

# Pautas de tratamiento para la infección tuberculosa latente

**Stephanie Sofia Acuña Conejero<sup>(1)</sup>, María Sandra De Priso Sañudo<sup>(2)</sup>, Diana Cecily Martínez Ponce<sup>(3)</sup>, Isabel María Galán Meléndez<sup>(4)</sup>, María Sonia Parra García<sup>(5)</sup>**

<sup>1</sup>MIR de Medicina del Trabajo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid.

<sup>2</sup>Enfermera del Trabajo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid.

<sup>3</sup>Médico del Trabajo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid.

<sup>4</sup>Médico del Trabajo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid.

<sup>5</sup>Enfermera del Trabajo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid.

## Correspondencia:

**Stephanie Sofia Acuña Conejero**

Dirección: Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid

Correo electrónico: [ssaconejero@gmail.com](mailto:ssaconejero@gmail.com).

La cita de este artículo es: Stephanie Sofia Acuña Conejero et al. Pautas de tratamiento para la infección tuberculosa latente. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2023; 32(2): 147-157

## RESUMEN.

**Introducción:** Los trabajadores de la salud tienen 2 veces más riesgo de padecer Tuberculosis (TB), teniendo un impacto en transmisión de nosocomial en los Centros Sanitarios (CS). Ello resalta el importante papel que desempeñan los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales (SPRL).

**Objetivos:** analizar las pautas de tratamiento para la infección tuberculosa latente en los últimos 5 años.

**Materiales y Método:** Revisión sistemática en MEDLINE con bases de datos PUBMED, SCOPUS, EMBASE, WOS, Cochrane Library Plus, IBECs, LILACS y CISDOC. MeSH "Latent Tuberculosis Infection" y "Latent Tuberculosis/drug therapy". Estándares de calidad: CONSORT y comprobación de evidencia: sistema SIGN.

## TREATMENT GUIDELINES FOR LATENT TUBERCULOUS INFECTION

### ABSTRACT

**Introduction:** Healthcare workers have twice the risk of suffering from tuberculosis. Which has an impact on nosocomial transmission in Health Care Centres (HCC). This highlights the important role played by Occupational Risk Prevention (ORP).

**Objectives:** to analyse the treatment guidelines for latent tuberculosis infection in the last 5 years.

**Materials and Methods:** Systematic review in MEDLINE with PUBMED, SCOPUS, EMBASE, WOS, Cochrane Library Plus, IBECs, LILACS and CISDOC databases. MeSH "Latent Tuberculosis Infection" and "Latent Tuberculosis/drug therapy". Quality standards: CONSORT and evidence verification: SIGN system.

**Resultados:** se seleccionaron 5 ensayos clínicos (n= 14.931) que analizaron pautas cortas respecto a Isoniacida en monoterapia, con diferencias significativas a favor de las pautas cortas.

**Conclusiones:** Las pautas cortas sugieren: menos efectos adversos, aumento en la adherencia y mayor tasa de finalización del tratamiento.

**Palabras clave:** Tuberculosis latente; infección de tuberculosis latente; medicación; drogas.

**Results:** 5 clinical trials (n= 14,931) were selected that analysed short regimens compared to Isoniazid monotherapy, with significant differences in favour of short regimens.

**Conclusions:** Short guidelines suggest, fewer adverse effects, increased adherence, and higher treatment completion rate.

**Key words:** Latent Tuberculosis; Latent Tuberculosis Infection; medication; drugs.

---

Fecha de recepción: 8 de noviembre de 2022

Fecha de aceptación: 27 de junio de 2023

---

## Introducción

### Antecedentes:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmisible de declaración obligatoria en España, causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, que se presenta habitualmente en su forma pulmonar, aunque también puede manifestarse de forma extrapulmonar<sup>(1,2)</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que una cuarta parte de la población mundial ha sido infectada con *M. tuberculosis*, siendo este dato equivalente a unos 2 mil millones de personas y una de las principales causas de muerte en adultos<sup>(1)</sup>.

Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) el 90% de las personas infectadas son asintomáticas y clasificadas como portadoras de infección tuberculosa latente (ITL)<sup>(3,4)</sup>, definida según

la OMS como un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* que no se acompaña de las manifestaciones clínicas de una TB activa o infección tuberculosa<sup>(4)</sup>. Se estima que alrededor del 5 al 10 % de las personas con ITL desarrollarán la enfermedad en algún momento de sus vidas<sup>(3,4,5)</sup>, siendo el riesgo máximo los 2 primeros años tras la infección, de ahí la importancia del manejo de ITL para la prevención de la enfermedad tuberculosa activa<sup>(6)</sup>. Es por ello, que el objetivo del tratamiento de ITL es reducir el riesgo de reactivación<sup>(7)</sup>, que a su vez disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad hasta en un 90% y, por lo tanto, a reducir las posibles fuentes de infección<sup>(8)</sup>.

La OMS cataloga al tratamiento preventivo de la TB, como una estrategia clave para poner fin a la TB<sup>(4)</sup>. Sin embargo, la eficacia de ciertos tratamientos se

ha visto limitada por la mala tolerabilidad, la larga duración y baja adherencia<sup>(9)</sup>, debido a ello, en los últimos años se han ido haciendo numerosos estudios en relación con diferentes pautas de tratamiento para hacer frente a la ITL.

Diferentes organismos como la OMS en sus Directrices Unificadas sobre TB 2022<sup>(4)</sup>, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)<sup>(10)</sup> y El Plan para la Prevención y Control de la TB en España 2019<sup>(11)</sup>, recomiendan el uso de los siguientes fármacos: Isoniacida por 6 - 9 meses, Rifampicina (R) 3-4 meses, Rifampicina + Isoniacida (R+H) por 3-4 meses, Rifapentina + Isoniacida (RPT+H) 1-3 meses; que varían en cuanto número de dosis e intervalo pero promueven pautas tratamiento de corta duración.

Según los CDC, las personas con alto riesgo a desarrollar la enfermedad tuberculosa están divididas en dos categorías: 1) las personas que han sido infectadas recientemente con TB, incluidas aquellas que trabajan en instituciones tales como hospitales<sup>(5)</sup> y las personas con condiciones médicas que afectan a su sistema inmunológico; convirtiendo la transmisión de TB en los centros sanitarios de salud, en un importante problema de salud pública<sup>(12)</sup>.

Además, es importante señalar que los trabajadores de la salud tienen 2 veces más riesgo de padecer TB en comparación con la población general<sup>(13)</sup>, siendo responsables de la transmisión de nosocomial de la TB en los Centros Sanitarios (CS), de ahí que el tratamiento de la ITL sea una estrategia clave para poner fin a la TB. Ello convierte a los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales (SPRL) de los CS en un pilar básico, al ser los responsables de la vigilancia de la salud de este grupo de trabajadores.

En consecuencia, los objetivos en la presente revisión sistemática fueron planteados teniendo en cuenta ensayos clínicos aleatorizados que permitan analizar las distintas pautas de tratamiento en los últimos 5 años.

Como objetivos secundarios:

- Conocer la eficacia de diferentes pautas de tratamiento
- Determinar la tasa de finalización de tratamiento
- Establecer el porcentaje de eventos adversos

- Contrastar las diferentes pautas de tratamiento para la ITL en los últimos 5 años.

## Materiales y Métodos

Se ha realizado una búsqueda sistemática de artículos científicos publicados entre 2017 y 2022 (última fecha consultada: 24/08/2022) que versan sobre el tratamiento de la ITL, focalizando principalmente en aquellos aspectos relacionados con las pautas de tratamiento y factores relacionados con la adherencia. La búsqueda de artículos científicos se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: MEDLINE (a través de Pubmed), Scopus, WOS (Web of Science), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), IBECS (Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud), Cochrane Library Plus, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y CISDOC (Base de Datos de Salud y Seguridad en el trabajo). Se utilizaron los descriptores y ecuaciones de búsqueda que se muestran en la Tabla 1.

Para la elaboración de esta revisión fueron aplicados los criterios PRISMA<sup>(14)</sup>. Los artículos fueron, en primer lugar, seleccionados a partir de sus títulos y resúmenes, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente (Tabla 2).

La selección se realizó de forma independiente por los autores, revisando en sesión conjunta las controversias y llegando a consenso de su inclusión en la colección a estudio.

Tras este primer cribado se procedió a la recuperación de los artículos a texto completo, a través de la biblioteca del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (m-hufa c.17/net).

