

Avances en tuberculosis en el 54° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias. 2ª parte: Nuevas normas técnicas chilenas para el control y eliminación de la tuberculosis*

NADIA ESCOBAR S.¹ y CARLOS PEÑA M.²

New Chilean technical standards for the control and elimination of tuberculosis

The incidence of tuberculosis (TB) in Chile has been increasing in the last five years except at the beginning of the Covid-19 pandemic where TB screening has clearly decreased. The current epidemiological scenario is far from the goal proposed in the National Health Strategy (NHS) of the decade 2011-2020 (a national government plan for relevant diseases in the population) which was to achieve an incidence rate of all forms of TB less than 5/100,000 inhabitants. The new NHS for the decade 2021-2030 proposes to reduce the incidence of the disease through timely and early diagnosis by focusing interventions on populations at risk of the disease (vulnerable groups), as an active screening and not only as screening for spontaneous consultations of respiratory symptomatic or mass screenings that may not select the population at risk. It also proposed to intervene in prevention prioritizing the study and treatment of the population with Latent Tuberculosis Infection (LTI) at higher risk of progression to the disease. Finally, it intends to improve the efficiency of the TB treatment process, optimizing access and adherence to therapies of active TB cases as a measure to increase the cure rate. A new ministerial standard for the management and control of TB can greatly help this proposal. This standard, fully effective in 2022, provides the operational tools to meet the objective set for the new NHS. The standard incorporates activities aimed at achieving greater coverage of study and treatment of LTI in specific groups, which include, in addition to child contacts, adult contacts and other vulnerable groups. Therapy for this condition will be performed using the combination of isoniazid with rifapentine preferably. Therapy is administered under supervision and patients receive therapy once a week for 12 doses for 3 months. This therapy has shown better adherence and lower liver toxicity. For the timely diagnosis of TB, case finding has focused on respiratory symptoms (cough and expectoration) for more than 2 weeks, in individuals that belong to one of the vulnerable groups, or that have additional clinical features very suggestive of the disease (fever, afternoon sweats, hemoptysis, compromise of the general condition). Smear sputum as a diagnostic tool is no longer used due to low sensitivity and it was replaced by molecular tests in automated platform for DNA amplification of the mycobacterium TB complex. The more used and available in public health services is GeneXpert MTB / RIF Ultra, which also provides information on susceptibility to rifampicin through the identification of a specific genome mutation (rpoB gene). With this technology, the diagnostic process is streamlined (you can obtain results during the day of execution, usually it would not take more than 2 hours) and sensitivity is high (sensitivity very similar to culture). Treatment of TB sensitive to first line drugs (rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide) consists of daily administration in the initial phase (with four drugs) for 2 months and in the

*Texto basado en la ponencia de la Dra. N. Escobar en el 54° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Viña del Mar, 26 de noviembre, 2023.

¹Directora, Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud de Chile.

²Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile. Coordinador de la Comisión de Tuberculosis, SER.

continuation phase (with isoniazid and rifampicin) for 4 months, fully supervised. In rifampicin resistant TB, the treatment is a shortened oral regimen of 9 months with new drugs: bedaquiline, linezolid, clofazimine and levofloxacin (six months with four drugs, followed by three months with clofazimine and levofloxacin). These high-quality therapies are safe and promise better healing results. The new national standards mean a greater coverage for the eradication of the reservoirs of the disease and a greater precision in the diagnosis of the sources of community transmission of tuberculosis, being a significant contribution towards the path of control and elimination of TB in the country.

Key words: tuberculosis; incidence; latent tuberculosis; State Medicine; rifampentine.

