



Comisión Honoraria para la  
**Lucha Antituberculosa y  
Enfermedades Prevalentes**

# **GUÍAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS**

## **DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO de la INFECCIÓN TUBERCULOSA en CONDICIONES de INMUNOSUPRESIÓN**

**Programa Nacional de Tuberculosis  
Unidad de Fármacos**

**URUGUAY 2023**



## Glosario

**CHLA EP** - Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes

**CI** - Caso índice

**CP** - Centro Periférico

**DFC** - Dosis Fijas Combinadas

**DOT** - Tratamiento directamente observado

**ERC** - Enfermedad renal crónica

**FEH** - Funcional y Enzimograma hepático

**3HP** - Esquema Isoniacida + Rifapentina (1 dosis semanal por 12 semanas)

**6H** - Esquema Isoniacida diaria por 6 meses

**IGRA** - Ensayos de liberación de interferón gamma

**ITBL** - Infección tuberculosa latente

**RAM** - Reacción Adversas a Medicamentos

**PNP** - Polineuropatía periférica

**PNT** - Programa Nacional de Tuberculosis

**PT** - Prueba tuberculínica

**TB** - Tuberculosis

**PVVIH** - Personas que viven con el Virus de la inmunodeficiencia humana

**TAR** - Tratamiento antirretroviral

**TMO** - Trasplante de médula ósea

**TOS** - Trasplante de órganos sólidos

**VOT** - Tratamiento observado por video



# PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN CONDICIONES DE INMUNOSUPRESIÓN

## 1

### DIAGNÓSTICO DE ITBL

La Infección tuberculosa latente (ITBL) se define como un estado de respuesta inmune persistente a la estimulación de antígenos específicos de *M. tuberculosis* sin evidencias clínicas de enfermedad activa.

**1.1** La búsqueda de ITBL se realizará en los grupos que presentan mayor riesgo de progresar de infección tuberculosa a Tuberculosis (TB) activa:

- ❖ Contactos de pacientes con Tuberculosis pulmonar
- ❖ Personas que viven con VIH (PVVIH)
- ❖ Pacientes en hemodiálisis crónica
- ❖ Pacientes en lista de trasplante de órganos sólidos (TOS) y trasplante de médula ósea (TMO)
- ❖ Pacientes que iniciarán tratamiento con fármacos anti-TNF alfa.
- ❖ Pacientes que recibirán o están recibiendo otros fármacos inmunosupresores

La búsqueda, diagnóstico y tratamiento de los contactos de pacientes con TB pulmonar sigue una metodología específica definida como "Control de Contactos" y escapa a las pautas que se desarrollan a continuación

**1.2** Es imprescindible **descartar una TB activa** previamente a solicitar los test diagnósticos para ITBL. Se realizará:

- ❖ **Entrevista sobre factores de riesgo epidemiológicos:**
  - Procedencia de la persona

*Programa Nacional de Tuberculosis - Unidad de Fármacos*



- Contacto con enfermo de TB
  - Ocupación: personas que trabajan en el área de la salud, instituciones cerradas, cárceles.
- ❖ **Entrevista de síntomas de TB:** síndrome toxi-bacilar, tos y expectoración, adelgazamiento, etc.
  - ❖ Solicitar **Radiología de tórax**
  - ❖ Solicitar **Xpert MTB/RIF Ultra (XPT)** si presenta tos y expectoración, aún en casos en que no se observen alteraciones en la radiología.

Si existen dudas de la existencia de lesiones radiológicas sugestivas de TB se derivará al médico especialista (neumólogo, infectólogo) para evaluar necesidad de tomografía de tórax.

**1.3** Las **técnicas para el diagnóstico de ITBL** existentes son la prueba cutánea de tuberculina (PT) y los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) como *QuatiferonTB gold-plus* o *T-spot* (no disponible en nuestro medio).

La sensibilidad de los IGRA es algo mayor que la PT pero el valor predictivo positivo es similar para el diagnóstico de ITBL. La especificidad de los IGRA es mayor en la medida que no interfiere la vacunación BCG, aunque se debe tener en cuenta que el efecto de la vacuna no debe incidir en la interpretación de la PT en los adultos pertenecientes a los grupos de riesgo.



## 2

### GRUPOS DE RIESGO ESPECÍFICOS

#### 2.1 Diagnóstico y tratamiento de la ITBL en personas que viven con VIH (PVVIH)

En todo PVVIH debe descartarse TB activa al momento del diagnóstico de VIH y en la evolución, en cada consulta, especialmente en situaciones en las cuáles el riesgo es mayor: diagnóstico de VIH avanzado ( $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ ), mala adherencia al TAR y en pacientes que se revinculan a los cuidados médicos.

