

INTRODUCCIÓN DEL ESQUEMA CON RIFAPENTINA/ISONIACIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN URUGUAY

**PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS
UNIDAD DE FARMACOS**



2022



INTRODUCCIÓN DEL ESQUEMA CON RIFAPENTINA/ISONIACIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN URUGUAY.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa provocada por el *Mycobacterium tuberculosis* o Bacilo de Koch, siendo un importante problema de salud pública global. En el año 2019, afectó aproximadamente a 11 millones de personas en el mundo, estimándose una letalidad de 12%. El advenimiento de la pandemia COVID-19, ha determinado que pase a ser la segunda causa de enfermedad infecciosa producida por un agente único, solamente superada por la infección por Sars-Cov-2 y la primera causa de muerte por una enfermedad infecciosa a nivel mundial.

Según datos de la OMS, se estima que un cuarto de la población mundial estaría infectada con el bacilo de la tuberculosis, es decir, en cerca de 2.000 millones de personas el bacilo se encuentra en estado latente, sin provocar la enfermedad activa. Si bien esta población no constituye una fuente de infección, contribuye al reservorio de la tuberculosis, debido a que alrededor de un 5 a 10% de estos individuos progresarán en algún momento de su vida a una tuberculosis activa, pudiendo llegar a un 40% en caso de niños muy pequeños.

En los países que presentan un buen control de la enfermedad activa, la prevención de la evolución natural de la infección a enfermedad se hace cada vez más relevante, por lo que el tratamiento de la infección tuberculosa reciente (contactos de personas con TB) y el tratamiento de la *infección tuberculosa latente* (TITBL) clásicamente llamada *Quimioprofilaxis (QP)* en las personas con alto riesgo de progresar a enfermedad activa es un pilar fundamental en los esfuerzos de eliminación de la TB. En el caso de Uruguay, con tasas de incidencia de TB en aumento en los últimos años, se impone un cambio en las estrategias de control de la enfermedad en la comunidad, priorizando la



búsqueda y tratamiento de casos de TB activa y optimizando las medidas de prevención, fundamentalmente el TITBL.

Existen diferentes opciones para el TITBL que demuestran ser eficaces, disminuyendo el desarrollo de Tuberculosis en 60 a 90%. El tratamiento más utilizado por décadas ha sido Isoniacida en forma diaria por 6 a 9 meses autoadministrada (6-9H). La principal desventaja de este tratamiento ha sido el alto porcentaje de falta de adherencia y abandono del mismo.

En los últimos años se han publicado varios estudios que han utilizado el esquema de Isoniacida más Rifapentina, en 1 toma semanal por 12 semanas en forma supervisada (3RpH semanal-DOT) demostrando igual eficacia que Isoniacida por 6-9 meses autoadministrada en prevenir la TB, con menos o iguales efectos adversos además de observarse una mayor adherencia y finalización del tratamiento, lo cual constituye una importante ventaja.

Teniendo en cuenta esta evidencia científica, el CDC recomendó este esquema para el TITBL en 2018 y finalmente la OMS en 2020 recomienda sustituir los clásicos tratamientos con Isoniacida por los regímenes acortados que contengan Rifamicinas a los Programas de Tuberculosis de los diferentes países, en particular el régimen 3RpH semanal-DOT.

Propuesta de cambio de tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente

En nuestro país, uno de los principales desafíos en relación a la prevención de la TB es la finalización de los TITBL, principalmente por parte de los contactos de personas con TB bacilíferas, que además constituyen el principal grupo de riesgo para enfermar. Se plantea entonces, la necesidad de realizar el cambio en base a las nuevas recomendaciones mencionadas (3RpH semanal-DOT) en el año 2022. Se cuenta con ventajas, como la posibilidad de adquisición del fármaco a través de la Unidad de Fármacos (UdeF) de la CHLA-EP, la capacidad de realizar supervisión directa (DOT) o mediante video (VOT), así como realizar farmacovigilancia activa de los efectos adversos. Teniendo en cuenta que



significa un cambio importante desde el punto de vista operacional en Uruguay se ha decidido previo a universalizar el tratamiento de 3RpH semanal-DOT desarrollar una experiencia piloto que incluya a una población seleccionada con supervisión directa de la UdeF y la Dirección del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT).