Posteriormente, se realizó una tabla de síntesis de información para la lectura sistemática de los artículos, en la que se recogió información referente a datos de publicación, datos metodológicos, resultados, conclusiones y discusión (Tabla 3).

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos seleccionados se realizó utilizando las pautas de las declaraciones de CONSORT<sup>(15)</sup>. En la evaluación se puntuó con el valor 1 por cada parámetro cumplido, en caso contrario el valor 0 y en caso de no ser aplicable no se asignaba ningún valor.

**TABLA 1. BASES DE DATOS Y ECUACIÓN DE BÚSQUEDA EMPLEADOS .**

BASE DE DATOS	DESCRIPTORES Y ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
PUBMED (Medline)	("Latent Tuberculosis Infection" OR "Latent Tuberculosis/drug therapy" [Mes]) AND (medication OR drugs OR pharmaceuticals)
EMBASE	(Latent tuberculosis'/exp OR 'latent tuberculosis') AND ('treatment'/exp OR treatment) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2017-2022]/py. Filtros: 2017-2022. adults
CISDOC	Latent tuberculosis
LILLACS	Latent tuberculosis [Palabras] and treatment [Palabras] and therapy [Palabras]
IBECS	Latent tuberculosis [Palabras] and treatment [Palabras]
WOS	((TS=(latent tuberculosis infection)) AND TS=adults) AND TS=(treatment)) AND TS=(therapy). Filtro de últimos 5 años, Clinical trial, restringir solo pediátricos
COCHRANE	[Latent Tuberculosis] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT, prevention & control - PC] Filtro: 2017-2022
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (latent AND tuberculosis AND latent AND tuberculosis AND infection) AND TITLE-ABS-KEY (treatment AND therapy) AND NOT children AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2017) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA. "MEDI") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "PHAR"))

**TABLA 2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.**

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>- Estudios realizados en el 2017-2022               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad 16 - 65 años</li> <li>- Estudios concluidos</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios dirigidos únicamente, pacientes con VIH, niños, reclusos o alguna enfermedad sistémica concomitante (autoinmunes en general, psoriasis, etc.) y animales               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios piloto</li> </ul> </li> <li>- Enfermedad tuberculosa activa               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios en embarazadas</li> <li>- Estudios sobre vacunas</li> </ul> </li> </ul>

En aquellos casos en los que existe una subdivisión de parámetros, se realizó una evaluación de forma independiente, otorgando el mismo peso específico a cada uno de ellos, para posteriormente calcular un valor promedio y se asignó el nivel de evidencia de cada estudio mediante los criterios SIGN.

## Resultados

Después de aplicar las estrategias de búsqueda en las distintas bases de datos anteriormente

mencionadas (Tabla 1), se recuperaron 354 artículos. Una vez seleccionado el filtro de año (restringiendo a aquellos publicados entre 2017 y 2022), el número de artículos fue de 80. Se identificaron 43 artículos duplicados, obteniéndose 37 artículos de los cuales, 26 fueron eliminados tras aplicar criterios de elegibilidad, obteniéndose 11 artículos. Posteriormente, se procedió a la lectura exhaustiva de los artículos en texto completo en donde se eliminaron 7 artículos al no cumplir con los criterios de elegibilidad, arrojando un total de 4 artículos que

**TABLA 3. VARIABLES ESTUDIADAS.**

DATOS PUBLICACIÓN	DATOS METODOLÓGICOS	RESULTADOS Y CONCLUSIONES
Referencia	Tipo de estudio	Test estadístico y p valor
Primer autor	Población estudiada	Evidencias que responden a la pregunta PICO
Años de publicación	Muestra y aleatorización	Limitaciones
Título	Variables efecto	Avances
	Variables factores	
	Control de sesgos	
	Análisis realizado	

**TABLA 4. NÚMERO DE ARTÍCULOS RECUPERADOS Y SELECCIONADOS SEGÚN BASES DE DATOS.**

BASES DE DATOS	ARTÍCULOS RECUPERADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PUBMED (Medline)	80	3
EMBASE	124	0
CISDOC	4	0
LILLACS	35	0
IBECS	25	0
WOS	20	0
COCHRANE	51	1
SCOPUS	16	0
Total de artículos	355	4

fueron incluidos en la presente revisión (Tabla 4 y Figura 1).