Una vez descartada TB activa, se realizará el cribado de la ITBL de acuerdo al recuento de CD4:

**1) CD4 menor o igual a  $250 \text{ cel/mm}^3$ :** No se realiza la PT y se indicará tratamiento de ITBL.

**2) CD4 mayor a  $250 \text{ cel/mm}^3$ :** se realiza PT y se indicará tratamiento de ITBL de acuerdo al valor de la PT:

- ❖ *PT igual o mayor de 5 mm:* indicación de tratamiento
- ❖ *PT menor de 5 mm:* no indicación de tratamiento, excepto:
  - Falta de adherencia al TAR
  - Antecedentes de infecciones oportunistas en los últimos 12 meses (Criptococosis, Toxoplasmosis, etc)
  - Contacto de paciente con TB pulmonar.
  - Procedencia del paciente de áreas o países de alta incidencia de TB.
  - Antecedentes de institucionalización como la privación de libertad, instituciones de larga estadía, pernoctar en refugios, etc.



Para cribar a las PVVIH se puede utilizar IGRA en lugar de la PT; las indicaciones de tratamiento de la ITBL no difieren de las descritas para la PT.

### **Repetición del cribado:**

En los casos de una PT inicial negativa y que se decidió no realizar tratamiento de la ITBL no se repetirá la PT en la evolución excepto surjan cambios del riesgo epidemiológico como: contacto con paciente con TB pulmonar, viajes o residencia en países de alta carga de TB, institucionalización como la privación de libertad o pernoctar en refugios, y en casos de PVVIH que se revinculan a cuidados médicos.

La evaluación de la PVVIH y decisión de estudio y tratamiento de la ITBL será del médico infectólogo. Deberá enviarse al Médico Supervisor de la CHLAEP resultados de exámenes: radiología, bacteriología si corresponde, CD4, carga viral y Funcional y Enzimograma Hepático (FEH) e indicación de tratamiento de ITBL.

---

## **2.2 Diagnóstico y tratamiento de la ITBL en personas inmunosuprimidas por enfermedades o tratamientos con fármacos inmunosupresores**

---

Se considerarán en este grupo las siguientes condiciones y fármacos:

Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis
Personas que recibirán trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea
Personas que recibirán fármacos anti-TNF alfa
Personas que recibirán o están recibiendo otros fármacos inmunosupresores (Glucocorticoides, Metrotexate, Azatioprina, ciclofosfamida, etc)



El diagnóstico de ITBL se realizará por la PT y/o IGRA. El rendimiento diagnóstico de la PT e IGRA es menor en los pacientes con inmunosupresión por lo que se recomienda:

- ❖ Realizar el cribado precozmente: al momento del diagnóstico de una enfermedad que confiere inmunosupresión o previamente a iniciar un tratamiento inmunosupresor.
- ❖ Realizar ambas pruebas en forma simultánea, recordando la información complementaria que brindan y los beneficios operativos de abreviar los tiempos de estudio (anexo 1).  
De no disponer de ambas pruebas inicialmente, se utilizará un algoritmo diagnóstico que integre en forma racional ambas pruebas (anexo 1).
- ❖ Repetición del cribado: si al momento de iniciar un tratamiento con anti-TNF alfa ha transcurrido 1 año o más de un cribado negativo, se repetirá la PT independientemente de que las condiciones epidemiológicas del paciente no se hayan modificado.

## 3

### TRATAMIENTO DE LA ITBL

#### ESQUEMA RECOMENDADO

Se recomienda un esquema que asocie Isoniacida (H) y Rifapentina (P), administradas una vez por semana, por un período de 12 semanas o 3 meses y en forma supervisada en los Centros Periféricos de la CHLA EP (esquema 3HP).



**Tabla 1. Dosis de Rifapentina en esquema 3HP**

Rango de Peso (kg)	Dosis de Rifapentina (150 mg)	Número de comprimidos
10-14	300	2
14,1 – 25	450	3
25,1- 32	600	4
32,1 – 50	750	5
> 50 kg	900*	6

\*Dosis máxima Rifapentina: 900 mg

**Tabla 2. Dosis de Isoniacida en esquema 3HP**

Dosis de H para <12 años	25 mg/kg
Dosis de H para > de 12 años	15 mg/kg

Se dispone de Isoniacida y Rifapentina en presentaciones de dosis fijas combinadas (DFC) y dosis individuales.

### **Fármacos para el tratamiento de la ITBL**

Fármaco	Presentación
Rifapentina 300 mg/ Isoniacida 300 mg (DFC-1 comp).	Blister x 12 comprimidos
Rifapentina 150 mg	Blister x 8 comprimidos
Isoniacida 100 mg	Blister x 10 comprimidos
Isoniacida 300 mg	Blister x 28 comprimidos
Rifampicina 150 mg	Blister x 10 cápsulas
Rifampicina 300 mg	Blister x 10 cápsulas
Rifampicina 75 mg/ Isoniacida 50 mg	Blister x 28 comprimidos Dispersables
Rifampicina 75 mg/ Isoniacida 50 mg	Blister x 28 comprimidos Dispersables

## **3.1 ESQUEMA RECOMENDADO PARA ADULTOS (MAYOR DE 14 AÑOS)**





La primera opción en adultos son las DFC, adecuando el número de comprimidos al rango de peso (Tabla 3).

