

Eficacia del tratamiento de la infección latente por tuberculosis

Efficacy of the treatment of latent tuberculosis infection

Comentado de:

Zenner D et al. Ann Intern Med. 2017;167:2480-255. PIMD: 28761946¹.

Objetivo

Comparar distintos regímenes de tratamiento para tuberculosis latente (TL) en cuanto a la eficacia para prevenir la aparición de tuberculosis activas (TA) y sus efectos adversos.

Fuentes de datos

PubMed, Embase y Web of Science. Se incluyeron estudios publicados hasta el 8 de mayo de 2017.

Selección de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que evaluaron regímenes de tratamiento para TL que contaran con al menos uno de los puntos finales estudiados (hepatotoxicidad y/o prevención de la TA). Se excluyeron los estudios observacionales, realizados en animales o con información insuficiente sobre uno o ambos de los puntos finales principales.

Extracción de datos

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente sobre una planilla estandarizada.

Resultados Principales

Los regímenes evaluados por los estudios incluidos en el meta-análisis fueron: isoniácida (3 a 4 meses, 6 meses, 9 meses, 12 a 72 meses), rifabutina-isoniácida (en dosis estándar y altas dosis), rifapentina-isoniácida, rifampicina, rifampicina-isoniácida (1 mes, 3 a 4 meses), rifampicina-isoniácida-pirazinamida, rifampicina-pirazinamida, e isoniácida-etambutol (12 meses). Los resultados principales se detallan en la Tabla 1 (sólo se muestran los regímenes que resultaron eficaces) y en la Tabla 2. No se documentó diferencia en la eficacia de los regímenes en los pacientes HIV positivos.

Conclusiones

Los esquemas de tratamiento para TL que cuentan con evidencia de su eficacia y seguridad son la monoterapia con isoniazida por 6 meses, la monoterapia con rifampicina y las terapias combinadas de isoniazida y rifampicina durante 3 a 4 meses.

Fuente de financiamiento: Instituto Nacional de Investigación en Salud de Estados Unidos

Conflicto de interés de los autores: No referidos.

Tabla 1. Probabilidades de prevenir la evolución de tuberculosis latente a tuberculosis activa de los diferentes esquemas de tratamiento propuestos

Régimen	Eficacia comparada con placebo OR (IC 95%)	Eficacia comparada con la ausencia de tratamiento OR (IC 95%)	Mejor tratamiento Posición en el ranking (IC 95%)
Isoniácida 6 meses	0,65 (0,50 a 0,83)	0,40 (0,26 a 0,60)	10 (7 a 12)
Isoniácida 12 a 72 meses	0,50 (0,41 a 0,62)	0,31 (0,21 a 0,47)	6 (4 a 10)
Rifampicina	0,41 (0,19 a 0,85)	0,25 (0,11 a 0,57)	5 (1 a 12)
Rifampicina-Isoniácida 3 a 4 meses	0,53 (0,36 a 0,78)	0,33 (0,20 a 0,54)	7 (4 a 11)
Rifampicina-Isoniácida-Pirazinamida	0,35 (0,19 a 0,61)	0,21 (0,11 a 0,41)	3 (1 a 8)
Rifampicina-Pirazinamida	0,53 (0,33 a 0,84)	0,33 (0,18 a 0,58)	7 (3 a 12)
Isoniácida-Etambutol 12 meses	0,20 (0,04 a 0,82)	0,12 (0,02 a 0,54)	2 (1 a 11)

Tabla 2. Probabilidades de desarrollar hepatotoxicidad de los diferentes esquemas de tratamiento propuestos (datos limitados)

