



INER-CENAPRECE: Curso de actualización en tuberculosis resistente: los desafíos en su control para la eliminación de la tuberculosis

TB – VIH

Gustavo Reyes Terán
Departamento de Investigación en Enfermedades Infecciosas
(CIeNi)

14 de septiembre de 2016

GRT declara: no conflictos de
interés

TB-VIH, 2016

- Epidemiología
- Patogénesis y efectos de VIH sobre TB
- SIRI
- TB latente
- Tiempo de inicio del TAR
- Interacción de fármacos y combinación preferida de TAR
- Conclusiones

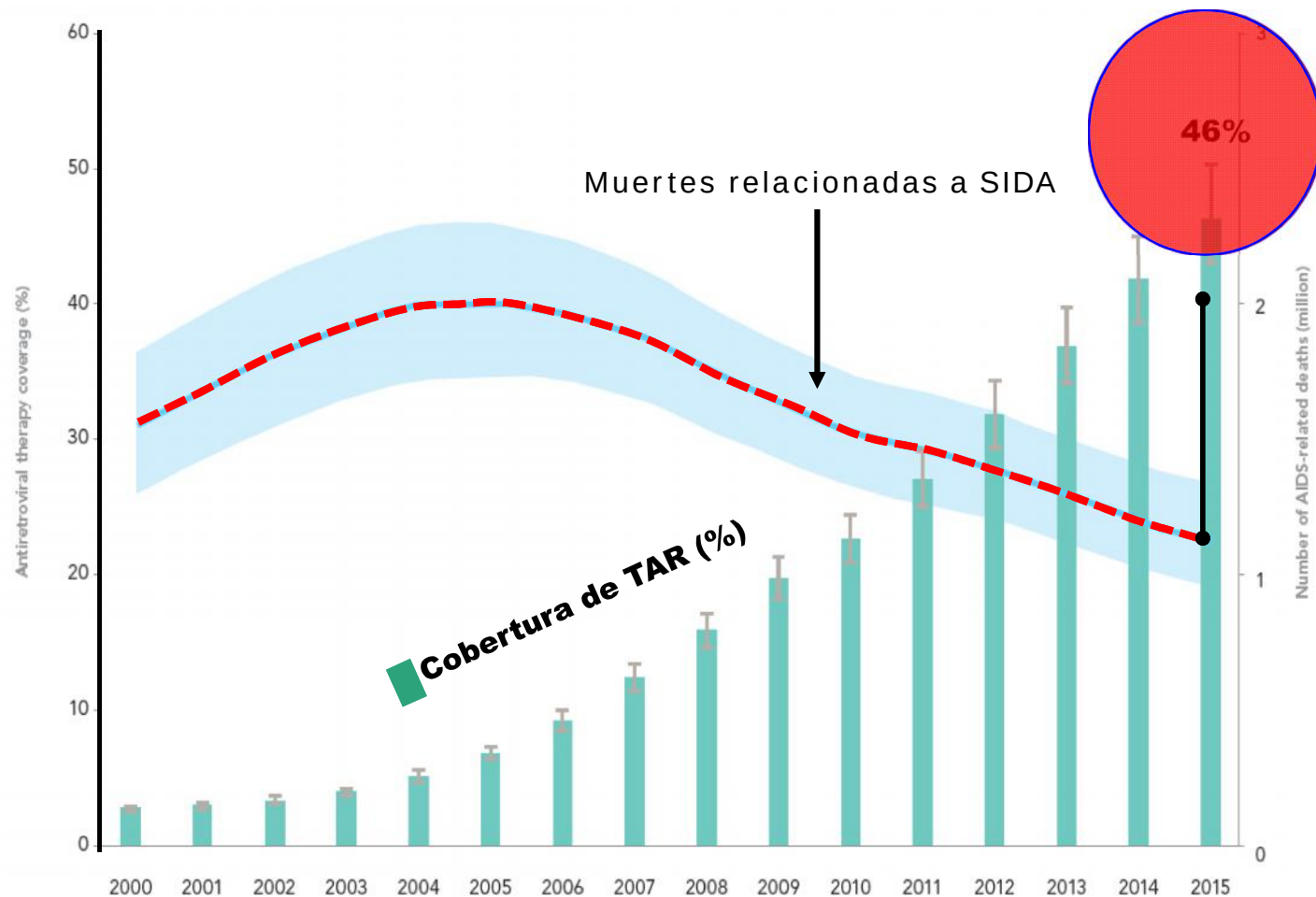
De >80 millones de infecciones acumuladas, con >40 M de muertes totales (1.1 M/2015) y 37 M que viven con VIH (2.1 nuevas infecciones en 2015):



- Solo 1 (una) persona curada...

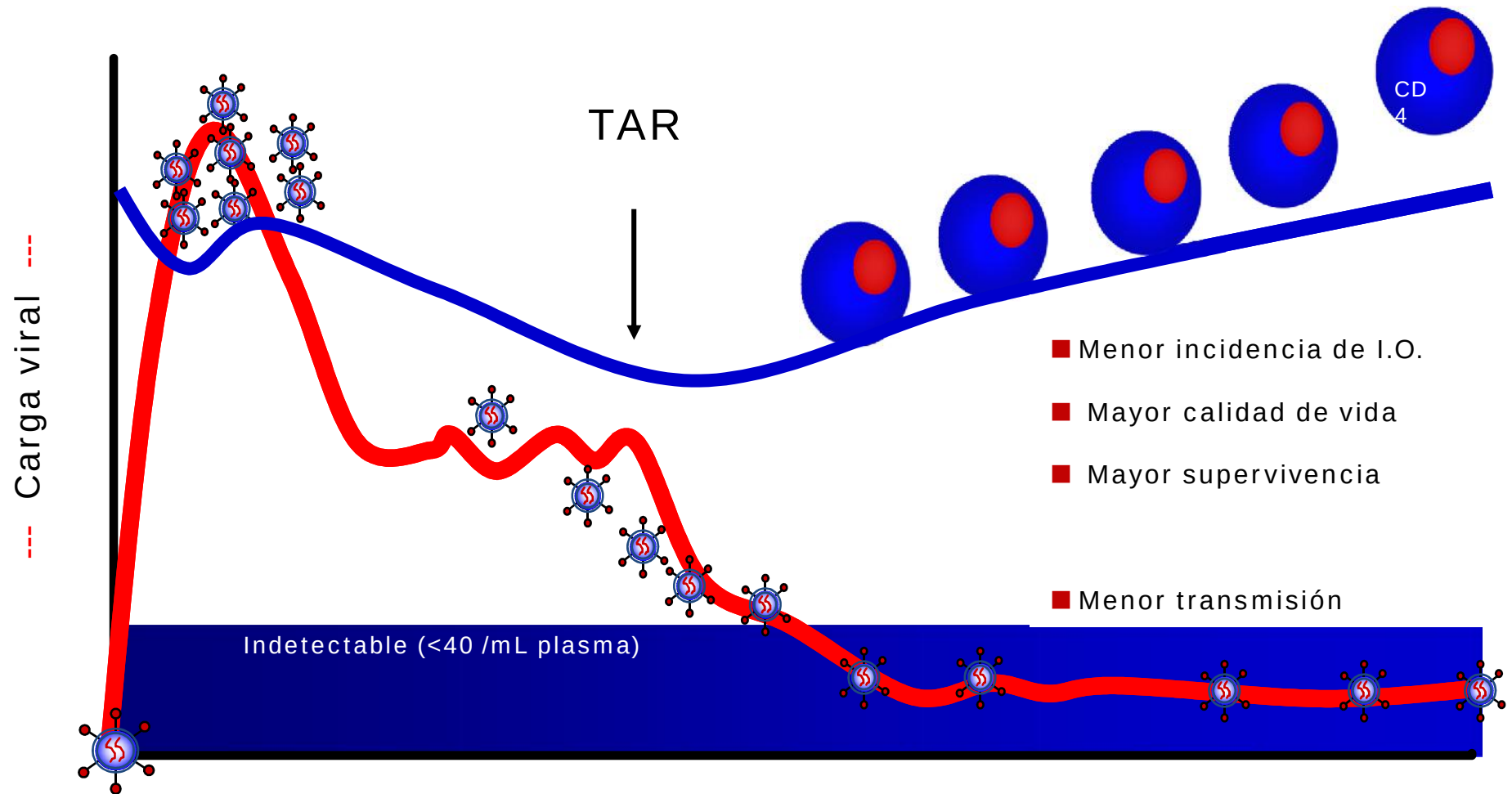
- Pero más de 17 M en TAR virológicamente controladas

Cobertura de TAR y número de muertes por SIDA (Global, 2000-2015)

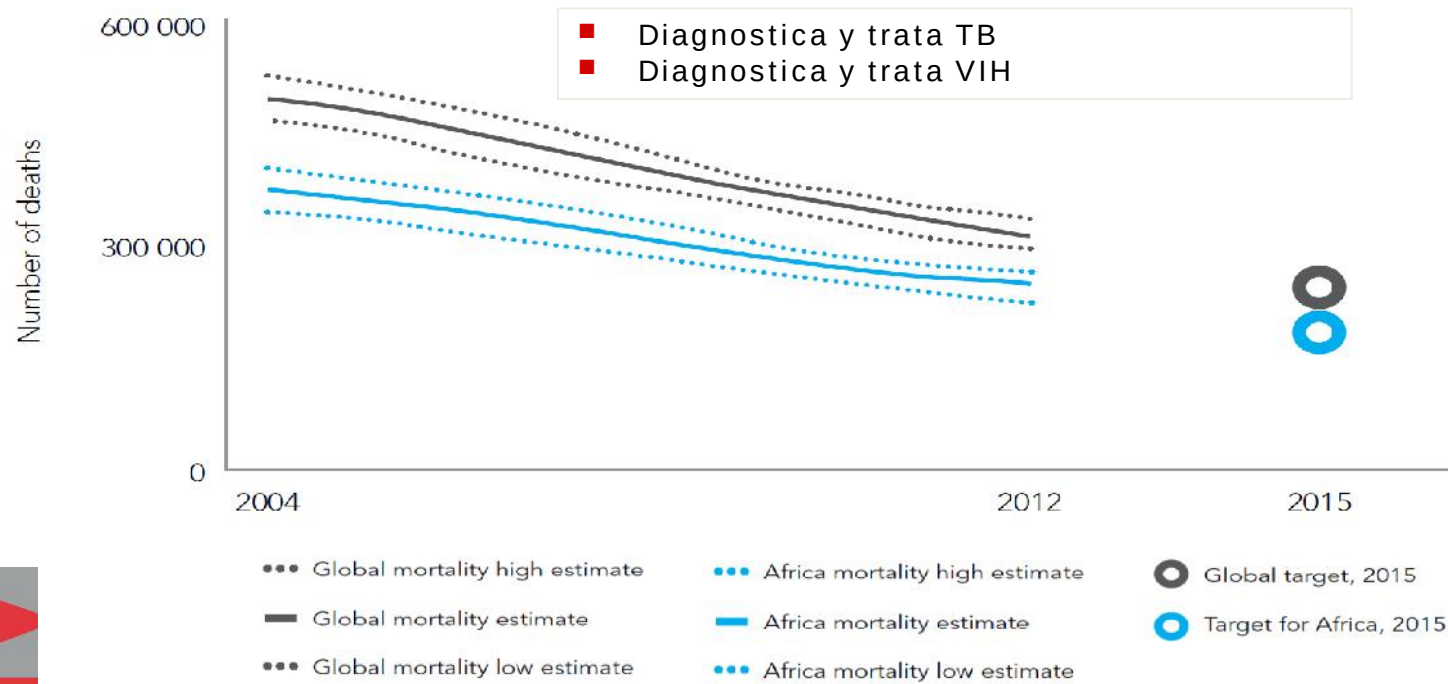


Fuente: UNAIDS 2016

El TAR suprime la replicación de VIH



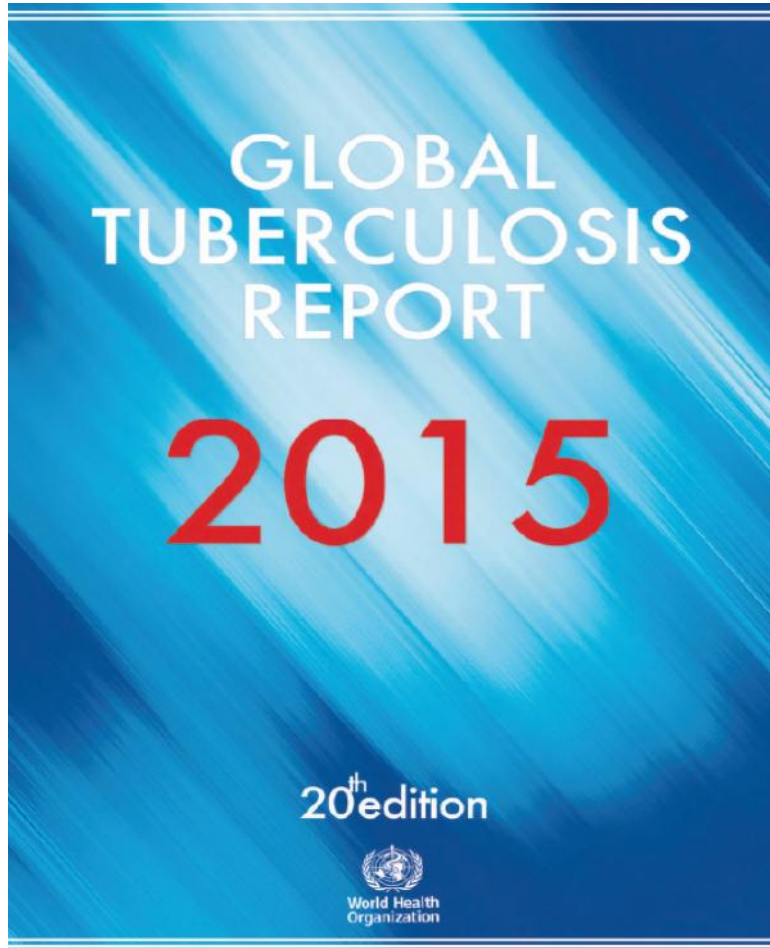
2004 a 2012: 40% menos mortalidad de VIH/TB (1.3 millones de vidas salvadas)