**Tabla 3. Dosis de Rifapentina e Isoniacida adultos.**

	<b>DFC</b>	<b>Rifapentina</b>	<b>Isoniacida</b>
	1 comp: Rifapentina 300 mg más Isoniacida 300 mg	150 mg	100 mg
<b>45-50 Kg</b>	2 comp.	1 comp.	1 comp.
<b>Mayor de 50 kg</b>	3 comp.		

Se debe tener en cuenta:

- ❖ Adicionar vitamina B6 (Piridoxina) a una dosis de 25 a 50 mg/día en las personas con antecedentes de Diabetes, Polineuropatía Periférica (PNP), alcoholismo, Enfermedad Renal Crónica (ERC) y desnutrición severa.
- ❖ Administrar alimentos en forma simultánea o inmediatamente antes de la dosis, debido a que se mejora la absorción intestinal de la Rifapentina.
- ❖ Contar con Funcional y Enzimograma Hepático (FEH) normal previo al inicio de 3HP - en personas mayores de 14 años.

### **3.2 Supervisión del tratamiento**

Se realizará supervisión en forma directa (DOT, *Directo Observation Treatment*) en los CP de la CHLA EP. La supervisión del tratamiento será por DOT y en forma excepcional, en caso de que el paciente no pueda concurrir al centro, se realizará la supervisión por video (VOT, *Video Observation Treatment*).

Se debe evaluar antes de indicar el tratamiento 3HP las posibilidades del paciente de concurrir al CP para supervisión (DOT). En los casos en que el Médico Supervisor considere que no será posible la supervisión se deberá indicar un esquema alternativo de tratamiento de la ITBL.



### 3.3 Información relevante para el paciente

- ❖ Advertir sobre la aparición de coloración anaranjada de los fluidos corporales: orina, heces, saliva, lágrimas, semen y sudor.
- ❖ Utilizar métodos anticonceptivos de barrera por la interacción de Rifapentina con anticonceptivos en sus diferentes presentaciones
- ❖ Aparición de eventuales reacciones adversas medicamentosas (RAM), los síntomas que pueden determinar y que los mismos deben ser reportados a la brevedad al equipo de salud.
- ❖ Comunicar al Médico Supervisor sobre nuevas prescripciones de fármacos por el médico tratante.

### 3.4 Contraindicaciones del esquema Isoniacida-Rifapentina

- ❖ Pacientes con intolerancia o hipersensibilidad a las Rifamicinas (Rifampicina, Rifapentina) y/o Isoniacida.
- ❖ Niños menores de 2 años.
- ❖ Mujeres embarazadas o en lactancia.
- ❖ Alcoholismo activo.
- ❖ Antecedentes de enfermedades hepáticas agudas
- ❖ Antecedentes de enfermedades hepáticas crónicas (pacientes candidatos a trasplante hepático se evaluarán en forma individualizada con médico tratante).

### 3.5 Reacciones adversas del esquema Isoniacida-Rifapentina

Las RAM que se presentan con mayor frecuencia son: intolerancia digestiva, alergia cutánea y afectación hepática (Tabla 4).

**Tabla 4. Reacciones adversas más frecuentes del esquema 3HP**

Tipo	Características	Conducta
<b>DIGESTIVAS</b>	Náuseas, vómitos, dolor en epigastrio	Indicar protectores gástricos, antieméticos.
<b>HEPÁTICAS</b>	Alteraciones en el Funcional y Enzimograma Hepático. 1.Sin síntomas de Hepatitis aguda	Continuar tratamiento si no existen síntomas y BT < a 1.5 mg y TGO/TGP aumentadas pero < a 2 veces el VN



	2. Síntomas de Hepatitis aguda Náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, coluria, astenia, anorexia.	Suspender tratamiento en caso de: -BT $\geq$ 1,5mg y/o TGO/TGP $\geq$ 2 veces del VN con síntomas. - BT $\geq$ 1,5 y/o TGO/TGP $\geq$ 5 veces el VN sin síntomas.  Suspender tratamiento
<b>CUTÁNEAS</b>	Rash cutáneo, erupción maculopapular, prurito, fotosensibilidad, etc	De acuerdo a la entidad de las lesiones se podrá realizar un tratamiento con antialérgicos, corticoides o suspender tratamiento.
<b>NEUROLÓGICAS</b>	Síntomas de Polineuropatía Periférica  Cefaleas, mareos, ansiedad, inquietud, insomnio, convulsiones (en pacientes con AP de epilepsia), etc.	Suspender tratamiento  Valorar la entidad y descartar otras posibles causas para continuar o suspender.
<b>REACCIONES de HIPERSENSIBILIDAD</b>	Leves: rash cutáneo, artralgias, síndrome flu-like.  Severas: edema de cara, broncoespasmo, hipotensión, etc	Valorar entidad, si son leves indicar tratamiento sintomático y realizar seguimiento  De ser moderadas a severas: suspender tratamiento.

Se han descrito otras reacciones adversas menos frecuentes como anemia, trombocitopenia, neutropenia, nefropatía, etc.

Frente a síntomas sugestivos de estas RAM tener presente la valoración clínica, solicitud de exámenes y evaluar si corresponde suspender el tratamiento de la ITBL o si existen otras causas explicativas de la sintomatología.

