI

# LA VACUNA RUTI



RUTI reestimula la respuesta inmune después de la quimioterapia de corta duración contra varios antígenos de *M. tuberculosis*, no tan solo contra los generados por los bacilos en crecimiento.

## Resultados alentadores al concluir la Fase I de ensayos clínicos con la vacuna RUTI®

La vacuna RUTI®, una innovadora vacuna poliantigénica para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, ha demostrado ser segura y generar una respuesta inmune específica en voluntarios sanos

El ensayo clínico ha requerido 18 meses de investigación y ha implicado a 24 voluntarios sanos

# Curso de Tuberculosis en el Dispensario Antituberculoso, Barcelona abril de 1930

Primera etapa



**Sucesos de Lübeck:  
contaminación de vacuna  
BCG con M.tuberculosis  
virulento**

Con la STP se conseguía mejoría Clínica y negativización del esputo.

Pero ¿Qué les ocurría a la mayoría de los pacientes a los 2-3 meses de tratamiento?.

## BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

### STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor H. H. Heat, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. C. ...

... treated to the streptomycin group and ...

#### The Control Scheme

Determination of whether a patient would be treated by streptomycin and bed-rest (S case) or by bed-rest alone (C case) was made by reference to a statistical series based on random sampling numbers drawn up for each sex at each centre by Professor Bradford Hill; the details of the series were unknown to any of the investigators or to the co-ordinator and were contained in a set of sealed envelopes, each bearing on the outside only the name of the hospital and a number. After acceptance of a patient by the panel, and before admission to the streptomycin centre, the appropriate numbered envelope was opened at the central office; the card inside told if the patient was to be an S or a C case, and this information was then given to the medical officer of the centre. Patients were not told



# La Era de la Quimioterapia

---

- 1944: Streptomycin
- 1946: PAS
- 1946: Thiacetazone
- 1952: Isoniazid
- 1952: Cycloserine
- 1954: Pyrazinamide
- 1956: Ethionamide
- 1957: Kanamycin
- 1962: Ethambutol
- 1969: Rifampicin
- 1971: Capreomycin
- 1972: Amikacin
- 1986: Clofazamine
- 1992: Rifabutin
- 1996: Levofloxacin
- 1998: Rifapentine
- 1999: Moxifloxacin
- 1999: Gatifloxacin

# Tratamiento de la Enfermedad

Condiciones Básicas:

1. Incluir, como mínimo, 3 fármacos (Consenso internacional desde 1986) (Evitar las Resistencias)
2. Al menos 6 meses para eliminar las distintas poblaciones bacilares, en especial las latentes (Evitar Recaídas)
3. Cumplimiento Correcto
4. Mínimo de intolerancia y de toxicidad

**95% de Curaciones**

# Tratamiento de la Enfermedad

## **FARMACOS DE 1ª LINEA**

- **Isoniacida**
- **Rifampicina**
- **Pirazinamida**
- **Etambutol**
- **Estreptomina**

## **FARMACOS 2ª LINEA**

- Capreomicina
- Kanamicina
- Cicloserina
- PAS
- Etionamida
- Tioacetazona
- Protionamida
- Viomicina
- Amikacina
- Fluoroquinolonas

**Sirturo: Bedaquilina**

# Pautas de Tratamiento Diarias

## Pauta de 4 fármacos: Resistencia a INH (>4%)

I. 2 meses: INH - R - Pz + E ó St.

4 meses: INH - R

II. 2 meses: I-R-PZ-E

7 meses: I+R (Cavitaciones/C+2m)

(Guía Salud. Guía sobre Tuberculosis 2010. Evidencia Fuerte)

## Pauta de 3 fármacos:

2 meses: INH - R - Pz

+4 meses: INH - R

Siempre en formulaciones de 3 ó 4 fármacos en dosis adecuadas a los distintos rangos de peso



# Pautas de Tratamiento

Intermitentes

**II.** 2 meses: INH – R – Pz + E ó St.

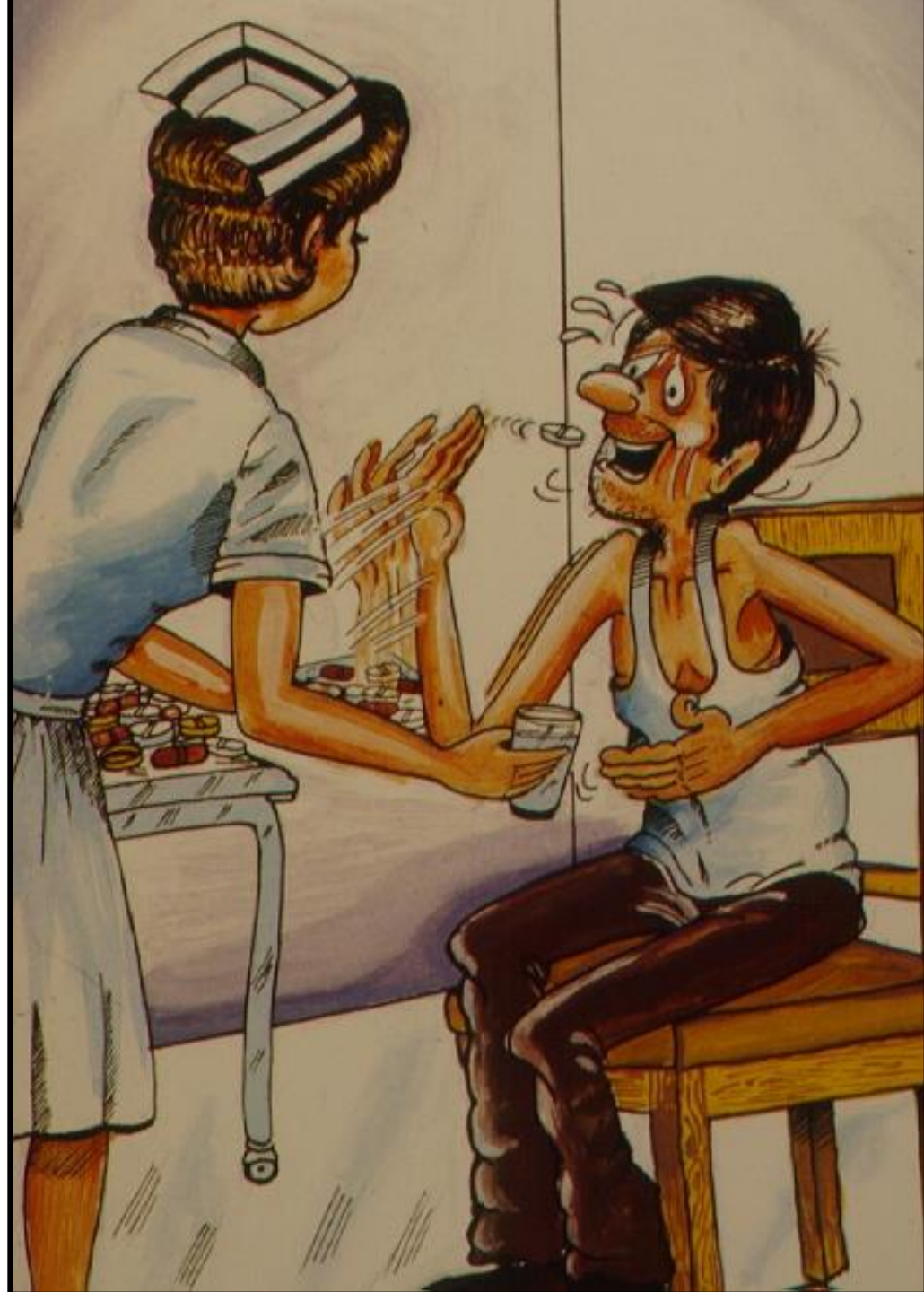
4 meses: INH – R (3 v/semana)

(Si cultivo a las dos semanas es negativo)

# Pautas Especiales

- Deben ser instauradas por expertos
- Intolerancia o resistencias a fármacos de 1ª elección.
  - + Isoniacida: mínimo 9-12 meses
  - + Pirazinamida: mínimo 9 meses
  - + Rifampicina: mínimo 12 meses
  - \* (INH - R): 18 - 24 meses no asegurándose la curación.