- Tuberculosis es aún la principal causa de muerte en personas con VIH en el mundo
- En 2014, TB fue causa de muerte en 400 mil personas con VIH

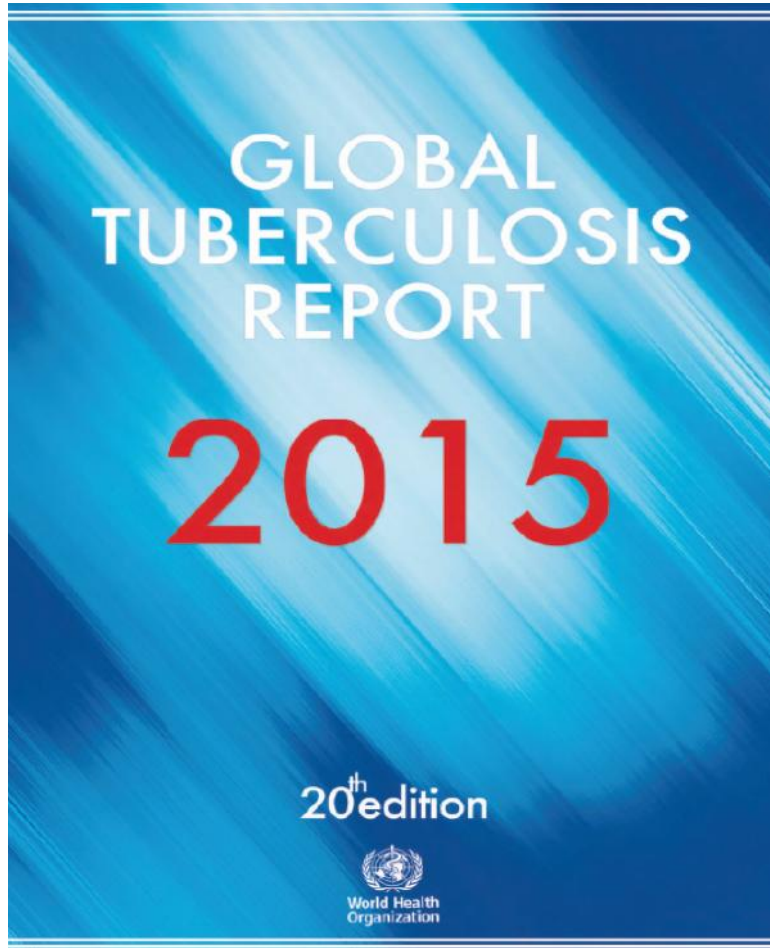
VIH/SIDA y Tuberculosis: Dos enfermedades, un paciente

La coinfección VIH-Mtb es una combinación potencialmente letal



- Unos 12 M (37/3) de PVVS en el mundo vive coinfectada por Mtb.
- >2.5 M de muertes por ambas enfermedades en 2015
- Los efectos VIH+TB se magnifican y superan la suma de sus efectos individuales: Sindemia
- iVIH incrementa de 20 a 40 veces el riesgo de TB
- TB: causa principal de morbilidad y mortalidad de PVVS en el mundo económica/socialmente pobre.
- >1 M de TB en PVVS, 0.4 M de muertes
- PVVS: mayor riesgo de recurrencia de TB por reinfección exógena

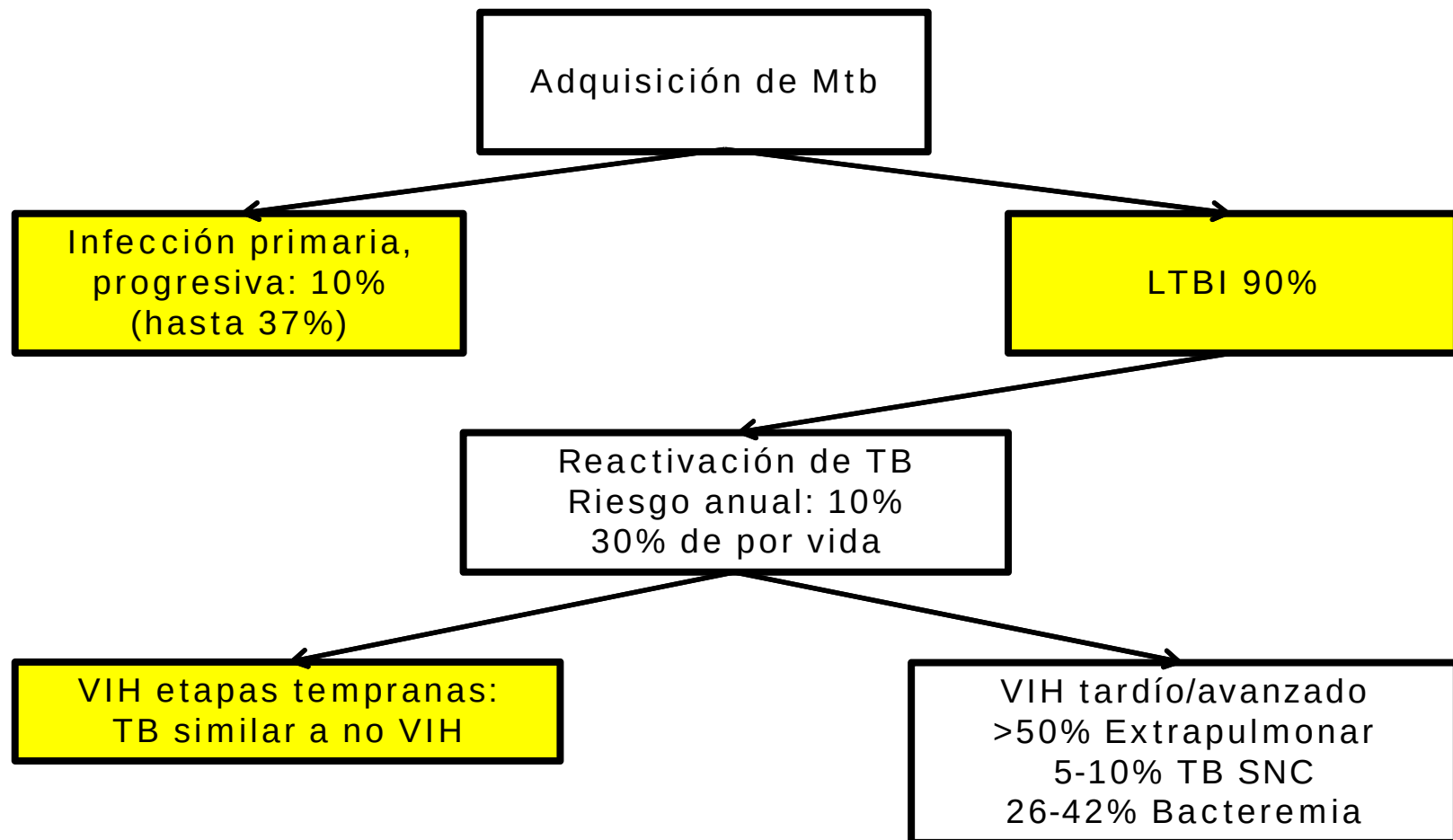
Co-Epidemia TB-VIH



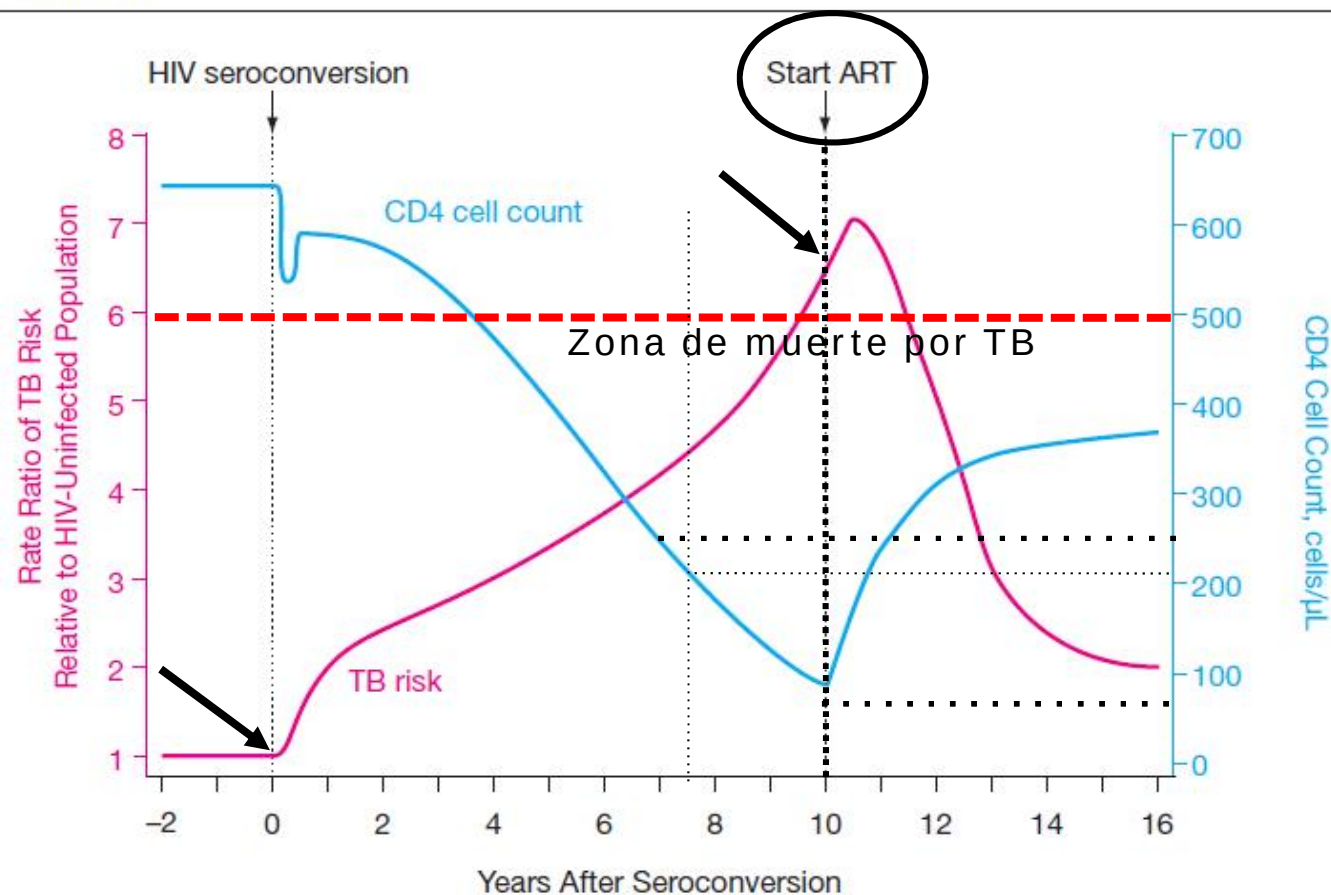
- 9.6 M de TB (1.2 M en PVVS)
- 1.5 M muertes por TB (0.4 M de PVVS)
- 51% de pacientes con TB tuvieron un resultado documentado de la prueba de VIH
- Globalmente, 77% de pacientes con TB y VIH de 2013 recibieron TAR
- Solo un 33% de 1.2 M de PVVS que (se estima) desarrollaron TB en 2014, recibieron TAR
- En 2014, 933,000 PVVS recibieron IPT (incremento de 60% comparado con 2013)

