

Manejo de contactos

10



Desafíos	228
Principios generales.	231
Resumen de las opciones	232
Variables a considerar	232
Opciones de tratamiento	233
Tratamiento en niños.	237
Profilaxis de ventana.	238
Seguimiento	238
Referencias.	239

El incremento mundial de las tasas de tuberculosis resistente y las epidemias de tuberculosis multifármacorresistente, ha llevado la atención hacia el tratamiento de contactos de los casos de tuberculosis fármacorresistente.

El manejo y tratamiento de personas expuestas e infectadas por pacientes con tuberculosis multifármacorresistente, representan un desafío único debido a la falta de esquemas de tratamientos basados en evidencias y experiencia frente a estas situaciones.

Desafíos: La falta de datos y consenso

En 1994, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) reunieron 31 expertos quienes fueron incapaces de llegar a un consenso acerca de las recomendaciones de tratamiento para contactos de tuberculosis multifármacorresistente (MDR). Debido a esta falta de consenso, desde 1992 los lineamientos de los CDC no se han actualizado. Desafortunadamente, durante la última década no se han podido obtener más datos que permitan definir cuáles son los mejores procedimientos para la identificación, evaluación y tratamiento de contactos de pacientes con tuberculosis MDR.

Infección Latente de Tuberculosis (LTBI)

La infección latente de tuberculosis (TB) se define de manera tradicional como una prueba cutánea positiva sin evidencia clínica o radiográfica de la enfermedad. Sin embargo, la prueba cutánea tiene sus limitaciones, incluyendo los resultados falsos positivos en pacientes que han sido infectados previamente con micobacterias no tuberculosas, o que han sido vacunados con el bacilo Calmette-Guérin (BCG); así como la posibilidad de falsos negativos asociados con etapas tempranas de la infección o debido a anergias. Actualmente, se encuentra disponible una nueva prueba sanguínea llamada ensayo de liberación del interferón gamma/interferon gamma release assays (IGRAs). **Esta prueba mide el interferon-gamma (IFN- γ) liberado por las células T del paciente después de la estimulación con antígenos de TB específicos.** En Estados Unidos existen dos paquetes disponibles: El QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G), aprobado por la FDA en el 2005, y el QuantiFERON®- TB Gold In-Tube (QFT-GIT), una versión simplificada del QFT-G (aprobado por la FDA en el 2007). Además de éstas, actualmente se cuenta con la prueba T-SPOT.TB, aprobada por la FDA para su uso en los Estados Unidos desde Agosto de 2008.

Según las revisiones existentes, IGRAs tienen alta especificidad la cual no se afecta por la vacunación previa con BCG. Así, los resultados falsos positivos son poco probables. En lugares con baja incidencia, los resultados de IGRAs se correlacionan bien con marcadores surrogados de la exposición. Además, IGRAs tiene varias ventajas sobre la prueba cutánea: La prueba requiere solamente una visita del paciente y estos análisis son

pruebas *ex vivo*, que reducen el riesgo de efectos adversos y eliminan la posibilidad de efecto boosting cuando la prueba se repite.

Sin embargo, IGRAs tiene varias desventajas incluyendo el costo mayor del material, necesidad de un laboratorio equipado, necesidad de obtener la muestra sanguínea y el manejo cuidadoso para mantener la viabilidad de los linfocitos. Aunque no ocurrirá un efecto boosting cuando se requiera repetir la prueba después de meses o de años, la variabilidad no ha sido bien estudiada (como es en el caso de estudios seriados en poblaciones expuestas). De hecho, **estudios seriados de esta prueba han mostrado índices altos tanto de conversiones como de reversiones en poblaciones expuestas y el pronóstico de conversiones y de reversiones se desconoce**. Actualmente, no existen datos que determinen el momento apropiado para hacer la prueba con IGRAs en contactos expuestos. Un resultado negativo de IGRA no es suficiente para decidir que un contacto no ha sido infectado con TB, ya que se han reportado índices altos de reversiones en hogares de contactos, incluso en períodos cortos de 3 meses. Además, IGRAs no puede distinguir entre la infección latente de TB y la enfermedad de TB, y se han reportado resultados discordantes en diferentes situaciones entre la prueba cutánea y prueba de IGRAs que no han podido ser explicados.