OBJETIVO GENERAL

Introducir el tratamiento basado en Rifapentina más Isoniacida semanal por 3 meses para la ITBL en lugar del tratamiento actual con Isoniacida por 6 meses en la población de contactos de pacientes con TB pulmonar y en personas con VIH.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ❖ Determinar la factibilidad del cambio de pauta del TITBL en los Centros Periféricos (CPs) en los aspectos del manejo de los fármacos, supervisión del tratamiento y seguimiento de la población en vistas a generalizar el nuevo esquema a partir del año 2023
- ❖ Evaluar la adherencia al tratamiento.
- ❖ Determinar la frecuencia y severidad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)

METODOLOGÍA

Se desarrollará un plan piloto en una población seleccionada y en CPs definidos previamente del Área Metropolitana e interior del país y bajo la supervisión directa de la Dirección del PNT y la UdeF.

En el año 2021, en vistas a desarrollar la introducción de este esquema se adquirió por la UdeF del Laboratorio Calmette el fármaco Rifapentina, asegurando así la disponibilidad del mismo para la población seleccionada.



Esquema de tratamiento: Administración conjunta de Rifapentina-Isoniacida, dosis de acuerdo a rango de peso (Kg), una vez a la semana vía oral por 12 semanas (12 dosis)

POBLACIÓN A INTERVENIR (Anexo 1)

Criterios de inclusión:

- ❖ Contactos convivientes de pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada por bacteriología o diagnosticada clínicamente (radiología, cuadro clínico), que tengan entre 2 y 50 años, un PPD reactivo (5 mm o más) o IGRA positivo una vez descartada TB activa por radiografía de tórax y estudio bacteriológico de expectoración si es sintomático respiratorio.
- ❖ Contactos que presentaron Tuberculosis en el pasado (no se realiza PPD)
- ❖ Contactos que recibieron previamente TITBL completo con PPD documentado.
- ❖ Personas VIH positivas con PPD igual o mayor de 5 mm o IGRA positivo una vez descartada TB activa por radiografía de tórax y estudio bacteriológico de expectoración si es sintomático respiratorio (priorizando las técnicas de biología molecular).
- ❖ Contactos o personas con VIH y Funcional y Enzimograma hepático normal (FyH); mujeres: prueba de embarazo negativo (beta-hCG).
- ❖ Contactos o personas con VIH que cumplan los criterios anteriores y que se estime posible realizar supervisión (DOT o VOT) y Funcional y Enzimograma hepático (FH) mensual.

Criterios de exclusión:

- ❖ Personas con intolerancia o hipersensibilidad a la Rifamicinas (Rifapentina o Rifampicina) o a la Isoniacida.



- ❖ Embarazadas y lactantes: los pocos estudios existentes muestran que no existe riesgo del tratamiento durante el embarazo, pero estos resultados se consideran preliminares.
- ❖ Pacientes VIH positivos en los que no pueda ajustarse TARV para evitar interacciones farmacológicas con la Rifapentina.
- ❖ Pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas crónicas o alcoholismo activo.
- ❖ Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.
- ❖ Contactos de pacientes con tuberculosis resistente a Isoniacida, Rifampicina o MDR.
- ❖ Personas con inmunosupresión por enfermedades (enfermedades autoinmunes, oncológicas, etc.) o tratamientos con fármacos inmunosupresores (anti-TNF α , GC, MTX; etc.).
- ❖ Personas candidatos a trasplante de órganos sólidos o médula ósea.
- ❖ Personas que reciben fármacos que presentan interacciones farmacológicas relevantes con la Rifapentina y no pueden ser suspendidos o sustituidos (*warfarina, comitoína, voriconazol, fluconazol, itraconazol, tacrolimus, cicloserina*)

EJECUCIÓN DEL TRATAMIENTO 3RpH semanal-DOT

Período: abril año 2022 a febrero año 2023.

1. Selección de los CPs:

La selección de los CPs se realizó en base a la carga de enfermedad, considerándose a CPs de moderada y alta carga, y a la disponibilidad de RRHH y tecnológicos para el seguimiento del tratamiento.