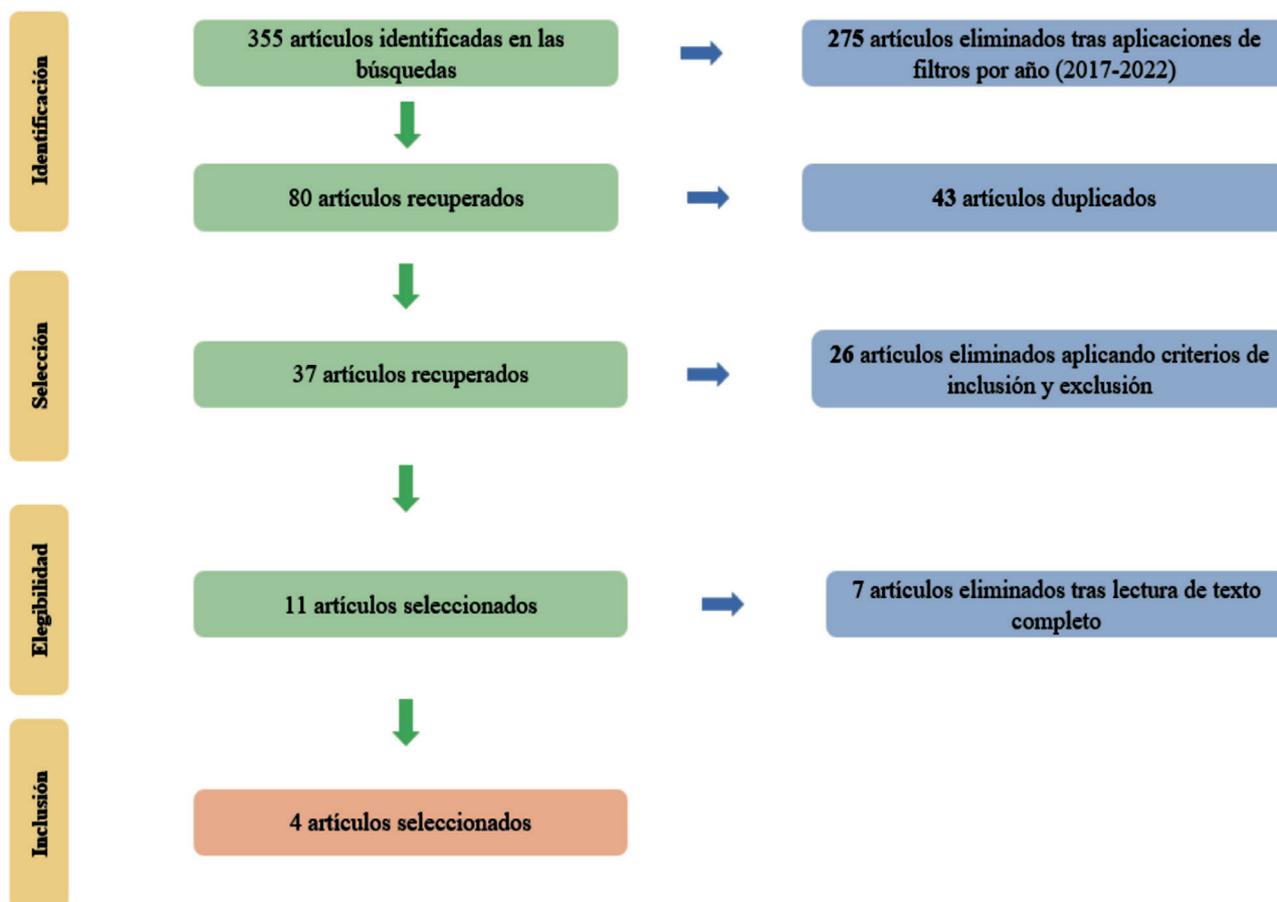
#### **Análisis de estudios contrastados que incluyen pautas con Rifapentina + Isoniazida vs Isoniazida en monoterapia (Tabla 5)**