Resumen

*La incidencia de la tuberculosis (TBC) en Chile se ha ido incrementando en el último quinquenio, excepto al inicio de la pandemia de Covid-19, donde la pesquisa de TBC se redujo en forma importante. El escenario epidemiológico actual dista del objetivo propuesto en la Estrategia Nacional de Salud (ENS) de la década 2011-2020 (un plan nacional de gobierno para enfermedades relevantes en la población) que consistía en alcanzar una tasa de incidencia de todas las formas de TBC menor a 5 / 100.000 habitantes. La nueva ENS para la década 2021-2030 propone reducir la incidencia de la enfermedad mediante el diagnóstico oportuno y precoz focalizando las intervenciones en las poblaciones de riesgo de la enfermedad (grupos vulnerables), a modo de pesquisa activa y no solo como pesquisa por consultas espontáneas de sintomáticos respiratorios, o tamizajes masivos que pueden no seleccionar a la población de riesgo. También propone intervenir en la prevención priorizando el estudio y tratamiento de la población con Infección Tuberculosa Latente (ITL) de mayor riesgo de progresión hacia la enfermedad. Por último, se pretende mejorar la eficiencia del proceso de tratamiento de la TBC, optimizando el acceso y adherencia a las terapias de los casos activos de TBC como medida de incrementar la proporción de curación. Una nueva norma ministerial para el manejo y control de la TBC puede ayudar enormemente a esta propuesta. Esta norma entrada plenamente en vigencia el año 2022 entrega las herramientas operacionales para cumplir el objetivo señalado para la nueva ENS. La norma incorpora actividades tendientes a lograr una mayor cobertura de estudio y tratamiento de la ITL en grupos específicos, donde se incluyen, además de los contactos infantiles, a los contactos adultos y a otros grupos vulnerables. La terapia para esta condición se realizará utilizando la asociación de Isoniazida con Rifampentina de preferencia. Esta terapia se aplica bajo supervisión en una dosis semanal durante 3 meses (12 dosis) y ha demostrado mejor adherencia y menor toxicidad hepática. Para el diagnóstico oportuno de TBC la pesquisa se ha focalizado en los sintomáticos respiratorios (tos con expectoración) de más de 2 semanas en personas que pertenecen a alguno de los grupos vulnerables, o que tienen rasgos clínicos muy sugerentes de la enfermedad (fiebre, sudoración vespertina, hemoptisis, compromiso del estado general). Como herramienta diagnóstica deja de utilizarse la baciloscopía por su baja sensibilidad y es sustituida por pruebas moleculares, siendo la plataforma automatizada de amplificación de ADN del complejo *M. tuberculosis* más utilizada y disponible en los servicios de salud públicos el GeneXpert MTB/RIF Ultra, que además entrega información de la susceptibilidad a la rifampicina a través de la identificación de una mutación específica del genoma (gen *rpoB*). Con esta tecnología se agiliza el proceso diagnóstico (puede obtener resultados durante el día de ejecución, habitualmente no demoraría más de 2 horas) y es de alta sensibilidad (sensibilidad muy similar al cultivo). El tratamiento de la TBC sensible a los fármacos del esquema primario (rifampicina = R, isoniazida = H, etambutol = E y pirazinamida = Z) consiste en la administración diaria en la fase inicial (con los 4 fármacos) durante 2 meses y en la fase de continuación (con isoniazida y rifampicina) durante 4 meses, totalmente supervisado. La TBC con resistencia a rifampicina tiene tratamiento con un esquema acertado oral de 9 meses con nuevos fármacos: bedaquilina, linezolid, clofazimina y levofloxacino (6 meses con los 4 fármacos, seguido de 3 meses con clofazimina y levofloxacino). Estas terapias de alta calidad son seguras y prometen mejores resultados de curación. La nueva norma significa una mayor cobertura para la erradicación de los reservorios de la enfermedad y una mayor precisión en el diagnóstico de las fuentes de transmisión comunitaria de la enfermedad, siendo un aporte significativo hacia la eliminación de la TBC en el país.*