Patogénesis e historia natural

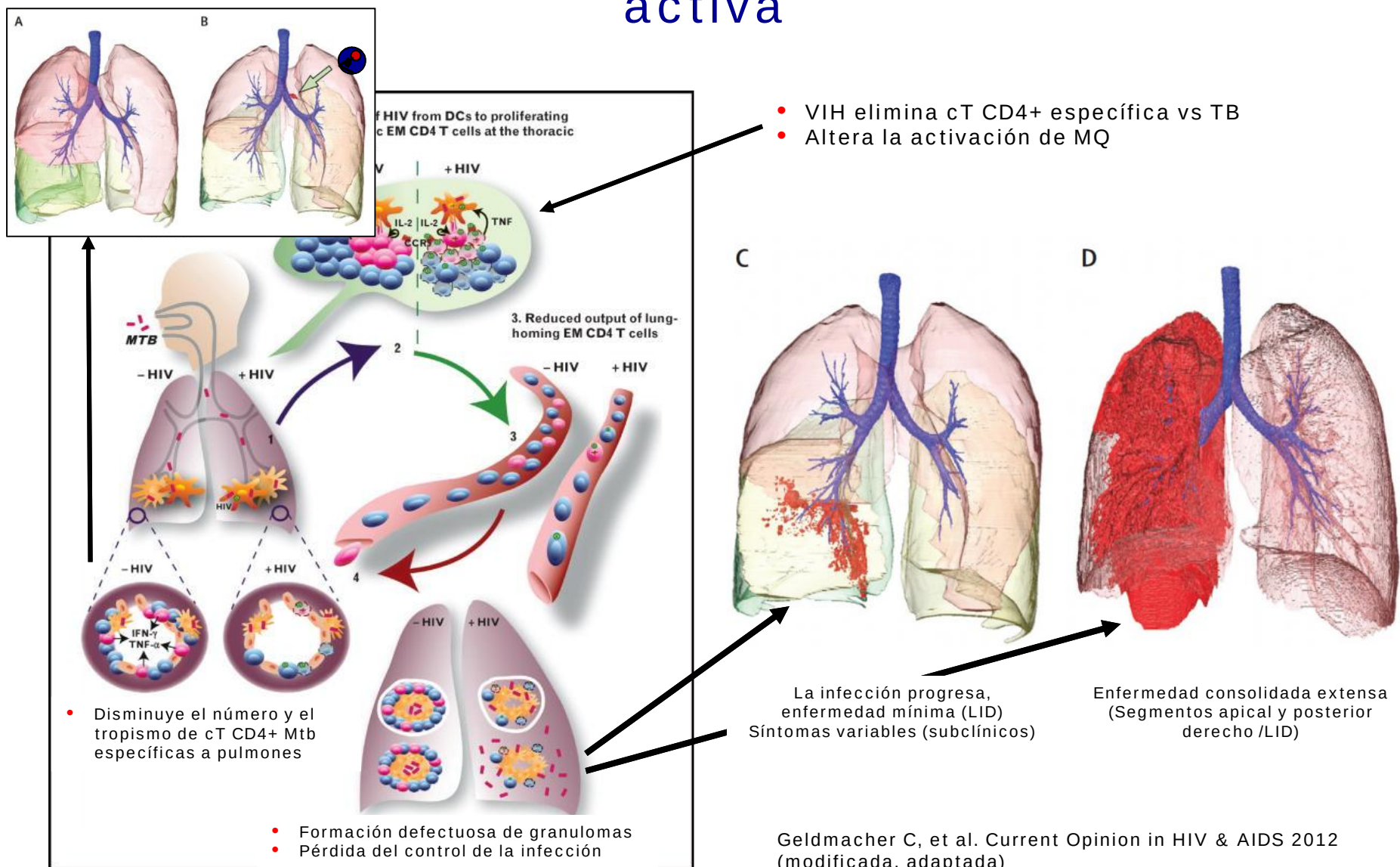
Efecto de VIH sobre TB



Linfocitos CD4+ e incidencia de TB – Efectos del TAR



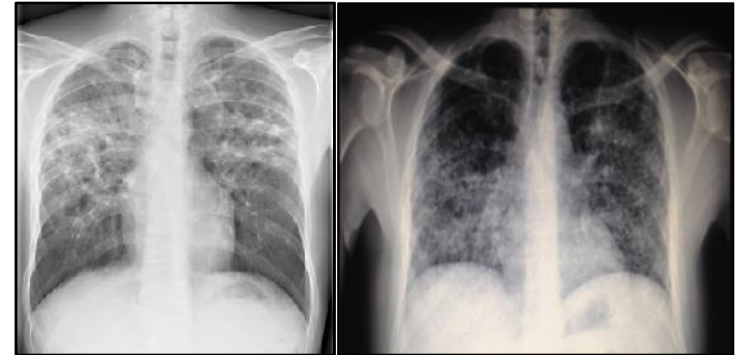
Interacción VIH-Mtb: Depleción de CD4+, pérdida de control inmune y desarrollo de TB activa



PVVS hospitalizadas en INER (2007-2013, N= 1310, Edad: 33 años)

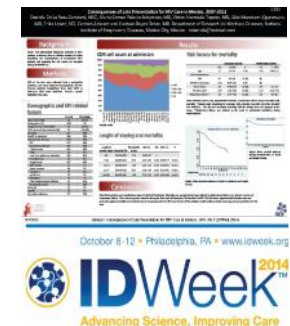
■ Causas:

- *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) (48%)
- **Tuberculosis (19%)***
- Cryptococcosis (10%)
- Kaposi's sarcoma (9%)
- Cytomegalovirus Disease (7%)
- *Mycobacterium avium* complex (6%)*
- Histoplasmosis (5%)
- **Unidentified acid-fast bacillus (20%)***
- Bacterial confection (21%) (excluding syphilis)
- Hepatitis B (6%)
- Syphilis (4%)

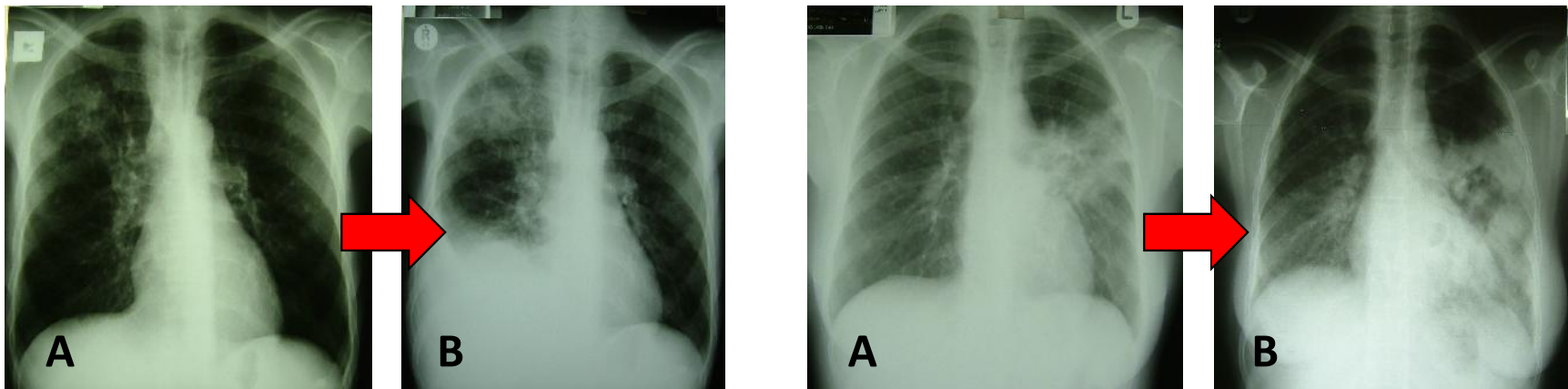


■ La tasa de letalidad fue 18% (237 muertes)

Fuente: Daniela de la Rosa Zamboni, Víctor Ahumada, María Gómez Palacio, et al. IDWeek, Oct. 8-12, 2014. Philadelphia, PA.



Tuberculosis –Síndrome Inflamatorio por Reconstitución Inmunitaria (SIRI): Efecto de la detección tardía de VIH



TB → Anti-TB → Mejoría → TAR → Empeoramiento TB

SIRI-TB: Reacción paradójica a la baja (¿efecto de Xpert TB/Rif?)

Mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in human immunodeficiency virus–infected individuals after antiretroviral therapy initiation

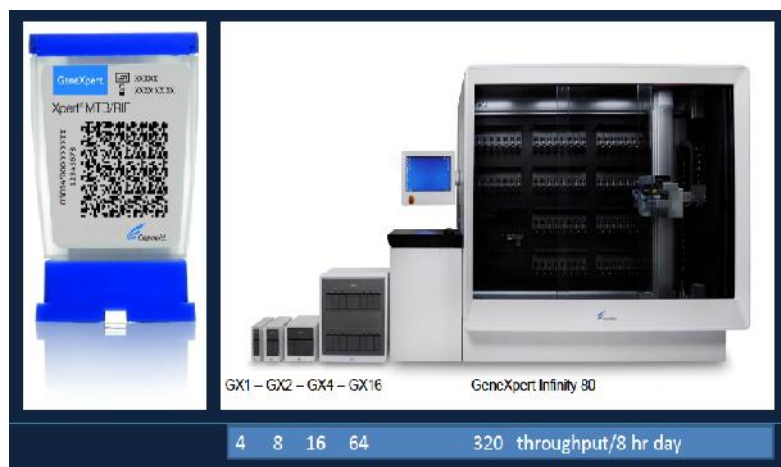
1. Yuria Ablanedo-Terrazas MD, MSc*, et al.



The Laryngoscope

Volume 125, Issue 11, ([/doi/10.1002/lary.v125.11/issuetoc](https://doi.org/10.1002/lary.v125.11/issuetoc)) pages 2498–2502, November 2015

Nuevos y mejores métodos de diagnóstico de tuberculosis



Xpert TB/RIF:

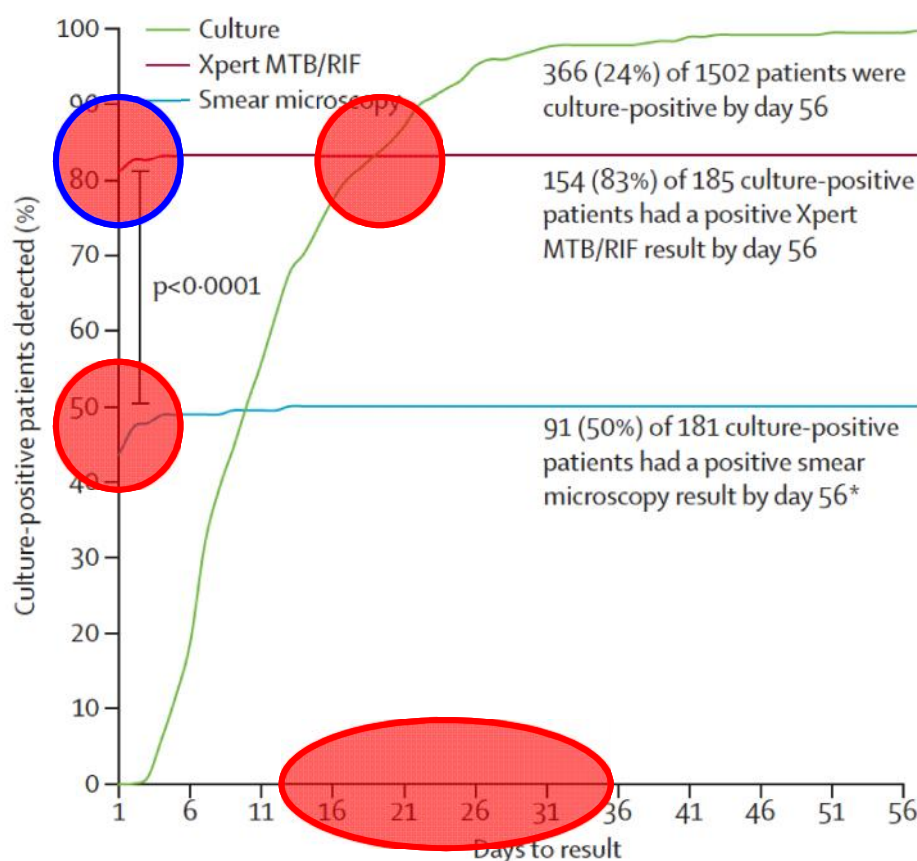
- Más sensible que BK (detecta 133 UFC/mL sputum) y resultados rápidos (2 h)
- Sensibilidad de 60 – 80% TB BK negativa
- Útil en sospecha de TBP y/o TB-EP (meningitis y linfadenitis en VIH, pero no en pleural, pericárdica o abdominal)
- Detecta mutaciones en Mtb rpoB gene (RIF-R).
 - Hay falsos RIF-R positivos y no detecta TB monoR a INH
 - En países con prevalencia MDR <10% → VPP <85%
- No se usa en la vigilancia del tratamiento
- OMS 2010: Xpert debe usarse como prueba