La mayor limitación de IGRAs es la falta de datos prospectivos en relación al riesgo de desarrollar TB en el futuro en personas con resultados positivos de IGRAs.

Esto se ha determinado en estudios de cohorte y experimentos a gran escala donde se ha establecido el riesgo según el tamaño de la reacción de la prueba cutánea, lo que permite estimar el riesgo de desarrollar la enfermedad y el beneficio del tratamiento.

En julio de 2005, los CDC convocaron a una reunión de consultores y de investigadores con pericia en el campo para repasar la evidencia científica y experiencia clínica con QFT-G. Basándose en esta revisión y discusión, los CDC recomendaron que QFT-G puede utilizarse en todas las circunstancias en las cuales se utiliza la prueba cutánea actualmente, incluyendo la investigación de contactos, evaluación de inmigrantes recientes y en vigilancia con pruebas secuenciales para el control de la infección. (Ej.: Trabajadores de salud).

Esta recomendación también fue reforzada por la National Tuberculosis Controllers Association (NTCA) y los CDC en los lineamientos de la investigación de contactos de los CDC del 2005. **Según estos lineamientos, QFT-G se puede utilizar en lugar de y no además de la prueba cutánea mientras se investigan los contactos (adultos y niños)**. Un resultado positivo de QFT-G debe incitar a la misma evaluación y manejo que una prueba cutánea positiva. No existe ninguna razón para seguir un QFT-G positivo con una prueba cutánea. Para las personas con contacto reciente de TB infecciosa, los resultados negativos de QFT-G se confirman normalmente con la repetición de la prueba de 8 a 10 semanas después de la última exposición. Por último, los lineamientos recomiendan que la prueba con QFT-G debe realizarse con la misma periodicidad que se usa en la prueba cutánea.

Dada la falta de datos publicados con respecto a la susceptibilidad y la especificidad del QFT-G en niños, los CDC recomiendan tener cuidado al interpretar la prueba en niños

menores a 17 años de edad. Además, los CDC sugieren precaución en contactos cercanos que están en particular riesgo para la progresión a la enfermedad de TB (niños menores a 5 años de edad e individuos inmunocomprometidos). **Así como en la prueba cutánea, un resultado negativo de IGRA no descarta una infección latente de TB en etapa temprana e incluso enfermedad de TB**, hecho que es particularmente importante en estas poblaciones de alto riesgo.

Con la prueba de QFT-GIT y la reciente aprobación del FDA de la prueba T-SPOT>TB, se publicarán lineamientos revisados por los CDC, la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Americana (IDSA). Aunque la prueba de QFT-G se puede utilizar para la investigación de contacto en los Estados Unidos, vale la pena recordar algunas advertencias: 1) **No hay datos sobre el uso de IGRAs para investigar contactos de los casos de tuberculosis MDR**; 2) IGRAs no proporciona ninguna información en relación a si los contactos están o no infectados con la misma cepa de *M. tuberculosis* que el caso índice; 3) IGRAs no proporciona ninguna información acerca de si los contactos están o no infectados con cepas fármacosusceptibles o fármacorresistentes (por lo tanto, no ayuda en seleccionar el esquema de tratamiento para infección latente de TB); 4) **IGRAs no ofrece ninguna ayuda para distinguir entre la infección latente y la enfermedad de TB**; y 5) Debido a la preocupaciones sobre la sensibilidad subóptima, IGRAs no se debe utilizar como recurso único para descartar la enfermedad de TB en contactos. Esto es particularmente relevante para los subgrupos de alto riesgo tales como contactos VIH positivos y en niños.

