



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

**GUÍAS PARA LA
PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS**

CONTROL DE CONTACTOS

**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

ITBL - Infección tuberculosa latente

RAM - Reacción Adversas a Medicamentos

PNP - Polineuropatía periférica

PNT - Programa Nacional de Tuberculosis

PT - Prueba tuberculínica

TB - Tuberculosis

VIH - Virus de la inmunodeficiencia humana

VOT - Tratamiento observado por video



CONTROL DE CONTACTOS

DEFINICIÓN:

Proceso sistemático de identificación, estudio y tratamiento preventivo de las personas que han sido expuestas a un caso índice de Tuberculosis (TB).

Los objetivos generales del control de contactos son interrumpir en forma satisfactoria la transmisión de la TB y prevenir futuros casos y brotes de la enfermedad.

Los objetivos específicos del control de contactos son:

- ❖ Diagnosticar y tratar precozmente la TB activa en los contactos.
- ❖ Diagnosticar y tratar precozmente la infección tuberculosa latente (ITBL) en los contactos en los que se descartó TB.
- ❖ Reconstruir la cadena de transmisión para detectar el verdadero caso índice e interrumpir la transmisión

El control de contactos es una de las actividades primordiales del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) que se lleva adelante por el personal de la CHLA EP: funcionarios especializados en los Centros Periféricos (CP), Médicos Supervisores y equipo de Trabajo Social.

Se deberá tener en cuenta a los prestadores de salud de los cuáles son usuarios los contactos y coordinar acciones para cumplir con el control de los mismos.

Definiciones operativas:

Caso índice (CI): caso de TB que se identifica como inicial en la cadena de transmisión de la infección.

Contactos: toda persona que ha estado expuesta a un caso índice en un tiempo y espacio común, independiente de las características de la TB en cuanto a localización y/o confirmación bacteriológica.

Contacto domiciliario: personas que conviven con el caso índice. Constituyen el grupo con mayor riesgo de infección y de desarrollo de TB activa, por lo que representan la prioridad en la investigación de contactos.



Contacto no domiciliario: personas que comparten por períodos prolongados de tiempo un espacio común con CI. Las condiciones de exposición son de carácter laboral, escolar, social o familiar.

En los contactos igual o mayores a 15 años, se consideran para estudio de ITBL aquellos pertenecientes a los CI que poseen mayor probabilidad de producir la transmisión, por ejemplo: los casos de tuberculosis pulmonar o laríngea, principalmente los confirmados por bacteriología.

En caso de contactos menores de 15 años, se consideran para estudio de ITBL aquellos expuestos a todo CI en forma independiente de la confirmación bacteriológica o localización de la TB.

En caso de un CI menor a 15 años, se considerará como contactos a estudiar a todas las personas que cumplan con la definición de contactos: se busca detectar el verdadero caso índice que determinó el contagio del niño.



ACCIONES A DESARROLLAR EN EL CONTROL DE CONTACTOS

1

IDENTIFICACIÓN DE LAS PERSONAS EXPUESTAS

La identificación de los contactos es una tarea esencial y requiere crear un clima de confianza con el caso índice. Se debe tener en cuenta que la entrevista en el CP no es la única herramienta y que se debe contactar a los referentes del prestador de salud correspondiente para ampliar la información sobre los contactos a estudiar.

2

ESTUDIO DE LOS CONTACTOS

2.1 Diagnóstico de TB activa

Se investigarán los síntomas sugestivos de TB y se solicitarán los siguientes exámenes:

- ❖ *Radiología de tórax*
- ❖ *Baciloscopías**. Se solicitarán 2 muestras de expectoración obtenidas en días consecutivos. Importa explicar la forma de obtención y conservación.
- ❖ *GeneXpert MTB/RIF Ultra**. En caso de contactos menores de 15 años, VIH y enfermedades o condiciones que determinen inmunosupresión se solicitará en lugar de la baciloscopía.

*Los pacientes deben tener síntomas respiratorios y capacidad de expectorar



2.2 Diagnóstico de ITBL

ADULTOS (edad igual o mayor a 15 años)

❖ **Prueba tuberculínica (PT) menor a 5 mm**

Se repetirá la PT en 12 semanas y no se iniciará tratamiento de ITB.

Si la PT es igual o mayor a 5 mm a las 12 semanas: repetir radiología de tórax, si tiene expectoración se realizará baciloscopías y una vez descartada la TB activa se indicará tratamiento de la ITBL con Isoniacida + Rifapentina por 3 meses (3HP) (*anexo 1 - algoritmos diagnósticos*).

Definición operativa de viraje tuberculínico: persona que pasa de tener una PT menor de 5 mm a mayor o igual de 5 mm con una diferencia de al menos 5 mm en menos de 2 años.

❖ **PT igual o mayor a 5 mm**

Se indicará tratamiento de la ITBL con 3HP.

En caso de contactos con VIH o condiciones de inmunosupresión (enfermedades y/o tratamientos farmacológicos) se realizará tratamiento de la ITBL independiente del valor de la PT.

Previo al inicio del tratamiento se debe contar con un Funcional y Enzimograma Hepático (FEH) normal en toda persona con edad igual o mayor a 15 años. Quedará a criterio del Médico Supervisor la solicitud de otros exámenes complementarios según las comorbilidades de los contactos para un control posterior (ej: azoemia y creatininemia, hemogramas, etc).

NIÑOS (Menores de 15 años)

Los **niños menores de 5 años** realizarán tratamiento de ITBL completo con cualquiera de los esquemas recomendados, independientemente del resultado de la PT. La PT se realizará para conocer el estado inmunitario en relación a la infección tuberculosa pero no determinará conductas diferentes.



