

Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente

THE
END TB
STRATEGY



Organización
Mundial de la Salud

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente.

1. Tuberculosis Latente. 2. Pruebas Inmunológicas. 3. Mycobacterium tuberculosis. 4. Antituberculosos.
5. Guía. I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 354890 6 (Clasificación NLM: WF 200)

© Organización Mundial de la Salud, 2015

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

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

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

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

Diseñado por North Creative, Ginebra.

WHO/HTM/TB/2015.01

Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente



Índice

Nota de agradecimiento	2
Siglas	5
Declaración y gestión de los conflictos de intereses	6
Resumen de orientación	8
1. Antecedentes y proceso	10
1.1. Antecedentes	10
1.2. Alcance de las directrices	10
1.3. Público destinatario	10
1.4. Elaboración de las directrices	11
1.5. Calidad de los datos científicos y firmeza de las recomendaciones	12
2. Recomendaciones	14
2.1. Identificación de los grupos de población en riesgo de ITBL para su estudio y tratamiento	14
2.2. Algoritmo para el estudio y tratamiento de la ITBL	16
2.3. Opciones terapéuticas para la ITBL	20
2.4. Tratamiento preventivo para los contactos de casos de TB-MR	22
3. Cuestiones relacionadas con la aplicación	25
3.1. Monitoreo de eventos adversos	25
3.2. Riesgo de farmacorresistencia después del tratamiento de la ITBL	25
3.3. Observancia y compleción del tratamiento preventivo	26
3.4. Consideraciones éticas	27
3.5. Costoefectividad	27
3.6. Gestión, supervisión y evaluación programáticas	28
4. Lagunas de investigación	29
4.1. Riesgo de progresión a TB activa y repercusiones diferenciales por grupos de población en riesgo	29
4.2. Definición del mejor algoritmo para el estudio y tratamiento de la ITBL	29
4.3. Opciones terapéuticas para la ITBL y monitoreo de eventos adversos	29
4.4. Riesgo de farmacorresistencia después del tratamiento de la ITBL	30
4.5. Observancia y compleción del tratamiento preventivo	30
4.6. Estudios de costoefectividad	30
4.7. Tratamiento preventivo de los contactos de casos de TB-MR	30
4.8. Gestión de los programas	30
5. Referencias	31
6. Anexos	33
Anexo 1. Lista de los países a los que van dirigidas las directrices	33
Anexo 2. Lista de las revisiones sistemáticas realizadas	35
Anexo 3. Posologías recomendadas	36
Anexo 4. Marco para la toma de decisiones a partir de los datos científicos (disponible únicamente en línea)	

Nota de agradecimiento

Coordinación general y redacción de las directrices

Haileyesus Getahun y Alberto Matteelli ayudaron a coordinar la elaboración y la redacción de las directrices, bajo la dirección general de Mario Raviglione.

Grupo de orientación de la OMS

Dennis Falzon (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), Nathan Ford (Departamento de VIH/Sida, OMS), Haileyesus Getahun (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), Chris Gilpin (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), Christian Lienhardt (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), Knut Lonroth (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), Alberto Matteelli (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS), Lisa Nelson (Departamento de VIH/Sida, OMS), Andreas Reis (Departamento de Conocimientos, Ética e Investigación, OMS), Mukund Uplekar (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS).

Copresidentes del Grupo de elaboración de las directrices de la OMS

Holger Schünemann (Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad McMaster, Canadá); Jay Varma (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos).

Metodólogo GRADE del Grupo de elaboración de las directrices de la OMS

Holger Schünemann (Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad McMaster, Canadá).

Miembros del Grupo de elaboración de las directrices de la OMS

Ibrahim Abubakar (Centro Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades, University College Londres y Salud Pública de Inglaterra, Londres, Reino Unido); Draurio Barreira (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Ministerio de Salud, Brasilia, Brasil); Susana Marta Borroto Gutiérrez (Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba); Judith Bruchfeld (Instituto Carolino y Universidad Carolina y Hospital de la Universidad Carolina, Estocolmo, Suecia); Erlina Burhan (Departamento de Neumología y Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Universidad de Indonesia, Yakarta, Indonesia); Solange Cavalcante (Secretaría de Salud del Municipio de Río de Janeiro FIOCRUZ, Río de Janeiro, Brasil); Rolando Cedillos (Servicio de Infectología y Programa de Atención Integral en ITS/VIH/SIDA, San Salvador, El Salvador); Cynthia Bin-Eng Chee (Hospital Tan Tock Seng, Singapur); Richard Chaisson (Centro de Investigación sobre la Tuberculosis, Universidad John Hopkins, Estados Unidos); Lucy Chesire (TB Advocacy Consortium, Nairobi, Kenia); Elizabeth Corbett (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Blantyre, Malawi); Justin Denholm (Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia); Gerard de Vries (KNCV TB Foundation, La Haya, Países Bajos); Margaret Gale-Rowe (Organismo de Salud Pública del Canadá, Ottawa, Canadá); Un-Yeong Go (Departamento de Control del VIH/Sida y la Tuberculosis de Corea, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Corea, República de Corea); Alison Grant (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido); Robert Horsburgh (Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston, Boston, Estados Unidos); Asker Ismayilov (Departamento Médico Principal, Ministerio de Justicia, Azerbaiyán); Philippe LoBue (División de Eliminación de la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Guy Marks (Instituto Woolcock de Investigaciones Médicas, Universidad de Sydney, Sydney, Australia); Richard Menzies (División de Enfermedades Respiratorias, Universidad McGill, e Instituto de Neumología de Montreal, Montreal, Canadá); Giovanni Battista Migliori (Centro Colaborador de la OMS en Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares, Fundación S. Maugeri, Tradate, Italia); Davide Mosca (Departamento de Migración y Salud, Organización Internacional para las Migraciones, Ginebra, Suiza); Ya Diul Mukadi (División de Enfermedades Infecciosas, Oficina para la Salud Mundial, Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, Washington, Estados Unidos); Alwyn Mwinga (Proyecto Zambart, Lusaka, Zambia); Lisa Rotz (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos); Holger Schünemann (Epidemiología Clínica

y Bioestadística, Universidad McMaster, Hamilton, Canadá); Surender Kumar Sharma (Departamento de Medicina, Instituto Panindio de Ciencias Médicas, Nueva Delhi, India); Timothy Sterling (Facultad de Medicina de la Universidad Vanderbilt, Nashville, Estados Unidos); Tamara Tayeb (Directora del Programa Nacional contra la Tuberculosis, Ministerio de Salud, Arabia Saudita); Marieke van der Werf (Centro europeo para la prevención y el control de las enfermedades, Estocolmo, Suecia); Wim Vandeveldel (Grupo Europeo de Tratamiento del Sida, Bruselas, Bélgica); Jay Varma (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Natalia Vezhnina (Asesora regional sobre infección por el VIH y la TB y Proyectos del Sistema Penitenciario, Federación de Rusia); Constantia Voniatis (Coordinadora de Laboratorios Clínicos, Ministerio de Salud, Nicosia, Chipre); Robert John Wilkinson (Instituto de Infectología y Medicina Molecular, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Takashi Yoshiyama (División de Medicina Respiratoria, Asociación Japonesa contra la Tuberculosis, Tokio, Japón); Jean Pierre Zellweger (Asesor médico, Centro de Competencias en materia de Tuberculosis, Berna, Suiza).

Consultores de la OMS en materia de revisiones sistemáticas

Saskia Den Boon (consultora independiente, Reino Unido); Esmee Doets (Pallas Health Research and Consultancy BV, Rotterdam, Países Bajos); Enrico Girardi (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas L. Spallanzani, Roma, Italia); Darshini Govindasamy (consultora independiente, Sudáfrica); Ross Harris (Salud Pública de Inglaterra, Londres, Reino Unido); Sandra Kik (Universidad Mc Gill, Montreal, Canadá); Katharina Kranzer (Departamento de Infectología y Epidemiología, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido); Anouk Oordt-Speets (Pallas Health Research and Consultancy BV, Rotterdam, Países Bajos); Molebogeng Rangaka (Salud Pública de Inglaterra, Londres, Reino Unido); Monica Sane Schepisi (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas L. Spallanzani, Roma, Italia); Giovanni Sotgiu (Universidad de Sassari, Sassari, Italia); Helen Stagg (Salud Pública de Inglaterra, Londres, Reino Unido); Femke van Kessel (Pallas Health Research and Consultancy BV, Rotterdam, Países Bajos); Anja van't Hoog (Instituto para la Salud y el Desarrollo Mundiales, Amsterdam, Países Bajos).

Grupo de revisión externa

Amy Bloom (Asesora técnica principal, Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), Estados Unidos); Graham Bothamley (Tuberculosis Network, Grupo Europeo de Estudio sobre Ensayos Clínicos, Reino Unido); Gavin Churchyard (Director general, The Aurum Institute, Sudáfrica); Daniela Maria Cirillo (Fundación San Raffaele del Monte Tabor, Instituto Científico San Raffaele, Milán (Italia)); Raquel Duarte (Dirección General de Salud, Portugal); Michel Gasana (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Rwanda); Stephen Graham (Centro para la Salud Infantil Internacional, Australia); Connie Erkens (KNCV Tuberculosis Foundation, Países Bajos); Brian Farrugia (Clínica de Medicina Geriátrica y Neumología, Malta); Barbara Hauer (Instituto Robert Koch, Alemania); Diane Havlir (Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos); Einar Heldal (Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Noruega); Rein Houben (Consorcio de Modelización y Análisis de la Tuberculosis, Reino Unido); Mohamed Akramul Islam (Programa de Salud BRAC, Bangladesh); Jerker Jonsson (Instituto Sueco para el Control de Enfermedades Infecciosas, Suecia); Michael Kimerling (Fundación Bill y Melinda Gates); Christopher Lange (Infectología Clínica, Centro Médico de Investigación Clínica, Borstel, Alemania); Wang Lixia (Centro Nacional de Control y Prevención de la Tuberculosis, China); Joan O'Donnell (Coordinador Nacional del Programa contra la Tuberculosis, Unidad Nacional de Vigilancia de Enfermedades, Irlanda); Anshu Prakash (Ministerio de Salud y Bienestar de la Familia, India); Ejaz Qadeer (Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, Ministerio Federal de Salud, Pakistán); Lidija Ristic (Comité sobre la Tuberculosis, Ministerio de Salud, Serbia); Laura Sánchez Cambronero (Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad, España); Andreas Sandgren (Centro europeo para la prevención y el control de las enfermedades, Estocolmo, Suecia); Martina Sester (Universidad Saarland, Alemania); Joseph Kimagut Sitienei (Ministerio de Salud Pública, Kenia); Alena Skrahina (Centro Nacional Científico y Clínico de Neumología y Tuberculosis, Minsk, Belarús); Soumya Swaminathan (Instituto Nacional de Investigaciones sobre la Tuberculosis, India); Ivan Solovic (Instituto Nacional para la Tuberculosis, las Enfermedades Pulmonares y la Cirugía Torácica, Vysne Hagy, Eslovaquia); Elena Sucilene Hospital para Niños, Afiliado al Hospital Santariskiu Klinikos de la Universidad de Vilnius, Lituania); Maarten van Cleeff (Director del proyecto TBCTA, KNCV Tuberculosis Foundation, Países Bajos); Francis Varaine (coordinador médico internacional, Médicos Sin Fronteras, Francia); Martina Vasakova (Departamento de Enfermedades Respiratorias y

Neumología del Hospital Thomayer de Praga, República Checa); Irina Vasilyeva (Especialista principal en tuberculosis, Ministerio de Salud, Federación de Rusia); Mercedes Vinuesa Sebastián (Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad, España); Brita Askeland Winje (Instituto Noruego de Salud Pública, Noruega); Dalene von Delft (TB PROOF, Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Dominik Zenner (Salud Pública de Inglaterra, Reino Unido).

Sede y oficinas regionales de la OMS

Mohamed Abdel Aziz (OMS/ EMRO); Masoud Dara (OMS/EURO); Malgorzata Grzemska (OMS/HQ); Ernesto Jaramillo (OMS/HQ); Nobuyuki Nishikiori (OMS/WPRO); Diana Weil (OMS/HQ); Karin Weyer (OMS/HQ).

Reconocimiento del apoyo económico

La elaboración de las presentes directrices recibió apoyo económico del Ministerio de Salud de Italia. También se usaron fondos del presupuesto de la OMS. El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades costeó la revisión sistemática titulada «¿Qué intervenciones son eficaces para mejorar el inicio, la observancia y la compleción del tratamiento de la ITBL?» por medio de un contrato con Pallas Health Research and Consultancy BV. De manera análoga, Salud Pública de Inglaterra costeó las revisiones sistemáticas «Utilidad predictiva de la prueba cutánea de la tuberculina y la prueba de liberación de interferón gamma en personas a las que no se les prescribe tratamiento preventivo de la tuberculosis» y «Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de las mejores opciones terapéuticas para la ITBL».