##### **S. Hsin-Yun (2018)**

Realizó un ensayo clínico aleatorizado en 263 pacientes, distribuidos en 2 grupos según el tratamiento administrado para la ITL, 3HP (Rifapentina con Isoniazida por 3 meses) y el otro grupo 9H (Isoniazida 9 meses). Se compararon las tasas de finalización de tratamiento y se analizaron en las poblaciones por intención de

tratar, además de la determinación de reacciones adversas medicamentosas (RAMs). Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mayor tasa de finalización de tratamiento el grupo 3 HP: 89,4% respecto al grupo 9H: 77,9% ( $p = 0,011$ ). La tasa de finalización fue del 69,0 % y 82,1 % para 9H y 3 HP, respectivamente. En cuanto a RAMs se determinó que: 1) la hepatotoxicidad fue clínicamente relevante (elevación por 5 de enzimas hepáticas), al ser más frecuente en 9H que en 3 HP (5,3 % frente a 1,5 %;  $p = 0,103$ ) y 2). Respecto a otros RAMs (síntomas gripales): 3 HP: 65 (49,2 %) mayor en y 9 H: 33 (25,2 %) ( $p < 0,001$ ) siendo estadísticamente significativos. No se observó RAMs grado 4. RAMs grado 3 en 3 (2,3%) y 0 (0%) participantes en los grupos de 3 HP

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE CRIBADO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.



y 9H, respectivamente ( $p = 0,247$ ). Ninguno de los participantes del estudio desarrolló TB activa<sup>(16)</sup>.

#### S. Swindells (2019)

Llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado de 3000 pacientes con VIH, dividido en dos grupos con tratamiento para la ITL: el primer grupo con tratamiento de 1 mes de Rifapentina con Isoniazida diaria (grupo de 1 mes) y el segundo grupo 9 meses de isoniazida (grupo de 9 meses). Al autor buscaba comparar la eficacia y la seguridad de los tratamientos en ambos grupos, siendo el objetivo primario el diagnóstico de tuberculosis, muerte por tuberculosis o causa desconocida, encontrando en el grupo de 1 mes: 32 casos de 1488 pacientes (2 %) y en el grupo

de 9 meses: 33 casos de 1498 pacientes (2 %), con una tasa de incidencia de 0,65 por 100 años-persona y 0,67 por 100 años-persona, respectivamente. En cuanto a los objetivos secundarios, el porcentaje de finalización de tratamiento fue del 97% para el grupo de 1 mes y 90% en el grupo de 9 meses, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Los eventos adversos graves 3-5, ocurrieron en un 6% del grupo 1 HP y un 7% en el grupo 9H, no siendo estadísticamente significativo ( $p = 0,07$ ). Sin embargo, la tasa de eventos adversos graves combinados de grado 3-4 y eventos de seguridad específicos (dentro de los que se encuentra niveles elevados de enzimas hepáticas) en 1HP en comparación con 9H meses (2,9 frente a 4,6 eventos) ( $p = 0,01$ )<sup>(17)</sup>.

TABLA 5. ESTUDIOS SEGÚN TRATAMIENTOS CONTRASTADOS QUE INCLUYEN RIFAMPICINA + ISONIAZIDA VS ISONIAZIDA.							
AUTOR	AÑO	DISEÑO	MUESTRA	VARIABLE EFECTO	VARIABLE FACTOR	p VALOR	
<b>S. Hsin-Yun</b>	2018	ECA	263 pacientes distribuidos en 2 grupos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización de tratamiento</li> <li>- Determinación de RAMs</li> <li>- Diagnóstico de TB activa tras la intervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HP</li> <li>- 9H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor tasa de finalización de tratamiento el grupo 3HP: 89,4% de 9H: 77,9% (p = 0,011)</li> <li>- No se observó RAMs grado 4 RAMs grado e en e del 3 HP (2,3%) y 0 en 9H (0%) (p = 0,247). Siendo la hepatotoxicidad clínicamente relevante 9H: 5,3% y 3 HP: 1,5% (p = 0,103). Otros RMAs síntomas gripales: 3 HP: 65 (49,2%) mayor en y 9 H: 33 (25,2%) (p &lt; 0,001).</li> <li>- Ningún caso de TB activa</li> </ul>	1+
<b>S. Swindells</b>	2019	ECA	3000 pacientes distribuidos en 2 grupos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización de tratamiento</li> <li>- Determinación de RAMs</li> <li>- Diagnóstico de TB activa tras la intervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HP</li> <li>- 9H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización de tratamiento fue 1HP: 97% y 9H: 90% (p &lt; 0,01)</li> <li>- RAMs graves 3-5, ocurrieron en un 6%: 1HP y 7% 9H (p = 0,07). Tasa eventos adversos graves combinados grado 3-4 y eventos de seguridad específicos 1HP y 9H meses (2,9 frente a 4,6 eventos) (p = 0,01).</li> <li>- Tasa de incidencia de 0,65 por 100 años-persona y 0,67 por 100 años-persona.</li> </ul>	1+