LAM en orina:

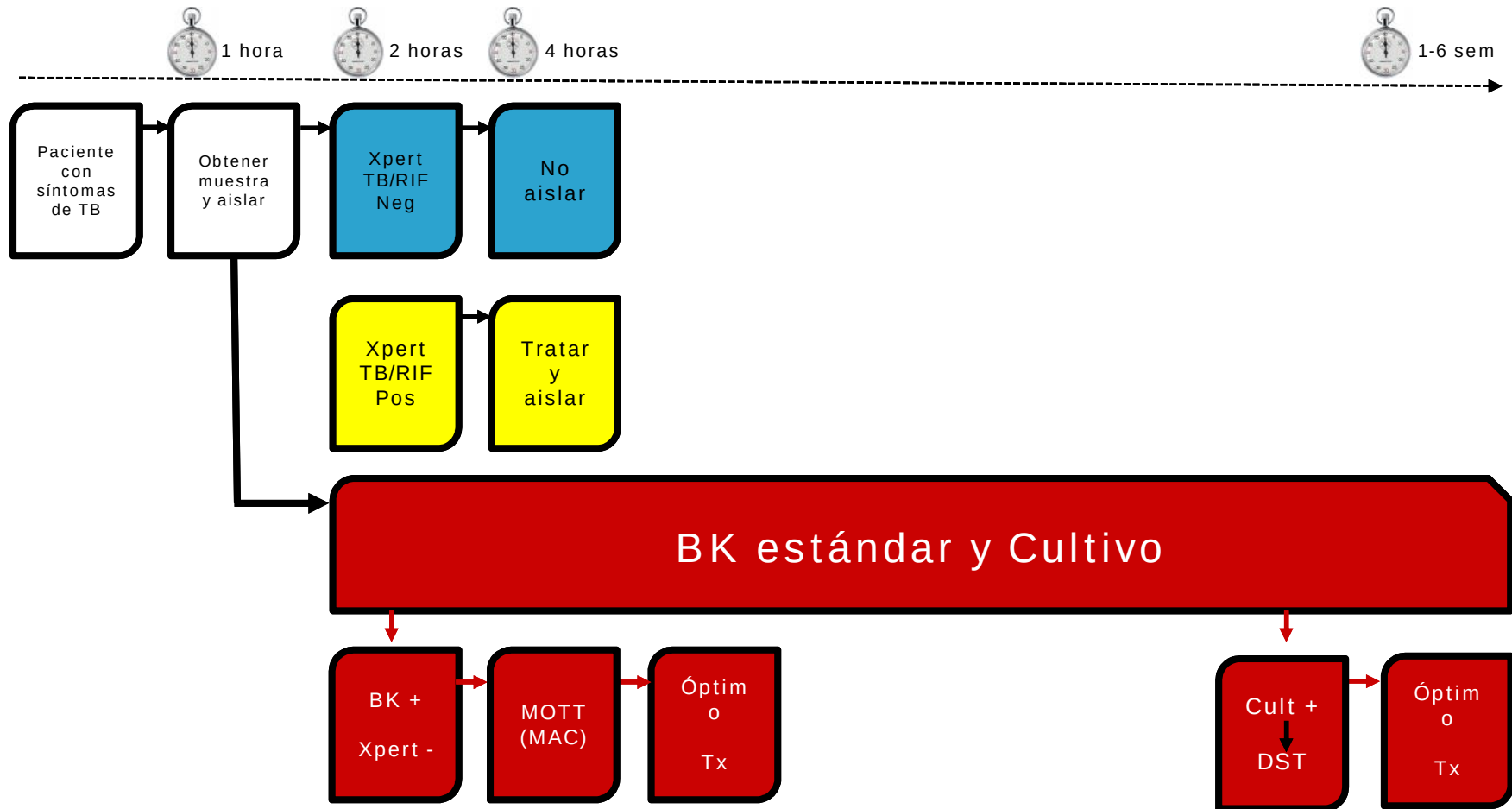
- Detecta TB en 85% de casos de VIH con <100 cT CD4+/uL
- Resultado rápido (hospitalizados)

Xpert MTB/RIF para la detección rápida de Mtb vs BK/cultivo

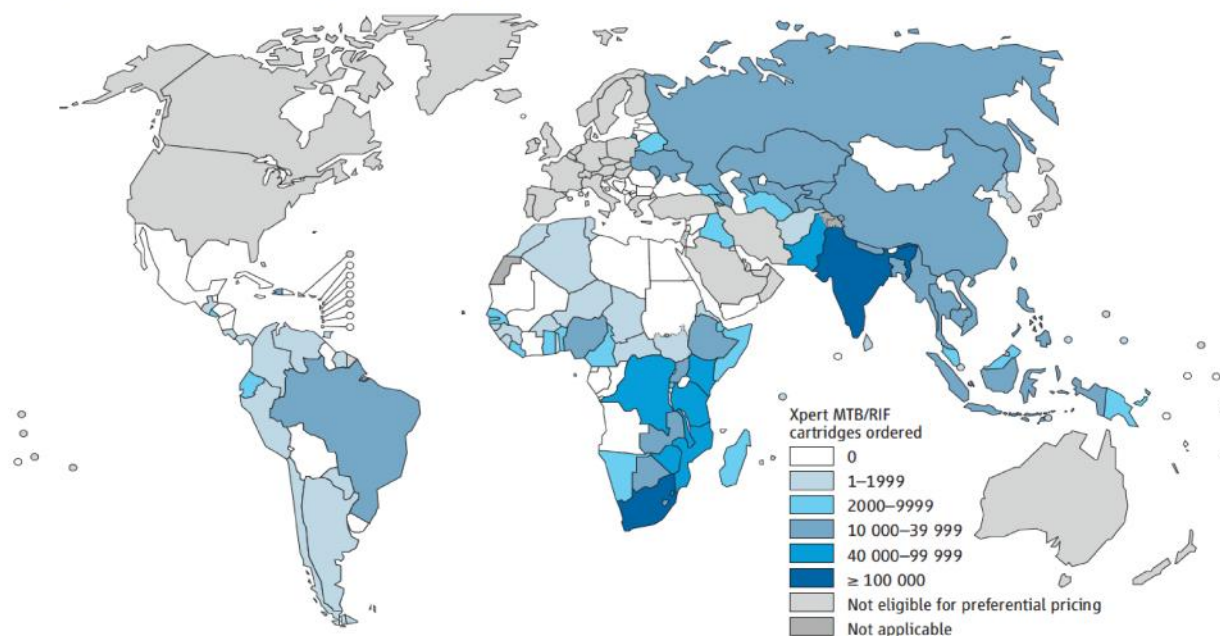


- Xpert TB por enfermeras
- Xpert: Menor tiempo de Dx vs BK y Cultivo
- Xpert: detecta más casos que la BK
- Xpert: El tiempo al tratamiento anti-TB fue menor

2016: Nuevos y mejores métodos de diagnóstico de tuberculosis



Progresos en la distribución de Xpert TB/RIF



Expansión del Xpert® MTB/RIF 2010-2015:

- En 2014, se distribuyeron 4.8 M de cartuchos por 116 países de bajos y medianos ingresos (precios FIND), vs solo 550 000 en 2011.
- En 2015, 69% de los países recomendaron Xpert® MTB/RIF como prueba inicial de diagnóstico, para personas en riesgo de MDR TB, y 60% lo recomendaron como PID para personas con VIH

2016: Nuevos y mejores métodos de diagnóstico de tuberculosis



Xpert –TB/RIF Ultra (OMS evalúa en 2016):

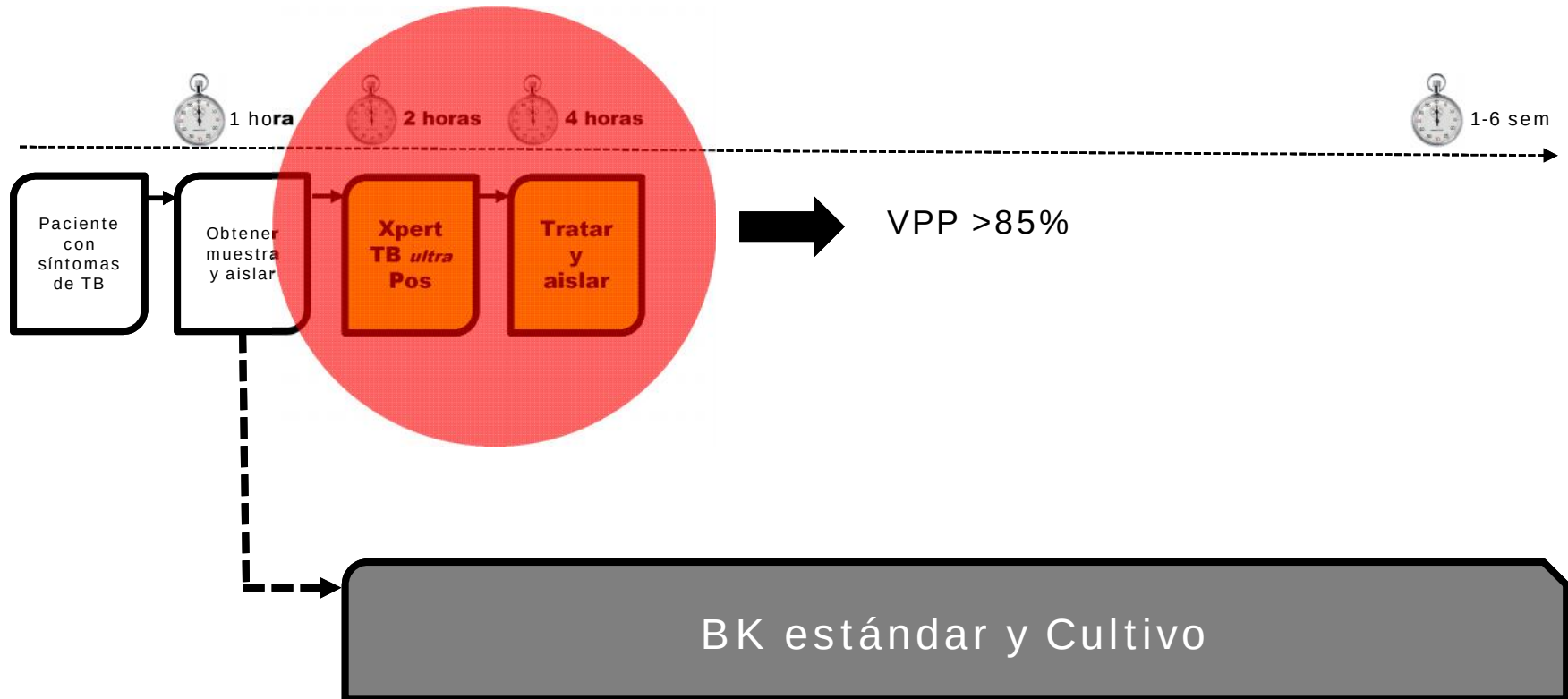
- Optimización de la técnica: Nuevo cartucho de procesamiento de muestra, con el doble de DNA purificado suministrado a la reacción de PCR
- Resultados en <2h y sensibilidad: 10-100 UFC/mL (¿tan sensible como el cultivo líquido de Mtb ?)
- Xpert Ultra detecta RIF-R (¿mayor especificidad?)
- Si confirma su eficiencia: Xpert debe usarse como prueba inicial de dx en TB/VIH



OMNI Xpert –TB/RIF:

- Para comunidades remotas o poco accesibles (celular)
- Misma sensibilidad que Xpert ultra

2016: Nuevos y mejores métodos de diagnóstico de TB–Xpert ultra



2016:

El TAR no debe
retrasarse en personas
con tuberculosis

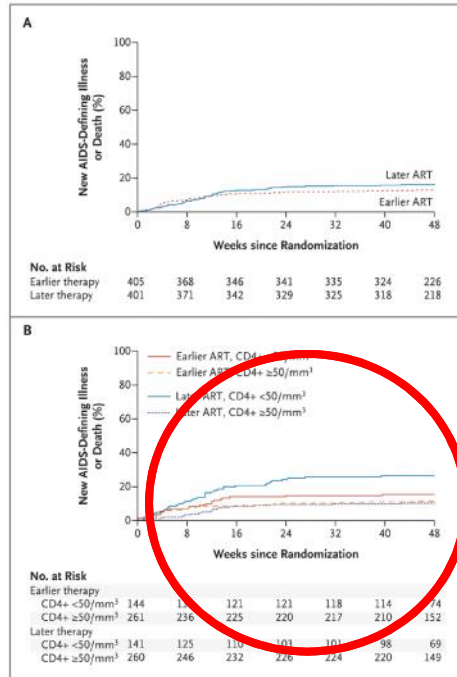
2014: TAR en <2 semanas (<50 CD4+/uL) post-anti-TB, reduce complicaciones y mortalidad

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis

Diane V. Havlir, M.D., Michelle A. Kendall, M.S., Prudence Iwe, M.D., Johnstone Kumwenda, M.B., B.S., Susan Swindells, M.B., B.S., Sarojini S. Qasba, M.D., Anne F. Luetkemeyer, M.D., Evelyn Hogg, B.A., James F. Rooney, M.D., Xingye Wu, M.S., Mina C. Hosseinipour, M.D., Umesh Lalloo, M.B., Ch.B., Valdeia G. Veloso, M.D., Fatuma F. Some, M.B., Ch.B., N. Kumarasamy, M.D., Nesri Padayatchi, M.D., Breno R. Santos, M.D., Stewart Reid, M.D., James Hakim, M.B., Ch.B., Lerato Mohapi, M.D., Peter Mugenyi, M.D., Jorge Sanchez, M.D., Javier R. Lama, M.D., Jean W. Pape, M.D., Alejandro Sanchez, M.D., Aida Asmelash, M.D., Evans Moko, M.B., Ch.B., Fred Sawe, M.B., Ch.B., Janet Andersen, Sc.D., and Ian Sanne, M.D., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221*



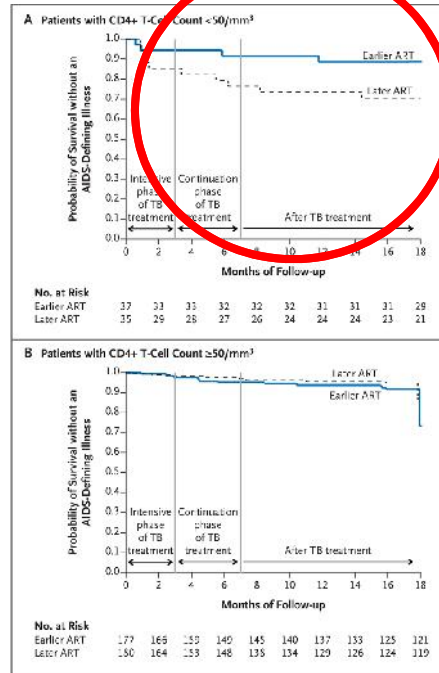
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment

Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Kogileum Naidoo, M.B., Ch.B., Anneke Grobler, M.Sc., Nesri Padayatchi, M.B., Ch.B., Cheryl Baxter, M.Sc., Andrew L. Gray, M.Sc. (Pharm.), Tanuja Gengiah, M.Clin.Pharm., M.S.(Epi.), Santhanalakshmi Gengiah, M.A.(Res.Psych.), Anushka Naidoo, M.Med.Sci.(Pharm.), Niraksha Jithoo, M.B., Ch.B., Gonasagrie Nair, M.B., Ch.B., M.P.H., Wafaa M. El-Sadr, M.D., M.P.H., Gerald Friedland, M.D., and Quarraisha Abdool Karim, Ph.D.

ABSTRACT



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

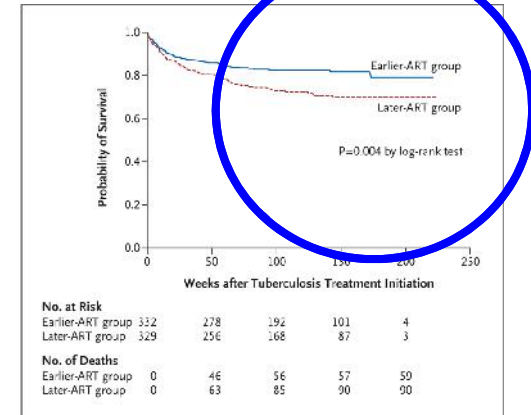
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 20, 2011

VOL. 365 NO. 16

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis

François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Thim Sok, M.D., Didier Laureillard, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Claire Rakaczewicz, M.D., Eric Nerrienet, Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Olivier Marcy, M.D., Sarin Chan, M.D., Narom Prak, M.D., Chindamony Kim, M.D., Khemarin Kim Lak, M.D., Chanroen Hak, M.D., Bunnet Dim, M.D., Chhun Im Sin, M.D., Sath Sun, M.D., Bertrand Guillard, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Sirenda Vong, M.D., Marcelo Fernandez, M.D., Lawrence Fox, M.D., Ph.D., Jean-François Delfraissy, M.D., Ph.D., and Anne E. Goldfeld, M.D., for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team*



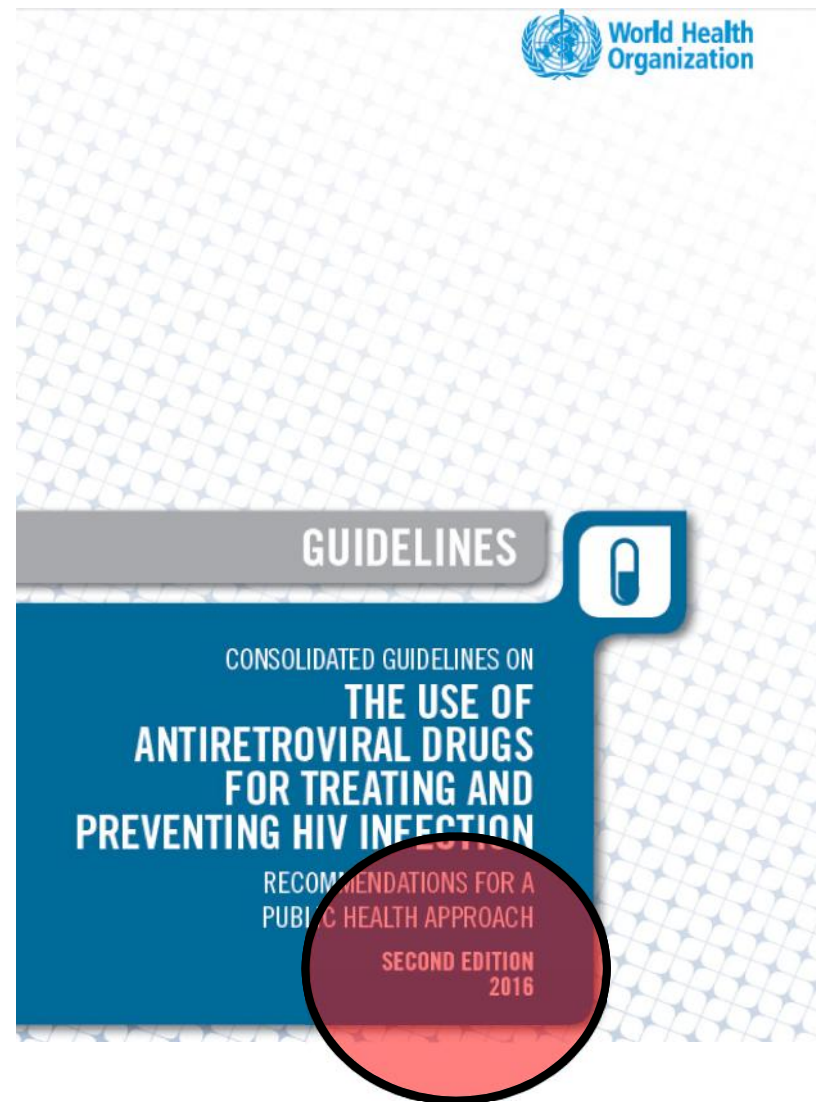
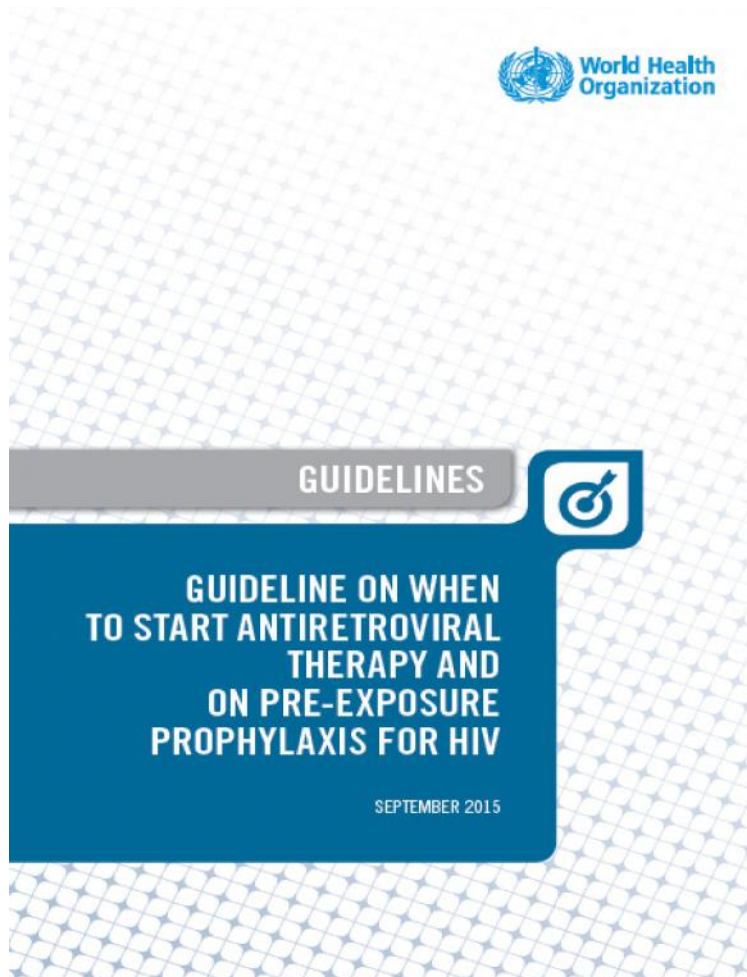
TAR para pacientes con TB y VIH/SIDA



RECOMENDACIONES

- Debe iniciarse TAR en todos los pacientes con VIH independiente de sus CD4+
- Debe iniciarse anti-TB, luego TAR tan pronto como sea posible dentro de las primeras 8 semanas.
- En pacientes con <50 CD⁺/uL debe darse TAR dentro de las primeras 2 semanas de iniciar anti-TB
- El tercer fármaco: EFV*

OMS: TAR –Cambios en las guías



TAR en TB –Meningitis y SIDA

Se desconoce la estrategia óptima de TAR

- Vietnam: ECC comparó TAR inmediato vs 2 meses de anti-TB.
- N= 253 pacientes con TB-meningitis
- TAR temprano: no beneficios de supervivencia y más efectos adversos (p= 0.04)
- Muy alta tasa de mortalidad global (58%) y efectos adversos graves (89-90%) en ambos grupos
- No inferencias, pero debe tenerse precaución en el inicio temprano de TAR en pacientes con meningitis TB

TAR en VIH – TB

- Tratamiento anti-TB similar a los pacientes sin VIH (4x2 y 2x4)
- Respuesta sub-óptima (cultivo + a 2 m): 9 meses de anti-TB
- TB ósea: 6-9 meses
- TB SNC: 9-12 meses
- Sin isoniacida o rifampicina: 12 a 15 meses
- Sin rifampicina: mayor recaída, mayor mortalidad

TAR en VIH – TB: Rifampicina

- Reduce concentraciones de IPs de 75 – 90%
- Super-boost (mayor dosis de ritonavir): hepatotoxicidad grave
- Rifabutina e IPs:
 - Reducir dosis de RFB por riesgo de uveitis y citopenias
 - Bajas dosis de RFB: resistencia
 - Si el paciente interrumpe el TAR: infradosis de RFB