Importancia del tratamiento de la infección latente de TB

- Para la población, como un todo, hay un 10% de riesgo de desarrollar la TB después de la infección a lo largo de la vida, siendo el primer y segundo año después de la infección donde se concentra la mitad de este riesgo.
- Se recomienda ampliamente el tratamiento de la infección latente de TB en personas que tienen mayor riesgo de desarrollar la TB activa, incluyendo aquellos que se han identificado como contactos de un caso de TB, individuos que están infectados por el VIH, así como otros huéspedes inmunocomprometidos, niños e individuos que han inmigrado recientemente.
- Los tratamientos con isoniacida (INH), rifampicina (RIF) y la combinación de pirazinamida (PZA) con RIF, han mostrado que disminuyen el riesgo de que la TB avance hacia una enfermedad activa. (Nota: La combinación de RIF con PZA actualmente no se recomienda para el tratamiento de infección latente de TB debido al alto riesgo de hepatotoxicidad).
- Aunque algunos datos sugieren que la tuberculosis MDR podría ser menos patógena que la TB fármacosusceptible, la transmisión de la tuberculosis MDR está bien documentada para el caso de trabajadores del sector salud, niños, personas con su sistema inmune comprometido y contactos cercanos; por lo cual debe llevarse a cabo, y en forma muy completa, una evaluación de todos los contactos.
- Dada la alta morbilidad y mortalidad asociada con la enfermedad activa, debe considerarse el tratamiento de la infección latente de TB con TB fármacorresistente o con tuberculosis MDR.

Principios generales para la atención de los contactos y selección del tratamiento

- Evaluar contactos expuestos en forma expedita para identificar cualquier otro caso activo y evitar infecciones adicionales.
- Considere el uso de IGRA para contactos que han estado expuestos y que provienen de áreas donde es probable que hayan recibido la vacuna de la BCG (especialmente en personas que se vacunaron recientemente).
- **Descarte la enfermedad activa antes de iniciar cualquier tratamiento.** Debe evitar fortalecer la fármacorresistencia mediante el uso de un esquema de tratamiento subóptimo.
- Los contactos inmunosuprimidos, en lugar de terapia única, deben recibir un esquema de tratamiento con múltiples medicamentos para la infección latente de tuberculosis MDR o profilaxis de ventana.
- La eficacia de cualquier esquema de tratamiento depende del adherirse y completar la terapia.
- Educar a los pacientes acerca de los efectos colaterales de los medicamentos, de la importancia de la adherencia al tratamiento y de los síntomas de la TB.
- Seleccione el esquema más efectivo y mejor tolerado al cual es probable que el aislado responderá mejor.
- Cuando un contacto es de alto riesgo y ha habido una exposición muy cercana y prolongada además de la documentación de transmisión en otros contactos, se debe considerar la profilaxis de ventana incluso con resultados negativos en la prueba cutánea de la tuberculina.

Los contactos de un paciente con TB fármacorresistente deben ser reevaluados continuamente ya que el período de infectividad pudiera ser más prolongado.

Resumen de las opciones de tratamiento para infección latente de TB

- El rango de opciones de tratamiento para contactos a pacientes con tuberculosis MDR incluye:
 - Tratamiento con 2 o más medicamentos a los cuales el organismo es susceptible.
 - Monoterapia con una fluoroquinolona (esta opción la utilizan algunos expertos y no está incluida en los lineamientos nacionales actuales).
 - Monitoreo clínico por 2 años sin medicamentos siempre que la evaluación en serie sea factible.
 - INH únicamente (para pacientes con probabilidad de haber sido infectados por microorganismos fármacosusceptibles previa exposición al caso de TB fármacorresistente).
- La duración recomendada del tratamiento es por lo general entre 6 y 12 meses.
- Los expertos coinciden que, independientemente de la decisión de tratar al paciente o de la opción de tratamiento seleccionada, es importante: **1) Hacer seguimiento de aquellos que se presume tienen infección de tuberculosis MDR por un mínimo de 2 años a partir de la exposición. 2) Educar al paciente acerca de los signos y síntomas de la TB, en caso de que progrese a enfermedad activa.**
- Aunque existen recomendaciones específicas para el tratamiento de la TB fármacorresistente, estas son muy empíricas, por lo cual **todos los esquemas deben individualizarse.**
- La utilización de la vacuna con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) debe considerarse para infantes y niños con pruebas cutáneas negativas que están bajo una exposición continua a tuberculosis MDR y que no pueden apartarse de esa exposición.