**Análisis de estudios contrastados que incluyen pautas con Rifampicina + Isoniazida vs Isoniazida en monoterapia (Tabla 6)**

#### L. Apriani (2021)

Realizó un ensayo clínico aleatorizado, abierto de Fase 3, por intención de tratar en Indonesia. La muestra estuvo conformada por 1017 participantes, de los cuales 860 eran adultos con ITL, que se asignaron al azar a los grupos: Rifampicina durante 4 meses (4R) e isoniazida durante 9 meses (9H). Como objetivo primario, los autores se plantearon determinar la tasa de finalización del tratamiento (definida como  $\geq 80\%$  de las dosis tomadas), que arrojó un resultado significativamente mayor para el grupo 4R, respecto a 9H (78,7 % frente a 65,5 %), con una diferencia de tasas del 13,2 % (IC del 95 %: 7,1-19,2) (p<0.001). Respecto a los objetivos secundarios: los eventos adversos (EA) de grado 3 a 5 en adultos, fueron menores en 4R (0,4%) frente a 9H (2,8%) con una diferencia % de -2.2 (IC al 95%: -3.6 a -0.7) (p=0.004). Respecto al diagnóstico TB activa; se obtuvo 1 participante en el grupo 4R, siendo la tasa de 0,09/100 persona-años, equivalente a 0,21 durante los 28 meses el seguimiento y 4 participantes en el grupo 9H, con una tasa de: 0,36/100 persona-años, equivalente a 0,83 durante los 28 meses el seguimiento, con una ratio de diferencia de: -0,36/100 persona-año, para un IC 95% -0,72 a -0,007 respectivamente. Es decir, que el número total de participantes desarrollaron TB activa, fue significativamente menor en 4R que en 9H<sup>(18)</sup>.

En relación con el coste por paciente, L. Apriani determinó fue menor para la pauta 4R que para la 9H (USD 151,9 frente a USD 179,4 en adultos)<sup>(18)</sup>.

#### D. Menzies (2018)

Llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado fase II/III, por intención de tratar abierto

TABLA 6. ESTUDIOS SEGÚN TRATAMIENTOS CONTRASTADOS QUE INCLUYEN RIFAMPICINA VS ISONIAZIDA.							
AUTOR	AÑO	DISEÑO	MUESTRA	VARIABLE EFECTO	VARIABLE FACTOR	P VALOR	
<b>L. Apriani</b>	2021	ECA	1017 pacientes distribuidos en 2 grupos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización de tratamiento</li> <li>- Determinación de RAMs</li> <li>- Diagnóstico de TB activa tras la intervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4R</li> <li>- 9H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización 4R, respecto a 9H (78,7% frente a 65,5%), con una diferencia de tasas del 13,2% (IC del 95%: 7,1-19,2) (p &lt; 0,001)</li> <li>- RAMs grado 3 a 5 en adultos, menores en 4R: 0,4% y 9H: 2,8% con una diferencia % de -2,2 (IC al 95%: -3,6 a -0,7) (p = 0,004).</li> <li>- Diagnóstico TB activa: 4R: tasa de 0,09/100 personas-años y 4 participantes en el grupo 9H: 0,36/100 -año con un IC 95% -0,72 a -0,007 respectivamente</li> </ul>	1+
<b>D. Menzies</b>	2018	ECA	6859 pacientes distribuidos en 2 grupos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización de tratamiento</li> <li>- Determinación de RAMs</li> <li>- Diagnóstico de TB activa tras la intervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4R</li> <li>- 9H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de finalización: 4R 78,8% y 9H en 63,2%, con una diferencia de tasa de finalización del 15,1% IC al 95%: (12,7 -17,4) (p &lt; 0,001).</li> <li>- Total de RAMs: 4R: 80 (2,8%) en comparación con 9H: 162 (5,8%) IC del 95%: -3,0 (-4,1 a -2,0) (p &lt; 0,001). Efectos hepatotóxicos (Grado 3 o 4). menores en 4R: 8 (0,3%) en comparación con 9H: 49 (1,7%) IC: -1,2 (-1,7 a -0,7) (p &lt; 0,001).</li> <li>- Diagnóstico de TB: no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, IC al 95% -0,4 (-1,5 al 0,8) (p = 0,53)</li> </ul>	1+