Los niños de 5 a 14 años seguirán las mismas pautas de diagnóstico de ITBL que los adultos, de acuerdo al resultado de la PT. Los esquemas de tratamiento recomendado dependen de la edad. (*Anexo 1 - algoritmos diagnósticos*)

2.3 Prioridad del estudio de contactos

Se debe establecer la prioridad de estudio teniendo en cuenta la capacidad de transmisión del CI, existencia de condiciones de inmunosupresión del contacto y las circunstancias de la exposición (*anexo 2, clasificación de contactos*)

Se definirán contactos de **ALTA PRIORIDAD**

- ❖ Contactos domiciliarios o íntimo diario de un caso de TB bacilífera
- ❖ Contacto de edad menor de 5 años
- ❖ Contactos con condiciones de inmunosupresión (enfermedades o en tratamiento de inmunosupresión)

Los contactos de **ALTA PRIORIDAD** deben ser estudiados en un plazo no mayor a 15 días

Los contactos que no cumplen con estos criterios, serán de **BAJA PRIORIDAD** y podrán ser estudiados en un lapso mayor de 15 días.

3

TRATAMIENTO de la INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

ADULTOS (edad igual o mayor a 15 años)

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 (3HP) y en forma supervisada en los Centros Periféricos de la CHLA EP (*anexo 3*).



Tabla 1. Dosis de Rifapentina en esquema 3HP

Rango de Peso (kg)	Dosis de Rifapentina (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

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

La Isoniacida y Rifapentina están disponibles en presentaciones de dosis fijas combinadas (DFC) y dosis individuales. Los cálculos de las dosis tienen en cuenta el peso del paciente y la edad (Tabla 3)

Tabla 3. Esquema Rifapentina-Isoniacida-ADULTOS

	DFC	Rifapentina	Isoniacida
	1 comp=Rifapentina 300 mg más Isoniacida 300 mg	150 mg	100 mg
45-50 Kg	2 comp.	1 comp.	1 comp.
Mayor de 50 kg	3 comp.	-----	-----

Se debe tener en cuenta:

- ❖ Adicionar vitamina B6 a una dosis de 25 a 50 mg/día en las personas con antecedentes de Diabetes, Polineuropatía Periférica (PNP), alcoholismo, embarazo, Enfermedad Renal Crónica (ERC) y desnutrición severa.



- ❖ Administrar alimentos en forma simultánea o inmediatamente antes de la dosis, debido a que mejora la absorción de la Rifapentina.

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 4.

Tabla 4. Esquemas de tratamiento de ITBL en menores de 15 años

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

¹ 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 CHLAEP



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 5 se muestra el número de comprimidos por rango de peso de las DFC dispersables de Isoniacida+Rifampicina

Tabla 5. Número de comprimidos de DFC dispersables de Rifampicina/Isoniacida según rango de peso

Peso	Número de comprimidos DFC RH 75/50
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.

3.1 Supervisión del tratamiento 3HP

Se realizará la supervisión en forma directa (DOT, *Direct 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 realizará registro de las tomas en el *Formulario de Registro de Tratamiento Preventivo- anexo 4*.



Frente a pacientes que no tengan posibilidades de concurrir al CP para supervisión (DOT), el Médico Supervisor indicará un esquema alternativo de tratamiento de la ITBL.

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
- ❖ Informar sobre reacciones adversas medicamentosas (RAM): síntomas que pueden determinar y la importancia de reportarlos a la brevedad al equipo de salud o la consulta precoz en prestador de salud.
- ❖ Comunicar al Médico Supervisor sobre nuevas prescripciones de fármacos por el médico tratante.

3.2 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).

3.3 Reacciones adversas de 3HP

Las RAM de mayor frecuencia son: intolerancia digestiva, alergia cutánea y afectación hepática (*anexo 4*).

Los principales factores de riesgo para desarrollo de RAM son:

- ❖ Edad mayor a 50 años

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 personas mayores de 50 años la indicación debe ser individualizada, tomando en cuenta el riesgo de efectos adversos hepáticos versus beneficio de evitar progresión a la Tuberculosis.

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

3.4 Interacciones farmacológicas de 3HP.

La Rifapentina es un potente inductor de los citocromos P450 lo que determina el aumento del metabolismo hepático de varios fármacos, disminuyendo la concentración plasmática.

La Rifapentina e Isoniacida pueden aumentar el potencial hepatotóxico de otros fármacos (*anexo 5 -Interacciones farmacológicas*).

En caso de evaluar interacciones medicamentosas que puedan afectar tratamientos crónicos que está recibiendo el paciente, se deberá optar por el esquema alternativo de Isoniacida por 6 meses (6H).

3.5 Seguimiento del tratamiento 3HP

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 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 (Tratamientos Preventivos, anexo 6)*

El control paraclínico se realizará con FEH mensual o más frecuente en caso de que el Médico Supervisor 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 considerar las dosis semanales.

3.6 Finalización del tratamiento

- ❖ **Tratamiento suspendido:** pacientes en los que el Médico Supervisor indica suspender el tratamiento. Por ejemplo, por inasistencias, por RAM, etc. En cada caso se definirá si continuará 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.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS de ITBL EN ADULTOS

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

	DOSIS	Dosis máxima	Duración	Supervisión
RIFAMPICINA	10mg/Kg/día	600 mg	4 meses	NO
ISONIACIDA	5mg/Kg/día	300 mg	6 meses	NO
RIFAMPICINA más ISONIACIDA	Rifampicina 600 mg Isoniacida 300 mg	600mg más 300 mg	3 meses	SI



Consideraciones:

- ❖ Se requiere en mayores de 14 años tener un FEH normal previo al inicio del tratamiento.
- ❖ La Isoniacida y 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 solas 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 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

- ❖ 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 (Isoniacida).



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.PLoS ONE 2(11): e0188631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188631>