

## Actualización del Programa Nacional y Normas de procedimiento para la prevención y control de la Tuberculosis en Cuba

### Update of the National Program and Rules of Procedure for the prevention and control of tuberculosis in Cuba

Ismael Robainas del Pino<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4190-6787>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “General Calixto García”. La Habana. Cuba.

\*Autor para correspondencia: [rivesrol@infomed.sld.cu](mailto:rivesrol@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

El Programa Nacional y Normas de procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Cuba de 2013 constituye la guía de trabajo cotidiana del personal de salud para el manejo de la enfermedad. Este necesita ser actualizado para adecuarse a las nuevas condiciones y retos que plantea la tuberculosis a tono con las experiencias nacionales y las recomendaciones internacionales las cuales buscan estandarizar la atención. Deben modificarse términos en la clasificación de casos, incorporar nuevos métodos diagnósticos (imagenológicos, inmunológicos y genotípicos) y fundamentalmente en el tema de tratamiento con la incorporación de nuevas drogas, esquemas terapéuticos y la reorganización de los fármacos según su efectividad.

**Palabras clave:** Programa Nacional; actualización; experiencias; recomendaciones.

#### ABSTRACT

The 2013 National Program and Rules of Procedure for the Prevention and Control of Tuberculosis in Cuba constitutes the daily work guide of health personnel for the management of the disease. This Program and Rules of Procedure needs to be updated to meet the new conditions and challenges posed by tuberculosis in line with local experiences and international recommendations seeking to standardize care. Modificatins are needed for terms of case classification, new diagnostic methods need to be included (imaging, immunological and genotypic) and basically on the subject of treatment with the integration of new drugs, therapeutic forms and the reorganization of drugs according to their effectiveness.

**Keywords:** National Program; upgrade; experiences; recommendations.

Recibido: 11/02/2020

Aprobado: 09/03/2020

El Programa Nacional y Normas de procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Cuba es el documento rector del manejo de dicha enfermedad en el país desde su aprobación en el año 2013. Es el fruto del análisis científico multidisciplinario de los mayores expertos del tema, heredero de las experiencias de sus versiones anteriores.<sup>(1)</sup> Debido a este se ha logrado mantener un control adecuado de la tuberculosis (TB) pero se hace necesario su actualización acorde a los nuevos tiempos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha modificado sus recomendaciones de manejo de la enfermedad por lo que deben ser modificados algunos elementos del actual programa, ajustándose a las condiciones de nuestro país.<sup>(2)</sup>

Las primeras modificaciones necesarias al vigente programa de 2013 deberían ser el cambio de términos en desuso, específicamente el de “abandono de tratamiento” por “perdido del seguimiento” y el de “transferido” que pasaría a llamarse “no evaluado”.<sup>(1,3,4)</sup>

En el diagnóstico y estudio de contactos, se debería dar la importancia merecida a la radiografía simple de tórax ya que mantiene desde tiempos de antaño uno de los porcentajes de sensibilidad diagnóstica más elevados, cercanos al 95 % y especificidad de 75 % superior al screening de TB por síntomas con la ventaja de ser mínimamente invasivo, sobre todo si se aplica en su modalidad digital, que es más económico y de fácil aplicación en controles de foco de grandes números de casos.<sup>(5,6)</sup>

Como herramienta diagnóstica inmunológica, el programa se refiere fundamentalmente a la prueba de tuberculina o mantoux y menciona la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA por sus siglas en inglés), pero en aquel momento no estaba disponible en el país, en la actualidad se puede realizar indistintamente, aunque no a gran escala, dependiendo de las existencias de reactivos. El programa de 2013 mostraba al IGRA como una prueba superior en sensibilidad y especificidad al mantoux convencional pero los resultados de las investigaciones a nivel mundial son controvertidos y reflejan que con una muestra sanguínea, detecta infección tuberculosa latente al igual que el mantoux, con la ventaja de no necesitar que el paciente regrese a la lectura y evitar el error humano en la administración y lectura.<sup>(7,8,9)</sup>