Palabras claves: Tuberculosis; incidencia: tuberculosis latente; tuberculosis latente; Medicina estatal; rifampentine.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó recientemente que las notificaciones de TBC en el mundo, luego de venir sufriendo un incremento entre los años 2015 y 2019, descendieron abruptamente el año 2020 relacionando esta situación con la pandemia de Covid-19. Sin embargo, a partir del año 2021 se asiste a un incremento de estas notificaciones¹. En nuestro país la incidencia histórica de la TBC muestra una reducción anual que alcanza al umbral de eliminación (tasa 20 / 100.000 habitantes) el año 2000². En años posteriores, la incidencia se reduce muy lentamente y en ocasiones se muestra estable sin grandes fluctuaciones, con tasas entre 13,4 la más baja el año 2014 y 15,7 la más alta el año 2018. El año 2020, coincidiendo con el comportamiento de reducción de la incidencia a nivel mundial, la tasa disminuye, llegando a 12,4, pero al año siguiente se incrementa a 13,3³. Otro aspecto a destacar en la evolución epidemiológica de la TBC en Chile es el aumento de las poblaciones vulnerables. El informe oficial del año 2021 muestra que, en relación a los grupos vulnerables (situaciones o características de las personas que se traducen en mayor probabilidad de presentar TBC), es importante mencionar que las personas extranjeras representan el 26,7% de los casos anuales de tuberculosis, y los adultos mayores de 65 años el 19,4%. Otras poblaciones de riesgo representan una proporción menor pero aún importante, e incluyen alcoholismo, diabetes, drogadicción, VIH, pueblos indígenas, contactos, situación de calle, otras inmunosupresiones, personas privadas de libertad, personal de salud y residentes de hogares⁴ (Tabla 1).

La Tuberculosis como objetivo sanitario en la Estrategia Nacional de Salud

La Estrategia Nacional de salud (ENS) de Chile de la década 2011-2020, a pesar de mostrar importantes avances en la cobertura diagnóstica (meta de cobertura de casos esperados de TBC $\geq 90\%$ y logrado 86,6%)⁵, la mejora no fue suficiente para lograr el objetivo propuesto de alcanzar la meta de incidencia menor de 5/100.000 habitantes, atribuyendo esta situación a una concentración de la endemia en los grupos vulnerables que se han incrementado. La ENS para la nueva década 2021-2030 enfrenta la situación epidemiológica focalizando los esfuerzos en las poblaciones vulnerables donde se pretende una mayor cobertura de diagnóstico, instalar medidas

preventivas y lograr una mayor adherencia a la terapia. Además, incluye una mayor cobertura de diagnóstico y tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) con la finalidad de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y reducir en forma importante los reservorios de la TBC⁶. En esta nueva visión, el objetivo de impacto es la reducción de la incidencia de la TBC en la población nacional y los resultados esperados son aumentar la oportunidad de la pesquisa de TBC en la población vulnerable, aumentar el diagnóstico y tratamiento de la ITL y mejorar el acceso y fomentar la adherencia al tratamiento de las personas con TBC con un enfoque de equidad.

Nuevas Normas Técnicas para el Control y Eliminación de la Tuberculosis

El Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) de Chile cuenta con una nueva norma técnica vigente desde el año 2022⁷.-. El nuevo marco regulatorio incorpora avances en las siguientes áreas:

1. Prevención

Se instala una mayor cobertura de estudio y tratamiento de la ITL donde se incluyen todos los contactos intradomiciliarios independientes de la edad, las personas viviendo con VIH, las personas con silicosis y las privadas de libertad. La norma previa del año 2014 consideraba el estudio y tratamiento sólo de los contactos menores

Tabla 1. Poblaciones vulnerables en casos de Tuberculosis. Chile. 2021

Poblaciones vulnerables	%
Personas extranjeras	26,7
Mayores de 65 años	19,4
Alcoholismo	10,3
Diabetes	9,8
Drogadicción	9,2
VIH	8,5
Pertencientes a pueblos indígenas	3,8
Contactos	4,9
Situación de calle	4,4
Otra inmunosupresión	4,2
Personas privadas de libertad	1,4
Personal de Salud	1,1
Residentes de hogares	0,3

Fuente: Registro Nacional del Programa de Tuberculosis.

de 15 años, mientras que la norma actual incluye a todos los contactos infantiles y adultos intradomiciliarios. Además, los menores de 5 años una vez descartada una TBC activa reciben terapia de ITL sin requerir estudio de esa condición. Para el tratamiento de la ITL, el PROCET ha actualizado la terapia a un esquema de primera línea con la combinación de Isoniazida (H) con Rifapentina (R) en una dosis por semana por 12 dosis, las que se completan en 3 meses⁸.