Variables a considerar

Cuando se diseña un protocolo para tratamiento de contactos de TB fármacorresistente, deben considerarse las siguientes variables:

- Patrón de susceptibilidad a los medicamentos del aislado de *M. tuberculosis* del probable caso fuente.
- Grado infeccioso del caso fuente de tuberculosis MDR, el cual puede evaluarse con:
 - **Estado de la baciloscopía y el cultivo**
 - **Presencia o ausencia de enfermedad cavitaria**
 - **El sitio involucrado (pulmonar o laríngeo contra otros sitios)**
 - **Evidencia de transmisión a otros contactos.**
- Cercanía e intensidad de la exposición a la tuberculosis MDR, la cual puede evaluarse documentando las horas de exposición acumulada y sitios de exposición (Ej.: Interior contra al aire libre, ventilación, etc.)

- Probabilidad de contacto previo a TB fármacosusceptible, la cual se puede evaluar con:
 - **Historia de prueba cutánea/IGRA**
 - **Lugar de nacimiento e historia de residencia en el extranjero**
 - **Historia de exposiciones previas a la enfermedad de TB.**
- Probabilidad de que el contacto progrese a enfermedad de TB, incluyendo factores como:
 - **Inmunosupresión** (VIH, esteroides)
 - **Edad** (menos de 5 años, vejez)
 - **Conversión de la prueba cutánea o IGRA documentada (la conversión de la prueba cutánea se define como el incremento del tamaño de la reacción a 10 mm o más en un período de 2 años)**
 - **Diabetes, insuficiencia renal y otras condiciones médicas determinadas.**
- Tolerabilidad y toxicidad de potenciales medicamentos antituberculosos para tratamiento de infección latente de TB.

TB fármacorresistente: Opciones de tratamiento

El tratamiento de contactos depende del patrón de resistencia del aislado del caso fuente. Los lineamientos actuales sugieren el uso de dos medicamentos para los cuales el aislado es susceptible. Las siguientes son algunas sugerencias que pudieran ser utilizadas en algunas circunstancias, sin embargo el tratamiento debe ser siempre individualizado para cada caso.

TABLA 1.

Patrón de resistencia	Opciones de tratamiento para infección latente de TB
INH (susceptible a la rifampicina)	Adultos: RIF 4 meses Niños: RIF 6 meses
INH y RIF	PZA/etambutol (EMB) o fluoroquinolona +/- EMB o PZA
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolona +/- PZA
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolona +/- EMB
INH, RIF, PZA, EMB	Fluoroquinolona +/- etionamida*
INH, RIF, PZA, EMB, inyectable	Fluoroquinolona +/- etionamida*
INH, RIF, PZA, EMB, inyectable, etionamida	Fluoroquinolona +/- cicloserina
INH, RIF, PZA, EMB y fluoroquinolona	Cicloserina/PAS o PAS/etionamida* o etionamida/cicloserina

* Mejor tolerada por niños que por adultos.

Duración de la terapia

- Los lineamientos nacionales sugieren tratamiento de la infección latente de tuberculosis MDR por 6 a 12 meses.
- Infectados con VIH, niños y otros individuos con riesgo médico deben recibir 12 meses de tratamiento (se han visto casos de tuberculosis MDR en niños después de 9 meses de tratamiento para la infección latente de tuberculosis MDR).
- Individuos de bajo riesgo deben recibir por lo menos 6 meses de tratamiento.