Los **principales factores de riesgo para el desarrollo de RAM** son:

- ❖ Edad mayor a 50 años

*Programa Nacional de Tuberculosis - Unidad de Fármacos*



El riesgo de hepatotoxicidad aumenta progresivamente con la edad, principalmente a partir de los 50 años. El riesgo de hepatotoxicidad de 3HP no es mayor que el riesgo de los tratamientos con Isoniacida y/o Rifapentina.

En los pacientes que presenten condiciones de inmunosupresión y con un cribado positivo para ITBL, la edad se tomará en cuenta para un control estrecho clínico y de la función hepática pero no constituirá una limitante para el tratamiento.

- ❖ AP de atopía o alergia a fármacos
- ❖ AP de alcoholismo
- ❖ AP de enfermedades hepáticas agudas o crónicas
- ❖ Coinfección VIH

### 3.6 Interacciones farmacológicas de 3HP

La Rifapentina es un potente inductor de los citocromos P450 determinando un aumento del metabolismo hepático de varios fármacos y disminución de su concentración plasmática.

La Rifapentina e Isoniacida pueden aumentar el potencial hepatotóxico de otros fármacos (*Tabla 5*).

**Tabla 5. Interacciones farmacológicas con Rifapentina e Isoniacida - aumenta el potencial hepatotóxico.**

GRUPOS DE FÁRMACOS	FÁRMACOS
TERAPIA HORMONAL	Anticonceptivos orales, parches transdérmicos
ANTIVIRALES	Inhibidores de la Integrasa (INI): Bictegravir. inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR): Etravirina, Nevirapina, Rilpivirina. Inhibidores de la Proteasa (IP) Maraviroc (antagonista CCR5)
ANTICOAGULANTES	Warfarina
ANTICONVULSIVANTES	Comitoina, Carbamazepina, Ac. Valproico, Lamotrigina
ANTIFÚNGICOS	Voriconazol, Fluconazol, Itraconazol
INMUNOSUPRESORES	Metrotexate, Ciclosporina, Inhibidores de la Calcineurina
PSICOTRÓPICOS	Benzodiazepinas, Neurolépticos



En caso de evaluarse interacciones medicamentosas que puedan afectar tratamientos crónicos prescritos al paciente, se deberá considerar el esquema alternativo de Isoniacida por 6 meses (6H).

### 3.7 Seguimiento del tratamiento

#### Controles Clínicos y paraclínicos

El control con Médico Supervisor de la CHLA EP será en forma mensual o antes de este plazo en caso de sospecha de la aparición de RAM, dificultades en supervisión, solicitud del paciente, etc. Los controles se registran en el *Formulario de TITBL-3HP*.

Los funcionarios del CP interrogarán síntomas sugestivos de RAM en las supervisiones de las dosis semanales.

En caso de constatar una RAM que a criterio del médico justifique la suspensión del tratamiento (RAM moderadas a severas) se deberá hacer el registro en el *Formulario de RAM*.

El control paraclínico se realizará con FEH mensual o más frecuente en caso de que el Médico Supervisor así lo considere.

#### Inasistencias

El tratamiento debe cumplirse en un plazo de 12 semanas, pero en caso de que el paciente no acuda a la toma de la dosis en el día que le corresponde, el funcionario del CP deberá contactarse con el mismo y reprogramar la toma en un plazo no mayor a las 72 horas siguientes.

En caso de falta de una toma semanal se continuará con la dosis correspondiente a la semana siguiente, recordando que el esquema como máximo se puede extender a 14 semanas. Debe existir una separación de al menos 3 días entre 2 dosis para ser consideradas dosis semanales.

### 3.8 Finalización del tratamiento

- ❖ **Tratamiento suspendido:** pacientes en los que el Médico Supervisor indica suspender el tratamiento. Por ejemplo, en caso de inasistencias, RAM, etc. Se definirá en cada caso si continuar con 3HP o indicar un esquema alternativo
- ❖ **Tratamiento finalizado:** pacientes que completan todas las dosis del tratamiento.



- ❖ **Pérdida de seguimiento:** pacientes que no completan todas las dosis del tratamiento dentro de los plazos máximos establecidos.

En el anexo 2 se incluyen los formularios del esquema 3HP (Formulario de inicio, Control de tomas, Notificación de RAM y Seguimiento médico)

## ESQUEMAS ALTERNATIVOS

En la tabla 6 se describen los esquemas alternativos de tratamiento de la ITBL a tener en cuenta de en caso de no indicarse 3HP (contraindicaciones o imposibilidad de supervisión).

**Tabla 6. Esquemas alternativos de Tratamiento de ITBL- ADULTOS**

	<b>DOSIS</b>	<b>Dosis máxima</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Supervisión</b>
<b>RIFAMPICINA</b>	Rifampicina 10mg/Kg/día	600 mg	4 meses	NO
<b>ISONIACIDA</b>	Isoniacida 5mg/Kg/día	300 mg	6 meses	NO
<b>RIFAMPICINA más ISONIACIDA</b>	Rifampicina 600 mg/día más Isoniacida 300 mg/día.	600 mg más 300 mg	3 meses	SI

### Consideraciones:

- ❖ Se requiere en personas mayores de 14 años tener un FEH normal previo al inicio del tratamiento.
- ❖ La Isoniacida como la Rifampicina, a diferencia de la Rifapentina, mejoran su absorción si se administran en ayunas o alejadas de las comidas (2 horas mínimo).
- ❖ Los tratamientos con Isoniacida o Rifampicina no serán supervisados; la medicación se entregará cada 15 días en los CP.