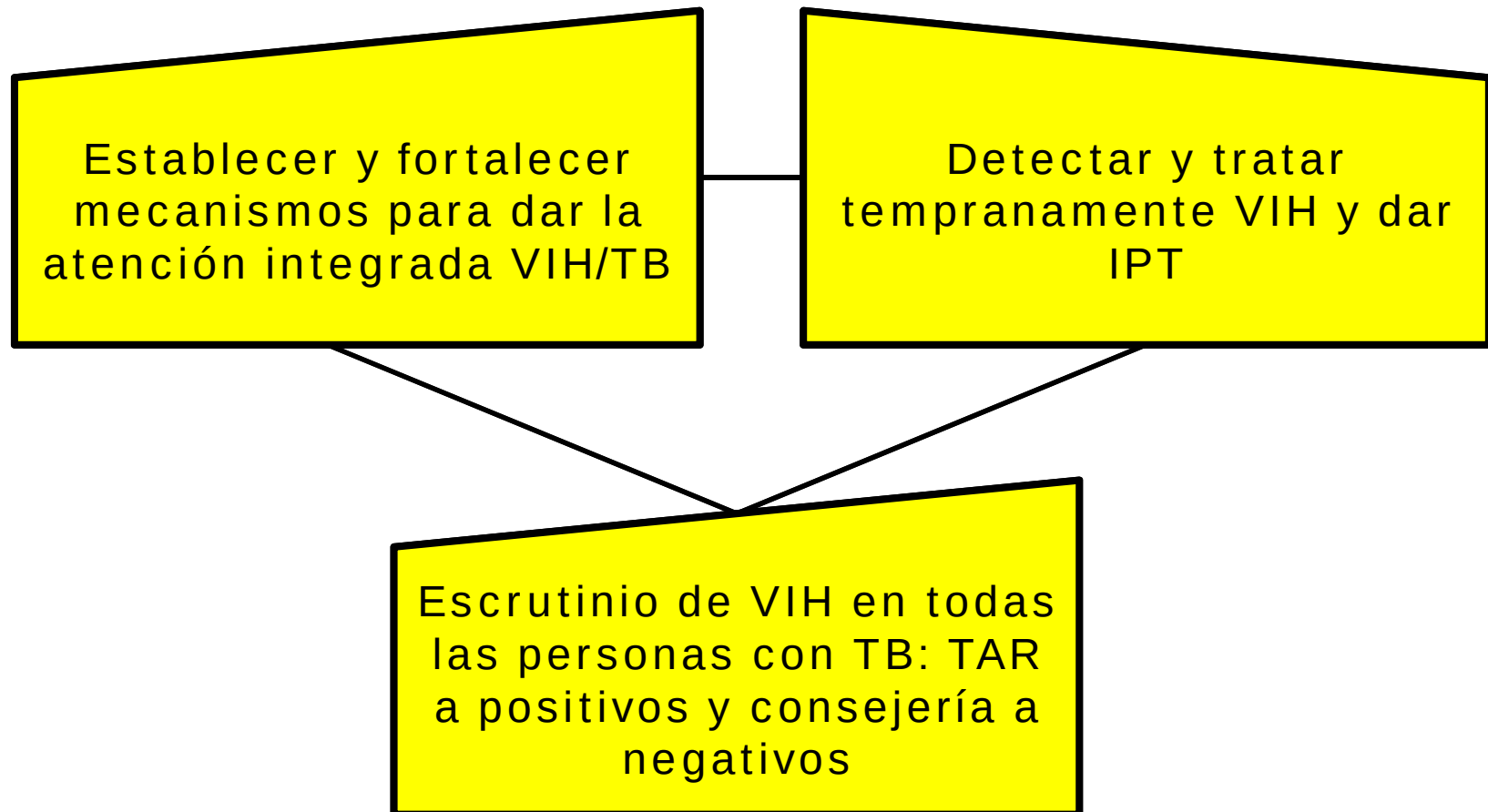
2016:

EL problema es la aún
detección tardía de la infección
por VIH en muchos países del
mundo

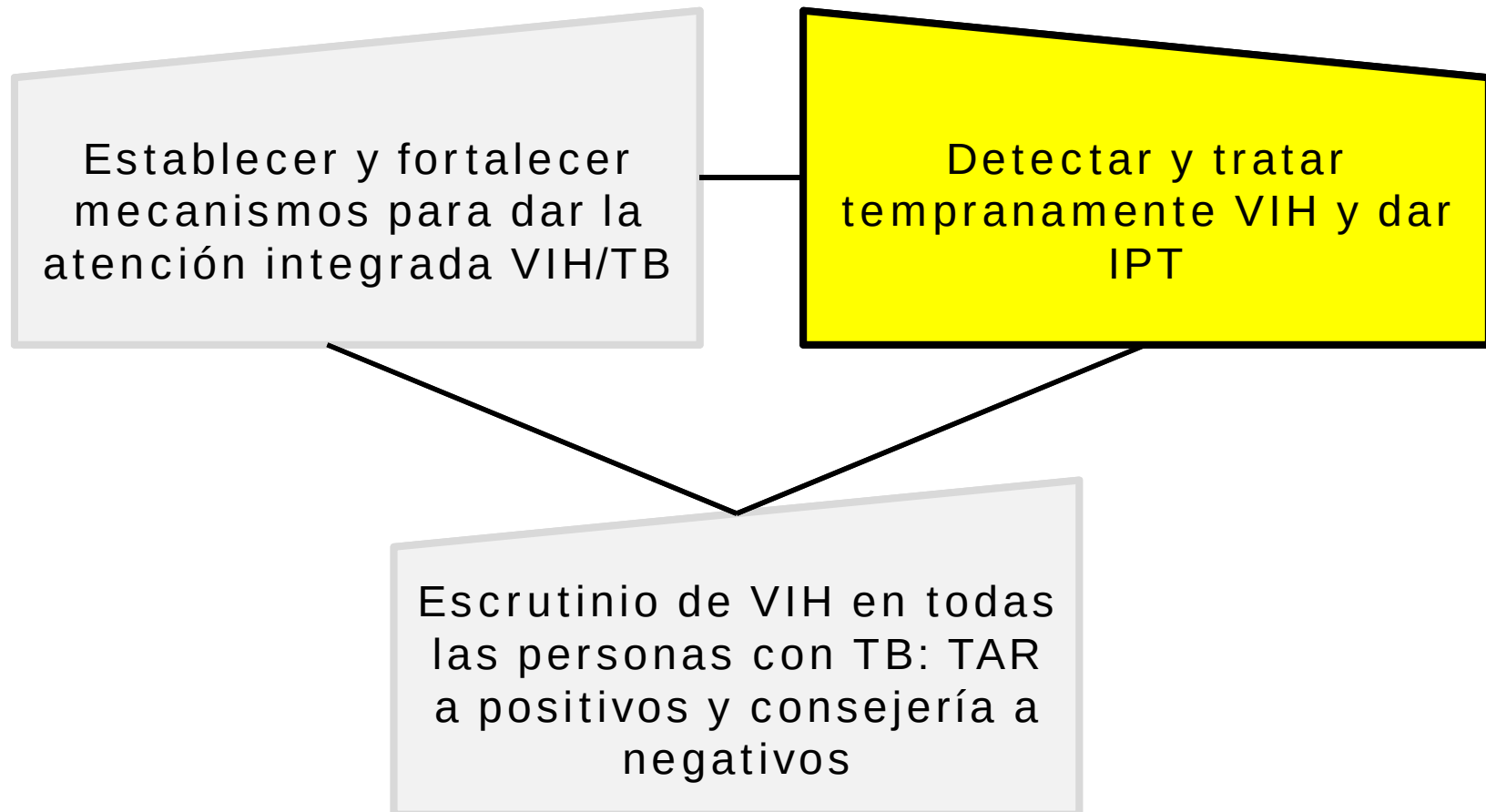
Causas de muerte en VIH/TB

- No se diagnostica VIH o el diagnóstico es tardío
- No se diagnostica TB
- No se trata la TB
- No se trata oportunamente el VIH
- MDR-TB
- TB no reconocida (estudios de necropsias)

OMS: Triple estrategia de identificación, tratamiento y control de VIH y TB



OMS: Triple estrategia de identificación, tratamiento y control de VIH y TB



2016:

Prevención con isoniacida a
todas las personas con VIH sin
TB activa (independiente de
CD4 y PPD)

Diagnóstico de infección por Mtb latente en personas con VIH

- ↙ IPT reduce el riesgo de tuberculosis en personas con VIH: fundamental el diagnóstico y tratamiento apropiados
- ↙ No hay estándar de oro para el diagnóstico LTBI*
- ↙ Diagnóstico: TST (PPD) e IGRA. Evalúan la RIC a Ag no específicos (TST) o Ag Mtb específicos (IGRA)

- Cochrane Database Syst Rev. 2010
- CDC/NIH/IDSA. Guidelines for Prevention/Treatment of OI 2015
- UpToDate. Agosto 2016
- Havlir D, et al. Am J respir Crit Care Med 2007

IGRA: Diagnóstico de infección por Mtb latente en personas con VIH*

- ✚ Marcadores de la infección por Mtb que indica Respuesta Inmune celular a proteínas específicas de Mtb
- ✚ No distingue entre LTBI y TB activa (dx microbiológico)
- ✚ IGRAs: Ensayo de QuantiFERON-TB Gold en tubo (QFT-GIT) (Australia) y Ensayo T-SPOT.TB (UK)
- ✚ La sensibilidad de IGRA, en ausencia de GS, se determina entre los casos de TB activa confirmada por cultivo (limitación del estudio)
- ✚ La sensibilidad de T-SPOT.TB > QFT-GIT (72% vs 61%): análisis limitado por los pocos casos de TB confirmado por cultivo.
- ✚ IGRAs no fueron más sensibles que TST en comparaciones head to head
- ✚ ¿Menos afectados por la inmunosupresión que TST (estudios individuales)?
- ✚ No afectados por BCG, micobacterias no TB: mayor especificidad que TST

- Cattamanchi A, et al. J AIDS 2011 (Revisión sistemática: 37 estudios, N=5736 en países de bajos/moderados ingresos)
- UpToDate 2016

IGRAs vs TST

Ventajas de TST:

- ↙ No necesita labs o personal especializado
- ↙ Datos de alta calidad que apoyan el uso de TST en PVVIH
- ↙ Simple y no costosa metodología

Ventajas de IGRA

- ↙ Baja frecuencia de FP por BCG o micobacterias no TB
- ↙ Ensayo con mejor estandarización
- ↙ No requiere segunda visita de pacientes para determinar resultados

Utilidad de IGRAs para predecir TB activa

↙ Tres estudios longitudinales han evaluado la capacidad de un IGRA positivo para predecir el desarrollo de TB activa en PVVIH

↙ Limitaciones: número limitado de pacientes, pocos casos incidentes de TB, seguimiento corto.

↙ La utilidad de IGRA: No ha sido suficientemente estudiada

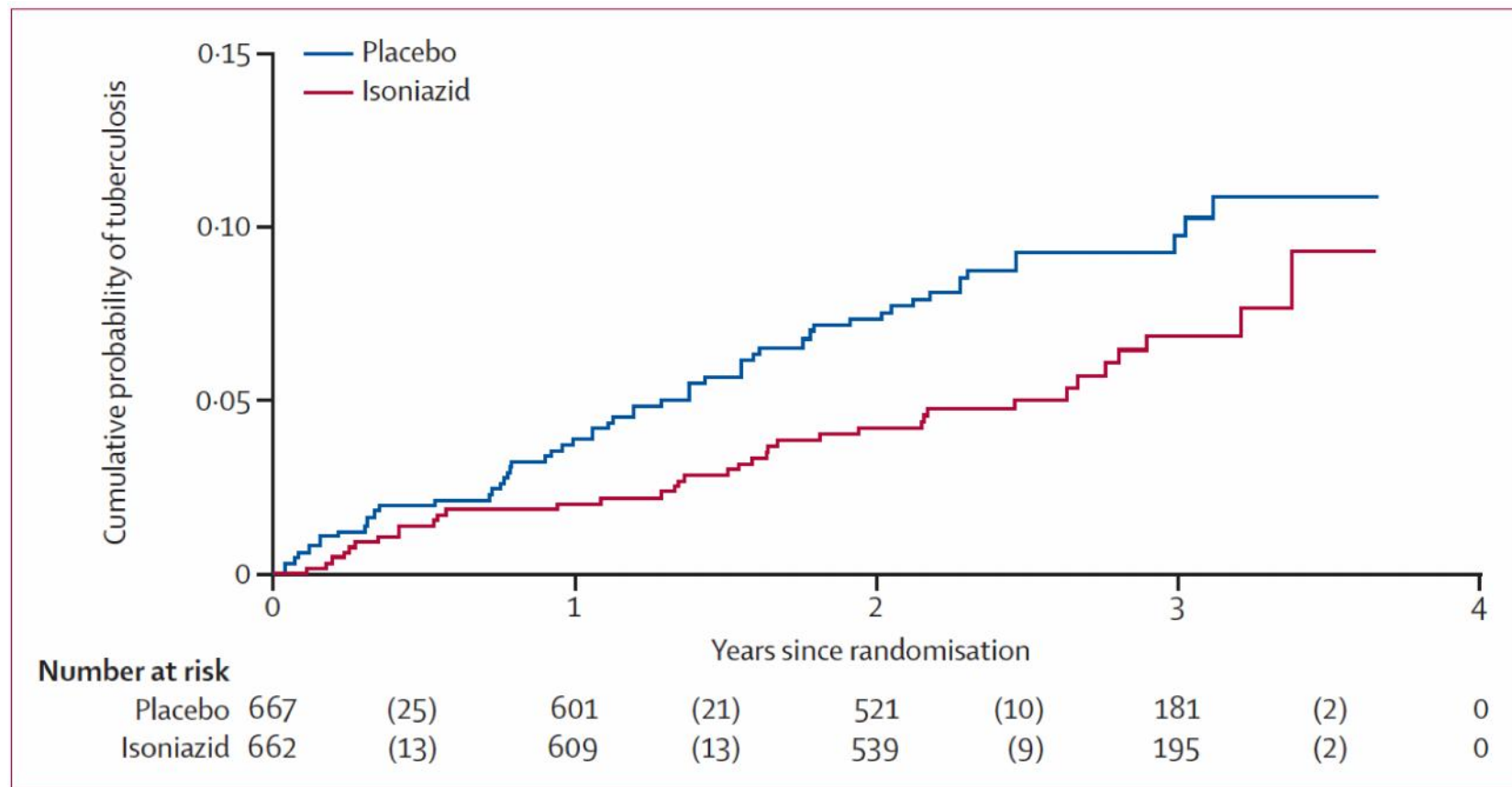
- Aichelburg MC, et al. CID 2009
- Clark SA, et al. Clin Exp Immunol 2007
- Elliot JH, et al. JID 2009