Los tratamientos  
intermitentes  
siempre en TDO.



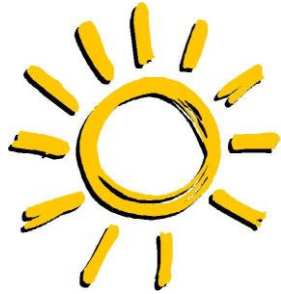
# Controles y Seguimiento del Tratamiento



## Cuatro objetivos:

- Supervisar y estimular la toma correcta de la medicación.
- Controlar evolución bacteriológica mediante cultivo y baciloscopia de esputo: 2 MESES.
- Controles radiológicos y analíticos
- Descubrir precozmente los efectos secundarios de la medicación.

# Normas de aislamiento respiratorio.



# Algunas “novedades”

- Resistencias
- Nuevos fármacos
- ¿Nuevas vacunas?

# Tuberculosis Multirresistente

Se refiere a la enfermedad producida por cepas resistentes a dos o más fármacos de primera línea, habitualmente **Isoniacida y Rifampicina**

Aparece por un mal manejo farmacológico de la enfermedad.



# CEPA XDR-TB

Cepa con Resistencia Extendida a Fármacos  
(Extremadamente Resistente)

Se define por su Resistencia a:

1. Rifampicina e isoniacida
2. Una fluoroquinolona
3. Uno o más de los siguientes fármacos inyectables: amikacina, kanamicina, capreomicina.







## *Recommendations and Reports*

February 13, 2009 / 58(RR03);1-43

*Because of the limited responsiveness of **XDR TB** to available antibiotics, **mortality rates among patients with XDR TB are similar to those of TB patients in the preantibiotic era.***

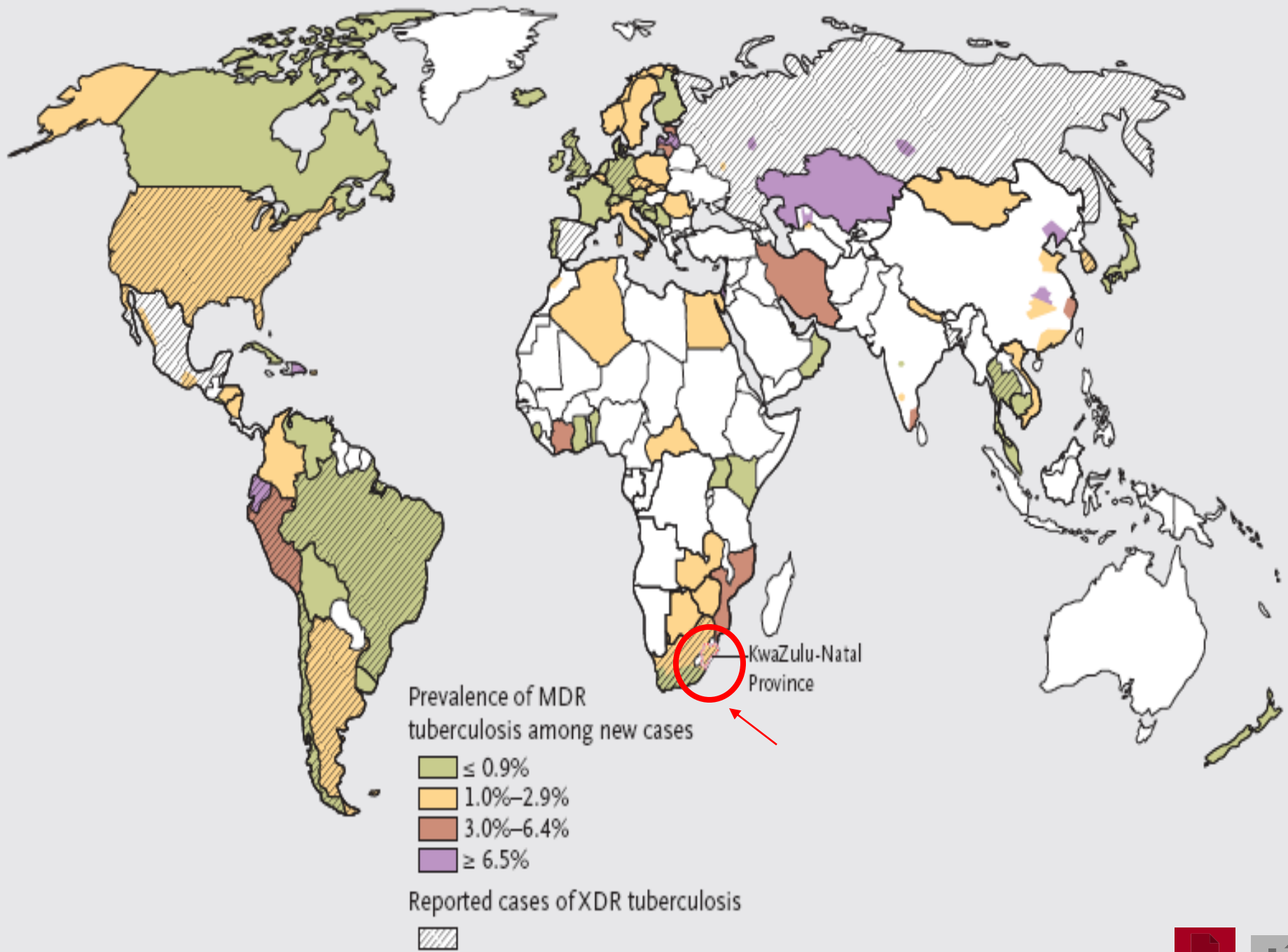
# CEPA XDR-TB

## FARMACOS DE 1ª LINEA

- ~~- Isoniacida~~
- ~~- Rifampicina~~
- Pirazinamida
- Etambutol
- Estreptomicina

## FARMACOS 2ª LINEA

- ~~- Capreomicina~~
- ~~- Kanamicina~~
- Cicloserina
- PAS
- Etionamida
- Tioacetazona
- Protionamida
- Viomicina
- ~~- Amikacina~~
- ~~- Fluoroquinolonas~~