- ❖ El esquema de Isoniacida más Rifampicina será supervisado (VOT y DOT) por personal de salud capacitado.
- ❖ Se recomienda adicionar vitamina B6 (Piridoxina) en los tratamientos con Isoniacida para prevenir la Polineuropatía Periférica, principalmente en pacientes con riesgo aumentado de desarrollarla: diabetes, coinfección por VIH, ERC, embarazo.

**Contraindicaciones** de los esquemas alternativos son:

- ❖ Pacientes con intolerancia o hipersensibilidad a las Rifamicinas (Rifampicina, Rifapentina) y/o Isoniacida.
- ❖ Alcoholismo activo.
- ❖ Antecedentes de enfermedades hepáticas agudas
- ❖ Antecedentes de enfermedades hepáticas crónicas (pacientes candidatos a trasplante hepático se evaluarán en forma individualizada con médico tratante).
- ❖ *La edad, embarazo y puerperio no son contraindicaciones.*

**Seguimiento**

- ❖ El seguimiento clínico y paraclínico se realizará de igual forma que con el esquema Isoniacida-Rifapentina (FHE mensual o más frecuente en caso de que el Médico Supervisor lo considere).
- ❖ Los factores de riesgo para RAM no difieren de los descritos para el esquema de 3HP.
- ❖ Las RAM del esquema con Rifampicina no difieren de las señaladas para 3HP.
- ❖ Las RAM a destacar en los esquemas con Isoniacida son: hepatotoxicidad y Polineuropatía Periférica.
- ❖

## SITUACIONES ESPECIALES

En pacientes con cribado negativo PT y *Quantiferon TB* que recibirán anti TNF alfa se sugiere repetir PT en el primer año de iniciado el tratamiento

- ❖ ***Pacientes a los que se indican fármacos inmunosupresores biológicos diferentes a los anti TNF-alfa.***

*Programa Nacional de Tuberculosis - Unidad de Fármacos*



La evidencia científica sobre el riesgo de desarrollar tuberculosis como infección oportunista relacionada a tratamientos con fármacos biológicos como los anti-CD20, anti-IL 1 y anti IL-6 no es suficiente para indicar tratamiento.

Se ha demostrado un riesgo aumentado de desarrollar Tuberculosis para algunos fármacos utilizados en las terapias dirigidas (inhibidores de la tirosinkinasa) que justifica la indicación de tratamiento de la ITBL.

### ❖ **Cribado con PT y/o IGRA negativos o con PT negativo sin acceso a IGRA**

Se evaluará el riesgo individual del paciente de desarrollar TB frente al tratamiento inmunosupresor que se iniciará y se podrá optar por iniciar un tratamiento a pesar del resultado de las pruebas.

Se encuentran en esta situación:

- a) Pacientes con enfermedades bajo inmunosupresión crónica y que recibirán anti TNF-alfa
- b) Pacientes hematoológicos en tratamiento con corticoides y que recibirán un TMO o presentan como complicación una Enfermedad de Injerto contra Huésped.

### ❖ **Tratamiento de ITBL en pacientes con Hepatopatía candidatos a trasplante hepático.**

En estos casos se evaluará con equipo de médicos tratantes los fármacos a utilizar, siendo las fluorquinolonas una opción a tener en cuenta.







## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ITBL EN NIÑOS (MENORES DE 15 AÑOS)

### 4.1 Diagnóstico de ITBL en niños con VIH

En primer lugar debe **descartarse la tuberculosis activa** en todos los contactos con el paciente, mediante:

- ❖ Entrevista de 4 síntomas (tos, fiebre, pérdida de peso, contacto con tuberculosis),
- ❖ Radiología de tórax
- ❖ Estudios bacteriológicos: GeneXpert MTB/RIF Ultra en caso de síntomas respiratorios y capacidad de expectorar

La terapia preventiva de la tuberculosis (TPT) se realizará en forma diferenciada según el contexto epidemiológico:

#### 1. **Contacto con tuberculosis:**

Se indica TPT independientemente del valor de CD4 y de la PT; e independientemente de si recibe o no TAR

#### 2. **Ausencia de contacto con tuberculosis:**

Se indica PT.

- ❖ Si la PT  $\geq 5$  mm o IGRA positivo en ausencia de tratamiento para tuberculosis previo: se indica TPT
- ❖ Si PT  $< 5$  mm o IGRA negativo: no se indica TPT y se realiza cribado anual con PT y entrevista de 4 síntomas en cada contacto con el sistema de salud



## 4.2 Diagnóstico de ITBL en menores de 15 años inmunosuprimidos por enfermedades o tratamientos con fármacos inmunosupresores

Se considera en este grupo:

Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis
Personas que recibirán trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea
Personas que recibirán fármacos anti-TNF alfa
Personas que recibirán o están recibiendo otros fármacos inmunosupresores (Glucocorticoides, Metrotexate, Azatioprina, ciclofosfamida, etc)

El cribado de ITBL no difiere del recomendado para adultos.