Opciones de tratamiento para infección latente de tuberculosis MDR

Pirazinamida y etambutol

- Siga las recomendaciones de los CDC y de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) de 1992 en las que dice que se usen 2 medicamentos a los que el aislado es susceptible
- No hay datos en relación a la eficacia en la prevención de la progresión a enfermedad
- Puede ser mejor tolerada que un esquema con fluoroquinolonas.

Levofloxacin o moxifloxacin y un segundo medicamento (preferiblemente de primera línea) al cual el aislado es probablemente susceptible (Ej.: PZA, EMB, etionamida, PAS)

- Siga las recomendaciones de los CDC y de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) de 1992 en las que dice que se usen 2 medicamentos a los que el aislado es susceptible
- Con frecuencia es poco tolerado debido a su alto perfil de efectos colaterales
- Los efectos colaterales pueden desanimar al paciente de completar su tratamiento
- La toxicidad en niños debe ponderarse contra los beneficios que no se han probado
- Debido al riesgo de ruptura de tendón, advierta al paciente no hacer ejercicios vigorosos y de reportar síntomas de dolor o sensibilidad en la pantorrilla
- Evite las fluoroquinolonas en mujeres embarazadas o amamantando (para mayor información refiérase al Capítulo 5, “Situaciones Especiales”)
- La levofloxacin/EMB puede tolerarse mejor que la levofloxacin/PZA
- No existen datos sobre la eficacia en evitar el progreso hacia la enfermedad.

Considere su uso en convertidores de la prueba cutánea/IGRA, individuos inmunocomprometidos y aquellos que son altamente sospechosos de haber sido contagiados con tuberculosis MDR.

En Texas, la ciudad de Nueva York, el condado Orange, California y la ciudad de Génova en Suiza; las experiencias indican un alto riesgo de hepatitis e intolerancia a las fluoroquinolonas y PZA.

Levofloxacin o moxifloxacin solas

- Mejor tolerada que la combinación de 2 medicamentos y, por lo tanto, mayor probabilidad de que se complete el tratamiento
- Su actividad bactericida contra la TB está demostrada
- No existe evidencia de su eficacia en prevenir la progresión a enfermedad
- Recomendadas por algunos expertos en TB debido a la alta probabilidad de completar el tratamiento y de su conocida actividad antituberculosa in vitro. Esta opción no está incluida en los lineamientos nacionales vigentes
- Algunos expertos rechazan el uso de la fluoroquinolona como monoterapia por la posibilidad de desarrollar resistencia
- La toxicidad potencial en niños debe balancearse con los beneficios no comprobados
- Debido al riesgo de ruptura de tendón, advierta al paciente de no hacer ejercicios vigorosos y de reportar síntomas de dolor o sensibilidad en la pantorrilla
- Evite las fluoroquinolonas en mujeres embarazadas o amamantando (para mayor información refiérase al Capítulo 5, “Situaciones Especiales”)
- Considere el uso en convertidores de la prueba cutánea/IGRA y en aquellos individuos con resultados positivos recientes en la prueba cutánea/QFT que hayan tenido una exposición reciente con un caso índice, de manera que la posibilidad de exposición con tuberculosis MDR sea menos probable.

En Texas, la ciudad de Nueva York, el condado Orange, California y la ciudad de Génova en Suiza; las experiencias indican un alto riesgo de hepatitis e intolerancia a las fluoroquinolonas y PZA.

INH sola

- Está comprobado que sirve para disminuir la probabilidad de progreso a enfermedad activa si existe infección con una cepa fármacosusceptible
- Se usa para contactos con historia previa de infección latente de TB no tratada
- Se usa para contactos con baja probabilidad de infección con tuberculosis MDR
- Se considera para contactos de casos con bajo nivel de resistencia a la INH. Puede utilizarse dos veces por semana con Terapia Directamente Observada (DOT) y/o, en estos casos, con un segundo medicamento. Preguntar al laboratorio cuál es el nivel de resistencia a la INH (porcentaje de resistencia con el método de proporción, concentración inhibitoria mínima [MIC], o concentraciones estudiadas).
- No es eficaz para el tratamiento de infección latente de tuberculosis MDR.