El capítulo de técnicas de laboratorio necesita incorporar nuevos métodos diagnósticos que han venido surgiendo desde el año 2013. El X-pert y el genotype son pruebas genotípicas más rápidas, sensibles y específicas, que las convencionales empleadas hace más de 30 años y sirven para diagnóstico de la enfermedad y también realizar pruebas de sensibilidad a drogas anti tuberculosas (PSD). Se realizan en muestras de esputos u otros líquidos de serosas y tienen una sensibilidad diagnóstica de 75 a 80 % y 65 a 70 % respectivamente, especificidad superiores al 90 % y la rapidez de menos de 2 h para el X-pert y 2 días para el Genotype. Además detectan resistencia a rifampicina (RR) en el caso del X-pert y a isoniacida (RI), rifampicina, aminoglucósidos y fluoroquinolonas en el genotype o LPA.<sup>(8,9)</sup>

El cultivo en medio líquido (MGIT y Bactec) es una prueba fenotípica que acorta el tiempo de espera para obtener cepas adultas de mycobacterium a 2 o 4 semanas, versus 8 semanas del método convencional de cultivo en medio sólido y lo supera en sensibilidad, aunque con peores tasas de contaminación y mayor costo. El X-pert aparece como método novedoso en el programa de 2013, pero los criterios de indicación no están reflejados de forma concreta y tanto el genotype como el medio líquido que están disponibles en el Instituto Pedro Kourí (IPK) empleándose hace meses, no son mencionados. Por tanto debería reflejar que puede indicarse el X-pert a todos los pacientes con alta sospecha de TB, en los que no se logra obtener una baciloscopia directa positiva, para evitar el exceso de casos clínicamente diagnosticado sin confirmación bacteriológica ya que es mucho más sensible.

Los previamente tratados que serán sometidos a un retratamiento, idealmente deberían tener un genotype (LPA) pero por su mayor costo y complejidad, además de las bajas tasas de resistencia del país, pudieran quedar con un X-pert para comenzar tratamiento y asegurar que la primera muestra está cultivándose para antes del paso a segunda fase tener las pruebas de sensibilidad convencionales. El genotype debería realizarse a los resistentes a rifampicina, todos los fracasos y a otros previamente tratados y multidrogosresistentes sin cultivos viables que no tendrán pruebas de sensibilidad a las 8-12 semanas para definir conducta terapéutica. Además deben actualizarse los modelos de encuesta de datos para realizar las PSD que muestra el programa del 2013 ya que actualmente se aplican otros que demandan muchos más elementos.<sup>(13,14,15)</sup>

Quizás la mayor modificación corresponde al tema de tratamiento, para comenzar debe ser retirada la estreptomina como droga antituberculosa de uso frecuente, esta fue el primer fármaco efectivo contra la TB de la historia, y aún en este documento de 2013 se indicaba en la categoría I de casos nuevos de TB meníngea, por ser una forma grave de la enfermedad, pero fundamentalmente en la categoría II de casos con tratamiento previo como quinta droga bactericida, pero su uso sistemático produjo una alta resistencia primaria en las poblaciones

bacilares de todo el mundo, además de necesitar gastos de logística (jeringas, almacenamiento, entre otras.), personal de enfermería, molestias propias de un inyectable con frecuencia diaria para el paciente que causa mala adherencia terapéutica y además su nefro y oto toxicidad.<sup>(15)</sup> Para validar dicha recomendación de la OMS se puede citar un estudio de resistencia a drogas antituberculosas en el Hospital Neumológico Benéfico Jurídico (HNBJ) del año 1990 al 2015 realizado por *García Silvera* que obtuvo 13,8 % de cepas resistentes a la estreptomina en todos los casos con TB atendidos en el centro en dicho periodo, lo cual confirma una alta resistencia en la población cubana.