Ver Algoritmo (Anexo 1).

### TRATAMIENTO DE ITBL EN NIÑOS (MENORES DE 15 AÑOS)

Los esquemas recomendados con Rifapentina para adultos tienen las siguientes limitantes en niños:

- ❖ La Rifapentina no está recomendada para menores de 2 años.
- ❖ Las DFC (Rifapentina+Isoniacida) no están recomendadas en menores de 14 años.

Por lo tanto, a diferencia del esquema recomendado en adultos y manteniendo a las Rifamicinas como primera opción de tratamiento también en niños, se establecen como esquemas recomendados los detallados en la tabla 7.

#### Tabla 7. Esquemas de tratamiento de ITBL en menores de 15 años



	<b>Primera opción</b>	<b>Alternativo</b>
<b>Menores de 2 años</b>	<b>Rifampicina</b> 10 mg/kg/día por 4 meses no supervisado <sup>1</sup>	<b>Isoniacida</b> 10 mg/kg/día por 6 meses no supervisado
<b>Niños de 2 a 9 años</b>	<b>Rifampicina</b> 10 mg/kg + <b>Isoniacida</b> 10 mg/kg en DFC dispersable por 3 meses no supervisado	<b>3HP</b> (dosis individuales) semanal, 12 dosis, supervisado <b>Rifampicina</b> 10 mg/kg/día por 4 meses no supervisado <sup>1</sup> <b>Isoniacida</b> 10 mg/kg/día por 6 meses no supervisado
<b>Adolescentes 10 a 14 años</b>	<b>3HP</b> (dosis individuales) o considerar DFC de adultos*, semanal por 12 semanas supervisado	<b>Rifampicina + Isoniacida</b> DFC por 3 meses no supervisado <b>Rifampicina</b> 10 mg/kg/día por 4 meses no supervisado <b>Isoniacida</b> 10 mg/kg/día por 6 meses no supervisado

<sup>1</sup> Puede utilizarse Rifampicina jarabe. Rifampicina 2 g/100 ml. Frasco x 50 ml.

\*La consideración de DFC HP de adultos quedará a criterio del pediatra de la CHLA EP. En niños con peso mayor a 30 kg se pueden utilizar con el objetivo de disminuir el número de comprimidos

Las Tablas 1 y 2 muestran las dosis individuales de Rifapentina e Isoniacida para el esquema 3HP por rango de peso.

Las DFC de Rifapentina/Isoniacida por rango de peso se muestra en la Tabla 3

En la Tabla 8 se muestra el número de comprimidos por rango de peso de las DFC dispersables de Isoniacida+Rifampicina

### **Tabla 8. Número de comprimidos de DFC dispersables de Rifampicina/Isoniacida según rango de peso**



<b>Peso</b>	<b>Número de comprimidos DFC RH 75/50</b>
4-7 kg	1
8-11 Kg	2
12-15 kg	3
16-24 kg	4
25 kg y más	5 o DFC adultos

### **Consideraciones**

- ❖ Los menores de 15 años no requieren FEH para inicio del tratamiento.
- ❖ En los niños que reciben esquemas con Rifapentina, administrar alimentos en forma simultánea o inmediatamente antes de la dosis, debido a que mejora la absorción de la Rifapentina
- ❖ La supervisión del tratamiento por el Médico Supervisor será mensual en los niños con esquemas que utilicen Rifamicinas (Rifampicina o Rifapentina) y cada 3 meses en esquemas con Isoniacida sola.