# CEPA XDR-TB

50000 Casos nuevos cada año.

57 países han declarado al menos 1 caso

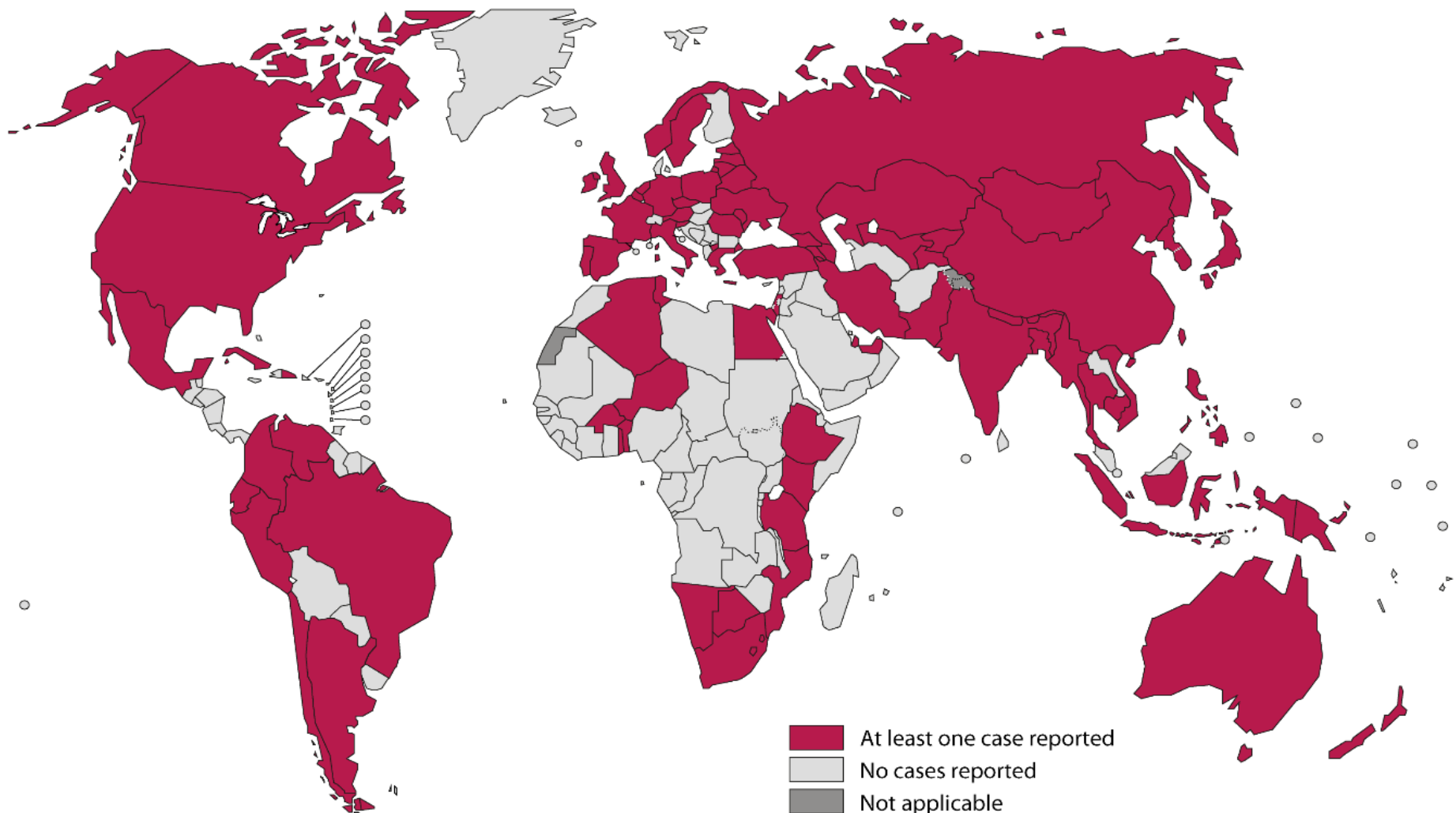
# Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)

2010 GLOBAL REPORT ON  
SURVEILLANCE AND RESPONSE



World Health  
Organization

### Countries that had notified at least one case of XDR-TB by the end of 2011



# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

**Semanas 49-50-51-52**

Del 03/12 al 30/12 de 2012      ISSN: 2173-9277  
2012 Vol. 20 n.º 19 / 207-217      ESPAÑA

 Ministerio de Economía y Competitividad  
Centro Nacional de  
Epidemiología  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

 Red  
Nacional de  
Vigilancia  
Epidemiológica

## SUMARIO

Nuevo fármaco para la tuberculosis multirresistente en Estados Unidos ..... 207

la bedaquilina (nombre comercial Sirturo),

# Vacunas TBC

## Lancet 2010; 375: 2110–19

	Description	Developmental stage	Sponsor or funder
MVA85A	Attenuated strain of vaccinia expressing Ag85A	Phase 1 completed and phase 2 continuing; phase 2b in infants started	Wellcome Trust, Aeras, Emergent BioSolutions
rBCG30	BCG overexpressing Ag85B	Phase 1 completed	University of California, Los Angeles; Aeras
AERAS-402	Non-replicating Ad35 expressing Ag85A, Ag85B, and TB10.4	Phases 1 and 2 continuing	Aeras
AdAg85A	Non-replicating Ad5 expressing Ag85A	Phase 1	McMaster University
M72	Recombinant fusion (Mtb39 and Mtb32) in AS02 and AS01 adjuvant systems	Phases 1 and 2 completed; additional trials continuing	GlaxoSmithKline, Aeras, Tuberculosis Vaccine Initiative
H1-IC31	Recombinant fusion of Ag85B-ESAT-6 in IC31 adjuvant	Phase 1 completed	Statens Serum Institut, Tuberculosis Vaccine Initiative
H1-CAF01	Recombinant fusion of Ag85B-ESAT-6 in CAF01 adjuvant	Phase 1 continuing	Statens Serum Institut, Tuberculosis Vaccine Initiative
H4-IC31 (AERAS-404)	Recombinant fusion of Ag85B-TB10.4 in IC31 adjuvant	Phase 1 completed	Statens Serum Institut, Aeras
rBCGΔUreC:Hly (VPM1002)	BCG with an endosome escape mechanism	Phase 1 completed	Vakzine Projekt Management, Tuberculosis Vaccine Initiative, Max Planck Institut
RUTI	Detoxified <i>M tuberculosis</i> in liposomes	Phase 1 completed	Archivel Farma
<i>M vaccae</i>	Inactivated <i>M vaccae</i>	Phase 3 completed	National Institutes of Health

MVA=modified vaccinia Ankara. Ag=antigen. Ad=adenovirus. AS=adjuvant system. ESAT-6=early secretory antigenic target 6. CAF=cationic adjuvant formulation. Hly=haemolysin. \*11 new tuberculosis vaccines that have gone into clinical trials. Two of them, MVA85A and AERAS-402 *Mycobacterium vaccae*, have gone into phase 2 trials and one, *M vaccae*, has completed a phase 3 trial.



# CONCLUSIONES FINALES

- - **Posibilidad de *Éxito* > 95%**
  - - **Reacciones *Adversas* < 5%**
  - - ***Precio* < 10 €**
  - - ***No requiere Manejo Especializado***
- 
- Adherencia y tolerancia: Una sola toma diaria y presentaciones combinadas.
  - Resistencias y retratamientos: Especialistas TB
  - Reacciones Adversas: Especialistas TB

---

---

# **INFECCION TUBERCULOSOSA**

# Mantoux

¿Cuántos mm de induración debemos aplicar en la práctica habitual?