Siglas

GRADE	Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones
IC95%	intervalo de confianza del 95%
IGRA	prueba de liberación de interferón gamma
ITBL	infección tuberculosa latente
NICE	UK National Institute for Health and Care Excellence [Instituto Nacional para la Excelencia Sanitaria y Asistencial del Reino Unido]
OR	razón de productos cruzados u odds ratio
PCT	prueba cutánea de la tuberculina o prueba de Mantoux
TB	tuberculosis
TB-MR	tuberculosis multirresistente
TNF	factor de necrosis tumoral
USAID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional

Declaración y gestión de los conflictos de intereses

Todos los colaboradores rellenaron el formulario de declaración de intereses de la OMS. Todas las declaraciones fueron evaluadas por tres miembros del Grupo de orientación (se consultó al Departamento de Asuntos Jurídicos cuando se juzgó necesario) para determinar si había algún conflicto de intereses económicos que justificara la exclusión de algún miembro del Grupo de elaboración de las directrices, del Grupo de revisión externa o de los debates mantenidos durante la elaboración de las directrices. Los conflictos de intereses de índole intelectual no se consideraron motivo de exclusión del Grupo de elaboración de las directrices, en vista de que uno de los criterios de selección había sido tener una amplia experiencia con la infección tuberculosa latente (ITBL). Además, la diversidad y representatividad del grupo eran lo bastante amplias para equilibrar y superar cualquier posible conflicto de intereses de tipo intelectual. Durante la elaboración de las directrices y en la reunión, los Copresidentes y el Coordinador de la Secretaría estuvieron atentos a la aparición de cualquier conflicto de intereses de carácter intelectual; si esto sucedía, se analizaba con los miembros del Grupo de elaboración de las directrices.

Se declararon los siguientes conflictos de intereses.

Grupo de elaboración de las directrices

Ibrahim Abubakar declaró que su empleador recibía subvenciones del Instituto Nacional de Salud (£2,7 millones para el estudio PREDICT: evaluación pronóstica de la IGRAS y la prueba cutánea en una cohorte de 10 000 contactos y migrantes) y del Departamento de Salud del Reino Unido (£900 000 para un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la combinación isoniazida-rifapentina frente a la isoniazida-rifampicina en la compleción del tratamiento de la ITBL, y £490 000 para el estudio académico, clínico y empresarial y la detección de la tuberculosis (TB) latente en los servicios de urgencias). El doctor Abubakar preside actualmente el Grupo de elaboración de directrices del Instituto Nacional para la Excelencia Sanitaria y Asistencial (NICE) del Reino Unido, el cual emite directrices sobre la TB que incluyen el tratamiento de la TB activa y latente. NICE paga al empleador del doctor Abubakar (University College of London) por el tiempo de este, aproximadamente £500 diarias. El doctor Abubakar fue miembro del Grupo de elaboración de las directrices sobre la IGRA del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, publicadas en 2011, tarea por la cual no recibió remuneración. Ha escrito extensamente sobre este tema; cabe mencionar un comentario reciente sobre la ITBL en el Reino Unido, publicado en *The Lancet*.

Cynthia Bin-Eng Chee declaró que había asistido a reuniones acerca del IGRA auspiciadas por Qiagen (Primera reunión de la comunidad de expertos en TB de Asia, Chiba (Japón), 13 de mayo de 2012, y Segunda reunión de la comunidad de expertos en TB de Asia, Bangkok (Tailandia), julio de 2013) y la Universidad de California, San Diego (Tercer simposio mundial sobre IGRA, Waikoloa, Hawaii, enero de 2012); recibió en total unos US\$ 4500 en concepto de viajes y alojamiento.

Richard Chaisson declaró que en 2012 recibió un solo pago de US\$ 2000 de Vertex por asesoramiento acerca del desarrollo de medicamentos antituberculosos; además, recibía hasta la fecha subvenciones de los Institutos Nacionales de la Salud, los CDC y la Fundación Gates por más de US\$ 15 millones.

Liz Corbett declaró que su empleador recibía subvenciones del Wellcome Trust para investigar las repercusiones sanitarias de la prevención combinada de la TB.

Guy Marks declaró que su empleador recibía subvenciones para investigación (relacionada con la TB, pero no específicamente sobre la ITBL) del Consejo Nacional de Investigaciones Sanitarias y Médicas de Australia.

Richard Menzies declaró que había recibido apoyo de los Institutos Canadienses de Investigaciones Sanitarias: una subvención relacionada con la ITBL por un total de Can\$ 6 millones a lo largo de 6 años. La investigación principal es un ensayo controlado aleatorizado en el que se compara la administración de rifampicina durante 4 meses con la de isoniazida durante 9 meses para tratar la ITBL (aproximadamente Can\$ 1 millón cada año).

Surender Kumar Sharma declaró que su empleador había recibido una subvención de investigación para estudiar «las repercusiones de la infección por el VIH sobre la TB latente en pacientes coinfectados por el VIH y el bacilo de la TB», costada por el Departamento de Biotecnología, Ministerio de Ciencia y Tecnología, Gobierno de la India (US\$ 133 197,56), proyecto que ya había terminado.

Timothy Sterling declaró que recibió de Sanofi una remuneración (US\$ 3800 en 2012) por una reunión de asesoramiento (y preparación) en la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para responder preguntas acerca del estudio 26 del Consorcio de Ensayos sobre TB, patrocinado por los CDC, cuyo protocolo él dirigía.

Grupo de revisión externa

Gavin Churchyard declaró que había recibido subvenciones para los siguientes ensayos en el Instituto Aurum: Rifaquin, aproximadamente € 500 000, que terminó en 2011; Remox, menos de € 200 000, que continúa; Thibela TB, US\$ 32 millones, que terminó en 2012; evaluación de Xpert MTB/RIF, US\$ 13 millones, que continuaba; evaluación de la integración de la TB y la infección por el VIH, US\$ 250 000, que terminó en 2011.

Raquel Duarte declaró que entre 2011 y 2014 había recibido pagos de Pfizer, Abbot y Janssen por dictar conferencias sobre el tamizaje de la TB en pacientes con enfermedades inflamatorias de origen inmunitario que eran candidatos a recibir tratamiento biológico.

Diane Havlir declaró que recibía subvenciones de los Institutos Nacionales de la Salud para investigaciones sobre la TB.

Christopher Lange declaró haber recibido en 2013 y por una única vez remuneración de Celltrion Corea por asesoramiento acerca del riesgo de TB relacionado con el tratamiento con biosimilares antagonistas del TNF.

Martina Sester declaró que recibía apoyo en especie de Qiagen y Oxford Immunotech para efectuar investigaciones iniciadas por investigadores; las empresas proporcionaron gratuitamente una parte de los estuches de prueba. También recibió ayuda de Qiagen para viajar a presentar los datos en reuniones científicas. Es coinventora de una solicitud de patente acerca del «proceso in vitro para la determinación rápida del estado de un paciente en relación con la infección por *Mycobacterium tuberculosis*» (número de patente internacional WO2011113953/A1).

Dalene von Delft declaró que recibió apoyo del Grupo de Acción sobre el Tratamiento y la USAID para hacer presentaciones o pronunciar discursos en las Conferencias de la UNION de 2012 y 2013; de Janssen Pharmaceuticals para asistir a la Cumbre de liderazgo sobre la ruta crítica de las pautas terapéuticas de farmacoterapia antituberculosa; y de la Sociedad Estadounidense de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH)-AERAS para asistir a reuniones.

Dominik Zenner declaró que es coautor de una de las revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la ITBL; también encabeza la Unidad de Tamizaje de la TB en Salud Pública de Inglaterra y tiene un interés profesional en el tema.

Todas las declaraciones de intereses están archivadas electrónicamente en el Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS.

Fecha de actualización de las directrices: 2020

Resumen de orientación

La infección tuberculosa latente (ITBL) se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa. Actualmente no existe un instrumento que permita detectar directamente la infección humana por *M. tuberculosis*. La gran mayoría de las personas infectadas no presentan signos ni síntomas de TB, pero tienen riesgo de contraer TB activa, lo cual se puede evitar mediante el tratamiento preventivo.

Las presentes *Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente* se prepararon con arreglo a los requisitos y el proceso recomendado por el Comité de Examen de Directrices de la OMS. Tienen la finalidad de brindar una orientación desde el punto de vista de la salud pública sobre las prácticas de base científica para estudiar, tratar y atender la ITBL en personas con mayores probabilidades de progresar hacia la enfermedad activa. También pueden usarse como base y fundamento para la preparación de directrices nacionales. Las directrices están dirigidas principalmente a los países de ingresos altos o medianos altos donde la incidencia estimada de TB es menor de 100 por 100 000 habitantes. Los países de ingresos bajos y otros países de ingresos medianos que no encajen en la categoría anterior deben aplicar las directrices vigentes de la OMS sobre personas infectadas por el VIH y contactos de enfermos tuberculosos menores de 5 años.

Se resumen a continuación las recomendaciones fundamentales de las presentes directrices.

- El estudio y tratamiento de la ITBL deben practicarse sistemáticamente en personas infectadas por el VIH, adultos y niños en contacto con enfermos de TB pulmonar, pacientes que vayan a comenzar tratamientos con anti-TNF, enfermos sometidos a diálisis, personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos o hemáticos, y enfermos de silicosis. Para determinar si un individuo padece ITBL se deben utilizar las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) o la prueba cutánea de la tuberculina (PCT), también conocida como prueba de Mantoux. *(Recomendación firme, datos científicos de poca a muy poca calidad.)*
- El estudio y tratamiento sistemáticos de la ITBL son una posibilidad a tener en cuenta en presos, personal sanitario, inmigrantes procedentes de países con una carga elevada de TB, personas sin hogar y consumidores de drogas ilícitas. Para determinar si hay ITBL se deben utilizar la IGRA o la PCT. *(Recomendación condicional, datos científicos de poca a muy poca calidad.)*
- No se recomienda la realización de pruebas sistemáticas para diagnosticar la ITBL en diabéticos, personas que abusan del alcohol, fumadores ni personas con peso insuficiente, a menos que se les apliquen las recomendaciones señaladas anteriormente. *(Recomendación condicional, datos científicos de muy poca calidad.)*
- Antes de realizar pruebas para descartar la ITBL, se debe preguntar a las personas si presentan síntomas de TB. Se puede pedir una radiografía de tórax si también se están buscando casos de TB activa. Las personas que presenten síntomas de TB o cualquier anomalía radiográfica deben ser estudiadas para descartar TB activa y otras enfermedades. *(Recomendación firme, datos científicos de poca calidad.)*
- La PCT o la IGRA se pueden usar para identificar la ITBL en los países de ingresos altos y de ingresos medianos altos cuya incidencia estimada de TB sea inferior a 100 por 100 000 habitantes. *(Recomendación firme, datos científicos de poca calidad.)* La IGRA no debe sustituir a la PCT en los países de ingresos bajos ni en los demás países de ingresos medianos. *(Recomendación firme, datos científicos de muy poca calidad.)*
- Opciones recomendadas para tratar la ITBL: isoniazida durante 6 meses, o isoniazida durante 9 meses, o rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses, o isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses, o rifampicina sola durante 3 o 4 meses. *(Recomendación firme, datos científicos de calidad moderada a alta.)*

El Grupo de elaboración de las directrices (en lo sucesivo «el Cuadro de expertos») mencionó además las siguientes cuestiones cruciales que han de tenerse en cuenta al aplicar las recomendaciones de las presentes directrices.

- El seguimiento clínico regular de las personas que reciben tratamiento para la ITBL mediante una consulta mensual con un profesional sanitario.
- El establecimiento de sistemas nacionales de vigilancia de la farmacoresistencia de la TB mientras se implantan los servicios nacionales de tratamiento de la ITBL.
- La observación clínica rigurosa y el monitoreo estrecho para descartar la aparición de TB activa en contactos de enfermos de TB-MR, de preferencia durante un mínimo de 2 años después de la administración del tratamiento preventivo. Los clínicos pueden considerar la posibilidad de prescribir tratamientos individualizadas en función del perfil de sensibilidad a los antibióticos del caso inicial, particularmente en contactos con menos de 5 años de edad, cuando haya una confianza razonable en que los beneficios superen a los efectos nocivos.
- La introducción, por parte de los programas nacionales contra la TB, de intervenciones flexibles e incentivos que se correspondan con las necesidades específicas de los grupos de población en riesgo y que vayan de acuerdo con las circunstancias y necesidades locales a fin de lograr el inicio, la observancia y la compleción del tratamiento de la ITBL.
- El registro de las personas tratadas mediante un sistema efectivo de vigilancia y evaluación sistemáticas que esté armonizado con los sistemas nacionales de vigilancia y evaluación de los pacientes.
- La creación de un entorno normativo y programático propicio que incluya la promoción de la cobertura sanitaria universal, la formulación de políticas nacionales y locales, los procedimientos operativos estándar y la asignación de recursos exclusivos.

1. Antecedentes y proceso

1.1. Antecedentes

La ITBL se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa (1). Se calcula que una tercera parte de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* (2). La gran mayoría de las personas infectadas no presentan signos ni síntomas de TB, pero corren el riesgo de contraer TB activa. Se calcula que las personas con ITBL comprobada tienen un riesgo de reactivación de la TB a lo largo de la vida del 5 al 10%; la mayoría contraen la TB activa en los primeros 5 años tras la infección inicial (3). El riesgo de contraer la enfermedad después de la infección depende de varios factores, y el más importante es el estado inmunitario del huésped.

La reactivación de la TB se puede evitar mediante el tratamiento preventivo. Actualmente, los tratamientos tienen una eficacia que varía entre un 60% y un 90% (4). Es preciso sopesar cuidadosamente los posibles beneficios del tratamiento contra los riesgos de eventos adversos de los medicamentos. El estudio y tratamiento masivo de la ITBL no son factibles porque las pruebas no son perfectas, hay riesgo de efectos secundarios graves o mortales y el costo es elevado. Los beneficios superan a los efectos nocivos en el caso de personas infectadas que forman parte de grupos en los que el riesgo de progresión a la enfermedad activa es considerablemente superior al de la población general. La atención de la ITBL requiere un conjunto completo de intervenciones: selección de las personas que deben ser estudiadas, administración de un tratamiento seguro y eficaz de tal modo que la mayoría de quienes lo inician lo terminen con un riesgo mínimo o nulo de eventos adversos, y seguimiento y evaluación del proceso.