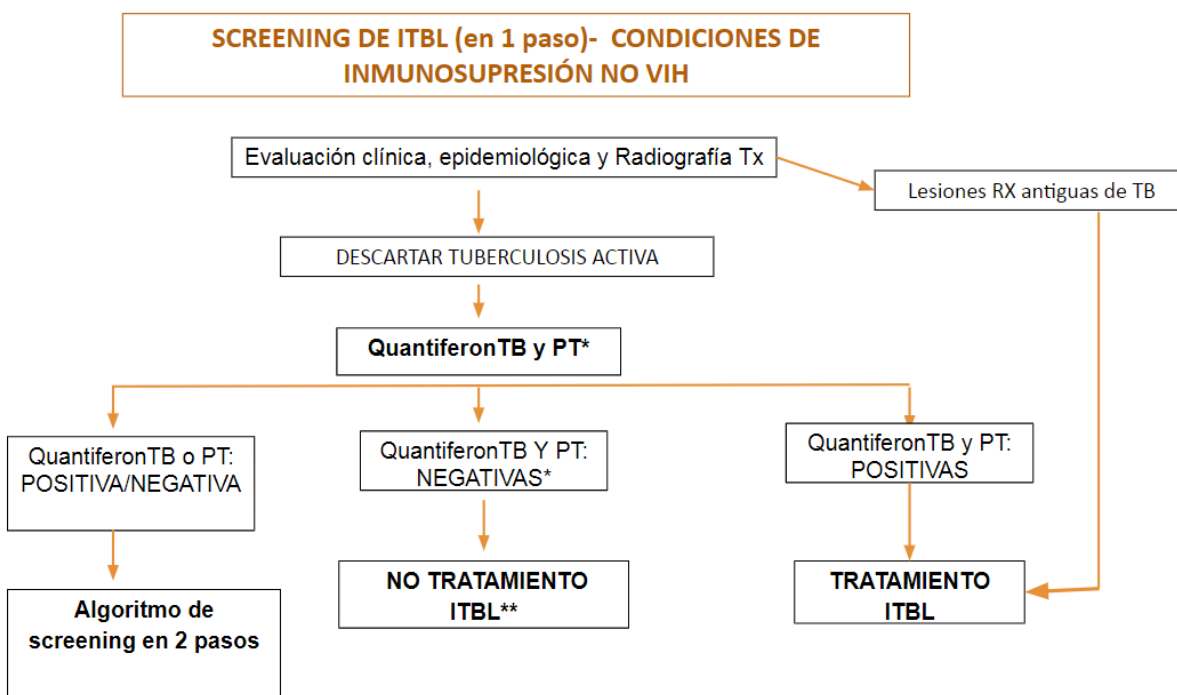


# ANEXOS



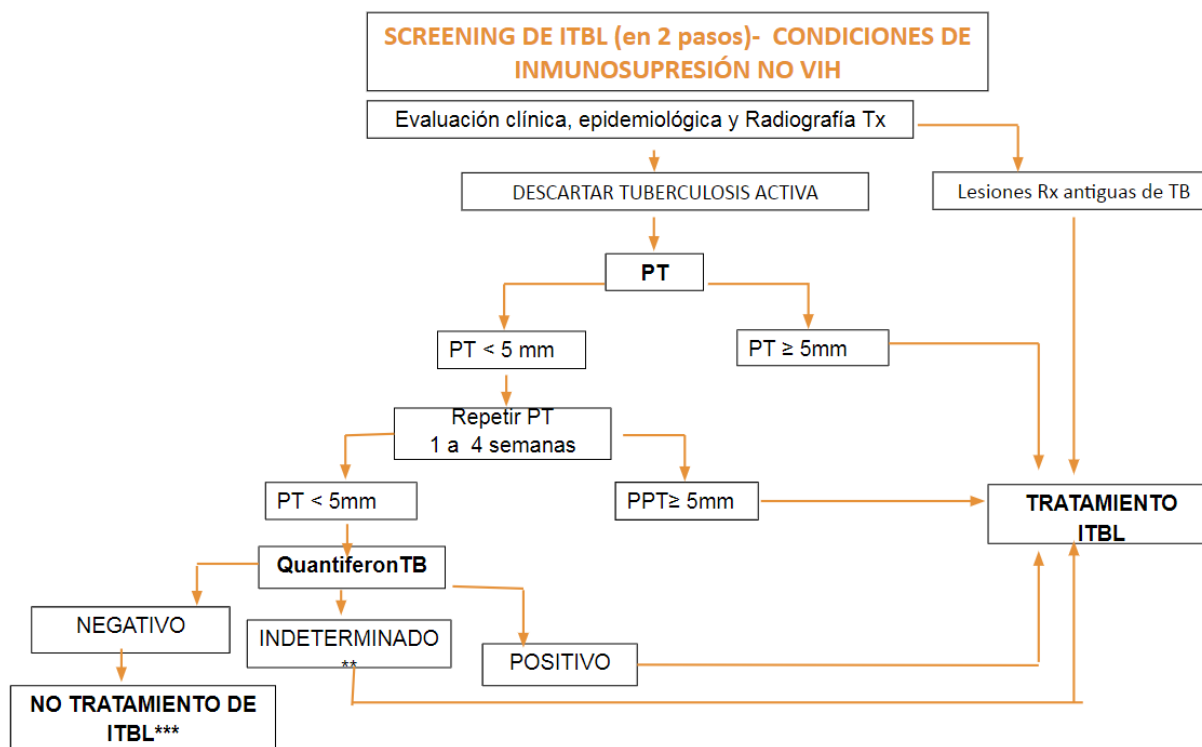
## ANEXO 1. Algoritmos de screening de ITBL en pacientes con inmunosupresión por patologías o tratamientos

### SCREENING EN 1 PASO





## SCREENING EN 2 PASOS



\*El resultado **INDETERMINADO** obedece en forma frecuente a la inmunosupresión, por lo que no debe repetirse y se tomará como **POSITIVO** en vistas a tomar decisiones terapéuticas.