**A : en estudios poblacionales:  
en función de la prevalencia de infección  
tuberculosa estimada**

**B : En grupos de riesgo:                    **En España****

**Para el diagnóstico de la infección tuberculosa  
se considera como positiva una induración  $\geq$  5mm**

## *CRITERIOS DE POSITIVIDAD EN VACUNADOS*

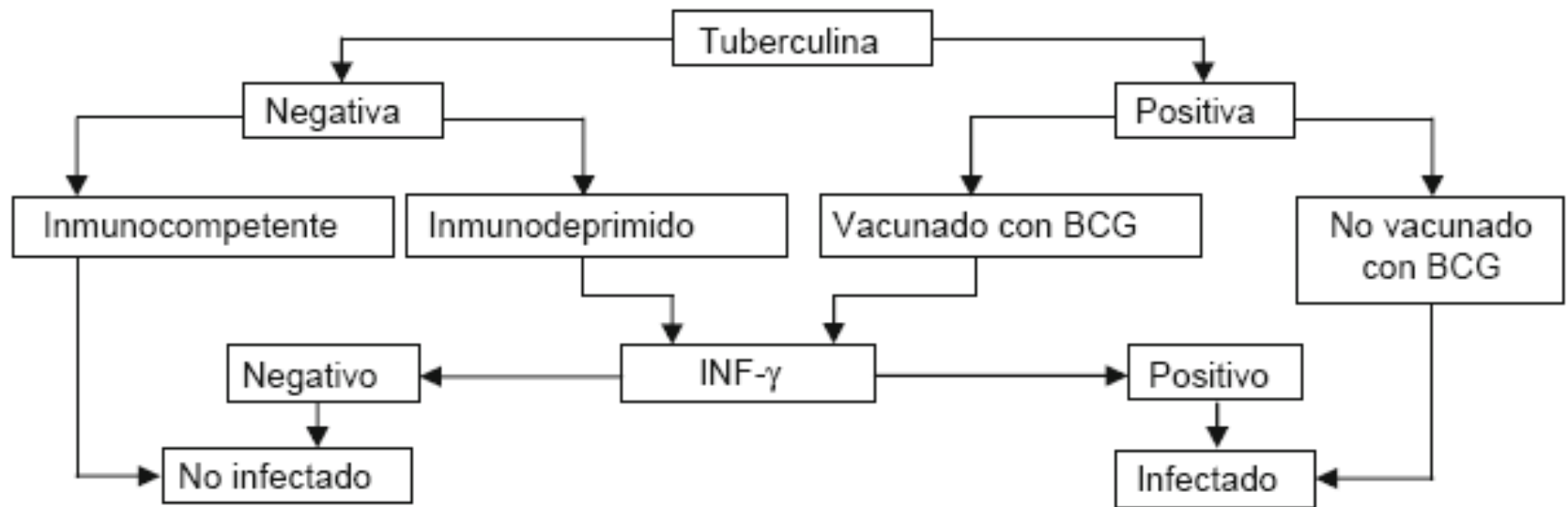
- 1) Situaciones en las que **NO** se tiene en cuenta su antecedente de vacunación
- 2) Situaciones en las que **SI** tiene en cuenta su antecedente de vacunación

**No se tiene en cuenta  
su antecedente de vacunación  
(positividad siempre  $\geq$  5 mm)**

- ◆ **convivientes/contactos íntimos de un caso bacilífero.**
- ◆ **VIH/SIDA/ADVP.**
- ◆ **personas con radiografía de tórax compatible con TB residual o silicosis.**

# Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de tuberculina (PT) y las técnicas de determinación del interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico de la infección tuberculosa.

BCG: BacilodeCalmette-Guérin.



Documento de Consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis

Documento de consenso conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

## Tratamiento de la infección tuberculosa latente

FUERTE

Se recomienda no practicar la prueba de la tuberculina en la población con un bajo riesgo de infección para el cribado de la infección tuberculosa latente.

Guía de Práctica Clínica  
sobre el Diagnóstico,  
el Tratamiento  
y la Prevención  
de la Tuberculosis

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS  
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD



# TRATAMIENTO INFECCIÓN

## 3 fundamentos básicos para su indicación:

1. Demostrar que la persona a la que se va a dar TITL pertenece a un grupo en el que la posibilidad de padecer TB está incrementada.
2. Haber demostrado que administrando TIT en este colectivo se reduce claramente la posibilidad de desarrollar TB
3. Demostrar que el beneficio de reducir la posibilidad de desarrollar la TB supera el riesgo de toxicidad farmacológica

**Si no existen trabajos que justifiquen las 3 condiciones, la indicación de TITL puede ser DISCUTIDA**



# TRATAMIENTO INFECCIÓN

- QP. PRIMARIA.

Prevenir la infección en los no infectados.

- TILT O QP. SECUNDARIA

Evitar el desarrollo de la enfermedad en los infectados.

# ¿ A quién dar QP Primaria ?

## Pacientes PPD (-):

- ☑ **Contactos de alto riesgo < 5 años (adolescentes-adultos jóvenes) de enfermos bacilíferos.**
- ☑ **Personas con inmunodepresión y VIH contactos con pacientes con capacidad contagiosa**

**DEBIL**

Se recomienda la profilaxis primaria con isoniacida (300 mg/ día o 5 mg/kg/día) durante 8 a 12 semanas en niños con una edad inferior a 5 años, personas con infección por el VIH o con alteración del sistema inmunitario que han tenido contacto con pacientes con capacidad contagiosa.

Guía de Práctica  
Clínica sobre  
el Diagnóstico,  
el Tratamiento  
y la Prevención  
de la Tuberculosis

Versión revisada

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y SEGURIDAD SOCIAL

ISSA

# Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis

Segunda edición

Guía de Práctica Clínica de la OMS  
Elaborada por el Centro de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