La OMS ha formulado directrices sobre la atención de la ITBL, pero solo para personas infectadas por el VIH (5) y menores de 5 años en contacto con familiares enfermos de TB (6). Varios Estados Miembros han pedido a la OMS que formule normas claras sobre la atención de la ITBL que hagan hincapié en las opciones diagnósticas y terapéuticas. Además, las directrices sobre la atención de la ITBL serían uno de los instrumentos que facilitaría la ejecución de la Estrategia mundial contra la TB después de 2015 con miras a cumplir sus ambiciosos objetivos, avalados por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2014, de reducir la incidencia de la TB en un 90%, y su mortalidad en un 95%.

Por medio de las presentes directrices la OMS pretende ofrecer orientación sobre la manera de identificar y priorizar a los grupos de población en riesgo que se beneficiarían del diagnóstico y tratamiento de la ITBL, y recomendar estrategias diagnósticas y terapéuticas, prestando la debida atención a los aspectos éticos.

1.2. Alcance de las directrices

El objetivo general es brindar una orientación desde el punto de vista de la salud pública sobre las prácticas de base científica para estudiar, tratar y atender la ITBL en personas con mayores probabilidades de progresar hacia la enfermedad activa. Se pretende que constituyan la base y el fundamento lógico de la formulación de directrices nacionales sobre la atención de la ITBL basadas en los recursos disponibles, las características epidemiológicas de la TB (en particular la intensidad de la transmisión), el sistema de asistencia sanitaria del país y otros factores determinantes nacionales y locales. Las directrices tienen los objetivos específicos de identificar y priorizar a los grupos de población en riesgo en los que se centrarán el estudio y el tratamiento de la ITBL (en especial mediante la formulación de un algoritmo) y recomendar opciones terapéuticas específicas.

1.3. Público destinatario

La finalidad esencial de las directrices es que resulten beneficiosas para todos los Estados Miembros de la OMS, con independencia de las características epidemiológicas que presente la TB en cada uno de ellos, pues lo que se pretende es mejorar el diagnóstico y tratamiento de la ITBL en los grupos de población con mayores probabilidades de contraer TB activa. Sin embargo, las directrices están

dirigidas principalmente a los países de ingresos altos o medianos altos donde la incidencia estimada de TB es menor de 100 por 100 000 habitantes. El Cuadro de expertos consideró que estos países son los que tendrán mayores probabilidades de beneficiarse de las directrices, habida cuenta de las características epidemiológicas actuales de la TB en ellos y de los recursos con que cuentan (anexo 1). Además, la atención de la ITBL en grupos de riesgo elevado es una de las medidas prioritarias de la estrategia de eliminación de la TB en países con una incidencia baja, según lo prescrito por la Estrategia mundial contra la TB después de 2015. Los países de ingresos bajos y otros países de ingresos medianos que no encajen en la categoría mencionada deberán aplicar como prioridad las directrices vigentes de la OMS sobre personas infectadas por el VIH (5) y menores de 5 años en contacto con enfermos tuberculosos (6).

Los principales destinatarios de las presentes directrices son los programas nacionales contra la TB o su equivalente en los ministerios de salud. También son de interés para formuladores de políticas de otros ministerios que trabajan en las áreas de la salud, los servicios penitenciarios, los servicios sociales o la inmigración, como por ejemplo los ministerios de justicia o los servicios correccionales y las dependencias relacionadas con la inmigración.

1.4. Elaboración de las directrices

Como parte del proceso recomendado por el Comité de Examen de Directrices de la OMS (7) se establecieron tres grupos para elaborar las directrices:

1. El Grupo de orientación sobre las directrices de la OMS, presidido por el Programa Mundial contra la Tuberculosis y con la participación de los departamentos de VIH/Sida y de Conocimientos, Ética e Investigación, que se encargó de dirigir el proceso de elaboración de las directrices.
2. El Grupo de elaboración de las directrices (en lo sucesivo «el Cuadro de expertos»), integrado por expertos externos en la materia, directores de programas nacionales contra la TB, profesores universitarios y representantes de agrupaciones de pacientes y de la sociedad civil, que aportaron sus puntos de vista a lo largo de la elaboración de las directrices. La selección de los miembros de este grupo se rigió por el equilibrio en cuanto a diversidad, conocimientos especializados pertinentes y representatividad geográfica y de sexo de las partes interesadas y las agrupaciones de pacientes.
3. El Grupo de revisión externa, formado por personas interesadas en el tema de la TB latente que revisaron la versión preliminar de las directrices.

El Grupo de orientación seleccionó preguntas fundamentales y confeccionó una lista muy completa de las revisiones sistemáticas que se requerían para formular las recomendaciones. También preparó un documento para determinar el alcance de la elaboración de directrices. El Cuadro de expertos examinó este documento y estuvo de acuerdo con el Grupo de orientación acerca del alcance de las directrices, las preguntas fundamentales y los resultados previstos para orientar las revisiones sistemáticas.

Se formularon las siguientes preguntas fundamentales:

1. ¿Qué grupos de población serán los más beneficiados por el diagnóstico y el tratamiento de la ITBL?
2. ¿Cuál es el algoritmo más apropiado para seleccionar a las personas con ITBL que serán tratadas?
3. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica para la ITBL?
4. En las personas con ITBL que son tratadas, ¿cuáles son las mejores formas de vigilar y atender la hepatotoxicidad y otros eventos adversos?
5. ¿Qué intervenciones son eficaces para mejorar el inicio, la observancia y la compleción del tratamiento de la ITBL?
6. ¿Se debería recomendar el tratamiento preventivo de los contactos con enfermos de TB-MR?
7. ¿Son costoefectivos la atención y el tratamiento de la ITBL?

Se distribuyó entre todos los miembros del Cuadro de expertos una lista de posibles resultados de interés para cada pregunta, y cada miembro calificó la importancia de cada resultado según la escala de 1 a 9 que se describe a continuación.

- De 1 a 3 para indicar un resultado que no se consideraba importante.
- De 4 a 6 para indicar un resultado que se consideraba importante.
- De 7 a 9 para indicar un resultado que se consideraba de importancia decisiva.

Las decisiones se basaron en el promedio de las calificaciones de cada resultado.

La elaboración de las directrices se guió por un total de 14 revisiones sistemáticas. Los miembros del Cuadro de expertos se comunicaron en persona, mediante teleconferencia o por correo electrónico. Las reuniones fueron copresididas por un experto técnico y un metodólogo especialista en GRADE (Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones). Las recomendaciones se redactaron tomando en consideración los beneficios y los efectos nocivos, los costos, la factibilidad, la aceptabilidad y los valores y preferencias de los usuarios y los profesionales sanitarios. Las recomendaciones y su firmeza relativa se determinaron por consenso; si este no se lograba, la decisión se adoptaba mediante votación abierta. Se consideró que había consenso si el acuerdo era unánime o mayoritario. En el documento final se incorporaron las recomendaciones de directrices vigentes de la OMS que se consideraron necesarias (5, 6, 8). También se solicitaron opiniones adicionales del Grupo de revisión externa; todas las observaciones formuladas por miembros de este fueron evaluadas por el Grupo de orientación de la OMS y consideradas para su incorporación en la versión definitiva de las directrices.

1.5. Calidad de los datos científicos y firmeza de las recomendaciones

Siempre que fue posible se evaluaron la calidad de los datos científicos y la firmeza de las recomendaciones aplicando el método GRADE (9). Según este, la calidad de un conjunto de datos científicos se define como el grado de confianza que se puede tener en que las estimaciones del efecto (deseable o indeseable) basadas en dichos datos estén cerca de los efectos reales en cuestión. La utilidad de una estimación del efecto (de la intervención) depende del grado de confianza en la estimación. Cuanto mayor es la calidad de los datos científicos, más probable es que pueda formularse una recomendación firme; no obstante, la decisión con respecto a la firmeza de los datos científicos también depende de otros factores.

La firmeza de las recomendaciones refleja el grado de confianza del Cuadro de expertos en que los efectos deseables de las recomendaciones superen a los efectos indeseables. Los efectos deseables considerados fueron los resultados de salud beneficiosos (por ejemplo, prevención y diagnóstico temprano de la TB o disminución de la morbilidad y la mortalidad de la TB), una carga menor y más ahorros; mientras que los efectos indeseables fueron los efectos nocivos y el aumento de la carga y los costos. Las cargas consideradas fueron las exigencias que la aplicación de las recomendaciones puede imponer a los programas, pacientes o cuidadores (por ejemplo, la familia), tales como tener que someterse a pruebas con más frecuencia, tomar medicamentos adicionales u optar por un tratamiento con riesgo de toxicidad.

En los perfiles GRADE se utilizaron los siguientes niveles de valoración de los datos científicos:

Calidad de los datos científicos	Fundamento lógico
Elevada	Es muy poco probable que otras investigaciones modifiquen nuestra confianza en la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que las nuevas investigaciones tengan un efecto importante sobre nuestra confianza en el efecto.
Baja	Es muy probable que las nuevas estimaciones tengan un efecto en la estimación del efecto y es probable que ello lleve a modificar la estimación.
Muy baja	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Las recomendaciones de las presentes directrices se clasificaron en las siguientes categorías:

1. **Recomendaciones firmes.** El Cuadro de expertos tiene confianza en que los efectos deseables de la aplicación de la recomendación superen los efectos indeseables. Pueden ser en favor o en contra de una intervención.
2. **Recomendaciones condicionales.** El Cuadro de expertos concluyó que los efectos deseables de la aplicación de la recomendación probablemente superen a los efectos indeseables, pero no estaba seguro de esta relación. Los motivos para no tener la confianza fueron: la ausencia de datos científicos de gran calidad (los datos para apoyar la recomendación son escasos); la presencia de estimaciones imprecisas de los beneficios o los efectos nocivos (los datos científicos que vayan surgiendo pueden modificar el balance entre riesgos y beneficios); la incertidumbre o variación de la forma como distintas personas valoran los resultados (solo corresponde a un grupo, población o circunstancias específicos); beneficios pequeños y beneficios que tal vez no justifiquen los costos (incluidos los costos de poner en práctica la recomendación).

2. Recomendaciones

El Cuadro de expertos emitió recomendaciones acerca de la selección de las personas que deben someterse a estudio y tratamiento de la ITBL, el algoritmo de las pruebas y el tratamiento, y las opciones terapéuticas. Las recomendaciones se basaron principalmente en la valoración crítica de los datos científicos, el balance entre los beneficios y los efectos nocivos previstos, los valores y preferencias de los usuarios y los profesionales sanitarios, y las consideraciones en torno a los recursos.

El enfoque lógico general seguido por el Cuadro de expertos para elaborar las directrices y formular las recomendaciones fue el siguiente: 1) identificación de los grupos de riesgo que cumplen los requisitos para el tratamiento de la ITBL (recomendación de la sección 2.1, página 14), seguida de: 2) evaluación de la exactitud y los inconvenientes de las pruebas de tamizaje (recomendación de la sección 2.2, página 17); y 3) evaluación de la eficacia y los efectos nocivos de los tratamientos para evitar la progresión (recomendación de la sección 2.3, página 20).

2.1. Identificación de los grupos de población en riesgo de ITBL para su estudio y tratamiento

En los países de ingresos altos o medianos altos donde la incidencia estimada de TB es menor de 100 por 100 000 habitantes:

- El estudio y tratamiento de la ITBL deben practicarse sistemáticamente en personas infectadas por el VIH, adultos y niños en contacto con enfermos de TB pulmonar, pacientes que vayan a comenzar tratamientos con anti-TNF, enfermos sometidos a diálisis, personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos o hemáticos, y enfermos de silicosis. Para determinar si un individuo padece ITBL se deben utilizar las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) o la prueba cutánea de la tuberculina (PCT), también conocida como prueba de Mantoux. *(Recomendación firme, datos científicos de poca a muy poca calidad.)*
- El estudio y tratamiento sistemáticos de la ITBL son una posibilidad a tener en cuenta en presos, personal sanitario, inmigrantes procedentes de países con una carga elevada de TB, personas sin hogar y consumidores de drogas ilícitas. Para determinar si hay ITBL se deben utilizar la IGRA o la PCT. *(Recomendación condicional, datos científicos de poca a muy poca calidad.)*
- No se recomienda la realización de pruebas sistemáticas para diagnosticar la ITBL en diabéticos, personas que abusan del alcohol, fumadores ni personas con peso insuficiente, a menos que se les apliquen las recomendaciones señaladas anteriormente. *(Recomendación condicional, datos científicos de muy poca calidad.)*

En países de ingresos bajos y otros países de ingresos medianos que no encajan en la categoría anterior (de acuerdo con las directrices vigentes de la OMS) (5, 6):

- Se debe tratar a las personas infectadas por el VIH y a los menores de 5 años que tienen contacto familiar o cercano con enfermos tuberculosos y en los que, después de una evaluación clínica apropiada, se descarta la TB activa pero presentan la ITBL. *(Recomendación firme, datos científicos de gran calidad.)*

Observaciones: *El estudio y el tratamiento de la ITBL deben respetar rigurosamente los derechos humanos y adherirse a las más altas consideraciones éticas. Por ejemplo, los resultados positivos de las pruebas o el estado del tratamiento de la ITBL no deben afectar a la condición migratoria ni a la aptitud de la persona para inmigrar. Con respecto a las personas infectadas por el VIH y a los menores de 5 años en contacto con enfermos tuberculosos, se deben consultar las directrices vigentes de la OMS (5, 6).*

El fundamento lógico del Cuadro de expertos para formular recomendaciones firmes a pesar de unos datos científicos de poca o muy poca calidad fue su juicio sólido con respecto a las mayores probabilidades de progresión a la TB activa y a que los beneficios del tratamiento superaban los posibles efectos nocivos en los grupos en riesgo seleccionados. De modo parecido, el Cuadro de expertos emitió recomendaciones condicionales debido principalmente a la poca calidad de los datos científicos y a las consideraciones respecto a la ejecución.