\*\*La decisión de no tratar luego de un cribado negativo será personalizada tomándose en cuenta el riesgo del paciente de desarrollar TB en el futuro versus el beneficio de indicar tratamiento de la ITBL



## ANEXO 2: TRATAMIENTO DE ITBL: 3HP semanal- DOT

### Formulario de INICIO

<b>NOMBRE</b>	
<b>C.I.</b>	
<b>EDAD</b>	
<b>SEXO *</b>	Femenino                      Masculino
<b>TELÉFONO</b>	
<b>DOMICILIO</b>	
<b>PESO (Kg)</b>	
<b>RIFAPENTINA DOSIS (mg)</b> Nº de comprimidos	
<b>ISONIACIDA DOSIS (mg)</b> Nº de comprimidos de H100 Nº de comprimidos de H300	
<b>FECHA DE INICIO</b>	
<b>F. HEPÁTICO*</b>	Alterado:                      Normal:
<b>VIH (persona no contacto)**</b>	Negativo:                      Positivo:
<b>COMORBILIDADES</b>	
<b>FÁRMACOS DE USO HABITUAL***</b>	
<b>OBSERVACIONES</b>	
<b>MÉDICO SUPERVISOR</b>	

\* Marcar con una cruz según corresponda

\*\* No solicitar VIH al contacto. Se registra a efectos de definir un caso VIH + que inicia TITBL

\*\*\*Registrar los fármacos de uso crónico o frecuente

*Programa Nacional de Tuberculosis - Unidad de Fármacos*





## TRATAMIENTO DE ITBL: 3 HP semanal - DOT

### CONTROL DE DOSIS

REGISTRO DE LA TOMA	OBSERVACIONES
TOMA 1- Fecha: _____ Firma*:	
TOMA 2- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 3- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 4- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 5- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 6- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 7- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 8- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 9- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 10- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 11- Fecha: _____ Firma:	
TOMA 12- Fecha: _____ Firma:	

\*Firma del funcionario que administra dosis



## TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS LATENTE: 3HP semanal-DOT

### Formulario de NOTIFICACIÓN de RAM

<b>FECHA</b>	
<b>NOMBRE</b>	
<b>C.I.</b>	
<b>REACCIONES CUTÁNEAS</b>	
<b>HEPATOTOXICIDAD</b>	
<b>VÓMITOS, NÁUSEAS</b>	
<b>ALTERACIONES SENSITIVAS de MMII</b>	
<b>OTRAS</b>	
<b>RAM*</b>	LEVE      MODERADA      GRAVE
<b>RESOLUCIÓN</b>	COMPLETA NO RESOLUCIÓN INCOMPLETA FECHA _____

**MÉDICO SUPERVISOR:** \_\_\_\_\_

\* Clasificación RAM de OMS

- **Leve:** síntomas leves que no requieren tratamiento ni suspensión de los fármacos, se puede administrar tratamiento sintomático

- **Moderada:** interfiere en las actividades diarias, requiere tratamiento y puede necesitar suspensión del fármaco sospechoso

- **Grave:** síntomas que requieren hospitalización o eventualmente ponen en riesgo la vida del paciente o produce incapacidad del paciente y determinan suspensión definitiva del fármaco sospechoso



## TRATAMIENTO ITBL: 3HP semanal-DOT

### SEGUIMIENTO MÉDICO

VISITA	OBSERVACIONES
VISITA 1- Fecha: _____ Firma*:	
VISITA 2- Fecha: _____ Firma:	
VISITA 3- Fecha: _____ Firma:	
VISITA 4- Fecha: _____ Firma:	
VISITA 5- Fecha: _____ Firma:	
VISITA 6- Fecha: _____ Firma:	

\*Firma del Médico Supervisor

**FECHA DE FIN DE TRATAMIENTO:** \_\_\_\_\_

**SEMANAS DE TRATAMIENTO:** \_\_\_\_\_

**RESULTADOS:** ALTA  SUSPENDIDO  ABANDONO  FALLECIDO

**CAUSA DE ABANDONO, SUSPENSIÓN:**

.....  
.....



## Bibliografía

- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2022, OMS diagnóstico- screening.
- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: WHO; 2021.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022.
- Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis Programa Nacional de control y eliminación de la Tuberculosis de Chile, actualización 2022.
- MSP-CHLAEP- Cátedra de Enfermedades Infecciosas-Dpto, de Pediatría, UdelaR. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales, Uruguay, 2017.
- Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. Recommendations and Reports / Vol. 69 / No. 1.
- Sterling T, M.D., Villarino M. Elsa, M.D., Borisov, M.D.et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection  
N Engl J Med 365;23, 2011.
- Sterling T, M. D, Scott Nigel A. M.S, MiroJ M.D et al. Three Months of Weekly Rifapentine plus Isoniazid for Treatment of *M. tuberculosis* Infection in HIV Co-infected Persons. AIDS 30(10): 1607–1615, 2016.
- Dragos Bumbacea, Sandra M. Arend, Fusun Eyuboglu, Jay A. Fishman et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2012; 40: 990–1013.
- Madhukar Pai, Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays. ASMscience.org/ MicrobiolSpectrum.  
<https://journals.asm.org/journal/spectrum> on 11 April 2023 by 190.64.95.234
- Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. 2020. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. Clin Microbiol Rev 33:e00035-19. <https://doi.org/10.1128/CMR>
- Doan TN, Eisen DP, Rose MT, Slack A, Stearnes G, McBryde ES (2017) Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis.PLoSONE 2(11): e0188631. <https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0188631>