# Duración de la Quimioprofilaxis Primaria

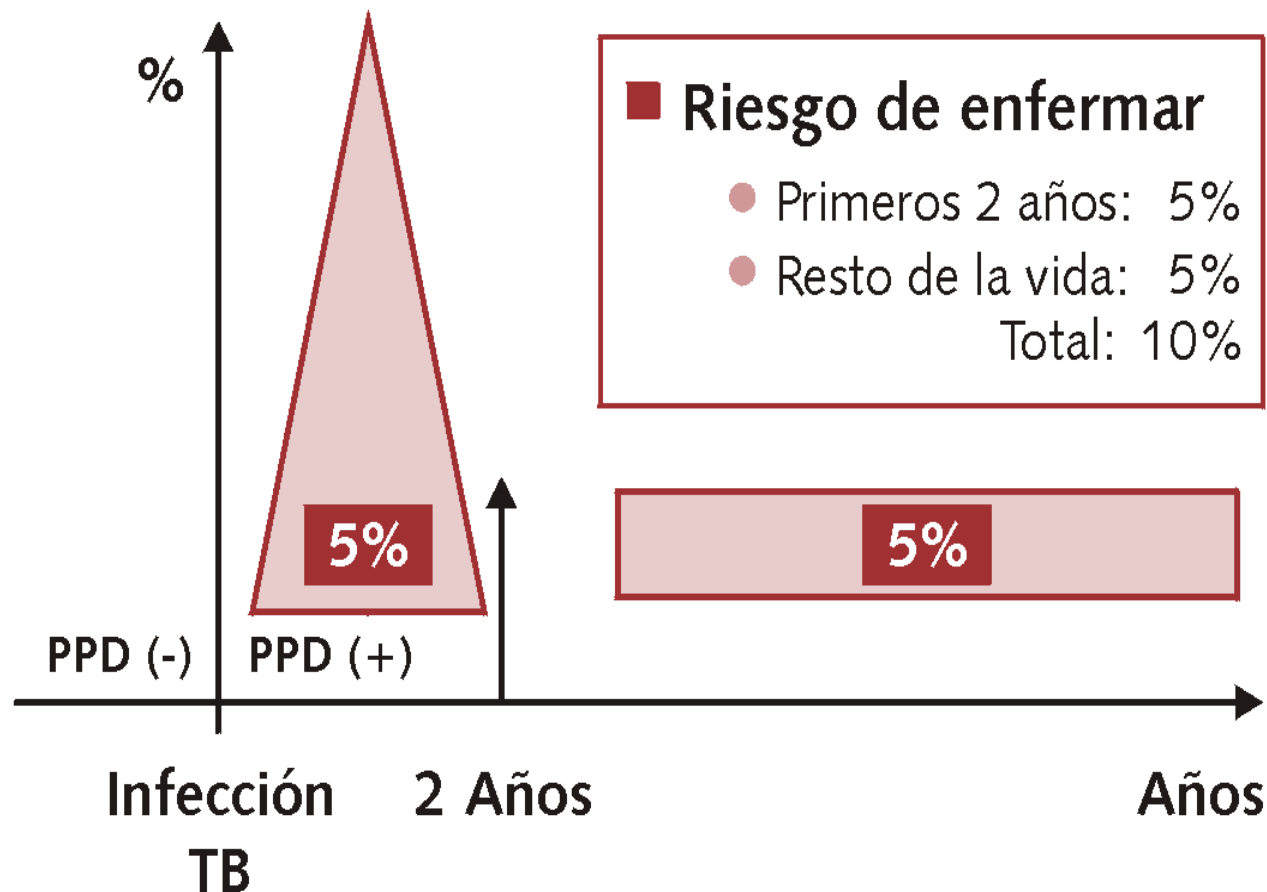
**La Isoniacida se pauta durante 8 a 12 semanas, tras las cuales se debe reevaluar al paciente**

# Duración de la Quimiopprofilaxis Primaria

**Tras 8-12 semanas se repite PT:**

- **Si PT no significativa (<5mm) → Suspender.**
- **Si PT significativa (>5mm) → Continuar,  
(tras descartar Enfermedad Tuberculosa).**

# Infección TB (PPD+): Riesgo de desarrollar enfermedad



# Riesgo reactivación a lo largo de la vida de la infección Tuberculosa

**> 20%**

**Infectados por el VIH**

**Imágenes fibróticas**

**De un 10% a 20%**

**Utilización de infliximab**

**Contactos/Infec. Recientes**

# TRATAMIENTO INFECCIÓN

## 3 fundamentos básicos para su indicación:

1. Demostrar que la persona a la que se va a dar TITL pertenece a un grupo en el que la posibilidad de padecer TB está incrementada.
2. Haber demostrado que administrando TIT en este colectivo se reduce claramente la posibilidad de desarrollar TB
3. Demostrar que el beneficio de reducir la posibilidad de desarrollar la TB supera el riesgo de toxicidad farmacológica

**Si no existen trabajos que justifiquen las 3 condiciones, la indicación de TITL puede ser DISCUTIDA**



# Indicaciones del TILT/QP Secundaria

## Prioritarias

- 1. Infectados por el VIH**
- 2. Imágenes fibróticas residuales no tratadas**
- 3. Utilización de infliximab o similar**
- 4. Miembros microepidemia de cualquier edad**
- 5. Menores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos**
- 6. Cualquier infectado <20 años**
- 7. Convertidores tuberculínicos**

# Indicaciones de la TILT

## Relativas

1. Mayores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos
2. Toxicomanías incluidos alcoholismo
3. Diabéticos, Neoplasias, IRC (Hemodiálisis), Gastrectomizados, Desnutrición.
4. Tratamiento con Corticoides ( $>15\text{mg/día}$  y  $>1$  mes)
5. Riesgo Profesional: Docentes, sanitarios, CAD....
6. Riesgo Social: Aislados, reclusos, indigentes, psiquiátricos
7. Inmigrantes de bajo nivel económico ( $<5$  años?)

**TABLE 2**

Conditions increasing the risk for progression to tuberculosis and OR (from retrospective studies) or relative risk (RR; from prospective studies)

Condition	[Ref.]	OR or RR
<b>Immune suppression</b>		
HIV-positive and tuberculin skin test-positive	[71–73]	50–110
AIDS	[74, 75]	110–170
Solid organ transplantation related to immunosuppressant therapy	[76–78]	20–74
Receiving anti-TNF- $\alpha$ treatment	[79–81]	1.5–17
Corticosteroids >15 mg prednisolone equivalent per day for >2–4 weeks <sup>#</sup>	[82, 83]	4.9
<b>Malignancy</b>		
Haematological malignancy (leukemias, lymphomas)	[84]	4–8
Carcinoma of the head or neck and lung	[85]	16
<b>Gastrectomy</b>	[86, 87]	2.5–6.3
<b>Jejunioileal bypass</b>	[88, 89]	2.5
<b>Silicosis</b>	[90–92]	27–63
<b>Chronic renal failure/haemodialysis</b>	[93, 94]	30
<b>Diabetes mellitus</b>	[95–98]	10–25
<b>Smoking</b>	[99–103]	2–3.6
<b>Excessive alcohol use</b>	[104, 105]	2–3
<b>Underweight</b>	[106, 107]	3
<b>Age &lt;5 yrs (table 3)</b>	[29]	2.0–2.6
		2–5

Level of evidence generally B or C. TNF: tumour necrosis factor. <sup>#</sup>: the adjusted RR of corticosteroids for the development of tuberculosis has not been convincingly established. Table adapted and updated from various sources [17, 22, 70].

# PAUTAS TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN

1. Isoniacida
2. Pautas cortas

# PAUTAS RECOMENDADAS PARA EL TILT ADULTOS

			Grado de Evidencia	
Fármaco	Nº de Dosis	Intervalo	HIV -	HIV +
<b>Isoniazida (9 meses)</b>	270	Diario	A* (II)**	A (II)
	76	2 v/semana	B (II)	B (II)
<b>Isoniazida (6 meses) ***</b>	180	Diario	B (I)	C (I)
	52	2 v/semana	B (II)	C (II)
<b>INH+ Rif (3 meses)</b>	90	Diario	B	B
<b>Rifampicina (4 meses)</b>	120	Diario	B (II)	B (III)
<b>Rif +PZ (2 meses)</b>	Debido a los casos de severa hepatotoxicidad y muerte, este		D (II)	D (II)

\* Fuerza Recomendación: A= Preferida B= no definitiva aceptable C= D= Debería no usarse habitualmente. Solo usar por expertos

\*\* Calidad de evidencia: I= EC aleatorizado. II= EC no aleatorizado. III= Opinión experto.

# ISONIACIDA

## ISONIAZIDA PARA LA PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS EN LAS PERSONAS NO INFECTADAS POR VIH



### Antecedentes

Aunque la isoniazida (INH) se usa frecuentemente para tratar la tuberculosis (TB), es también efectiva como tratamiento preventivo.