2.1.1. Resumen de los datos científicos

Se realizaron tres revisiones sistemáticas para determinar qué grupos de población en riesgo debían considerarse prioritarios para el estudio y tratamiento de la ITBL, seleccionados de un total de 24 grupos de población definidos de antemano. Se obtuvieron datos científicos sobre la mayor prevalencia de ITBL, el riesgo de progresión de la ITBL hacia la enfermedad activa y la mayor incidencia de TB activa de los 15 grupos de riesgo siguientes: a) adultos y niños en contacto con enfermos tuberculosos; b) personal sanitario (incluidos estudiantes); c) personas infectadas por el VIH; d) enfermos sometidos a diálisis; e) inmigrantes provenientes de países que tienen una carga elevada de TB; f) enfermos que empiezan tratamientos con anti-TNF; g) consumidores de drogas ilícitas; h) presos; i) personas sin hogar; j) personas que reciben trasplantes de órganos o hemáticos; k) enfermos de silicosis; l) diabéticos; m) personas que abusan del alcohol; n) fumadores; y o) personas con peso insuficiente.

En la primera revisión sistemática se evaluó la prevalencia de la infección por *M. tuberculosis* determinada mediante la PCT o una IGRA comercial; se incluyeron en total 276 estudios (con 299 entradas). La comparación de la prevalencia de ITBL en los grupos de riesgo y en la población general se estableció mediante estimaciones de la prevalencia de la ITBL obtenidas mediante modelización (2); se calcularon las razones de riesgo combinadas de los grupos de riesgo. Se observó gran heterogeneidad de las razones de riesgo observadas. No obstante, en al menos el 65% de los estudios tanto la PCT como la IGRA indicaron un riesgo de ITBL aumentado en los siguientes grupos de riesgo: presos, personas sin hogar, ancianos, inmigrantes provenientes de países con una carga elevada de TB, adultos y niños en contacto con enfermos tuberculosos, y consumidores de drogas ilícitas.

En otra revisión sistemática se evaluó el riesgo de progresión de ITBL a TB activa. Ocho estudios aportaron por separado datos de un riesgo aumentado de progresión para las siguientes categorías: personas infectadas por el VIH, adultos en contacto con enfermos tuberculosos, enfermos sometidos a diálisis, personas con peso insuficiente, personas con lesiones fibróticas en la radiografía e individuos con conversión reciente de la PCT.

En la tercera revisión sistemática se comparó la razón de las tasas de incidencia combinadas de TB activa en los grupos de riesgo definidos de antemano y la de la población general. Se comprobó un aumento del riesgo de TB activa en los siguientes grupos: personas infectadas por el VIH, adultos y niños en contacto con enfermos tuberculosos, enfermos de silicosis, personal sanitario (incluidos los estudiantes), inmigrantes provenientes de países con una carga elevada de TB, presos, personas sin hogar, enfermos que reciben diálisis, enfermos que reciben medicamentos anti-TNF, enfermos oncológicos, diabéticos, personas que abusan del alcohol, fumadores y personas con peso insuficiente.

2.1.2. Balance de beneficios y efectos nocivos

El Cuadro de expertos examinó los datos generados por las revisiones sistemáticas y analizó en detalle cada grupo en riesgo con respecto a la prevalencia de TB latente, el riesgo de progresión a TB activa y la incidencia de TB activa en comparación con la población general. Se llegó a la conclusión de que hay indicios claros de un beneficio derivado del estudio y tratamiento sistemáticos de la ITBL en los siguientes grupos: personas infectadas por el VIH, adultos y niños en contacto con enfermos de TB pulmonar, pacientes que comienzan tratamiento con anti-TNF, enfermos que reciben diálisis, personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos o hemáticos, y enfermos de silicosis.

El Cuadro de expertos llegó a la conclusión de que los datos que indican que los beneficios superan a los efectos nocivos son débiles en los siguientes grupos: personal sanitario, inmigrantes que provienen de países con una carga elevada de TB, presos, personas sin hogar y consumidores de drogas ilícitas; aun así, opinó que los beneficios del estudio y el tratamiento sistemáticos pueden superar a los efectos nocivos. La decisión de estudiar y tratar sistemáticamente la ITBL en estos grupos debe tomarse de conformidad con las características epidemiológicas locales de la TB y el contexto, la estructura del sistema de salud, los recursos con que se cuenta y las prioridades sanitarias en general. Hay que otorgar prioridad a las personas que presentan positivación reciente de la IGRA o la PCT. Asimismo, se concluyó que debe darse prioridad a los inmigrantes recientes que pasan de países con carga elevada de TB a otro donde la carga es baja; no obstante, el Cuadro de expertos subrayó que la situación de la persona —que dio positivo para la ITBL o que está en tratamiento por este motivo— no debería afectar el proceso, la tramitación ni la situación migratoria.

El Cuadro de expertos señaló la escasez de datos sobre los beneficios y los efectos nocivos del estudio y tratamiento sistemáticos de la ITBL en los diabéticos, las personas que abusan del alcohol, los fumadores y las personas con peso insuficiente; concluyó que los beneficios no superan a los efectos nocivos, a menos que los individuos encajen además en los grupos mencionados en las recomendaciones anteriores.

El Cuadro de expertos admitió las posibles limitaciones de las revisiones sistemáticas, que se circunscribieron a una única base de datos (Medline) durante un periodo de 10 años para la comparación tanto de la prevalencia de ITBL como de la progresión a la TB activa entre grupos de riesgo específicos y la población general. Señaló que esta limitación se mitigó mediante la inclusión de estudios sin restricciones de año de publicación ni de idioma y mediante el contacto con 30 expertos en este campo. Se consideró que los datos científicos reunidos bastaban para emitir recomendaciones, sobre todo si se tenía en cuenta la necesidad urgente de que la OMS formulara directrices. También subrayó la importancia de que se realicen más investigaciones acerca de los beneficios y los efectos nocivos del estudio y tratamiento de la ITBL en personas que están expuestas a la sílice, en pacientes tratados con corticosteroides, en personas con enfermedades reumáticas, en los pueblos indígenas y en enfermos oncológicos.

2.1.3. Valores y preferencias de los usuarios y los profesionales sanitarios

El pilar del estudio y tratamiento de la ITBL debe ser que los beneficios superen los riesgos en cada individuo. El Cuadro de expertos estuvo de acuerdo en que la priorización de los grupos según su riesgo y las circunstancias locales y nacionales (por ejemplo, características epidemiológicas y recursos a la disposición) será aceptable para las personas y también para las partes interesadas, en particular los médicos y los directores de programa. Se señaló que el riesgo elevado de transmisión de la TB en ciertos grupos de riesgo, como el personal sanitario (incluidos los estudiantes), los presos (incluido el personal de las prisiones), las personas sin hogar y los consumidores de drogas ilícitas, requiere atención a fin de que el beneficio del tratamiento no se vea contrarrestado por la reinfección. Se destacó también que el tratamiento con antirretrovíricos de las personas infectadas por el VIH es útil como medida preventiva de la TB.

2.1.4. Consideraciones en torno a los recursos

Al decidir la selección de los grupos en riesgo prioritarios para la atención de la ITBL, los programas nacionales contra la TB y otras partes interesadas tienen que considerar la disponibilidad de recursos y su uso eficiente. El Cuadro de expertos indicó que la priorización de grupos de riesgo elevado — como las personas infectadas por el VIH, los inmigrantes que provienen de países con una carga elevada de TB o los contactos de pacientes con TB— para el estudio y tratamiento de la TB latente puede redituarse al sistema de asistencia sanitaria. Sin embargo, son escasos los análisis de coste-efectividad basados en datos empíricos rigurosos que se han hecho de otros grupos de riesgo.

2.2. Algoritmo para el estudio y tratamiento de la ITBL

- Antes de someter a las personas a pruebas para descartar la ITBL, se les debe preguntar si presentan síntomas de TB. Se puede solicitar una radiografía de tórax si también se están buscando casos de TB activa. Las personas que presenten síntomas de TB o cualquier anomalía radiográfica deben ser estudiadas más a fondo para descartar la TB activa y otras enfermedades. *(Recomendación firme, datos científicos de muy poca calidad.)*
- La PCT o la IGRA se pueden usar para diagnosticar la ITBL en los países de ingresos altos y los de ingresos medianos altos cuya incidencia estimada de TB sea inferior a 100 por 100 000 habitantes. *(Recomendación firme, datos científicos de muy poca calidad.)*
- La IGRA no debe sustituir a la PCT en los países de ingresos bajos ni en los demás países de ingresos medianos. *(Recomendación firme, datos científicos de muy poca calidad) (8).*

Observaciones: La evaluación médica de los candidatos a recibir tratamiento para la ITBL debe incorporar las pruebas de detección de la infección por VIH, respetando las políticas locales o nacionales al respecto.

El fundamento lógico de la decisión del Cuadro de expertos de recomendar firmemente la evaluación de los síntomas y la radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento fue la importancia decisiva de la exclusión de la TB activa y la inclusión de la ITBL para obtener mejores resultados en los pacientes. De manera análoga, la recomendación firme de que la IGRA no debe reemplazar a la PCT en los países de ingresos bajos y otros países de ingresos medianos, a pesar de la escasa calidad de los datos científicos, se apoya en la consideración por el Cuadro de expertos de los resultados pertinentes de los pacientes, el desempeño de la prueba en estas circunstancias y los costos (8).

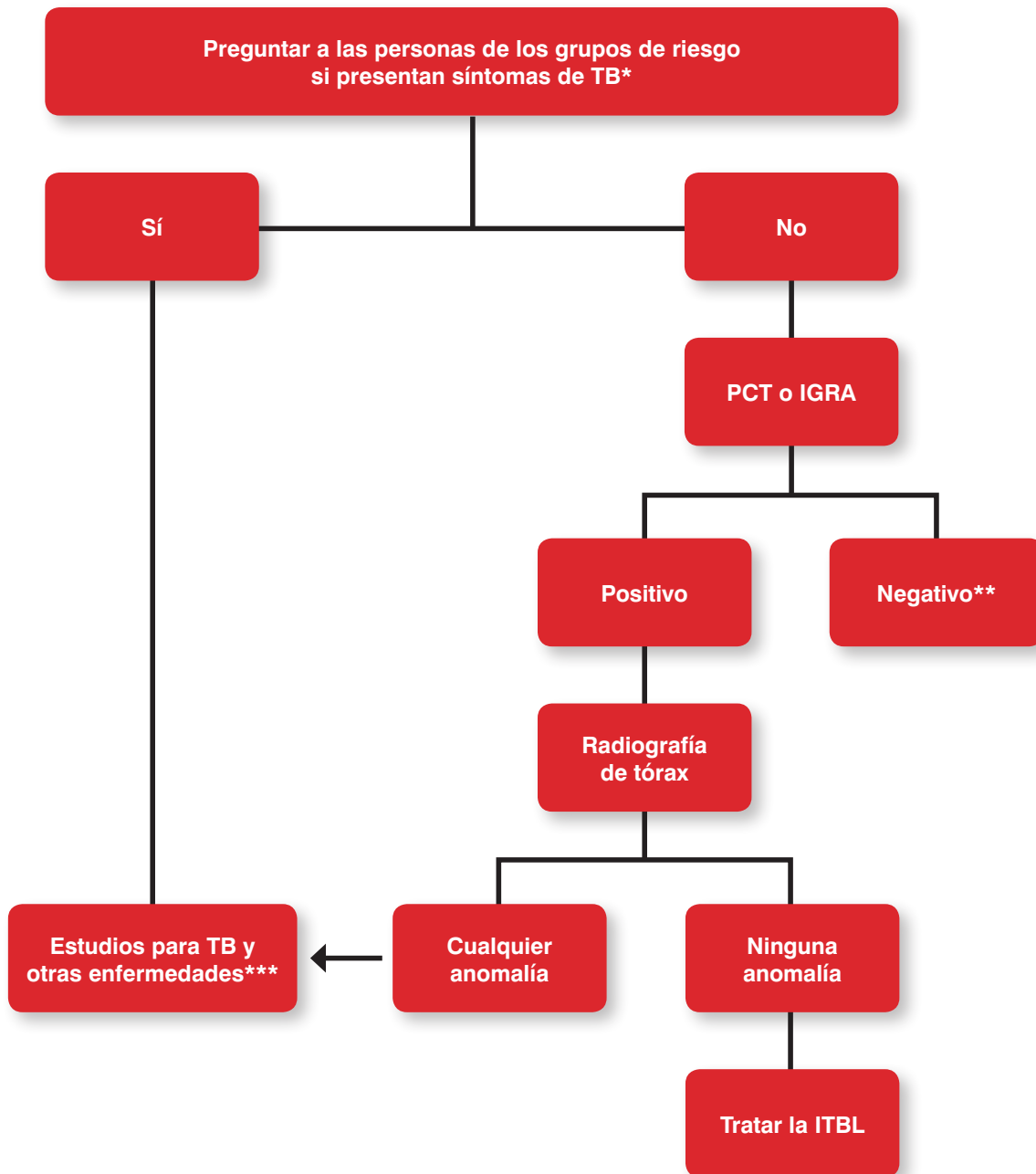
2.2.1. Resumen de los datos científicos

Se realizó una revisión sistemática para determinar la sensibilidad y la especificidad de los síntomas y la radiografía de tórax para detectar la TB pulmonar activa en personas VIH-negativas y personas cuyo estado con respecto a la infección por el VIH se desconocía. Se seleccionaron 11 estudios de encuestas entre la población general que aportaron datos sobre el tamizaje mediante los síntomas, la radiografía de tórax o ambas cosas. Con el fin de ilustrar la forma en que se prevé que los diferentes algoritmos de tamizaje y diagnóstico funcionen para descartar la TB activa, se confeccionó un modelo por el que se compararon las siete estrategias de tamizaje siguientes: a) cualquier síntoma tuberculoso; b) presencia de anomalía en la radiografía de tórax; c) combinación de cualquier anomalía en la radiografía torácica con cualquier síntoma tuberculoso; d) radiografía con anomalías indicativas de TB; e) antecedentes de tos de más de 2 a 3 semanas de duración; f) presencia de tos durante más de 2 o 3 semanas y radiografía de tórax como prueba de seguimiento; y g) presencia de cualquier síntoma tuberculoso y luego la radiografía de tórax. La combinación de cualquier anomalía en la radiografía de tórax con la presencia de cualquier síntoma indicativo de TB (es decir, tos, hemoptisis, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, dolor torácico, disnea y fatiga) tendría la mayor sensibilidad y el mayor valor predictivo negativo para descartar la TB.