Diagnóstico de infección por Mtb latente en personas con VIH

- ↙ IPT se ha extendido en países pobres (sin TST ni IGRAs)
- ↙ Estudios epidemiológicos muestran reducción de 40-50% con IPT, en áreas de alta incidencia de TB
- ↙ Si no se dispone de TST o IGRAs (países de bajos ingresos): IPT independiente de cT CD4+ (**descartar TB activa)

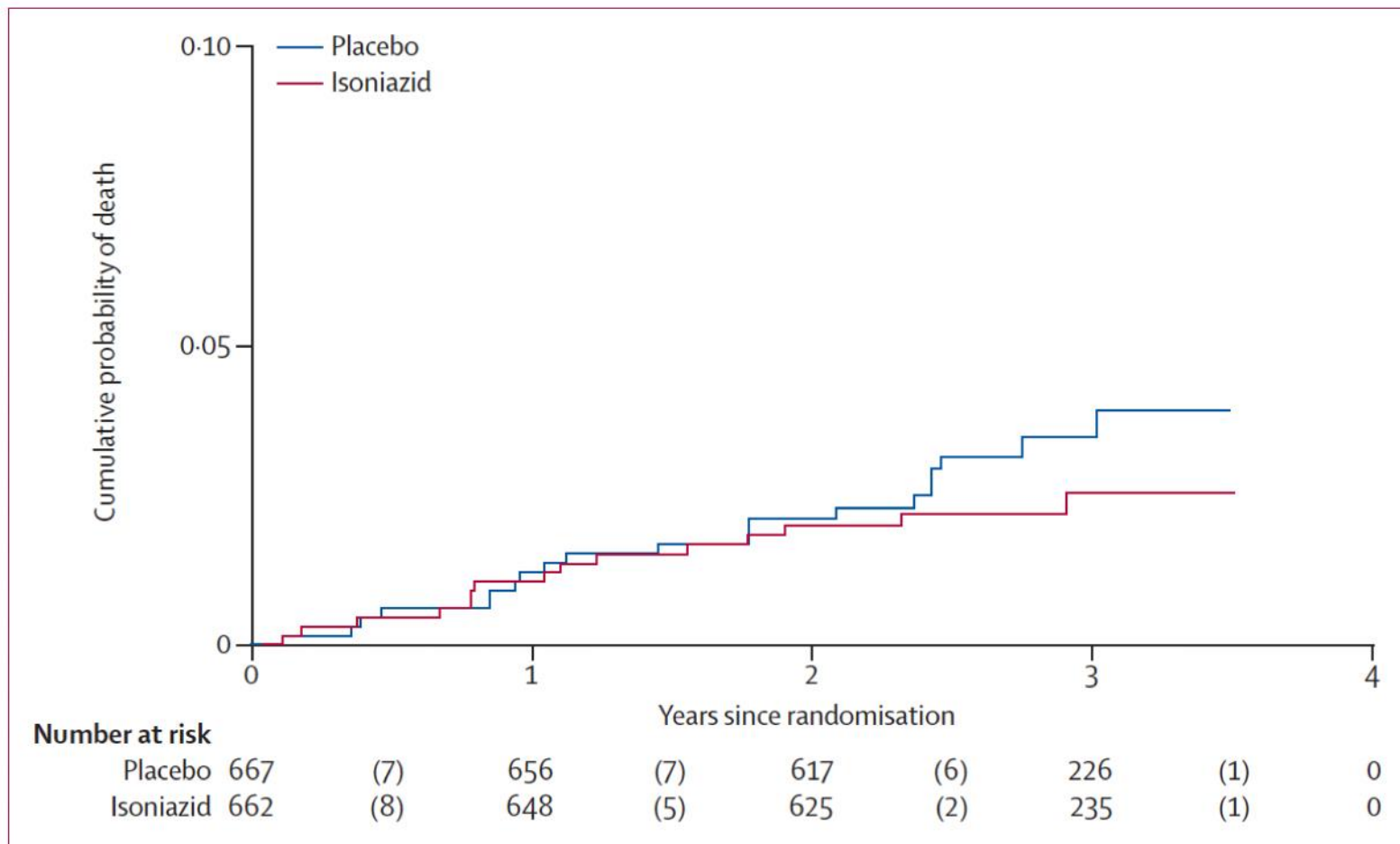
Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial

Molebogeng X Rangaka, Robert J Wilkinson, Andrew Boulle, Judith R Glynn, Katherine Fielding, Gilles van Cutsem, Katalin A Wilkinson, Rene Goliath, Shaheed Mathee, Eric Goemaere, Gary Maartens

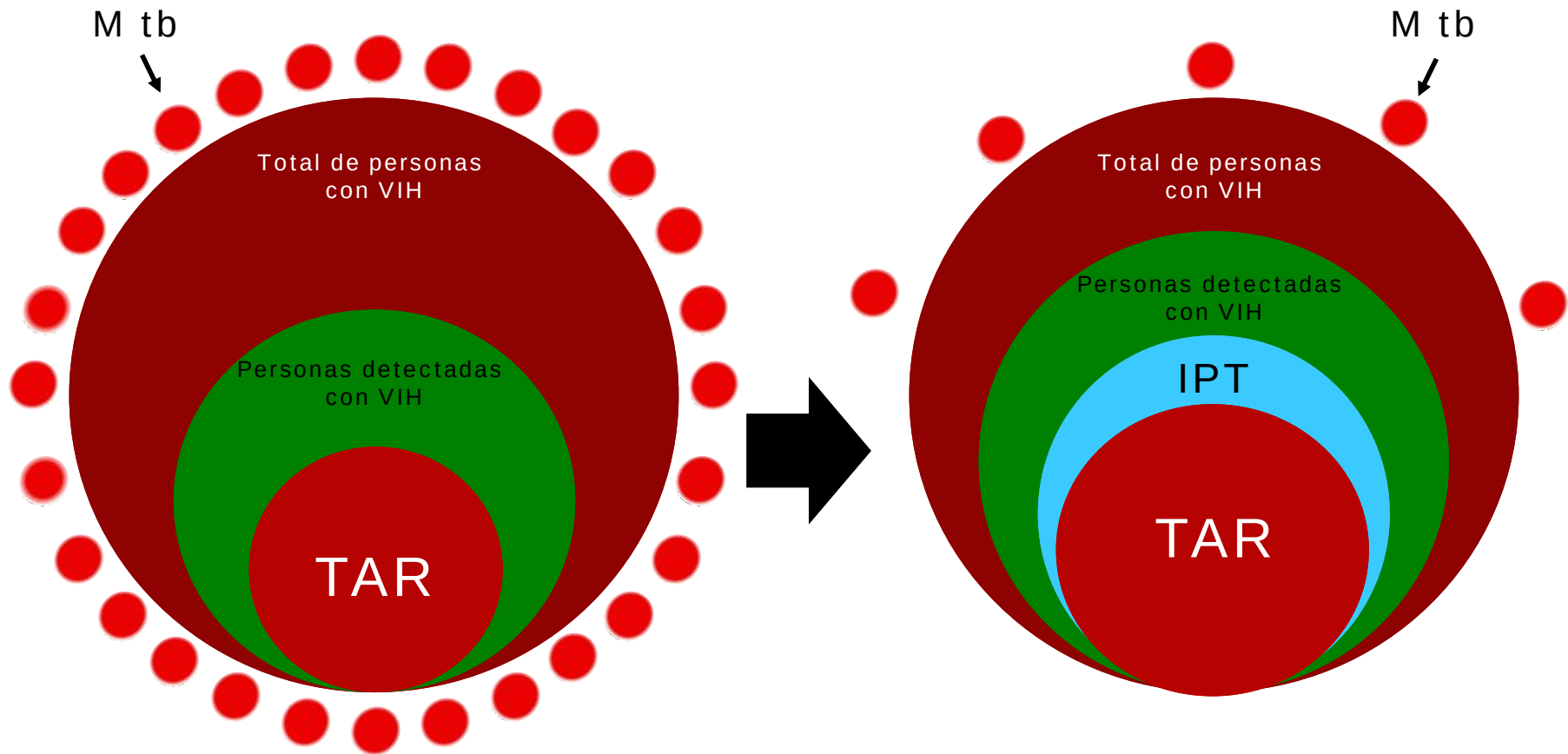


Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial

Molebogeng X Rangaka, Robert J Wilkinson, Andrew Boulle, Judith R Glynn, Katherine Fielding, Gilles van Cutsem, Katalin A Wilkinson, Rene Goliath, Shaheed Mathee, Eric Goemaere, Gary Maartens



El efecto de la combinación de i3 estrategias sobre la exposición a y transmisión de Mtb:



Avances en 2016: Prevención combinada de VIH/TB (estrategia i3)

↙ TAR: reducción de 65% en TB*

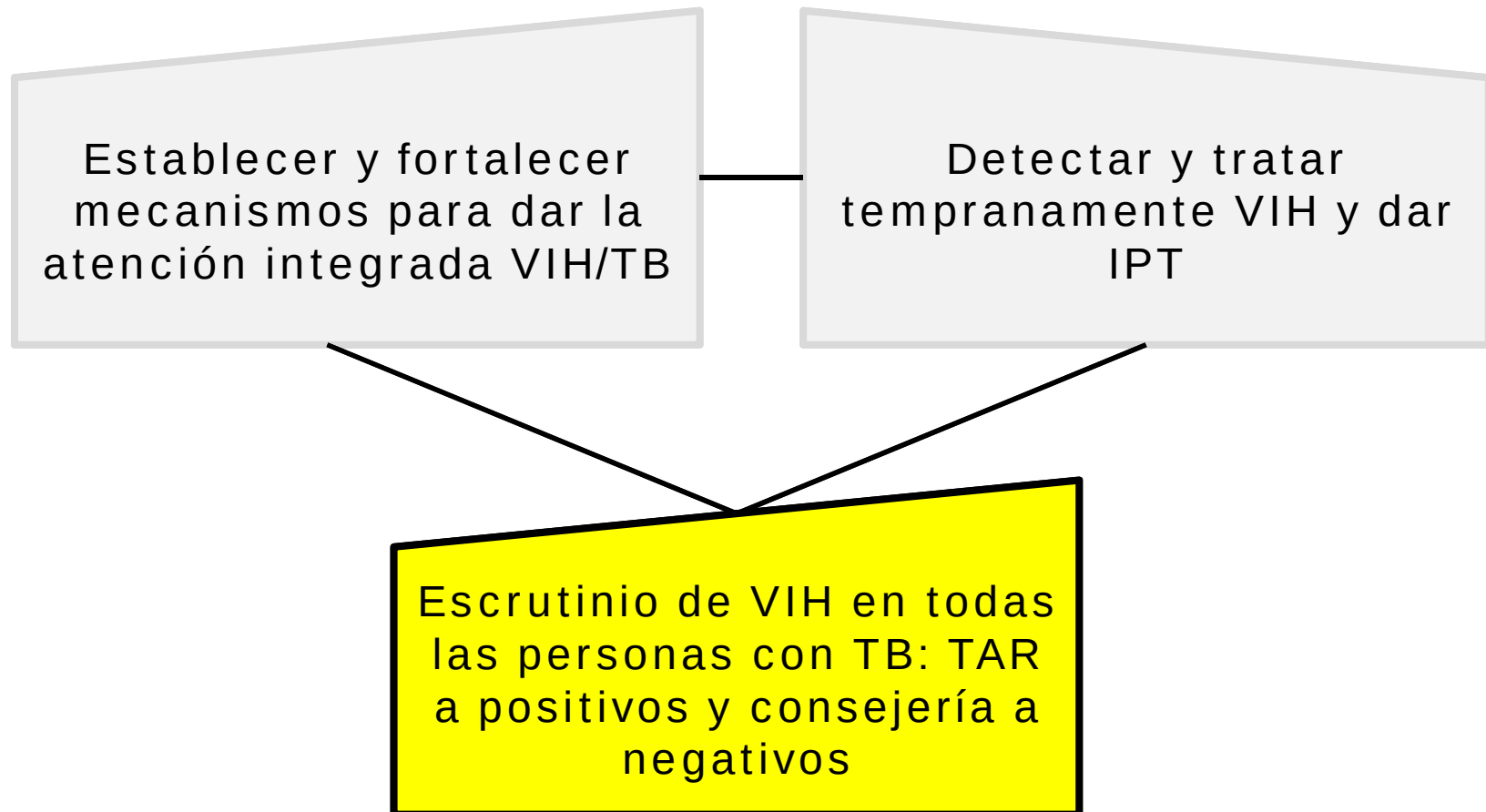
↙ TAR + isoniacida preventiva (IPT): reducción adicional de 35% en TB en áreas de alta transmisión*