Régimen	Eficacia comparada con placebo OR (IC 95 %)	Eficacia comparada con la ausencia de tratamiento OR (IC 95 %)	Menor hepatotoxicidad Posición en el ranking (IC 95 %)
No tratamiento	0,24 (0,06 a 0,75)	1 (referencia)	4 (2 a 7)
Placebo	1 (referencia)	4,12 (1,33 a 15,88)	9 (7 a 10)
Isoniacida 6 meses	0,27 (0,10 a 0,60)	1,10 (0,40 a 3,17)	5 (3 a 7)
Isoniacida 9 meses	0,41 (0,08 a 1,62)	1,70 (0,35 a 8,05)	6 (3 a 10)
Isoniacida 12 a 72 meses	0,66 (0,26 a 1,32)	2,72 (0,96 a 7,44)	8 (6 a 10)
Rifapentina-Isoniacida	0,13 (0,03 a 0,42)	0,52 (0,13 a 2,15)	2 (1 a 5)
Rifampicina	0,03 (<0,02 a 0,16)	0,14 (0,02 a 0,81)	1 (1 a 2)
Rifampicina-Isoniacida 3 a 4 meses	0,17 (0,05 a 0,46)	0,72 (0,21 a 2,37)	3 (2 a 6)
Rifampicina-Isoniacida-Pirazinamida	0,58 (0,07 a 3,72)	2,41 (0,25 a 20,02)	7 (2 a 10)
Rifampicina-Pirazinamida	0,80 (0,25 a 2,17)	3,32 (0,99 a 11,23)	9 (6 a 10)

Comentario

La exposición a *Mycobacterium tuberculosis* a menudo resulta en el desarrollo de una TL, con un 5 a 10 % de riesgo de progresar a TA. La mayoría de los casos de reactivación ocurren dentro de los primeros dos años después del contacto^{2,3}.

El agente más utilizado para la quimio-prevención es la isoniazida administrada diariamente durante 6 a 12 meses (eficacia 60 a 90 %) ²⁻⁴. Sin embargo los regímenes de medicamentos más cortos son muy deseables para el tratamiento de esta entidad, ya que colaboran a una mayor adherencia.

Basándonos en los estudios de tratamiento de esta patología, las drogas que más contribuyen al acortamiento de los regímenes para manejo de la TA son la rifampicina y la pirazinamida. Esto se debe a que tienen la tasa de esterilización más potente. La isoniazida, en cambio, aunque es rápidamente bactericida, tiene poca actividad de esterilización por lo cual necesita un tiempo mayor de exposición³.

Las recomendaciones actuales proponen una duración óptima de la isoniazida como terapia preventiva de seis meses³. En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, un régimen de rifampicina diaria durante 4 meses se asoció con menos eventos adversos graves y mejor adherencia y fue más rentable que un régimen de 9 meses de monoterapia con isoniazida. Por otro lado, regímenes de isoniazida con la adición de rifampicina o rifapentina reducen el tiempo de tratamiento a tres meses.

Los estudios realizados con rifampicina combinada con la pirazinamida si bien demostraron ser muy efectivos después de dos meses de administración, presentaron una toxicidad elevada por lo cual son inaceptables e impiden su uso generalizado^{3,4}.

Conclusiones de la comentadora

Cuando le indicamos una profilaxis a un paciente que se encuentra asintomático, es fundamental tener especial consideración en la duración y los efectos secundarios de la prescripción. Con esta mirada, los regímenes de isoniazida-rifampicina por 3 o 4 meses pueden ser una alternativa para el régimen clásico de isoniazida de 6 a 9 meses. Siempre que se utilicen estos regímenes cortos deben evaluarse las potenciales interacciones de la rifampicina, principalmente en pacientes inmunosuprimidos por la mayor prevalencia de polimedición.

Astrid Smud [Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires astrid.smud@hospitalitaliano.org.ar]

Smud A Eficacia del tratamiento de la infección latente por tuberculosis. Evid Actual Pract Ambul. 2019;22(2):e001095. Comentado de: Zenner D et al. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167:2480-255. PIMD: 28761946

Referencias

- Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, Werf MJVD. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2017;167:248-255. Available from: 10.7326/M17-0609.

2. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection – Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis*. 2015 jul;95(4):373–384. Available from: 10.1016/j.tube.2015.04.003.
3. Esmail H, Barry CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2014;369(1645). Available from: 10.1098/rstb.2013.0437.
4. Getahun H, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Eng J MED*. 2015;373(12):1179–80. Available from: 10.1056/NEJMc1508223.