Se llevó a cabo una revisión sistemática para analizar las pruebas y los indicadores indirectos químicos que permiten reconocer de la mejor manera posible a las personas que tienen el mayor riesgo de progresión a la TB activa. Aunque no se reconoció ninguna variable clínica que ayudase a pronosticar la progresión a la TB activa, 29 estudios examinaron la utilidad predictiva de la IGRA y la PCT. La principal medida del efecto de interés fue la razón de riesgos, que compara la incidencia de TB después de un resultado positivo de la prueba y después de un resultado negativo en personas que no reciben tratamiento preventivo o, alternativamente, la razón de las tasas de incidencia en los pocos estudios que dieron a conocer el número de años-persona de seguimiento en quienes dieron positivo y en quienes dieron negativo. La estimación de la razón de riesgos combinada general de la PCT fue de 2,64 (IC95%: 2,04-3,43, n = 22 estudios) y la de la IGRA, de 8,45 (IC95%: 4,13-17,31, n = 16 estudios). La estimación de la razón de riesgos combinada para la IGRA fue de 13,55 (IC95%: 6,08-30,21) en los países de ingresos altos y de ingresos medianos altos con una incidencia de TB menor de 100 por 100 000 por comparación con 2,32 en los demás países (IC95%: 1,41-3,81).

Como fue difícil juzgar si las diferencias en las estimaciones combinadas de las razones de riesgos para la PCT y la IGRA se debían a diferencias verdaderas entre las pruebas o si eran el resultado de la inclusión de grupos de estudio heterogéneos en el análisis, el análisis principal de los datos se limitó a los ocho estudios que compararon la PCT y la IGRA en el mismo grupo de estudio (análisis de comparación directa). En este análisis la estimación de la razón de riesgos combinada para la PCT fue de 2,58 (IC95%: 1,72-3,88) y para la IGRA, de 4,94 (IC95%: 1,79-13,65). En los tres estudios que evaluaron la PCT y la IGRA la razón de riesgos combinada fue de 2,07 (IC95%: 1,38-3,11) para la PCT y de 2,40 (IC95%: 1,26-4,60) para la IGRA. En ambos análisis, los intervalos de confianza alrededor de las medidas de efecto de la PCT y la IGRA se solaparon y eran imprecisos. Los datos no fueron suficientes para comprobar la utilidad predictiva de las pruebas entre grupos o subgrupos de riesgo elevado específicos.

Figura 1. Algoritmo del diagnóstico y tratamiento focalizado de la ITBL en individuos de grupos de riesgo elevado



* Cualquiera de los siguientes se considera síntoma de TB: tos, hemoptisis, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, disnea, fatiga. La prueba del VIH se puede ofrecer basándose en las directrices nacionales o locales o en el juicio clínico. Se puede pedir una radiografía de tórax si también se están buscando casos de TB activa.

** A las personas en quienes no esté indicado el tratamiento de la ITBL se les debe proporcionar información sobre la TB, en particular la importancia de buscar atención si aparecen síntomas de la enfermedad.

*** Al efectuar estudios de la TB se deben seguir las directrices nacionales correspondientes. Además, las personas en quienes se descarta la TB después de los estudios (en particular las que presentan lesiones fibróticas en la radiografía) pueden ser consideradas para recibir tratamiento de la ITBL.

Cuadro 1. Estimaciones combinadas de la utilidad predictiva de la PCT y la IGRA en estudios de comparación directa que evaluaron la incidencia de TB activa en personas sin tratar

Resultado	Estimación combinada de la PCT	I ² (valor P)	Estimación combinada de la IGRA	I ² (valor P)	Observaciones
Razón de riesgos (8 estudios)	2,58 (IC95%: 1,72–3,88)	14% (0,320)	4,94 (IC95%: 1,79–13,65)	72,3% (0,001)	<i>La revisión sistemática para complementar esta información con otros parámetros clínicos y de otro tipo no arrojó ningún resultado</i>
Razón de riesgos de la incidencia (3 estudios)	2,07 (IC95%: 1,38–3,11)	0% (0,604)	2,40 (IC95%: 1,26–4,60)	41% (0,183)	

2.2.2. Balance de beneficios y efectos nocivos

El Cuadro de expertos examinó los datos generados por las revisiones sistemáticas y sopesó los beneficios y los efectos nocivos de las opciones de tamizaje para descartar la TB activa. Señaló la posible limitación de usar datos de la población general como sustituto para descartar la TB activa en grupos de riesgo elevado. No obstante, llegó a la conclusión de que ello no tendría consecuencias en la formulación del algoritmo que se utilizará para estudiar y tratar a las personas de grupos de riesgo elevado. El Cuadro de expertos reiteró que se debe descartar la TB activa antes de estudiar y tratar la ITBL.

2.2.3. Valores y preferencias de los usuarios y los profesionales sanitarios

El tamizaje mediante los síntomas y la radiografía del tórax se consideró aceptable para las personas y los directores de programas, y los beneficios superan al aumento de los costos y de las necesidades de logística.

El Cuadro de expertos señaló que el análisis comparativo de la PCT y la IGRA en los estudios de comparación directa no aportó indicios de que una prueba debiera preferirse sobre la otra para valorar la progresión a la enfermedad tuberculosa. También indicó que la equidad y el acceso podrían variar según el tipo de prueba que se empleara. Por ejemplo, la PCT requiere dos visitas pero la IGRA requiere una, lo cual puede determinar que los usuarios la prefieran. Con todo, debido al costo adicional, el Cuadro de expertos no estuvo seguro del efecto programático general en cuanto al acceso y la equidad. Se mencionó que las pruebas en serie para la ITBL, en especial para el personal sanitario, quedaban fuera del alcance de estas directrices.

2.2.4. Consideraciones en torno a los recursos

El Cuadro de expertos indicó que la necesidad de recursos podía variar y que a la hora de decidir sobre la implantación del estudio y tratamiento de la ITBL hay que considerar factores como la estructura del sistema de salud, la factibilidad de la ejecución, los requisitos de infraestructura y la cobertura de la vacuna BCG (bacilo de Calmette–Guérin). Señaló que la costoefectividad incremental de la IGRA por comparación con la PCT está influida principalmente por la exactitud de las dos pruebas diagnósticas y que la vacunación con BCG desempeña una función decisiva en la disminución de la especificidad de la PCT e inclina la elección hacia las estrategias que solo emplean la IGRA. Sin embargo, esta última es más cara y de ejecución más compleja desde el punto de vista técnico. En vista del desempeño equivalente pero de su mayor costo, no se recomienda que la IGRA sustituya a la PCT como intervención de salud pública en los países de ingresos bajos y otros países de ingresos medianos (8).

2.3. Opciones terapéuticas para la ITBL

Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ITBL: isoniazida durante 6 meses, o isoniazida durante 9 meses, o rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses, o isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses, o rifampicina sola durante 3 o 4 meses. (*Recomendación firme, datos científicos de calidad moderada a alta.*)

Observaciones: El Cuadro de expertos logró el consenso con respecto a la equivalencia entre la isoniazida durante 6 meses, la isoniazida durante 9 meses y la rifapentina más isoniazida durante 3 meses. Sin embargo, no pudo lograr el consenso y sometió a votación la equivalencia entre la isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses o la rifampicina sola durante 3 o 4 meses con respecto a la isoniazida durante 6 meses. El 60% de los miembros del Cuadro de expertos presentes votó por la rifampicina sola durante 3 o 4 meses como opción equivalente a la isoniazida durante 6 meses, mientras que el 53% votó por la isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses como opción equivalente a la isoniazida durante 6 meses. Debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas, los tratamientos que contienen rifampicina y rifapentina deben prescribirse con precaución a las personas infectadas por el VIH que estén recibiendo tratamiento con antirretrovíricos. Véase la posología en el anexo 3.

2.3.1. Resumen de los datos científicos

Se efectuó una revisión sistemática para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de la ITBL (11) en la que se incluyeron 53 estudios; todos eran ensayos controlados aleatorizados y habían registrado por lo menos uno de los dos criterios de valoración especificados de antemano: prevención de la TB activa y hepatotoxicidad de grado III o mayor. Para la revisión sistemática se obtuvieron datos sobre 15 tratamientos, aunque se notificaron relativamente pocas comparaciones directas, algunas con datos escasos, particularmente en el caso de los tratamientos modernos. Debido a la toxicidad notificada de la pirazinamida, no se siguieron considerando los tratamientos que incluían este fármaco. Las tasas estimadas de hepatotoxicidad grave y muerte de los tratamientos que contenían pirazinamida se compararon con un grupo testigo histórico de isoniazida (10). Las combinaciones de rifampicina-pirazinamida tuvieron tasas de mortalidad y hospitalización de 0,9 (IC95%: 0,4–1,9) y de 2,8 (IC95%: 1,8–4,3) por cada 1000 inicios de este tratamiento, respectivamente, por comparación con tasas de mortalidad de 0,0–0,3 muertes por 1000 personas que recibían tratamiento preventivo con isoniazida.

Ningún ensayo con placebo o tratamiento activo comparó directamente la eficacia y seguridad del tratamiento con isoniazida durante 9 meses. Tampoco hubo ensayos clínicos que compararan el tratamiento con rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses y el placebo o la ausencia de tratamiento. Esto se explica porque cuando empezaron los ensayos del tratamiento de 3 meses con rifapentina más isoniazida semanales no se consideraba ética la comparación con un placebo o con la ausencia de tratamiento.

El Cuadro de expertos valoró comparativamente los datos sobre la eficacia y la seguridad de las opciones terapéuticas disponibles. Los resultados de las comparaciones pareadas se resumen en el cuadro 2; el tratamiento con isoniazida durante 6 meses se utilizó para fines de comparación con otros tratamientos al analizar las tasas de incidencia de TB y de hepatotoxicidad (grados III o IV) (cuadro 3).

Cuadro 2. Tratamientos que mostraron una eficacia considerable por comparación con un placebo, y perfil de hepatotoxicidad

Tratamiento de referencia	Intervención	Casos nuevos de TB		Hepatotoxicidad	
		OR (IC95%)	Calidad de los datos	OR (IC95%)	Calidad de los datos
Placebo	Isoniazida, 6 meses	0,61 (0,48–0,77)	Poca	0,99 (0,42–2,32)	Poca
Placebo	Isoniazida, 12 a 72 meses	0,53 (0,41–0,69)	Poca	0,59 (0,23–1,55)	Muy poca
Placebo	Rifampicina, 3 o 4 meses	0,48 (0,26–0,87)	Moderada	-	-
Placebo	Rifampicina e isoniazida, 3 o 4 meses	0,52 (0,33–0,84)	Poca	-	-

En general, estas comparaciones no demostraron que un tratamiento fuera mejor que otro. Sin embargo, desde el punto de vista de la seguridad, los tratamientos con rifampicina durante 3 o 4 meses o rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses produjeron menos casos de hepatotoxicidad por comparación con los tratamientos con isoniazida durante 6 y 9 meses, respectivamente.

A falta de una comparación directa de la eficacia de la isoniazida durante 6 o 9 meses, el Cuadro de expertos examinó un nuevo análisis, efectuado por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, de ensayos realizados en los años cincuenta y sesenta del siglo pasado en el que se llegó a la conclusión de que la protección óptima con la isoniazida se obtiene administrándola durante 9 meses (12). Apoyándose en ese resultado, el Cuadro de expertos consideró que la isoniazida durante 9 meses puede considerarse una opción terapéutica equivalente a la isoniazida durante 6 meses.

Cuadro 3. Comparación de la eficacia de la isoniazida durante 6 meses con otros tratamientos, en función de los casos nuevos de TB y la hepatotoxicidad

Tratamiento de referencia	Intervención	Casos nuevos de TB		Hepatotoxicidad	
		OR (IC95%)	Calidad de los datos	OR (IC95%)	Calidad de los datos
Isoniazida, 6 meses	Rifampicina, 3 o 4 meses	0,78 (0,41–1,46)	Moderada	0,03 (0,00–0,48)	Poca
Isoniazida, 6 meses	Rifampicina e isoniazida, 3 o 4 meses	0,89 (0,65–1,23)	Poca	0,89 (0,52–1,55)	Muy poca
Isoniazida, 6 meses	Rifapentina más isoniazida semanales, 3 meses*	1,09 (0,60–1,99)	Poca	1,00 (0,50–1,99)	Poca
Isoniazida, 9 meses	Rifapentina más isoniazida semanales, 3 meses	0,44 (0,18–1,07)	Poca	0,16 (0,10–0,27)	Moderada

* Exclusivamente en personas infectadas por el VIH.