### Objetivos

El objetivo de esta revisión fue estimar el efecto de tratamientos de seis y 12 meses de INH para prevenir la TB en personas VIH negativas en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa.

### Estrategia de búsqueda

Se buscó en el registro especializado de ensayos del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group) (mayo de 2003), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (La Cochrane Library Número 2, 2003), Science Citation Index (1955 a 1993), Cumulated Index Medicus (1960 a 1970), MEDLINE (1966 a mayo de 2003), EMBASE (1974 a mayo de 2003), y en las listas de referencias de los artículos.

### Criterios de selección

Ensayos aleatorios del tratamiento preventivo de INH durante seis meses o más comparados con placebo. Seguimiento por un mínimo de dos años. Se excluyeron los ensayos que incluían pacientes con TB activa actual o tratada anteriormente, o con infección por VIH conocida. Dos revisores aplicaron los criterios de forma independiente.

### Recopilación y análisis de datos

La calidad del ensayo se evaluó por dos revisores de forma independiente, y los datos se extrajeron por un revisor con el uso de un formulario de extracción estandarizado.

### Resultados principales

Se incluyeron once ensayos con 73 375 pacientes. Los ensayos, en general, eran de alta calidad. El tratamiento con INH dio lugar a un riesgo relativo (RR) de desarrollar tuberculosis activa de 0,40; [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,31 a 0,52], durante dos años o más tiempo. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos de seis y 12 meses [RR de 0,44; IC del 95%: 0,27 a 0,73 durante seis meses y 0,38; IC del 95%: 0,28 a 0,50 durante 12 meses]. El tratamiento preventivo disminuyó las muertes por TB, pero este efecto no se observó en la mortalidad por todas las causas. La INH se asoció con hepatotoxicidad en un 0,36% de personas en el tratamiento de seis meses y en 0,52% de personas tratadas durante 12 meses.

### Conclusiones de los autores

La isoniazida es efectiva para la prevención de la TB activa en los pacientes en riesgo diversos y los regímenes de seis y de 12 meses tienen un efecto similar.

### Esta revisión debería citarse como:

**Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM** Isoniazida para la prevención de tuberculosis en las personas no infectadas por VIH (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

# Pautas de Tratamiento Infección

De elección: **ISONIACIDA**

## Continua: Diaria

**Adultos: 5 mg/Kg/día (Dosis máxima 300 mg/día)**

**Niños: 10 mg/Kg/día (Dosis máxima 300 mg/día)**

## Intermitente: 2 días/semana

**Tratamiento directamente supervisado.**

**Adultos: 15 mg/Kg/día (Dosis máxima 900 mg)**

**Via oral en ayunas.**

**Piridoxina si riesgo de neuropatía.**

# Pautas de Tratamiento Infección

## Duración:

**1. 270 dosis o 9 meses de tratamiento**

(Reducción del Riesgo: 93%)\*

**2. 180 dosis o 6 meses de tratamiento**

(Reducción del Riesgo: 68%)

**Por lo tanto: AL MENOS 6 MESES**



# Pautas de Tratamiento Infección

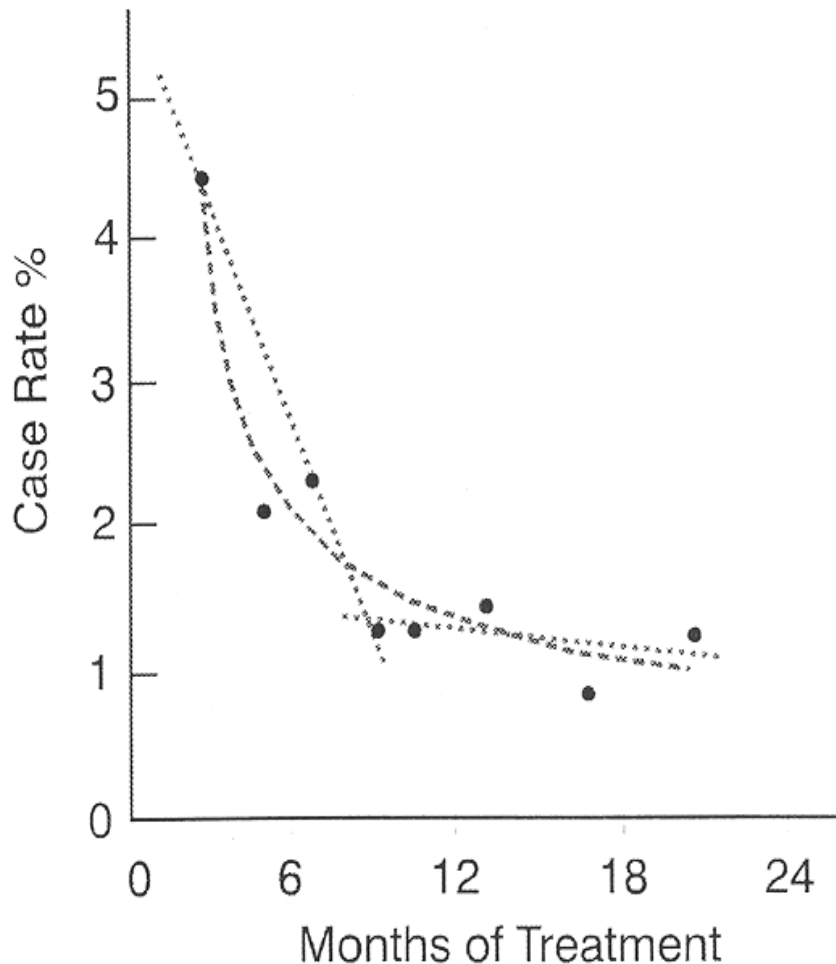
## Duración:

**SEPAR Y SEIMC (2010)** señalan que prolongar el tratamiento hasta 9 o 12 meses aumentaría la eficacia, si bien no está claramente demostrado en la práctica clínica\*.

**Por lo tanto: AL MENOS 6 MESES**

# ¿Cuánta isoniacida es necesaria para prevenir la tuberculosis?

Comstock GW, *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50



⌘ En los que tomaron de 0 a 9m, a mayor duración de la terapia, menor la tasa de TB

⌘ No se detectó protección adicional en los que tomaron >9 m de terapia

**TABLE 15** Treatment regimens for latent infection with *M. tuberculosis* [21]

Treatment regimen	[Ref.]		Efficacy/effectiveness	Level of evidence
12 months isoniazid	[26, 211]	12H	93%/75%	A
9 months isoniazid	[195, 212, 213]	9H	~90%	C
6 months isoniazid	[195]	6H	69%/65%	A
4 months rifampicin	[214–216]	4R	Unknown (>3HR)	C
3 months isoniazid-rifampicin	[217, 218]	3HR	Equivalent to 6H	A

# SITUACIONES ESPECIALES: 9 MESES\_

VIH

Lesiones fibróticas en RX

Silicosis

Niños y adolescentes.

# Factores que aumentan el riesgo de toxicidad:

➤ **Edad.**

➤ **Consumo de alcohol.**

➤ **Tercer trimestre del embarazo y posparto.**

➤ **Hepatopatía crónica**

➤ **VIH**

# Hepatotoxicidad y EDAD

Revisión Sistemática\* que detecto 7 estudios de calidad, incluyendo un total de 18.610 participantes.

Media de hepatotoxicidad 1.8% Rango (0.07-11.9) según estudio.