Otros posibles tratamientos incluyen:

- INH, levofloxacina o moxifloxacina y un tercer medicamento
- INH y levofloxacina o moxifloxacina.

Sin tratamiento: Monitoreo clínico

- Dada la falta de eficacia comprobada de los tratamientos en esta situación y sus probables efectos colaterales, ésta es una alternativa razonable
- Evaluar con radiografía de tórax y revisar los síntomas cada 3 a 6 meses durante 2 años
- Educar el contacto acerca de los síntomas de la enfermedad activa.

Considerar especialmente cuando:

- El contacto **no** está infectado con VIH
- El contacto es mayor de 5 años
- El contacto **no** es un convertidor documentado o está en riesgo de progresar a la enfermedad activa
- A pesar de los mejores esfuerzos, el tratamiento de la infección latente de TB no es tolerado.

Adherencia y monitoreo

- Los contactos con casos de TB activa deben recibir tratamiento por medio de DOT si los recursos locales lo permiten, en especial, aquellos en alto riesgo de progreso de la enfermedad o de no adherencia.
- Los individuos que reciben tratamiento para la infección latente de TB fármacorresistente deben ser monitoreados muy de cerca y proporcionándoles apoyo cuando se presentan efectos colaterales.
- Los efectos colaterales deben tratarse en forma sintomática y con intensidad, pues hay pocas opciones alternas disponibles.
- En pacientes recibiendo fluoroquinolonas por períodos prolongados, son comunes la artralgia y mialgia. La opinión experta sugiere que darle al paciente días de gracia sin medicamento alivia los síntomas y facilita el completar el tratamiento.

Tratamiento de niños expuestos a TB fármacorresistente

Aunque hay buenos datos disponibles para el tratamiento de la infección latente de TB fármacosusceptible, los datos para tratar la infección latente de TB fármacorresistente son muy escasos:

- Los niños expuestos a la **TB resistente a la INH, susceptible a la RIF** deben tratarse por 6 meses con RIF. Un estudio de 157 adolescentes que recibieron RIF por 6 meses después de la exposición a la TB resistente al INH, no reportó casos de TB (al menos un 56% de protección).
- **El tratamiento por 2 meses con RIF y PZA no ha sido estudiado en niños, y se asocia con hepatotoxicidad inaceptable en adultos. No debe usarse.**
- En una serie no publicada de infección latente de tuberculosis MDR en niños, 14 niños (cuyas edades fluctuaron entre 4 meses y 13 años) de la ciudad de Nueva York, fueron tratados con **2 a 3 medicamentos (sin fluoroquinolonas)** y ninguno desarrolló TB. Los tratamientos incluyeron PZA, EMB, cicloserina y etionamida.
- En una serie en el sur de África, 2 de 41 niños (5%) que recibieron tratamiento con 2 a 3 medicamentos (sin fluoroquinolonas) para la infección latente de tuberculosis MDR desarrollaron TB activa, comparados con 13 de 64 niños (20%) que no recibieron tratamiento. Los esquemas de infección latente de tuberculosis MDR consistieron en alguna combinación de los siguientes medicamentos: Altas dosis de INH (probablemente no efectivo), EMB, PZA, ofloxacina y etionamida. La cohorte consistió en 125 niños contactos de tuberculosis MDR. La mediana de la edad fue 27.5 meses. 14 de 125 (12%) tenía la enfermedad de TB al momento de presentarse, lo que sugiere una situación de transmisión de TB importante.