2.3.2. Balance de beneficios y efectos nocivos

El Cuadro de expertos examinó los datos sobre la eficacia de los distintos tratamientos en función de la aparición de casos nuevos de TB en comparación con un placebo, el perfil de hepatotoxicidad de cada tratamiento y la comparación de los distintos tratamientos con la isoniazida durante 6 meses como referencia. El Cuadro de expertos manifestó su acuerdo unánime acerca de la equivalencia de los tratamientos con isoniazida durante 6 meses, isoniazida durante 9 meses o rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses. Sin embargo, no pudo lograr el consenso y sometió a votación la equivalencia entre la isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses o la rifampicina sola durante 3 o 4 meses y la isoniazida durante 6 meses. El 60% de los miembros del Cuadro de expertos presentes votó por la rifampicina sola durante 3 o 4 meses como opción equivalente de la isoniazida durante 6 meses, mientras que el 53% votó por la isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses como opción equivalente a la isoniazida durante 6 meses. Por tal motivo, se llegó a la conclusión de que se pueden recomendar los siguientes tratamientos como opciones para tratar la ITBL: isoniazida durante 6 meses, isoniazida durante 9 meses, rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses, rifampicina sola durante 3 o 4 meses o isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses. También se observó que el riesgo de hepatotoxicidad es considerablemente bajo en los niños por comparación con los adultos (13).

2.3.3. Valores y preferencias de los usuarios y de los profesionales sanitarios

El Cuadro de expertos acordó que tanto las personas tratadas como los clínicos que los tratan y los gestores de los programas prefieren los tratamientos más breves a los de mayor duración, y concluyó que el tratamiento con rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses tiene ventajas en comparación con los demás. Asimismo, acordó que el tratamiento con isoniazida durante 6 meses es preferible al de 9 meses, tanto por los recursos necesarios como por su viabilidad y aceptación por los pacientes. El Cuadro de expertos tomó nota de que los tratamientos que contienen rifampicina y rifapentina tienen mayor aceptación por parte de las personas tratadas y concluyó que los tratamientos que contienen rifampicina (isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses o solo rifampicina durante 4 meses) e isoniazida (6 y 9 meses) pueden ser autoadministrados. El Cuadro de expertos observó que el tratamiento con rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses debería administrarse bajo observación directa, dado que las pruebas disponibles hasta la fecha se han obtenido en estas condiciones. Asimismo observó que la administración de la rifapentina bajo supervisión directa reducirá la aceptación por parte de las personas tratadas. Por consiguiente, se aconsejó vivamente reexaminar esta cuestión una vez que haya más datos sobre el valor de la autoadministración. Los tratamientos que contienen rifampicina y rifapentina deberían prescribirse con cautela a las personas infectadas por el VIH que estén en tratamiento con antirretrovíricos, debido a las potenciales interacciones farmacológicas. El Cuadro de expertos manifestó su preocupación por el alto costo actual de la rifapentina y por el hecho de que no esté registrada en muchos países, lo cual limita su disponibilidad, con las consiguientes inequidades con respecto al acceso.

2.3.4. Consideraciones en torno a los recursos

El Cuadro de expertos observó que los recursos necesarios pueden variar y que la decisión de proceder al estudio y tratamiento de la ITBL ha de tener en cuenta varios factores, tales como la estructura del sistema de salud, la viabilidad de la aplicación, los requisitos infraestructurales y la cobertura vacunal con BCG. Asimismo observó que la costoefectividad incremental de las IGRA en comparación con la PCT parece depender fundamentalmente de la exactitud de ambas pruebas diagnósticas y que la vacunación con BCG es un factor decisivo en la reducción de la especificidad de la PCT y la orientación hacia la elección de estrategias basadas únicamente en la IGRA. No obstante, las IGRA son más caras y técnicamente más complejas que la PCT. Dado su rendimiento similar y su mayor costo, no se recomienda sustituir la PCT por las IGRA como intervención de salud pública en países con ingresos bajos y otros países de ingresos medianos (8).

2.4. Tratamiento preventivo para los contactos de casos de TB-MR

Las graves limitaciones de la calidad de los datos impiden que se puedan hacer recomendaciones sobre el tratamiento preventivo de la TB-MR como medida de salud pública. En vez de la administración de tratamiento preventivo a los contactos de los casos con TB-MR, se prefiere una observación clínica estricta para detectar la aparición de TB activa.

2.4.1. Resumen de los datos científicos

Se efectuó una revisión sistemática para definir la efectividad de los fármacos antituberculosos para prevenir la TB activa en contactos de pacientes con TB-MR. En el análisis se incluyeron cuatro estudios, todos de cohortes. Uno de ellos (14) fue un estudio prospectivo en el que solo participaron menores de 5 años, mientras que los demás fueron retrospectivos y contaron con la participación de adultos y niños (15-17). Las pautas utilizadas en el tratamiento preventivo fueron muy variables de un estudio a otro. Del análisis final se excluyeron dos estudios en los que todos los contactos de casos de TB-MR, o la mayoría de ellos, recibieron tratamiento preventivo con isoniazida (14, 16). En el otro estudio solo hubo 11 contactos tratados con al menos un fármaco activo, por lo que fue excluido debido a su pequeño tamaño (16). Por consiguiente, solo se determinó la calidad de los datos en un estudio de comparación en contactos infantiles en el que se utilizó un tratamiento individualizado teniendo en cuenta las características de la resistencia en el caso índice (14). En este estudio, solo 2 de 41 niños que recibieron tratamiento preventivo individualizado contrajeron TB (confirmada y probable), en comparación con 13 de 64 que no recibieron tratamiento preventivo (OR = 0,2; IC95%: 0,04 a 0,94).

2.4.2. Balance de beneficios y efectos nocivos

El Cuadro de expertos señaló la escasez de datos sobre la efectividad y la seguridad de la utilización de fármacos antituberculosos para prevenir la TB activa en niños y adultos en contacto con casos de TB-MR. Se sabe que los tratamientos que se pueden utilizar en los contactos de casos de TB-MR tienen escasa seguridad y tolerabilidad, sobre todo en adultos. Además, los tratamientos utilizados en los contactos de los casos de TB-MR, a menudo compuestos de uno o dos fármacos, son inadecuados para tratar la enfermedad activa en caso de que esta aparezca, y conllevan un riesgo adicional de adquisición de más resistencia. Muchos niños sanos que no contraerían la TB-MR recibirían tratamientos potencialmente tóxicos para los cuales no se dispone de formulaciones pediátricas. Por otro lado, la individualización de los tratamientos se ve dificultada también por la inexistencia de pruebas fiables para determinar la sensibilidad a determinados fármacos, como la etionamida, la pirazinamida o el etambutol.

2.4.3. Valores y preferencias de los usuarios y los profesionales sanitarios

El Cuadro de expertos hizo hincapié en la necesidad urgente de ensayos aleatorizados y controlados con potencia suficiente para definir los beneficios y los efectos nocivos del tratamiento de los contactos de los casos de TB-MR tanto para los usuarios como para los profesionales sanitarios. El Cuadro de expertos manifestó su preocupación por la posibilidad de que un uso más generalizado del tratamiento de los contactos de los casos de TB-MR sin pruebas concluyentes sentara precedentes y constituyera un obstáculo a la realización de ensayos clínicos esenciales. Además, hay que tener en cuenta que las cepas infectantes del contacto pueden tener características de resistencia diferentes de las observadas en el caso índice. Esto puede ocurrir porque se produzca una infección coincidente por otro caso índice, porque haya una mezcla de cepas en el caso índice o porque la infección se haya producido antes de que la cepa se volviera resistente en el caso índice. También se consideró preocupante la inexistencia de formulaciones pediátricas de algunos fármacos.

2.4.4. Consideraciones en torno a los recursos

El Cuadro de expertos reconoció que la determinación de sensibilidad a los fármacos utilizados en el tratamiento preventivo de los contactos de casos con TB-MR plantea problemas técnicos y logísticos. Además, la necesidad de efectuar un seguimiento cercano de los contactos y de prescribir tratamiento conlleva costos adicionales y pone bajo presión la capacidad de los servicios de tratamiento de la TB-MR. La aplicación amplia del tratamiento preventivo podría desviar de los servicios curativos fármacos de segunda línea de gran valor y eficacia demostrada (levofloxacino, moxifloxacino y etionamida). La necesidad de farmacovigilancia activa de las personas que reciban tratamiento preventivo de la TB-MR repercute en los recursos (18).

2.4.5. Conclusiones

El Cuadro de expertos tomó nota de las graves limitaciones de la calidad de los datos, que impiden que se puedan hacer recomendaciones sobre el tratamiento preventivo de la TB-MR como medida de salud pública. Sopesando la falta de pruebas frente a las graves consecuencias de la TB-MR, el

Cuadro de expertos concluyó que la atención de los contactos de los pacientes con TB-MR tiene que guiarse por una evaluación integral de los riesgos individuales en la que se tenga en cuenta el balance entre los beneficios y los riesgos. En vez de la administración de tratamiento preventivo a los contactos de los casos con TB-MR, se prefiere una observación clínica estricta durante un mínimo de 2 años para detectar la aparición de TB activa. Por otro lado, en circunstancias en las que haya una probabilidad razonable de que la persona expuesta pueda haber estado expuesta también a la TB farmacosensible, se le debería administrar un tratamiento convencional contra la ITBL de acuerdo con las directrices nacionales. No obstante, el Cuadro de expertos observó que, en consonancia con una práctica clínica juiciosa, los clínicos pueden considerar la posibilidad de administrar tratamientos individualizados basados en la farmacosensibilidad de los casos índice, sobre todo cuando los contactos son menores de 5 años y siempre que haya una confianza razonable en que los beneficios superen los efectos nocivos y se tengan presentes las limitaciones de las pruebas de sensibilidad a muchos de los antituberculosos de segunda línea. En aquellos casos individuales en los que se considere la posibilidad de administrar tratamiento preventivo a los contactos de casos de TB-MR, el programa debe velar por que existan los recursos necesarios para proporcionar todos los medicamentos necesarios y pruebas de farmacosensibilidad con garantías de calidad, así como para monitorear de cerca los efectos nocivos, la enfermedad intercurrente y la resistencia adquirida.

3. Cuestiones relacionadas con la aplicación

3.1. Monitoreo de eventos adversos

Por definición, quienes reciben tratamiento para la ITBL no tienen TB activa, por lo que es obligatorio minimizar los riesgos durante el tratamiento. Se pueden producir reacciones adversas específicas con la isoniazida (elevación asintomática de las enzimas hepáticas, neuropatía y hepatotoxicidad) y la rifampicina y rifapentina (reacciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad). Aunque la mayoría de las reacciones adversas a los fármacos son menores y raras, el Cuadro de expertos observó que se debe prestar la máxima atención a la prevención de la hepatotoxicidad inducida por los fármacos.

Se llevó a cabo una revisión sistemática para evaluar la mejor forma de monitorear y atender la hepatotoxicidad y otras reacciones adversas, pero no se encontró ningún estudio. Una revisión de las directrices nacionales (19-23) reveló que presentaban recomendaciones homogéneas basadas en la opinión de los expertos, útiles para fundamentar los juicios del Cuadro de expertos.

El Cuadro de expertos hizo hincapié en la importancia del monitoreo clínico periódico de las personas que estén recibiendo tratamiento para la ITBL mediante consultas mensuales con los profesionales sanitarios. El profesional sanitario que haya prescrito el tratamiento debe explicar la evolución de la enfermedad y el fundamento del tratamiento, poniendo el acento en la importancia de que este se complete. Quienes reciban tratamiento deben ser informados de que han de ponerse en contacto con sus profesionales sanitarios en caso de que presenten síntomas tales como anorexia, náuseas, vómitos, molestias abdominales, cansancio o debilidad persistentes, orinas oscuras, heces claras o ictericia. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente cuando no se pueda consultar a un profesional sanitario en cuanto aparezcan estos síntomas.

El Cuadro de expertos observó que no hay pruebas suficientes para respaldar la determinación de la aspartato-aminotransferasa, la alanina-aminotransferasa y la bilirrubina al inicio del tratamiento. No obstante, recomienda vivamente la realización de dichas determinaciones iniciales en pacientes con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de hepatopatía, consumo habitual de alcohol, hepatopatía crónica, infección por el VIH, edad superior a 35 años, y embarazo o puerperio (en los 3 meses siguientes al parto). Las pruebas de laboratorio deben repetirse periódicamente en quienes presenten resultados iniciales anormales.

3.2. Riesgo de farmacoresistencia después del tratamiento de la ITBL

Se llevó a cabo una revisión sistemática para determinar si el tratamiento de la ITBL produce un aumento significativo de la resistencia. Se incluyeron los siguientes tratamientos:

Isoniazida durante 6 a 12 meses: En la revisión sistemática se incluyeron 13 estudios en los que se comparó la profilaxis con isoniazida durante 6 a 12 meses frente al placebo (siete se realizaron en poblaciones no infectadas por el VIH); no se observaron diferencias en el riesgo de resistencia en los casos incidentes de TB: razón de riesgos = 1,45 (IC del 95%: 0,85 a 2,47). Hubo escasa heterogeneidad ($p = 0,923$) y la razón de riesgos fue similar en las poblaciones infectadas y no infectadas por el VIH. La calidad de las pruebas fue moderada.

Isoniazida durante 36 meses en pacientes infectados por el VIH: Se examinaron tres estudios en los que se compararon los tratamientos con isoniazida durante 36 y 6 meses, pero solo uno de ellos proporcionó tasas de resistencia, sin que se observaran diferencias significativas al respecto: razón de riesgos = 5,95 (IC del 95%: 0,24 a 146) (24). En los otros dos estudios se comunicó que la proporción observada de casos resistentes fue similar a la tasa esperada en la población, pero no proporcionaron comparaciones directas de las tasas de resistencia entre los casos tratados durante 36 meses y los tratados durante 6 meses (25, 26). Por consiguiente, se concluyó que no hay indicios de que el uso continuo de isoniazida aumente el riesgo de resistencia a este fármaco.