2. Pesquisa de TBC pulmonar

Se incorpora la definición de caso presuntivo de TBC (CPT) en la estrategia de localización de casos, lo que permite focalizar el esfuerzo diagnóstico con mayor rendimiento. La definición de CPT es una persona de 15 o más años que presenta tos con expectoración por al menos dos semanas, asociada a una condición de mayor riesgo de TBC (pertenencia a grupo vulnerable) o que presenta algún elemento clínico que aumenta la probabilidad de TBC (fiebre, baja de peso, su-

doración nocturna, hemoptisis) (Figura 1). Esta distinción permite a los equipos sanitarios instalar pesquisas activas dentro del establecimiento de salud y actividades de pesquisa en terreno con pertinencia territorial.

3. Diagnóstico de laboratorio

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS⁹ esta norma implementa las técnicas rápidas de biología molecular (amplificación de ADN mediante reacción de polimerasa en cadena o PCR) como primera técnica diagnóstica para los CPT y se incrementa la capacidad de estudio de susceptibilidad a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea. Con la pandemia de Covid-19 el año 2020, las muestras de diagnóstico de TBC pulmonar (baciloscopía y cultivo de micobacterias) se redujeron en un 70% respecto del año anterior. El año 2021 estas pruebas moleculares utilizadas para la pesquisa se incrementaron notablemente (+136%) y están sustituyendo a las pruebas diagnósticas tradicionales (Figura 2).

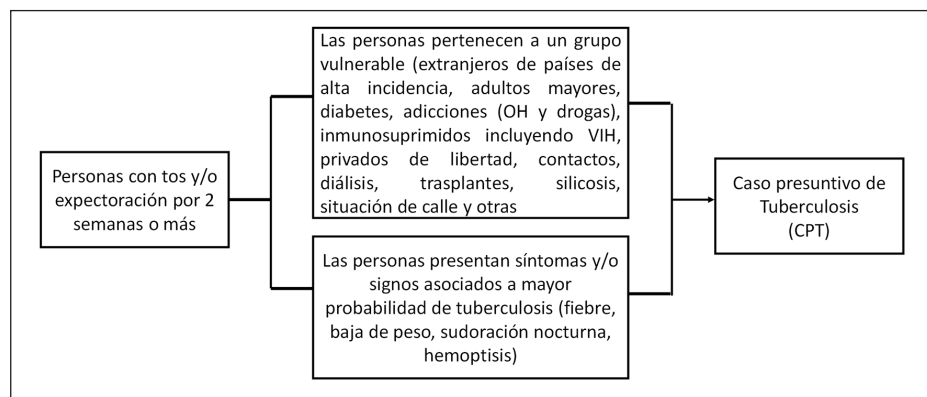


Figura 1. Caso presuntivo de tuberculosis. Abreviaturas: OH = alcohol.

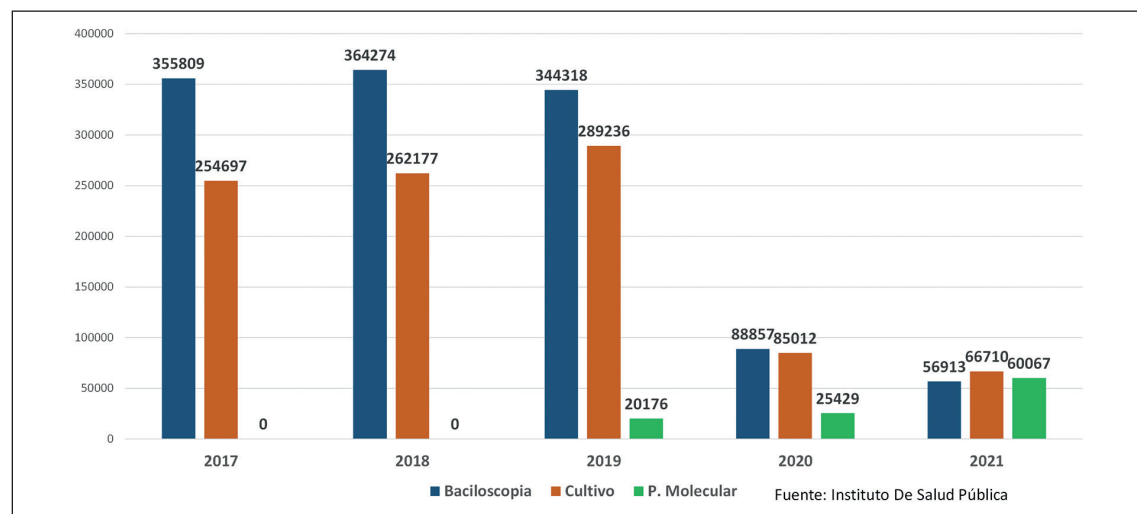


Figura 2. Número de muestras de diagnóstico pulmonar de tuberculosis procesadas por prueba molecular, cultivo y baciloscopía. Chile 2017-2021.