La retirada de la estreptomina en la categoría II se comenzó a publicar en las guías de tratamiento de la TB drogossensible de la OMS de 2017. En ellas se recomienda de forma ideal para los previamente tratados realizar las PSD de primera línea rápidas X-pert o preferiblemente genotype y si es sensible a las cuatro drogas básicas de primera línea anti TB, que se vuelva a hacer el tratamiento como un caso nuevo con las cuatro drogas, pero en nuestro escenario no se puede dar cobertura total para tener estas pruebas antes de comenzar el tratamiento, entonces se podría recomendar volver a indicar el esquema del caso nuevo pero con la condicionante de que se tenga una cepa en estudio del primer esputo para recibir el resultado de las PSD convencionales antes de pasar a segunda fase de tratamiento. Por tanto hay que mantener al paciente en vez de dos meses de primera fase, durante tres meses (90 dosis) con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y una vez que se tengan los resultados del patrón de sensibilidad se decidiría si se pasa a segunda fase durante seis meses con isoniacida, rifampicina y etambutol en dosis tres veces por semana.

Este último aspecto referente a las dosis trisemanales es recurrente en artículos científicos, queriendo pasar en la segunda fase a una frecuencia de dosis diarias.<sup>(15)</sup> A criterio del autor en Cuba las tasas de resistencia a drogas anti TB no son altas y los tratamientos son estrictamente observados y supervisados por lo que no es necesario cumplir dosis diarias en segunda fase. Varios estudios internacionales avalan que se consiguen iguales tasas de curación en ambas variantes y recomiendan dosis diarias en países donde hay mala adherencia por falta de supervisión médica o en los pacientes VIH/SIDA que sufren de malabsorción, además usar dosis diarias implicaría más gastos, cuando lo más acertado sería invertir en PSD que realizándose antes del tratamiento aseguran la curación con dosis trisemanales en la segunda fase, siendo más cómodo para el paciente y con menos efectos secundarios. Entonces en un previamente tratado se mantendría tratamiento durante 9 meses, pero sin la estreptomina como quinta droga, enfatizando que todos deben tener un cultivo indicado al que se le realice PSD.

En el concepto de la categoría II de tratamiento el programa en curso refleja que los casos deben tener un resultado de la prueba de sensibilidad a drogas anti tuberculosas sensible, pero eso en la práctica no se cumple, ya que los diagnósticos en su gran mayoría son por examen directo del esputo, que no permite determinar la sensibilidad. Actualmente Cuba cuenta con un número limitado de cartuchos para realizar X-pert que es la PSD rápida más al alcance de los países de medianos y bajos recursos, por tanto tendría que aprobarse la indicación de la misma para la totalidad de los retratamientos, que no son un número excesivo, siendo posible y mucho más beneficioso que tratar pacientes sin conocer su patrón de sensibilidad a la rifampicina en el esquema, que es la droga fundamental y más eficaz pero no permite conocer el estado de sensibilidad a la segunda droga en importancia, que es la isoniacida, para lo cual se necesitan otros métodos como el genotype o LPA y el cultivo en medio líquido, pero son más costosos. Tratar a los pacientes previamente tratados con riesgo de resistencias desconocidas implica meses de ingesta de drogas no efectivas con sus lógicos efectos secundarios y ampliar la resistencia.<sup>(15)</sup>

Un error frecuente de varios profesionales es evaluar la respuesta al tratamiento por la clínica del paciente sin realizar bacteriología y los casos con monorresistencia experimentan el “fenómeno de caída y subida” que genera confusión y demora diagnóstica de la resistencia ya que al cumplir las primeras dosis de tratamiento cae la carga de bacilos sensibles y por tanto mejora la clínica del paciente, pero en pocas semanas hay una subida en la cantidad de bacilos en este caso resistentes, seleccionados por el tratamiento y reaparecen los síntomas siendo entonces que el

médico sospecha la resistencia, pero en muchos casos ya es muy tarde para evitar la ampliación de esta a otras drogas.