Los CPs seleccionados en Montevideo son: Español, Cerro, Maciel, Saint Bois, Clínicas, Pasteur y CHPR.

Interior del país: Salto, Paysandú, Mercedes y San José.



La definición de los CPs del Interior estará sujeta a la evaluación de los RRHH disponibles al momento de iniciar la experiencia piloto.

2. Capacitación

Se realizará una capacitación teórico-práctica que incluirá los criterios de inclusión y exclusión definidos para el Plan Piloto, información teórica sobre la medicación, forma de supervisión, efectos adversos, farmacovigilancia de los mismos y formas de actuación, registro informático, etc. La capacitación se desarrollará mediante:

- Una instancia virtual para los funcionarios y médicos supervisores de todos los CP incluidos en la experiencia piloto.
- Dos instancias con referentes de los CPs.
- Una instancia que incluirá la totalidad de funcionarios de los CP y sub-CPs.

3. Implementación

En cada CP se deberá destinar un funcionario como referente de la experiencia piloto que será el responsable principal en cuanto al desarrollo de las diferentes etapas de la misma, de llevar los registros y coordinar con la Dirección del PNT y UdeF.

De todas formas, los funcionarios en su totalidad en el CP deben manejar el esquema 3RpH, en particular la Encargada para continuar el tratamiento de acuerdo al protocolo establecido en caso de que el referente no se encuentre en el CP

La Coordinadora de Encargados (Sra. Andrea Tort) contribuirá a realizar coordinaciones, monitoreo y supervisión de la prueba piloto.

La Dirección Técnica del Dpto. de TB (Dras. Mariela Contrera y Gabriela Amaya) estará disponible la totalidad de los días para evacuar dudas y colaborar en la



resolución de problemas médicos en caso que el M. Supervisor no se encuentre disponible.

La UdeF recibirá y procesará las solicitudes de Rifapentina y las eventuales notificaciones de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en caso de que puedan ocurrir. La Q.F. Mónica Hernández responsable estará atenta a dudas o consultas técnicas referidas al nuevo fármaco haciendo el seguimiento de la gestión y uso racional del mismo.

3.1 Proceso de reclutamiento

Contactos intradomiciliarios

Para definir los contactos que ingresarán al plan piloto 3RpH semanal-DOT se actuará de igual forma que en la búsqueda y estudio de contactos que se realiza habitualmente.

Una vez diagnosticado un caso de tuberculosis pulmonar, los funcionarios especializados de los CPs realizarán el censo de los contactos, e identificarán los contactos convivientes que cumplen inicialmente con los criterios de inclusión para ingresar a la prueba piloto. Se realizará:

- ❖ PPD
- ❖ Adultos: se entregarán las órdenes para los exámenes: radiografía de tórax, hemograma y funcional y enzimograma hepático (FH) en mayores de 15 años, test de embarazo en mujeres en edad genital activa, y estudios bacteriológicos a los sintomáticos respiratorios.
- ❖ Niños (2 -15 años) – Radiología de tórax (RxTx) y evaluación por el pediatra de la CHLA-EP, para descartar tuberculosis activa e indicar TITBL.

Si el contacto tiene un PPD inicial < 5 mm se procederá según la normativa vigente para tratamiento con Isoniacida.

Personas con VIH

Se realizará iguales controles que en contactos adultos y niños, teniendo en cuenta que debe de existir la indicación del infectólogo de TITBL.



Una vez que se ha definido por los datos clínicos, de los exámenes paraclínicos y el valor del PPD que el contacto o persona con VIH cumplen los criterios de inclusión para el ingreso a la prueba piloto se indicará el esquema 3RpH semanal-DOT por el Médico Supervisor. Previamente se debe hacer el registro correspondiente en el *Formulario de Inicio*.

3.2 Inicio del tratamiento

En las personas que ingresarán a la prueba piloto, el médico y/o el funcionario especializado deberán realizar educación al paciente sobre este tratamiento, con énfasis en la importancia de la adherencia y observación de RAM.