realizado en 9 países (Australia, Benín, Brasil, Canadá, Ghana, Guinea, Indonesia, Arabia Saudita y Corea del Sur), en el que se incorporaron 6859 adultos con ITBL, distribuidos en un grupo intervención: Rifampicina por 4 meses (4R: 10 mg/kg. Max 600 mg) y grupo estándar: Isoniacida 9 meses (9H: 5 mg/kg. Max 300 mg). En cuanto al objetivo primario, los autores se plantearon comparar la tasa de infección tuberculosa activa en los 2 grupos durante los 28 meses después de la aleatorización, fue de -0,02 casos por 100 años-persona, determinando que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, IC al 95% -0,4 (-1,5 al 0,8) (p=0,53). Respecto a los objetivos secundarios, se evaluó el porcentaje y tasa de finalización del tratamiento (≥ 80% de las dosis tomadas), en donde se obtuvo que el grupo 4R cumplió con el 78,8% y grupo 9H un 63,2%, es decir con una diferencia de tasa de finalización del 15,1% IC al 95%: (12.7 - 17.4) (p<0,001). En cuanto al número total de los efectos adversos, se observó una menor cantidad en el grupo 4R, en donde se notificaron 80 (2.8%), en comparación con el grupo 9H que obtuvo 162 notificaciones (5.8%), con un IC del 95%: -3.0 (-4.1 to -2.0) (p< 0.001) y en relación con los efectos hepatotóxicos (Grado 3 o 4), estos fueron menores en el grupo de la 4R con 8 (0.3%) notificaciones, en comparación

con el grupo 9H con 49 notificaciones (1.7%) IC: -1.2 (-1.7 a -0.7) ( $p < 0.001$ )<sup>(19)</sup>.

## Discusión y Conclusiones

Habitualmente se ha usado la monoterapia con Isoniacida durante 6-9 meses en el tratamiento de la ITL. Sin embargo, en los últimos años la evidencia científica se ha inclinado hacia el uso de pautas más cortas empleando la Rifampicina y Rifapentina.

Los ECA de los autores; S. Hsin-Yun la pauta de Isoniacida + Rifapentina por 3 meses (3HP) vs Isoniazida por 9 meses (9H) y S. Swindells la pauta de Isoniacida + Rifapentina por 1 mes (1 HP) vs Isoniazida por 9 meses (9H), coinciden en que las pautas de HP tienen una mayor tasa de finalización de tratamiento con respecto a 9H. En relación con las RAMs, S. Hsin-Yun no observó RAMs grado 4 en ninguno de los grupos (HP vs H). Sin embargo, al analizar la hepatotoxicidad (elevación x 5 de enzimas hepáticas) obtuvo resultados clínicamente relevantes, siendo este dato concordante con S. Swindells, que obtuvo resultados estadísticamente significativos en relación con los efectos adversos graves 3-5 (elevación x 5 de enzimas hepáticas). Otro aspecto analizado por S. Hsin-Yun fueron síntomas gripales, siendo mayores en 3HP respecto del 9H, con resultados estadísticamente significativos. No obstante, estos fueron bien tolerados. Por otro lado, ambos autores S. Hsin-Yun y S. Swindells, coinciden en que no hubo diferencias entre las pautas de tratamiento en cuanto a la aparición de TB activa.

Asimismo, los autores L. Apriani y D. Menzies, que contrastaron las pautas de Rifampicina 4 meses (4R) vs Isoniazida 9 meses (9H), coinciden en que la pauta 4R tiene una mayor tasa de finalización de tratamiento con respecto a 9H. Además, L. Apriani demostró que la pauta 4R fue no inferior para la prevención de TB activa en relación con la 9H, al encontrar una menor tasa de TB activa en la pauta 4R durante el periodo de seguimiento. Por otra parte, D. Menzies no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las pautas analizadas para el desarrollo de TB activa durante el seguimiento. Pese a ello, D. Menzies encontró diferencias estadísticamente significativas

respecto a las RAMs, siendo menores en el grupo 4R, dato coincidente con L. Apriani. Respecto a la hepatotoxicidad, D. Menzies encontró menor porcentaje en el grupo 4R respecto al 9H, siendo estos datos estadísticamente significativos.