La categoría III según el programa vigente corresponde a casos nuevos y/o previamente tratados con resistencia documentada mono o poli resistentes, no MDR TB. Esta clasificación debe ser cambiada ya que los monorresistentes a rifampicina (RR) hace varios años según recomendaciones de la OMS deben ser tratados diferente a los monorresistentes a isoniacida, pirazinamida o etambutol, puesto que se trata de la droga más potente del esquema y su comprometimiento, conlleva en la mayoría de los casos al fracaso terapéutico y la multidrogorresistencia. Por tanto, se debe excluir de esta categoría a los RR y se tratarían como un MDR, que corresponde a la categoría IV del mismo documento. Hay que agregar que esta categoría III está destinada a desaparecer en el futuro cercano para la evaluación inicial previa al comienzo de tratamiento ya que la tendencia es a sustituir las pruebas fenotípicas muy lentas y trabajosas por los métodos moleculares, más rápidos y fáciles de realizar. Ambos métodos no tienen credibilidad para testar la pirazinamida ni el etambutol, lo cual hace poco frecuente recibir resultados de resistencia a estas drogas que tienen además poca significación en el desenlace final del tratamiento, por tanto esta categoría III quedaría en la práctica casi exclusivamente para la monorresistencia a isoniacida.

El programa en cuestión también se refiere a la categoría IV de tratamiento como aquella que incluye casos nuevos y/o previamente tratados con resistencia múltiple documentada TB MDR y XDR. Acorde a lo expuesto anteriormente se debe incorporar a esta categoría los monorresistentes a rifampicina, que deben ser tratados con el mismo esquema que los MDR y XDR.<sup>(16,17)</sup>

El autor recomienda que la forma ideal de clasificar los pacientes con tuberculosis tanto pulmonares como extrapulmonares sería en grupos; Grupo I: Caso nuevo o retratamiento sensible a drogas de primera línea. Grupo II: Caso nuevo o retratamiento Mono o Polirresistente no RR, MDR o XDR. Grupo III: Caso nuevo o retratamiento RR, MDR o XDR. Aplicar a Cuba esta clasificación tiene como brecha que no se cuenta con test rápidos de sensibilidad a drogas de primera línea sobre todo a isoniacida y rifampicina, como el genotype para todos los casos. Solo se podría aplicar esta clasificación al tercer mes de tratamiento cuando lleguen las PSD, pero todo el tiempo previo, desde el diagnóstico y comienzo de tratamiento deberían clasificarlos como: caso nuevo o retratamiento pendiente de PSD que sería una clasificación según historia de tratamiento previo.

Otra modificación necesaria sería el esquema de tratamiento a los resistentes a isoniacida que el programa en curso indica una primera fase de 2 meses con rifampicina, pirazinamida, etambutol y una fluoroquinolona y la segunda fase de 7 meses con rifampicina y etambutol diario. Las nuevas guías internacionales de tratamiento recomiendan un esquema de 6 meses con dosis diarias de rifampicina, pirazinamida, etambutol y una fluoroquinolona, preferiblemente la levofloxacina que tiene mejor farmacodinamia por no competir por los sitios de absorción de la rifampicina.<sup>(1,2)</sup>

También debe agregarse en un nuevo programa, el esquema acortado para los RR y MDR que muestra tasas de curación similares y en algunos estudios superan a los convencionales de 18 a 24 meses. Aunque existen variantes, es el de Bangladesh el más utilizado con una fase intensiva de 4 a 6 meses de kanamicina, moxifloxacina, proteonamida, clofazimina, pirazinamida, isoniacida a altas dosis y etambutol, seguido posteriormente con una fase de continuidad de 5 meses con moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida y etambutol con frecuencia diaria. Este esquema es más agresivo pero acorta a la mitad el tiempo de tratamiento favoreciendo en ese sentido la adherencia. Ya en el HNBJ se aplicó satisfactoriamente a dos pacientes durante el 2018.

La forma de agrupar las drogas de segunda línea para el tratamiento de los RR, MDR y XDR también ha sufrido cambios importantes, ya que el programa de 2013 daba gran valor al efecto de los llamados inyectables compuestos por los aminoglucósidos los cuales en las nuevas guías han perdido protagonismo, además contenía en sus esquemas la ofloxacina y claritromicina que ya no se indican y tampoco refleja nuevas drogas que para aquellos años estaban en fase de prueba, como la bedaquilina y delamanid que ahora son pilares importantes. Lógicamente al incorporar estas drogas al programa se debe agregar las mismas al capítulo de reacciones adversas.<sup>(1,2)</sup>

Actualmente los científicos de todo el mundo buscan sustituir los inyectables por fármacos orales

más cómodos para el paciente que de lo contrario tendría que recibir una inyección diaria durante 6 meses o más.<sup>(13)</sup> De hecho la OMS brinda desde el año 2018 una nueva clasificación de las drogas de segunda línea según su efectividad para poder confeccionar los esquemas terapéuticos clasificándolos en tres grupos (cuadro).