Es importante aclarar:

- No ingerir alcohol.
- Usar métodos de barrera en mujeres en edad genital activa que usan anticonceptivos orales, parches, etc.
- Frecuente observación de coloración anaranjada de orina, lágrimas, etc.

En esta primera consulta se procurará administrar la primera dosis del tratamiento (DOSIFICACION RpH - Anexo 2-) y se registrará en el *FORMULARIO DE INICIO* (Anexo 3) y planilla de Excel.

El registro es de fundamental importancia tanto en el formulario que actuará de historia clínica y en el Excel a efectos de poder reunir todos los datos, analizar la información y evaluar en febrero la experiencia piloto.

3.3 Seguimiento

El paciente debe acudir al CP una vez por semana a recibir la dosis de RpH semanal-DOT, documentando el funcionario responsable de medicar en el formulario de seguimiento de *CONTROL de DOSIS* (Anexo 4).

Si en el transcurso del tratamiento el paciente plantea que alguna vez en el mes no puede concurrir, se le entregará la dosis correspondiente a la semana y se



supervisaré por videollamada (VOT) registrando en observaciones en el formulario de seguimiento de *CONTROL de DOSIS (Anexo 4)*.

En cada concurrencia semanal el funcionario del CP deberé preguntar sobre sntomas sugestivos de RAM. De existir alguno de ellos se le avisaré al Médico Supervisor quién definiré la conducta a seguir.

El Médico Supervisor evaluaré de acuerdo a la severidad de la RAM (Anexo 5) y a la posibilidad de seguimiento del paciente la conducta a seguir: continuar o suspender el esquema RpH. En cualquiera de los casos se registraré en el *Formulario de Seguimiento de RAM (Anexo 5)*.

También se tendré presente preguntar sobre fármacos nuevos que se hayan indicado por el médico tratante al paciente. En caso de ser así y presentarse dudas de interacción con RpH se consultaré con M. Supervisor.

Inasistencias: El tratamiento debe cumplirse en 3 meses, pero en caso de que el paciente no acuda para la toma del fármaco en el día que le corresponde, se deberé realizar contacto telefónico en el mismo día, y reprogramar la toma para el siguiente día o posterior (máximo hasta 3 días posteriores).

En caso de que no se logré y se constaté la inasistencia a 1 dosis se continuaré con la dosis correspondiente a la semana siguiente, recordando que el esquema como máximo se puede extender a 15 semanas

3.4 Control médico

El control médico del TITBL se realizaré mensualmente por el médico de la CHLA-EP en caso de los contactos de 15 y más años, y por el pediatra de la CHLA-EP en el caso de los menores de 15 años registrando en el *FORMULARIO de SEGUIMIENTO MEDICO (Anexo 6)*.

3.5 Exámenes paraclínicos

En adultos se solicitaré FyH mensual. En caso de no lograr la realización del examen en fecha, el M. Supervisor evaluaré clínicamente si no existen



elementos de RAM que obliguen a suspender el tratamiento. De proseguir el tratamiento se procurará a la brevedad contar con el examen.

4. Resultados del tratamiento.

Abandono

Se considerará abandono cuando el paciente deja de acudir a tratamiento de forma continua por periodo de **3 semanas** (3 dosis). Estos pacientes son egresados y no se vuelve a iniciar el tratamiento. Frente a esta situación, se debe ofrecer al paciente el TITBL con Isoniacida autoadministrada por 6 meses, según normativa vigente.

Alta

El contacto que completa las 12 tomas semanales consecutivas de tratamiento con el esquema 3RpH semanal-DOT dará por finalizada el TITBL. En caso de inasistencias aisladas, se establece como plazo máximo para el alta el cumplimiento del tratamiento dentro de las 15 semanas desde el inicio del mismo.

Suspensión del tratamiento

El M. Supervisor decide la suspensión del tratamiento (RAM u otra causa, por ejemplo, imposibilidad de seguimiento del contacto)

Fallecido

Persona que fallece durante el tratamiento sin llegar a completarlo independiente de la causa.

EN CASO DE NO CONTINUAR CON ESQUEMA RpH SE LE INDICARÁ AL CONTACTO INICIAR TRATAMIENTO CON ISONIACIDA.