Uso de fluoroquinolonas en niños

- Las **fluoroquinolonas** se usan con reserva en niños debido a que se ha observado que cachorros que recibieron fluoroquinolonas desarrollaron artropatías y por los reportes de ruptura de tendones en adultos.
- Miles de niños han recibido **tratamientos cortos de fluoroquinolonas** sin que se reporte artropatía.
- La ciprofloxacina recibió en forma reciente licencia para el tratamiento de la infección del tracto urinario en niños. Existen disponibles suspensiones líquidas de ciprofloxacina y de levofloxacina.
- En el reporte Sudafricano, 32 niños recibieron **ofloxacina** para el tratamiento de la tuberculosis MDR durante 6 a 12 meses, sin desarrollar artropatía (edades entre 7 a 36 meses).

Los niños pequeños con presumible infección latente de tuberculosis MDR deben tratarse con 2 a 3 medicamentos por 12 meses, incluyendo una fluoroquinolona cuando sea apropiado. Si se usa una fluoroquinolona, se debe obtener un consentimiento firmado por parte de los padres indicando que están informados de esto. Las familias deben ser informadas acerca de los riesgos y advertírseles sobre la vigilancia estricta de cualquier dolor en las articulaciones, hinchazón, o disminución en el rango de movimiento.

Los niños preescolares y los adolescentes están en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad una vez infectados, por lo tanto, si están expuestos a un individuo con TB, su evaluación y tratamiento deberá ser más agresivo.

La profilaxis de ventana para tuberculosis MDR normalmente consiste en administrar INH a los contactos de TB susceptibles a la INH; o administrar RIF a contactos de TB resistentes a la INH y susceptibles a RIF.

Profilaxis de ventana

La profilaxis de ventana es la práctica para tratar a los contactos de casos de TB activa que reportan pruebas cutáneas negativas y consiste en un tratamiento antituberculoso durante la fase temprana, cuando la prueba cutánea puede aún no haberse convertido a positiva.

- **La profilaxis de ventana previene el progreso rápido a TB activa justo después de la infección.**
- Son elegibles para la profilaxis de ventana los individuos en alto riesgo de progresar hacia TB activa una vez infectados (niños muy pequeños, contactos inmunocomprometidos, contactos cercanos a individuos muy contagiosos).
- Antes de iniciar la profilaxis de ventana los contactos deberán evaluarse con historia, examen físico y radiografía de tórax para descartar TB activa temprana.
- Los contactos normalmente son tratados por 8 a 10 semanas a partir del final del riesgo de la transmisión y luego se les repite la prueba cutánea. Si la prueba cutánea es positiva, se completa el tratamiento para la infección latente de TB. Si la prueba cutánea permanece negativa, se suspende la profilaxis de ventana, a menos que el contacto esté en riesgo de anergia (inmunosuprimidos o infante menor de 6 meses de edad).
- La profilaxis de ventana para tuberculosis MDR es problemática debido a la falta de datos respecto de la eficacia y toxicidad de los tratamientos posibles.
- En los siguientes casos, la profilaxis de ventana para la tuberculosis MDR debe considerarse bajo la asesoría de expertos en TB: Niños muy pequeños y personas infectadas con VIH las cuales han estado en contacto muy íntimo y prolongado con individuos probablemente contagiosos (baciloscopía positiva, enfermedad cavitaria, caso fuente con tos y cuando se presentan conversiones de prueba cutánea entre otros contactos indicando que ha habido transmisión de TB).

Seguimiento de contactos de tuberculosis MDR

- Es esencial educar en forma cuidadosa a los contactos que no han recibido tratamiento y a aquellos que terminan un tratamiento de infección latente de tuberculosis MDR, acerca de los síntomas de la TB haciendo énfasis en la necesidad de una pronta evaluación médica si estos se presentan.
- Los pacientes que no han recibido tratamiento para infección latente de tuberculosis MDR, deberán ser evaluados por sintomatología, examen físico y radiografía de tórax cada 3 a 6 meses durante 2 años.
- Dada la falta de datos sobre la eficacia del tratamiento de la infección latente de tuberculosis MDR, algunos expertos recomiendan la evaluación y revisión de síntomas con o sin radiografías de tórax cada 6 meses por un período de 2 años después de haber completado el tratamiento. Especial énfasis deberá hacerse en contactos de alto riesgo (VIH y otras personas inmunocomprometidas, niños menores de 5 años y convertidores de prueba cutánea).