**Cuadro - Clasificación de las drogas para tratamiento en tuberculosis RR, MDR, XDR. OMS 2018**

Grupos de drogas	Observaciones	Medicamentos	Abreviaturas
Grupo A	Deben incluirse los 3 tipos de medicamentos	Levofloxacina o Moxifloxacina	Lfx o Mfx
		Bedaquilina	Bdq
		Linezolid	Lzd
Grupo B	Agregar uno o ambos medicamentos	Clofazimina	Cfz
		Cicloserina o Terizidone	Cs o Trd
Grupo C	Agregar para completar el esquema y cuando los medicamentos de los grupos A y B no puedan indicarse	Etambutol	E
		Delamanid	Dlm
		Pirazinamida	Z
		Imipenem-cilastatina o Meropenem	Ipm-Cln o Mpm
		Amikacina o Estreptomicina	Am o S
		Etionamida o Proteonamida	Eto o Pto
		Acido p- aminosalicílico	PAS

Este artículo pretende aportar elementos para propiciar el debate científico para actualizar el Programa Nacional y Normas de procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Cuba del año 2013 y así mejorar la atención a los pacientes con tuberculosis.

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional y Normas de procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Cuba, La Habana, 2013.
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation5. using mathematical modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152.
3. García García JM, Palacios Gutiérrez JJ. Tuberculosis pulmonar: etiología, patogenia, epidemiología, clínica y diagnóstico. En Álvarez-Sala J, Casan P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, editores. Neumología Clínica, 2.ª Edición. Barcelona: Elsevier, España, 2016. Capítulo 40. p. 322-30.
4. Steingart KR, Schiller I, Home DJ, Pai M, Boehme C, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay30. for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database of Systematic Review. 2014;1:CD009593.
5. Caminero JA, Cayla JA, García-García J, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017;53:501-9.
6. Gutiérrez JJ. Utilidad de los métodos fenotípicos y genotípicos en el estudio de resistencias de

- Mycobacterium tuberculosis a fármacos antituberculosos de primera línea. Arch Bronconeumol. 2017;53:192-8.
7. Caminero Luna JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. In: Disease IUATaL,2. editor. Paris: Imprimerie Chirat. 2004. p. 1-411.
  8. Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1945;20:314-8.
  9. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo6. Ltda; 2011. p. 484.
  10. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, *et al.* Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
  11. Scardigli A, Caminero JA. Management of drug-resistant tuberculosis. Curr Respir Care Rep. 2013;2:208-17.
  12. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2017[acceso: 26/11/2019]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/51/5/1702678.full.pdf>
  13. Moreno-Marín MP, Romero-Bordón SK, Sánchez-Robayo J, Santamaría-Alza Y, Mendoza. Herrera T, Bolívar-Grimaldos F. Secuelas estructurales y funcionales de tuberculosis pulmonar: una revisión del tema. Revista Americana Medicina Respiratoria. 2016;2:163-9.
  14. Tb Care I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The31. Hague, 2014[acceso: 26/11/2019]. Disponible en: <http://www.istcweb.org> <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/international> <http://www.who.int/tb/publications>
  15. Lange B, Khan P, Kalmambetova G, Al-Darraji HA, Alland D, Antonenka U, *et al.* Diagnostic accuracy of the Xpert W MTB/RIF cycle threshold level to predict smear positivity: a meta-análisis. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21:493-502. Doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0702>
  - 16- Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2017;95(8):584-93.
  - 17- Framework for the engagement of all health care providers in the management of drug resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2015[acceso: 26/11/2019]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176152/1/9789241508919\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176152/1/9789241508919_eng.pdf).

#### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.