Si bien es cierto que los estudios en la presente revisión analizan pautas diferentes, todos contrastan una pauta corta combinada respecto a la pauta 9H, siendo estos coincidentes en que las pautas cortas combinadas o en monoterapia, sugieren una mayor tasa de finalización del tratamiento, ausencia TB activa durante el período de seguimiento y menos efectos adversos respecto a la monoterapia con 9H. Estos datos obtenidos en la presente revisión se asemejan a las recomendaciones de la OMS para el tratamiento preventivo de la TB, en donde se incluyen pautas cortas con Rifapentina más Isoniazida durante 1 o 3 meses (1-3 HP) y Rifampicina durante 4 meses (4R)<sup>(2)</sup>. Además, la OMS en sus directrices del 2022 espera para un futuro próximo dosis fijas combinadas del esquema de 3HP que facilitarán la administración y el cumplimiento de los esquemas acortados<sup>(4)</sup>. Igualmente, los CDC recomiendan 3 HP y 4R<sup>(20)</sup>.

En un estudio reciente de modelos transaccionales el autor K.K. Radtke, propone que las pautas basadas en monoterapia con Rifapentina durante 6 semanas podrían tener igual o mejor eficacia que aquellos tratamientos que emplean Isoniazida en monoterapia o combinada, sin sus potenciales efectos tóxicos<sup>(21)</sup>. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para contrastar estas pautas y así poder establecer resultados más concluyentes, que garanticen una mejor adherencia al tratamiento de la ITL.

## Bibliografía

1. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(15):1441-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1005750>
2. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2021. (Acceso: 20/08/2022).
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Tuberculosis. (Acceso: 20/08/2022).

4. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. 2022.
5. CDCTB. TB risk factors [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm>
6. Tseng S-Y, Huang YS, Chang T-E, Perng C-L, Huang YH. Hepatotoxicity, efficacy and completion rate between 3 months of isoniazid plus rifapentine and 9 months of isoniazid in treating latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2021;84(11):993-1000. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000605>
7. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-nonpregnant-adults-without-hiv-infection/abstract/1-4>
8. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 31 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults?search=infeccion%20tuberculosa%20latente&topicRef=8018&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults?search=infeccion%20tuberculosa%20latente&topicRef=8018&source=see_link)
9. Belknap R, Holland D, Feng P-J, Millet J-P, Caylà JA, Martinson NA, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: A randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;167(10):689-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M17-1150>
10. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;64(2): e1-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw694>
11. Gob.es. [citado el 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>
12. Nathavitharana RR, van der Westhuizen A, van der Westhuizen H-M, Mishra H, Sampson A, Meintjes J, et al. "If I've got latent TB, I would like to get rid of it": Derivation of the CARD (Constraints, Actions, Risks, and Desires) Framework informed by South African healthcare worker perspectives on latent tuberculosis treatment. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(8): e0254211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254211>
13. Iom.int. [citado el 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.iom.int/sites/g/files/tmzbd1486/files/documents/Global-TB-Report-2020.pdf>
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021;74(9):790-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
15. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011;137(5):213-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034>
16. Sun H-Y, Huang Y-W, Huang W-C, Chang L-Y, Chan P-C, Chuang Y-C, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2018; 111:121-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.013>
17. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(11):1001-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1806808>
18. Apriani L, Koesoemadinata RC, Bastos ML, Wulandari DA, Santoso P, Alisjahbana B, et al. Implementing the 4R and 9H regimens for TB preventive treatment in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2022;26(2):103-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0318>

19. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(5):440-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1714283>
20. CDCTB. TB risk factors [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm>
21. Rattke KK, Ernest JP, Zhang N, Ammerman NC, Nuernberger E, Belknap R, et al. Comparative efficacy of rifapentine alone and in combination with isoniazid for latent tuberculosis infection: A translational pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;65(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01705-21>