Tratamientos que contienen rifamicina: Se incluyeron cinco estudios en la comparación de la resistencia a la rifamicina en individuos cuyos tratamientos contenían o no rifamicina. Hubo muy

pocos casos de resistencia a la rifamicina: 6 entre (0,1%) 5790 individuos que recibieron tratamiento con rifamicina para la ITBL, y 5 (0,09%) entre 5537 individuos del grupo de control, lo cual supone un riesgo relativo de 1,12 (IC del 95%: 0,41 a 3,08). La calidad de los datos fue muy baja después de tener en cuenta el riesgo de sesgos, el carácter indirecto de las pruebas y la imprecisión.

El Cuadro de expertos concluyó que los datos disponibles no mostraron una asociación significativa entre la resistencia a los fármacos antituberculosos y el uso de isoniazida y rifamicina para tratar la ITBL. No obstante, señaló la muy baja calidad de los datos, en particular con respecto a los tratamientos con rifamicina. Así pues, destacó la importancia de que se descarte la TB activa con todas las investigaciones disponibles según las directrices nacionales sobre la TB y que se tengan en cuenta las recomendaciones mencionadas en la sección 2.2. Asimismo, hizo hincapié en la importancia de que se establezcan sistemas nacionales de vigilancia de la farmacoresistencia de la TB en los países en los que se pongan en marcha programas nacionales de atención a la TB latente.

3.3. Observancia y compleción del tratamiento preventivo

La observancia de la totalidad del tratamiento y su compleción son determinantes importantes del beneficio clínico para el individuo y del éxito del programa.

Se efectuó una revisión sistemática para explorar las intervenciones que son efectivas para mejorar el inicio, la observancia y la compleción del tratamiento de la ITBL. Se revisaron 20 artículos sobre la tasa de inicio y 35 sobre la tasa de compleción del tratamiento de la ITBL en ocho grupos de población diferentes. Las tasas de compleción variaron mucho entre los grupos de riesgo, con estimaciones agregadas que oscilaron entre el 22% (IC95%: 6% a 43%) en presos y el 82% (IC95%: 66% a 94%) en personas infectadas por el VIH. En general, las tasas de compleción fueron menores en los presos y los inmigrantes, en comparación con los infectados por el VIH y los contactos, y fueron inversamente proporcionales a la duración del tratamiento.

Con respecto a los determinantes del inicio, la observancia y la compleción del tratamiento, se incluyeron 33 artículos. El análisis permitió identificar 10 factores perjudiciales para la compleción del tratamiento, a saber: 1) reacciones adversas a los fármacos, 2) mayor duración del tratamiento, 3) inmigración, 4) larga distancia hasta el centro sanitario, 5) antecedentes de excarcelación, 6) falta de percepción del riesgo, 7) presencia de estigmatización, 8) consumo de alcohol y drogas, 9) desempleo y 10) intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento.

Los datos sobre la eficacia de las intervenciones para mejorar la observancia y la compleción del tratamiento se obtuvieron a partir de 17 artículos. La menor duración del tratamiento se asoció de forma significativa a un aumento de la observancia en dos ensayos aleatorizados (OR = 1,5; IC95%: 1,0 a 2,3) (27, 28). Un ensayo aleatorizado mostró un aumento significativo de la tasa de compleción del tratamiento con rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses, en comparación con la isoniazida durante 9 meses (29). No obstante, este estudio presentaba un factor de confusión, consistente en el hecho de que el régimen más breve también se administró bajo observación directa. Hay datos contradictorios sobre el papel de los incentivos monetarios para mejorar las tasas de compleción. Así, mientras que dos ensayos aleatorizados mostraron beneficios de los incentivos (monetarios o metadona) sobre las tasas de compleción del tratamiento en consumidores de drogas ilícitas (OR = 18,4, IC95%: 7,7 a 43,7) (30,31), otros dos ensayos aleatorizados realizados en personas sin hogar (32) e internos (33) no mostraron un impacto significativo de los incentivos monetarios en la mejora de las tasas de compleción del tratamiento. Se registraron aumentos significativos de las tasas de compleción con el apoyo de pares y ayuda en adolescentes y adultos (OR = 1,4, IC95%: 1,1 a 1,9) (34–36); atención de enfermería en personas sin hogar (OR = 3,01, IC95%: 2,15 a 4,20) (37); atención cultural en inmigrantes (OR = 7,8, IC95%: 5,7 a 10,7) (38), e intervenciones educativas en presos (OR = 2,2, IC95%: 1,04 a 4,72) (33).

El Cuadro de expertos observó que los datos existentes son heterogéneos y no concluyentes para hacer recomendaciones acerca de las mejores intervenciones para mejorar la observancia y la compleción del tratamiento. No obstante, destacó la importancia de que se introduzcan intervenciones que respondan a las necesidades específicas de los grupos de riesgo. Los programas nacionales de lucha contra la TB deberían diseñar intervenciones flexibles adaptadas al contexto local y a las necesidades de la población, a fin de garantizar que el inicio, la observancia y la compleción del tratamiento de la ITBL sean aceptables.

3.4. Consideraciones éticas

Además de las consideraciones éticas generales de los programas contra la TB (39), el estudio y tratamiento de la ITBL plantea una serie de cuestiones éticas. Primero, la TB latente es asintomática por definición, y esto altera las obligaciones éticas que se imponen en el caso de la TB activa. Por ejemplo, la ausencia de un riesgo inmediato de transmisión en el caso de la ITBL hace que no sea ético restringir las políticas migratorias en función del hecho de que la persona padezca ITBL (40). En segundo lugar, la incertidumbre con respecto a la evaluación exacta del riesgo individual de contraer TB activa supone un obstáculo a la comunicación. Tales conceptos tienen que ser sensibles al contexto cultural y social local para que se entiendan adecuadamente durante el proceso del consentimiento informado tanto para las pruebas de detección como para el tratamiento. En tercer lugar, la TB latente afecta de forma desproporcionada a personas y grupos que ya son vulnerables desde el punto de vista social y médico, y como tal son necesarias medidas especiales para garantizar que la vulnerabilidad significativa de los grupos de interés no afecte la validez del consentimiento ni limite la efectividad de las intervenciones de salud pública.

Las políticas y prácticas nacionales apropiadas para reducir el impacto de la TB latente tienen sólidas justificaciones morales, sobre todo en grupos vulnerables. Las políticas también deben ser evaluadas desde una perspectiva ética después de su ejecución, tanto para detectar posibles consecuencias inesperadas como para garantizar que las pruebas en las que se basan siguen estando vigentes y siendo pertinentes (41).

3.5. Costoefectividad

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar de forma crítica y resumir los datos actuales sobre los costos y beneficios y la costoefectividad de la detección y el tratamiento de la ITBL. Se seleccionaron todos los estudios que evaluaran los costos y los resultados de cualquier estrategia de detección y de cualquier tratamiento para la ITBL, en comparación con ninguna intervención, en cualquier entorno y en cualquier grupo de población. Los resultados tenidos en cuenta fueron el costo incremental por año de vida ajustado en función de la calidad que se gana y el costo incremental por caso de TB evitado. Se incluyeron 39 artículos, la mayoría de los cuales (82%) trataban de análisis realizados en países de ingresos medianos altos con una incidencia de TB inferior a 100 por 100 000 habitantes.

Los costos (ajustados en función de la divisa y de la inflación al valor del US\$ en 2012) variaron mucho de un estudio a otro. Así, por ejemplo, el costo de las PCT para detectar la ITBL osciló de US\$ 10,9 en un estudio hecho en Italia a una media de US\$ 31,5 en estudios del Reino Unido. Del mismo modo, el costo de la detección de la ITBL mediante IGRA osciló de US\$ 22,5 en un estudio realizado en México a una media de US\$ 97,1 en estudios del Reino Unido. También se observaron amplias variaciones del costo de la realización de pruebas de detección a los candidatos al tratamiento de la TB latente y del costo general. Por ejemplo, el costo del monitoreo de los efectos colaterales (incluidas las pruebas funcionales hepáticas y el monitoreo clínico) osciló entre US\$ 8,3 y US\$ 687,3. El costo medio del tratamiento de la ITBL (incluidos los costos de los fármacos y el monitoreo) oscilaron entre US\$ 381,9 en Italia y US\$ 1129,9 en el Reino Unido.

Los estudios revelaron que el diagnóstico y el tratamiento de los emigrantes de países con elevada incidencia de TB (por encima de 120 a 150 por 100 000) a países con baja incidencia de TB puede suponer ahorros para el sistema de atención sanitaria o presentar una costoefectividad incremental favorable. Se observaron resultados similares en estudios de personas infectadas por el VIH y contactos de pacientes con TB activa.

En conclusión, los datos existentes indican que el estudio y el tratamiento de la ITBL puede ser una intervención costoefectiva en grupos de población caracterizados por una alta prevalencia de ITBL o alto riesgo de progresión a la TB activa, como los inmigrantes procedentes de países con alta incidencia de TB, los contactos de casos con TB activa o las personas infectadas por el VIH. No obstante, teniendo en cuenta la gran variabilidad que presentaron en diferentes estudios los datos económicos, la epidemiología y la evolución natural de la TB y los supuestos sobre la efectividad del tratamiento preventivo resulta problemático extrapolar las medidas de la costoefectividad de un entorno a otro.

3.6. Gestión, supervisión y evaluación programáticas

La introducción del tratamiento de la ITBL como intervención de salud pública conlleva la documentación de los casos tratados mediante sistemas de monitoreo y evaluación funcionales y sistemáticos que estén armonizados con los sistemas nacionales de monitoreo y vigilancia de los pacientes. Hay que crear instrumentos apropiados de registro y presentación de informes, y establecer indicadores que fundamenten regularmente la toma de decisiones con respecto a la ejecución del programa. En algunos casos esto puede requerir cambios del marco jurídico y normativo nacional que tienen que ser abordados de acuerdo con el contexto local y nacional.

Las consideraciones de salud pública de importancia crítica para el monitoreo y evaluación son: el inicio y la compleción del tratamiento, la vigilancia activa de eventos adversos y la aparición de TB activa durante y después de la compleción del tratamiento de la TB latente. Además, es necesario un monitoreo del programa para evaluar su calidad, efectividad e impacto. También se necesitan indicadores normalizados a nivel nacional y mecanismos de registro de datos.

El Cuadro de expertos también observó que los programas nacionales contra la TB tienen que crear una política y un entorno programático propicios, en particular la formulación de políticas nacionales y locales y la elaboración de procedimientos operativos normalizados que faciliten la aplicación de las recomendaciones recogidas en las presentes directrices. Ello podría incluir el fomento de la cobertura sanitaria universal, la priorización de los grupos de riesgo en función de la epidemiología de la TB, la infraestructura sanitaria y las cuestiones relacionadas con la gestión del programa. Además hay que asignar recursos específicos, entre otras cosas para el desarrollo de los recursos humanos y la prestación de servicios.

4. Lagunas de investigación

El examen de los datos utilizados para formular las recomendaciones puso de manifiesto varias lagunas de investigación que es necesario subsanar para entender, diagnosticar y tratar mejor la ITBL. Entre ellas se pueden considerar urgentes el desarrollo de pruebas diagnósticas con mayor rendimiento y mayor valor predictivo de la reactivación de la TB, así como el desarrollo de fármacos que puedan curar la ITBL o que puedan administrarse durante periodos más breves y con menos eventos adversos. También es necesario intensificar las investigaciones para encontrar biomarcadores adecuados y fármacos que actúen selectivamente sobre los bacilos quiescentes. Además de estas lagunas de investigación fundamentales, se identificaron las siguientes de carácter prioritario para la revisión de las presentes directrices. Es imperativo que los donantes y los investigadores colmen estas lagunas para que se puedan actualizar las directrices y optimizar la ejecución programática.

4.1. Riesgo de progresión a TB activa y repercusiones diferenciales por grupos de población en riesgo

La cuantificación del riesgo de progresión de la ITBL a la TB activa en varios grupos de riesgo es crucial para determinar los potenciales beneficios del tratamiento de la ITBL y diseñar intervenciones de salud pública apropiadas. Además de la medición directa de la incidencia en estudios de cohortes (por ejemplo, comparación entre una cohorte de casos con PCT positiva en un grupo de riesgo y una cohorte de casos con PCT positiva en la población general), se pueden explorar métodos alternativos (por ejemplo, el uso de la genotipificación para medir el riesgo de reactivación en estudios comparativos). En esencial generar datos sobre los beneficios y los efectos nocivos del tratamiento sistemático de la ITBL en todos los grupos de riesgo, y en particular en los siguientes: pacientes diabéticos, personas con un consumo nocivo de alcohol, fumadores, personas con bajo peso, personas expuestas al sílice, pacientes tratados con corticosteroides, pacientes con afecciones reumáticas, poblaciones indígenas y pacientes oncológicos.

Además, es necesario obtener datos sobre los efectos nocivos diferenciales del estudio y tratamiento de la ITBL en grupos de riesgo concretos, la aceptación diferencial del estudio y tratamiento y los potenciales eventos adversos de carácter social, como la estigmatización.

4.2. Definición del mejor algoritmo para el estudio y tratamiento de la ITBL

Es importante que se realicen estudios operacionales y clínicos para identificar la TB activa no diagnosticada antes de que se inicie el tratamiento de la ITBL. Dichos estudios podrían incluir de forma prioritaria evaluaciones del rendimiento diagnóstico del algoritmo propuesto en las presentes directrices mediante estudios apropiados diseñados cuidadosamente. Además deberían elaborarse algoritmos diagnósticos adaptados a las necesidades de grupos de riesgo específicos y evaluarse su rendimiento, facilidad y capacidad para contribuir a su puesta en práctica.