Hepatotoxicidad según edad

≥ 35 years (1.7%, 95%CI 1.4-2.2)

<35 years (0.2%, 95%CI 0.1-0.3).

## CONCLUSION:

Las cifras de hepatotoxicidad son bajas.

El uso de Isoniacida en ancianos con control clínico o analítico es seguro.

\*Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Nov;14(11):1374-81. PubMed PMID: 20937175

# Contraindicaciones de la INH

## Absolutas:

- Antecedentes de Hepatitis por INH
- Enfermedad tuberculosa Activa
- Imposibilidad de cumplimiento
- Antecedentes Tratamiento Infección/Enfermedad correctos\*
- Reacción adversa severa.
- Contacto de un caso resistente a H.

## Relativas:

- Hepatopatías, alcoholismo. ...

Como siempre **INDIVIDUALIZAR** Beneficio/Riesgo

# Seguimiento del TILT

Situaciones de mayor riesgo de toxicidad, recomendada analítica basal y posteriormente mensual:

- ☒ Mayores de 35 años (dudosa)
- ☒ Consumo elevado de alcohol.
- ☒ Hepatopatía
- ☒ VIH+
- ☒ Consumo de drogas.
- ☒ Embarazo y postparto (hasta 3 meses)

Resto de situaciones no es necesaria analítica basal ni mensual. Si se recomienda control clínico mensual.



# Adherencia al tratamiento

Muy variable en los trabajos 20-60%

Predictores:

- Baja percepción de riesgo
- Efectos secundarios
- Necesidad de analíticas.....

# Adherencia al tratamiento

Menos del 50% de las personas que inician el tratamiento frente a la infección lo finalizan.

Factores relacionados:

- Ser sanitario: Menor adherencia
- Ser Contacto: Mayor adherencia
- Pauta de 9 meses
- Consumo drogas vía parenteral
- Edad >15 años

# Adherencia al tratamiento

Una revisión sistemática de los estudios sobre la adherencia al TIT en EE.UU. y Canadá realizados entre 1997–2007 demostró que las tasas de adherencia y cumplimiento **son bajas** en los **grupos de alto riesgo**, independientemente del régimen farmacológico utilizado, de los factores debidos al paciente y de los servicios clínicos que los atendieron.

# LAS PAUTAS CORTAS

# PAUTAS RECOMENDADAS PARA EL TILT ADULTOS

			Grado de Evidencia	
Fármaco	Nº de Dosis	Intervalo	HIV -	HIV +
<b>Isoniazida (9 meses)</b>	270	Diario	A* (II)**	A (II)
	76	2 v/semana	B (II)	B (II)
<b>Isoniazida (6 meses)***</b>	180	Diario	B (I)	C (I)
	52	2 v/semana	B (II)	C (II)
<b>INH+ Rif (3 meses)</b>	90	Diario	B	B
<b>Rifampicina (4 meses)</b>	120	Diario	B (II)	B (III)
<b>Rif +PZ (2 meses)</b>	Debido a los casos de severa hepatotoxicidad y muerte, este tratamiento no debería ser ofrecido		D (II)	D (II)

\* Fuerza Recomendación: A= Preferida B= alternativa aceptable C= Ofrecer si A y B no puede ser. D = Debería no usarse habitualmente. Solo usar por expertos

\*\* Calidad de evidencia: I= EC aleatorizado. II= EC no aleatorizado. III= Opinión experto.

# Rifampicina 4-6 meses

1. En caso de intolerancia a INH
2. Resistencia a INH de Caso Indice
3. Bien tolerada y baja hepatotoxicidad<sup>1</sup>
4. 10 mgrs/kg/diaria--→ 600mgrs/día

# Rifampicina + INH: 3 meses

- Similar eficacia a 6 meses INH
- En un solo fármaco
- Similares efectos Adversos y presumible mayor adherencia.

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

## Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,  
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,  
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,  
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,  
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team\*





Tabla 1. Esquemas de tratamiento de la infección de tuberculosis latente

Medicamentos	Duración	Intervalo	Dosis mínimas
Isoniazida	9 meses	Diariamente	270
		Dos veces por semana*	76
Isoniazida	6 meses	Diariamente	180
		Dos veces por semana*	52
Isoniazida y rifapentina	3 meses	Una vez a la semana*	12
Rifampicina	4 meses	Diariamente	120

\*Usar terapia por observación directa (DOT)

# **Contactos enfermos tuberculosis con resistencias a múltiples fármacos.**

No hay ningún ensayo de la efectividad de los tratamientos para prevenir el desarrollo de la tuberculosis latente a enfermedad activa en personas expuestas a la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-RMF)

Las farmacoterapias sólo deben ofrecerse dentro del contexto de un ensayo controlado aleatorio bien diseñado, o donde a las personas se les den los detalles de las pruebas actuales sobre los beneficios o los daños, junto con las incertidumbres

Eraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Fármacos para la prevención de la tuberculosis en personas con riesgo de tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 1, 2007. Oxford, Update Software Ltd.

# Transmisión entre autóctonos e inmigrantes

El estudio mediante genotipado de los patrones de transmisión entre autóctonos e inmigrantes en Barcelona ha demostrado la existencia de transmisión reciente entre autóctonos e inmigrantes y la transmisión bidireccional entre ambas comunidades: el 33,8% de los agrupamientos incluían a individuos de las 2 comunidades.