Resumen

- **Se puede utilizar IGRAs en lugar de la prueba cutánea en la investigación de contactos**, pero la importancia de las conversiones y reversiones que se observan después de una exposición reciente se desconoce.
- **Pese a que es altamente deseable prevenir los casos de tuberculosis MDR a través del tratamiento de infección latente de TB y uso de la profilaxis de ventana, existen datos limitados de su eficacia y falta de consenso entre los expertos para guiar a los clínicos.**
- **El tratamiento de la infección latente de TB debe considerarse particularmente para pacientes en alto riesgo de progreso a TB activa.**
- **Se requiere una investigación de contacto cuidadosa para determinar el tiempo de infección.** Los pacientes que tienen una prueba cutánea positiva previa tienen mayor probabilidad de estar infectados con una cepa susceptible y deben tratarse con INH.
- **Los tratamientos recomendados incluyen 2 medicamentos a los que el aislado del caso fuente es susceptible, por un período de 6 a 12 meses.** Algunos expertos recomiendan para ciertos casos, la monoterapia con una fluoroquinolona a la que el aislado es susceptible.
- **Los niños pequeños y pacientes que están inmunocomprometidos deben tratarse con 2 medicamentos por lo menos durante 12 meses.**
- **Para algunos pacientes, puede considerarse el monitoreo clínico sin tratamiento.**
- **Todos los pacientes expuestos deben monitorearse sintomatológicamente y radiográficamente por lo menos durante 2 años en busca de evidencia de TB activa.**

Referencias

- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000;49(RR-6):1-51.
- Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12, Suppl 3):S501-509.
- Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*. 1992;41(RR-11):61-71.
- Chan ED, Iseman MD. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ*. 2002;325(7375):1282-1286.
- Conover C, Ridzon R, Valway S, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a methadone treatment program. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(1):59-64.
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-1204.
- Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. CD005435. DOI: 10.1002/14651858.CD005435.pub2.
- Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):19-23.
- Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med*. 2007;4(6):e192.

- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993;329(11):784-791.
- Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1850-1859.
- Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):331-335.
- Lou HX, Shullo MA, McKaveney TP. Limited tolerability of levofloxacin and pyrazinamide for multidrug-resistant tuberculosis prophylaxis in a solid organ transplant population. *Pharmacotherapy*. 2002;22(6):701-704.
- Maranetra KN. Quinolones and multidrug-resistant tuberculosis. *Chemotherapy*. 1999;45(Suppl 2): 2-18.
- Mazurek G, Jereb J, LoBue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*. 2005;54(RR15):49-55.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals Int Med*. 2007;146(5):340-354.
- New York City Department of Health, Bureau of Tuberculosis Control. Clinical Policies and Protocols. 3rd edition. New York: New York City Department of Health; 1999.
- Nitta AT, Knowles LS, Kim J, et al. Limited transmission of multidrug-resistant tuberculosis despite a high proportion of infectious cases in Los Angeles County, California. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):812-817.
- Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):428-438.
- Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):349-355.
- Pai M, O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions? *PLoS Med*. 2007;4(6):e208.
- Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ*. 2002;167(2):131-136.
- Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi survey. *Chest*. 1994;106(2):431-434.
- Pickwell SM. Positive PPD and chemoprophylaxis for tuberculosis infection. *Am Fam Physician*. 1995;51(8):1929-1938.
- Ridzon R, Kent JH, Valway S, et al. Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *J Pediatr*. 1997;131(6):863-868.
- Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1264-1265.
- Riley LW. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1993;17(Suppl 2):S442-446.
- 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(5):765-771.
- Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1106-1111.
- Schaaf HS, van Rie A, Gie RP, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(8):695-699.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
- Stevens JP, Daniel TM. Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculosis infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. A decision analysis. *Chest*. 1995;108(3):712-717.
- Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(4):321-328.