4.3. Opciones terapéuticas para la ITBL y monitoreo de eventos adversos

Una prioridad para la investigación consiste en desarrollar tratamientos más breves y mejor tolerados que los recomendados en las presentes directrices. Es esencial que se realicen estudios para determinar la eficacia y el riesgo de toxicidad y efectos adversos en grupos específicos, como los consumidores de drogas o las personas con trastorno de consumo de alcohol. Otra prioridad radica en el estudio de las interacciones farmacológicas entre los tratamientos que contienen rifamicina y los antirretrovíricos (incluidos los de segunda y tercera línea) en personas infectadas por el VIH.

Son necesarios estudios aleatorizados prospectivos para determinar los beneficios incrementales del monitoreo sistemático de las enzimas hepáticas, en comparación con la educación y la observación clínica aisladas, como medio para evitar eventos adversos clínicos graves. Es de la máxima importancia que estos datos se estratifiquen en función de los grupos de riesgo. Estos datos serían muy beneficiosos para la costoefectividad, dado que el monitoreo de laboratorio sistemático podría ser caro e inviable.

4.4. Riesgo de farmacoresistencia después del tratamiento de la ITBL

Son necesarios sistemas de vigilancia basados en los programas y estudios clínicos para monitorear el riesgo de farmacoresistencia tras el tratamiento de la ITBL. Hay que prestar especial atención a los tratamientos que contienen rifamicina, debido a la escasez de datos al respecto. También se necesitan estudios sobre la eficacia de las opciones terapéuticas recomendadas en la actualidad en zonas donde la farmacoresistencia tiene gran prevalencia.

4.5. Observancia y compleción del tratamiento preventivo

Son necesarios estudios diseñados cuidadosamente, entre ellos ensayos clínicos aleatorizados, para generar pruebas sobre la efectividad de intervenciones específicas de contexto destinadas a aumentar la observancia y la compleción del tratamiento. Dichos estudios deberían adaptarse a grupos de riesgo concretos y tener en cuenta los recursos disponibles y la infraestructura del sistema de salud.

4.6. Estudios de costoefectividad

En la literatura hay muchas evaluaciones de la costoefectividad, pero su gran heterogeneidad impide una valoración integral de la costoefectividad de las intervenciones de atención de la ITBL, estratificada por grupos de población y tipos de intervención. La medición directa de la costoefectividad en entornos y poblaciones específicas sería fundamental para ampliar la estrategia de lucha contra la ITBL a nivel nacional o local.

4.7. Tratamiento preventivo de los contactos de casos de TB-MR

Son necesarios ensayos aleatorizados y controlados con potencia adecuada para definir los beneficios y los efectos nocivos del tratamiento de los contactos de los pacientes con TB-MR. Dichos ensayos deberían realizarse en poblaciones tanto de adultos como de niños, centrándose específicamente en la relación entre los riesgos y los beneficios. Hay que optimizar la composición, posología y duración de los tratamientos de la ITBL para la TB-MR, y se debería investigar el posible papel de nuevos fármacos con buenas propiedades esterilizadoras. Los estudios deberían examinar los efectos adversos del uso a largo plazo de las fluoroquinolonas con fines profilácticos. Se deberían formular estrategias mejoradas para reforzar la farmacovigilancia.

4.8. Gestión de los programas

Son necesarias investigaciones epidemiológicas para conocer la carga de ITBL y fundamentar el desarrollo de intervenciones adaptadas a las condiciones nacionales y locales. Asimismo, hay que elaborar y evaluar estrategias e instrumentos normalizados para monitorear y evaluar el impacto que en la salud pública pueda tener la aplicación programática de la atención de la ITBL.

Referencias

1. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677–86.
3. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.
4. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603–22.
5. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012.
7. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924.
10. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1125–33.
11. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection - a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M14-1019. Published online first at www.annals.org on 12 August 2014.
12. Comstock G. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Counterpoint. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847–50.
13. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports* 2011;3:E16.
14. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765–71.
15. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, Fraser A, Rorman E, Paul M, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax* 2009;64:271.
16. Denholm JT, Leslie DE, Jenkin GA, Darby J, Johnson PD, Graham SM, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995–2010. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1320–5.
17. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:331–5.
18. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: World Health Organization; 2012.
19. Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition. Ontario: Public Health Agency of Canada; 2014.
20. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 2013.
21. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP). Recommendations for Therapy, Chemoprevention and Chemoprophylaxis of Tuberculosis in Adults and Children. *Pneumologie* 2012;66:133-71.
22. Tuberculosis - Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Manchester, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

23. Tuberkulos Vägledning för sjukvårdspersonal. Stockholm, Sweden: Ministry of Health; 2009. Disponible en: <http://www.socialstyrelsen.se/smittskydd/sjukdomar/smittsammasjukdomarochsmittamnen/tuberkulos> (consultado el 25 de junio de 2014).
24. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11–20.
25. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *Plos One* 2012;7:E47400.
26. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588–98.
27. Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza M, García J, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:276–81.
28. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715–22.
29. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
30. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med* 2001;20:103–7.
31. Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;66:283–93.
32. Tulsy J, Hahn J, Long H, Chambers D, Robertson M, Chesney M, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:83–91.
33. White MC, Tulsy JP, Goldenson J, Portillo CJ, Kawamura M, Menendez E. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Arch Intern Med* 2002;162:1044–50.
34. Hirsch-Moverman Y, Colson P, Bethel J, Franks J, El-Sadr W. Can a peer-based intervention impact adherence to the treatment of latent tuberculous infection? *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1178–85.
35. Hovell MF, Sipan CL, Blumberg EJ, Hofstetter CR, Slymen D, Friedman L, et al. Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *Am J Public Health* 2003;93:1871–7.
36. Kominski GF, Varon SF, Morisky DE, Malotte CK, Ebin VJ, Coly A, et al. Costs and cost-effectiveness of adolescent compliance with treatment for latent tuberculosis infection: results from a randomized trial. *J Adolesc Health* 2007;40:61–8.
37. Nyamathi A, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:775–82.
38. Goldberg S, Wallace J, Jackson J, Chaulk C, Nolan C. Cultural case management of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:76–82.
39. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: World Health Organization; 2010.
40. Denholm JT, McBryde ES, Brown GV. Ethical evaluation of immigration screening policy for latent tuberculosis infection. *Aust N Z J Public Health* 2012;36:325–8.
41. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health* 2001;91:1776–82.

Anexo 1.

Lista de los países a los que van dirigidas las directrices*

País	Categoría de ingresos	Incidencia estimada de TB por 100 000 habitantes (2013)	País	Categoría de ingresos	Incidencia estimada de TB por 100 000 habitantes (2013)
Albania	medianos altos	18	Chipre	altos	5,8
Alemania	altos	5,8	Colombia	medianos altos	32
Andorra	altos	7,3	Costa Rica	medianos altos	11
Antigua y Barbuda	altos	13	Croacia	altos	13
Arabia Saudita	altos	14	Cuba	medianos altos	9,3
Argelia	medianos altos	81	Curazao	altos	1,4
Argentina	medianos altos	24	Dinamarca	altos	7
Aruba	altos	12	Dominica	medianos altos	4,8
Australia	altos	6,2	Ecuador	medianos altos	56
Austria	altos	8,4	Emiratos Árabes Unidos	altos	1,8
Azerbaiyán	medianos altos	85	Eslovaquia	altos	7,7
Bahamas	altos	9,8	Eslovenia	altos	7,5
Bahrein	altos	18	España	altos	13
Barbados	altos	1,4	Estados Unidos de América	altos	3,3
Belarús	medianos altos	70	Estonia	altos	22
Bélgica	altos	9,1	Ex República Yugoslava de Macedonia	medianos altos	17
Belice	medianos altos	37	Federación de Rusia	altos	89
Bermuda	altos	0	Fiji	medianos altos	36
Bosnia y Herzegovina	medianos altos	46	Finlandia	altos	5,7
Brasil	medianos altos	46	Francia	altos	8,8
Brunei Darussalam	altos	58	Granada	medianos altos	4,1
Bulgaria	medianos altos	29	Grecia	altos	5
Canadá	altos	5	Guam	altos	33
Chile	altos	16	Hungría	medianos altos	18
China	medianos altos	70	Islandia	altos	3,6
China, Región Autónoma Especial de Hong Kong	altos	76	Irán (República Islámica del)	medianos altos	21
China, Región Autónoma Especial de Macao	altos	88	Iraq	medianos altos	45
			Irlanda	altos	8,8

* Con fines prácticos (por ejemplo, el análisis de las revisiones sistemáticas) estos países se denominaron países de la categoría A, y los demás de la categoría B.

País	Categoría de ingresos	Incidencia estimada de TB por 100 000 habitantes (2013)	País	Categoría de ingresos	Incidencia estimada de TB por 100 000 habitantes (2013)
Islas Caimán	altos	9,8	República Checa	altos	5,5
Islas Marianas del Norte	altos	70	República de Corea	altos	97
Islas Turcos y Caicos	altos	6,9	República Dominicana	medianos altos	60
Islas Vírgenes Estadounidenses	altos	7,7	Rumania	medianos altos	87
Israel	altos	5,8	Samoa Americana	medianos altos	18
Italia	altos	5,7	Saint Kitts y Nevis	altos	0
Jamaica	medianos altos	6,6	San Marino	altos	1,5
Japón	altos	18	Santa Lucía	medianos altos	5,7
Jordania	medianos altos	5,8	San Vicente y las Granadinas	medianos altos	24
Kuwait	altos	24	Serbia	medianos altos	18
Letonia	altos	50	Seychelles	medianos altos	30
Líbano	medianos altos	16	Singapur	altos	47
Libia	medianos altos	40	Sint Maarten	altos	5,1
Lituania	altos	65	Suecia	altos	7,2
Luxemburgo	altos	8,7	Suiza	altos	6,6
Malasia	medianos altos	99	Suriname	medianos altos	39
Maldivas	medianos altos	40	Tonga	medianos altos	13
Malta	altos	11	Trinidad y Tabago	altos	21
Mauricio	medianos altos	21	Túnez	medianos altos	32
México	medianos altos	21	Turkmenistán	medianos altos	72
Mónaco	altos	2,1	Turquía	medianos altos	20
Montenegro	medianos altos	21	Uruguay	altos	30
Noruega	altos	8,2	Venezuela (República Bolivariana de)	medianos altos	33
Nueva Caledonia	altos	19			
Nueva Zelandia	altos	7,3			
Omán	altos	11			
Países Bajos	altos	6,1			
Palau	medianos altos	44			
Panamá	medianos altos	48			
Polinesia Francesa	altos	22			
Polonia	altos	22			
Portugal	altos	26			
Puerto Rico	altos	1,6			
Qatar	altos	40			
Reino Unido	altos	14			

Anexo 2.

Lista de las revisiones sistemáticas realizadas

Revisión sistemática 1: ¿Cuál es la prevalencia de la ITBL en los grupos de riesgo?

Revisión sistemática 2: ¿Cuál es el riesgo de progresión de ITBL a TB activa en los grupos de riesgo?

Revisión sistemática 3: ¿Cuál es la incidencia de la TB activa en los grupos de riesgo?

Revisión sistemática 4: ¿Cuáles son las investigaciones y los parámetros clínicos que mejor predicen la ausencia de TB activa en personas con riesgo de ITBL?

Revisión sistemática 5: ¿Qué pruebas, solas o combinadas con otros indicadores indirectos de ITBL permiten identificar mejor, en caso de ser positivas, a las personas con más riesgo de progresión hacia la TB activa entre aquellas con alto riesgo de ITBL que no están recibiendo profilaxis antituberculosa?

Revisión sistemática 6: Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de las mejores opciones terapéuticas para la ITBL

Revisión sistemática 7: ¿Cuál es la mejor forma de monitorear y gestionar la hepatotoxicidad y otros eventos adversos en personas que estén recibiendo tratamiento para la ITBL?

Revisión sistemática 8: ¿Produce el tratamiento de la ITBL un aumento significativo de la resistencia a los fármacos utilizados?

Revisión sistemática 9: ¿Cuál es la efectividad de los fármacos antituberculosos (cualquier pauta) para prevenir la TB activa en contactos de pacientes con TB-MR?

Revisión sistemática 10: ¿Cuáles son las tasas de inicio y completación de cada tratamiento recomendado para la ITBL?

Revisión sistemática 11: ¿Cuáles son los determinantes del inicio, la observancia y la completación de cada tratamiento recomendado para la ITBL?

Revisión sistemática 12: ¿Cuáles son las intervenciones de eficacia demostrada para mejorar el inicio, la observancia y la completación del tratamiento de la ITBL en personas que son candidatas a él?

Revisión sistemática 13: ¿Constituye la duración de la protección conferida por el tratamiento de la ITBL un obstáculo a la aplicación de la atención de la ITBL?

Revisión sistemática 14: ¿Cuál es la costoefectividad de las intervenciones contra la ITBL?

Anexo 3. Posologías recomendadas

Tratamiento	Dosis en función del peso corporal	Dosis máxima
Isoniazida diaria durante 6 o 9 meses	Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicina diaria durante 3 o 4 meses	Adultos = 10 mg/kg Niños = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazida más rifampicina diarias durante 3 o 4 meses	Isoniazida Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg Rifampicina Adultos y niños = 10 mg/kg	Isoniazida = 300 mg Rifampicina = 600 mg
Rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses (12 dosis)	Adultos y niños Isoniazida: 15 mg/kg Rifapentina (en función del peso corporal): 10,0–14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1–32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥ 50,0 kg = 900 mg	Isoniazida = 900 mg Rifapentina = 900 mg



**Organización
Mundial de la Salud**

Si desea más información, póngase en contacto con:

Organización Mundial de la Salud
20 av. Appia, CH-1211 Ginebra 27, Suiza
Programa Mundial sobre Tuberculosis (GTB)
E-mail: tbdocs@who.int
Sitio web: www.who.int/tb