# ESTUDIO DE CONTACTOS

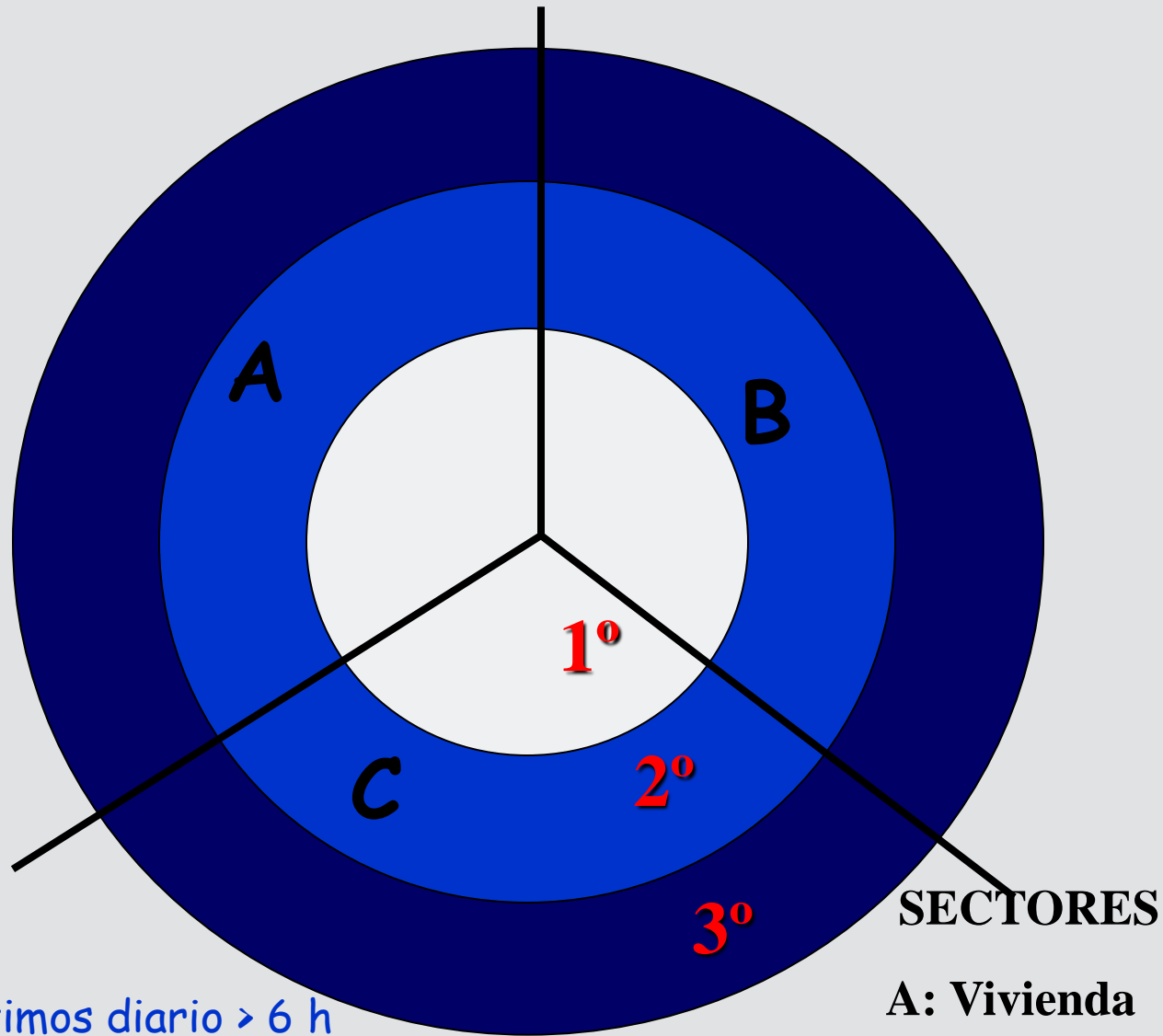
# Objetivos del ECC

- Diagnosticar a enfermos o infectados secundarios
- Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados
- Reconstruir la cadena epidemiológica

# ¿A quién debe realizarse?

- **A los contactos de enfermos TBC**
- **Países con Recursos, buscando al enfermo**
  - Los contactos de los individuos jóvenes tuberculín positivos y
  - los contactos de los convertidores recientes.

# ESTUDIO DE CONTACTOS.



1º: Contactos íntimos diario > 6 h

2º: Contactos frecuentes diario < 6 h

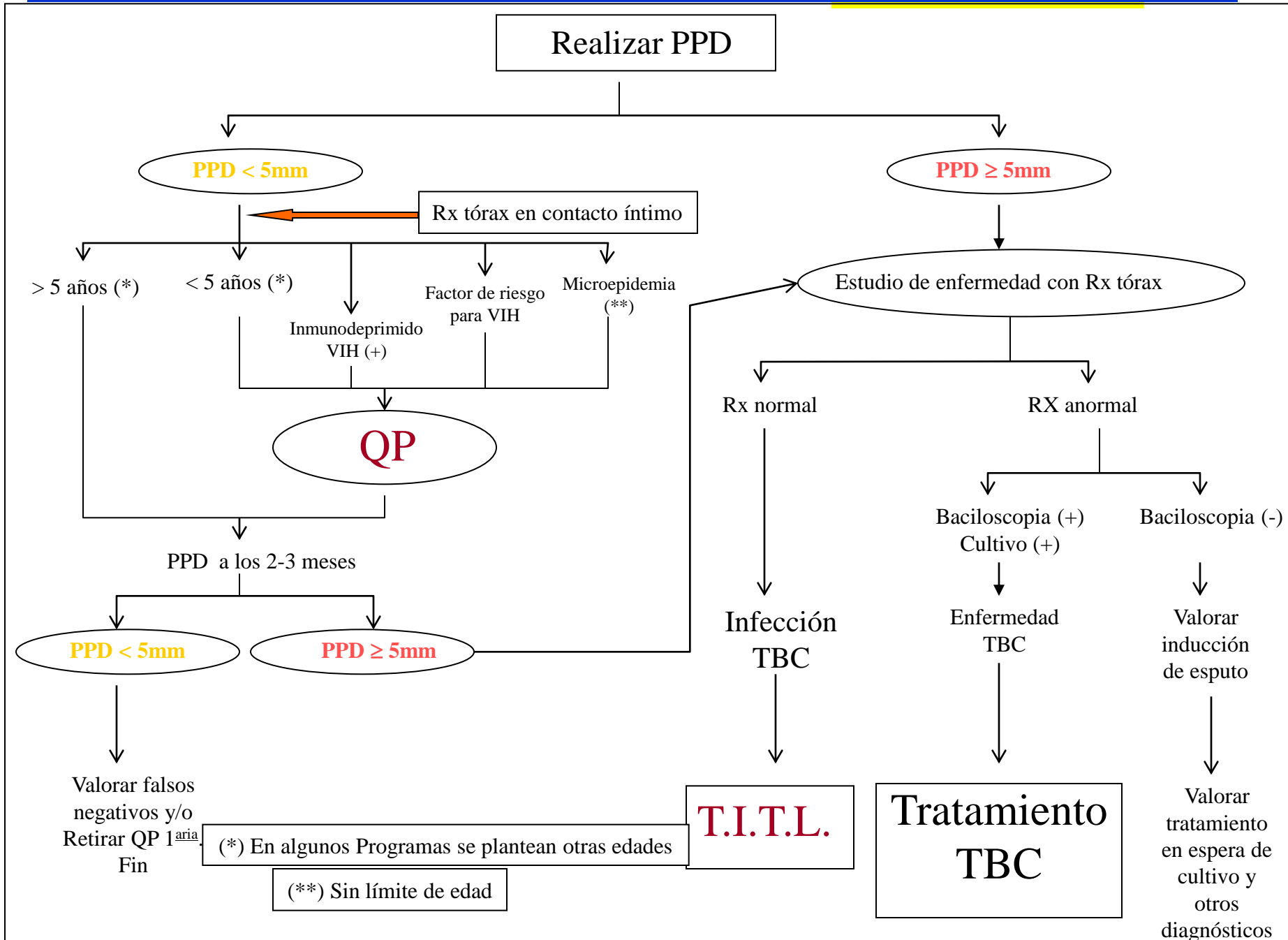
3º Contacto esporádico: no diario

**A: Vivienda**

**B: Trabajo/Escuela**

**C: Centros lúdicos**

# Estudio de contactos con enfermo tuberculoso pulmonar (contacto asintomático)





# ¿DA INFORMACIÓN EL TAMAÑO DE PRUEBA TUBERCULINA?

## **Hipótesis:**

¿Las reacciones de mayor tamaño se presentan de forma más frecuente en los pacientes con enfermedad tuberculosa y en los infectados con mayor riesgo de desarrollar una tuberculosis activa?

# Tamaño Prueba de la tuberculina

Las reacciones de mayor tamaño se asocian:

1. Infecciones recientes (que son las que entrañan un mayor riesgo de evolución hacia la enfermedad)
2. A contactos expuestos a un mayor riesgo de contagio (contactos convivientes de caso índice con baciloscopia positiva)
3. Contactos en los que durante su estudio se detecta una enfermedad tuberculosa.
4. Las de menor tamaño pueden ser por Mycobacterias no tuberculosas

# FIN