Al momento de esta presentación, la red de laboratorios de TBC del sistema público cuenta con 173 módulos de equipos GeneXpert de 10 colores y 4 equipos BD MAX que son plataformas automatizadas para reconocimiento de secuencia genómicas amplificadas del complejo *Mycobacterium tuberculosis*¹⁰. Esto permitió un aumento de las confirmaciones de casos de tuberculosis pulmonar mediante PCR como primera prueba diagnóstica, que a nivel nacional el año 2019 correspondió al 24,1% de los casos pulmonares confirmados, y el año 2021 ascendió al 83% de los casos pulmonares, transformándolo en la cobertura más elevada de América Latina.

4. Tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente

La nueva norma el tratamiento de la TBC sensible (sensibilidad a fármacos del esquema primario: H, R, E, Z) reemplaza el uso de dosis intermitentes por un esquema totalmente diario (el esquema anterior utilizaba en la fase de continuación H y R en forma trisemanal), se implementa la suplementación profiláctica de Piridoxina y se incorpora un enfoque integral de salud con énfasis en Salud Familiar fortaleciendo la vinculación con otros programas de salud. Para el tratamiento de TBC con resistencia a R pero sensible a fluorquinolonas el tratamiento es acortado a 9 meses en promedio (el esquema anterior tenía una duración de 12 a 18 meses) con todos los fármacos para uso por vía oral (el esquema anterior tenía un fármaco inyectable) asegurando una mayor adherencia y mejor tolerancia (menos comprimidos y menos intolerancia digestiva) y es administrado con supervisión estrecha y control de sus potenciales reacciones adversas (control clínico y de laboratorio). Esta terapia utiliza nuevos fármacos que demuestran a nivel mundial mejores resultados de curación. Se administra diariamente durante seis meses de lunes a sábado con una fase inicial con bedaquilina, linezolid, clofazimina y levofloxacino seguido de una fase de continuación con clofazimina y levofloxacino. Actualmente estamos comenzando a observar mejores resultados con esta terapia.

Ministerio de Salud de Chile.

- 4.- Informe de situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis. 2021. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de enfermedades transmisibles. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Ministerio de Salud de Chile.
- 5.- Evaluación final de período 2011-2020: Resumen Análisis Crítico Temas Estrategia Nacional de Salud 2011-2020 Componente inicial de la Evaluación Final de Período. Agosto 2020. Pág. 11. Ministerio de Salud de Chile.
- 6.- Estrategia Nacional de salud para los objetivos sanitarios al 2030. Feb. 2022. Pág. 53. Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento Estrategia Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Chile.
- 7.- Norma Técnica para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis . Actualización 2022 Resolución Exenta N° 60 del Ministerio de Salud, 14 de enero de 2022 Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades.
- 8.- BORISOV A S, BAMRAH MORRIS S, NJIE G J, WINSTON C A, BURTON D, GOLDBERG S, et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018, 29; 67(25): 723-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
- 9.- WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update.
- 10.- HERRERA T, ARIAS F, RUIZ N. Manual operativo. Implementación del GeneXpert MTB/ RIF en el Programa de Tuberculosis Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis 2017. Ministerio de Salud de Chile.

Referencias bibliográficas

- 1.- WHO. Global Tuberculosis Report 2022.
- 2.- PEÑA C, FARGA V. El difícil camino del control sanitario de la tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir 2012, 28 (4): 311-18.
- 3.- Informe de situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis. 2012 al 2021.

Correspondencia a:

Dra. Nadia Escobar Salinas

Directora, Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis.

Subsecretaría de Salud Pública.

División de Prevención y Control de Enfermedades.

Ministerio de Salud de Chile

Email: nadia.escobar.s@gmail.com