- No se requiere PPD

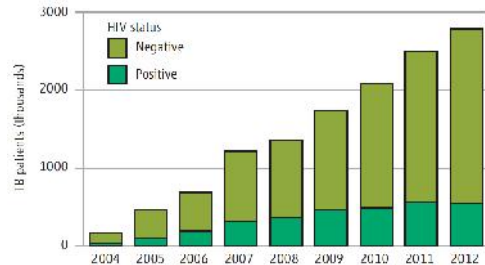
↙ Estrategias de reducción de transmisión*

- Mayor detección de casos
- Control de infección

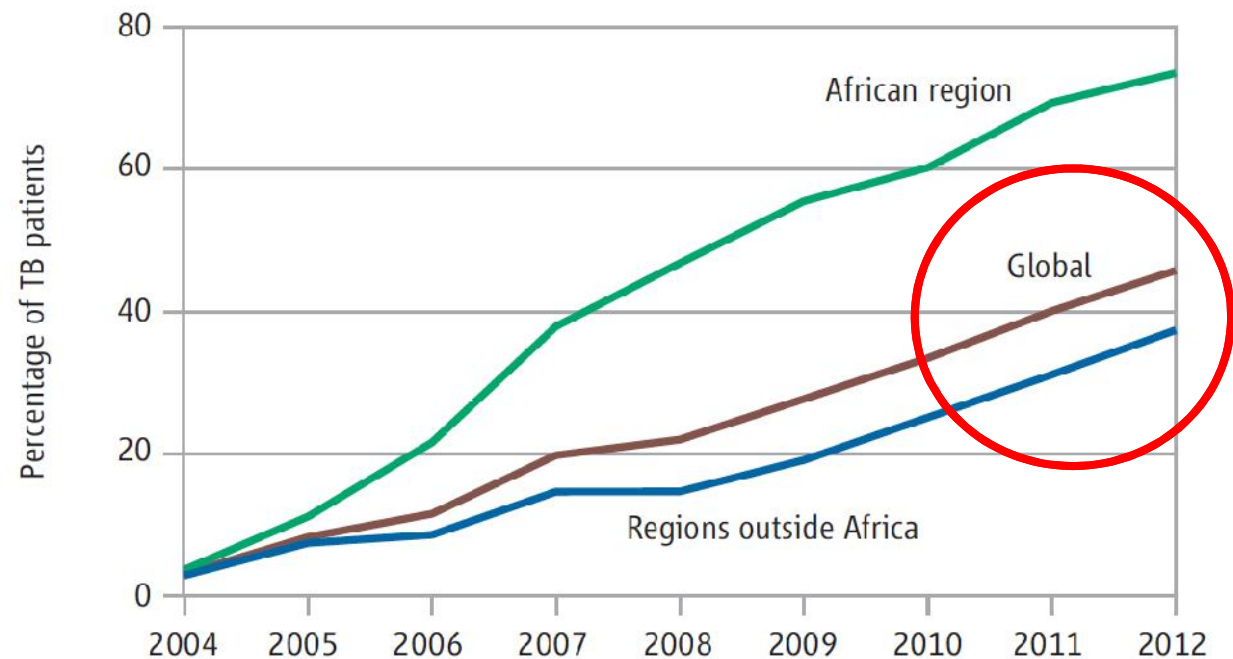
OMS: Triple estrategia de identificación, tratamiento y control de VIH y TB



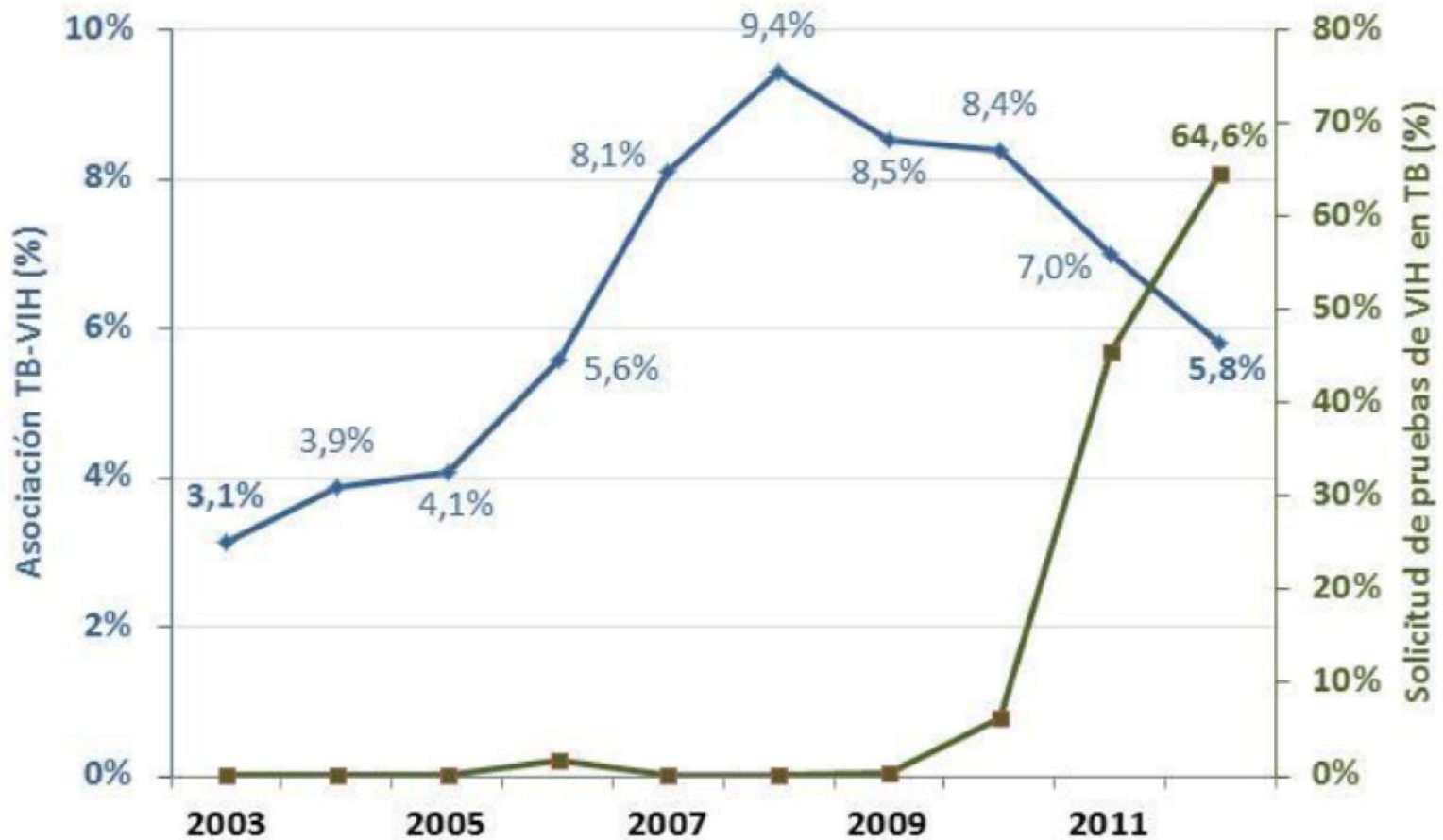
No se detecta VIH en pacientes con TB activa y
por tanto no puede iniciarse TAR (2004-2012)



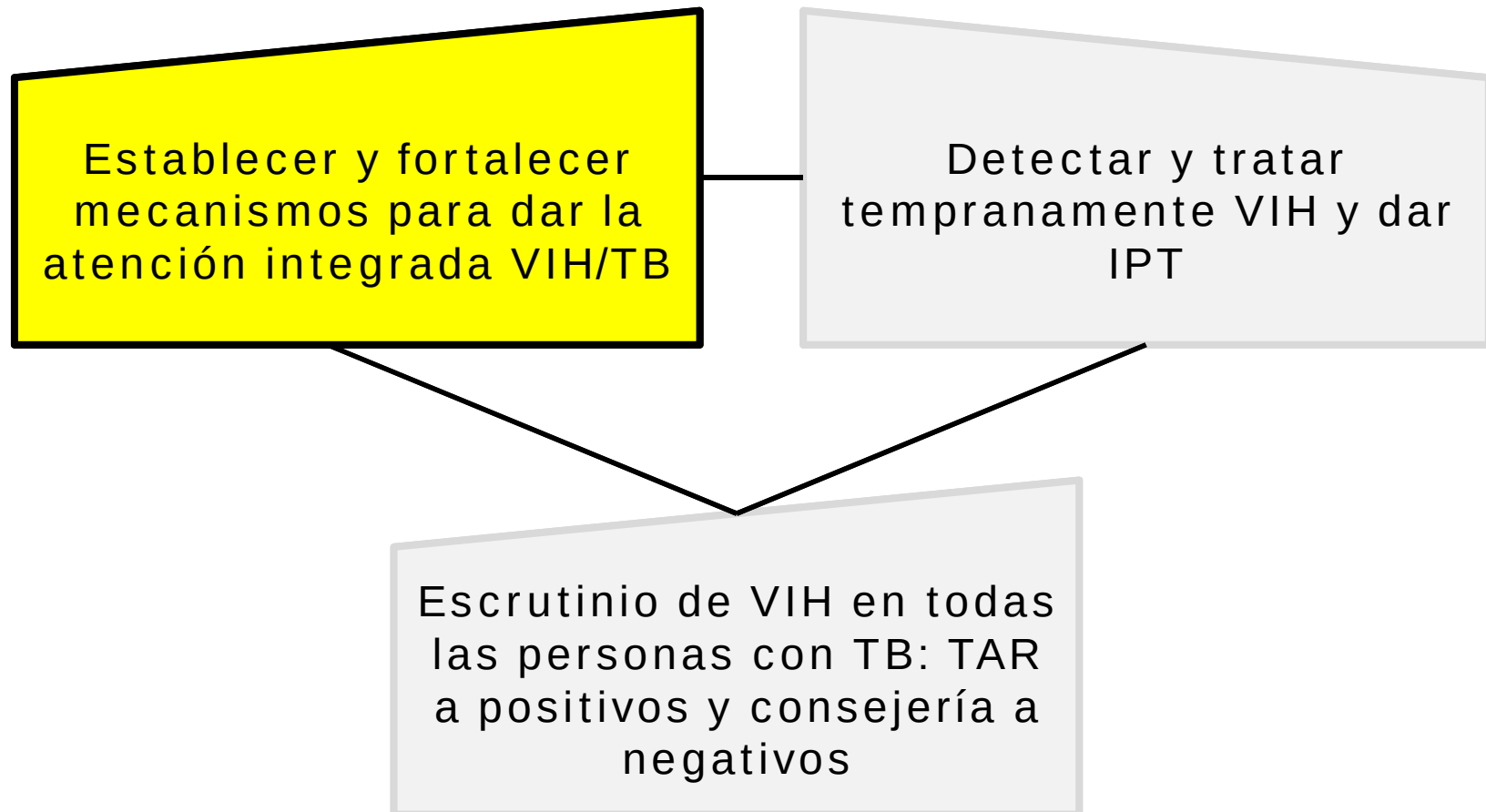
Percentage of TB patients with known HIV status, 2004–2012



Solicitud de pruebas de VIH en pacientes con TB y porcentaje de positivos, 2003-2012



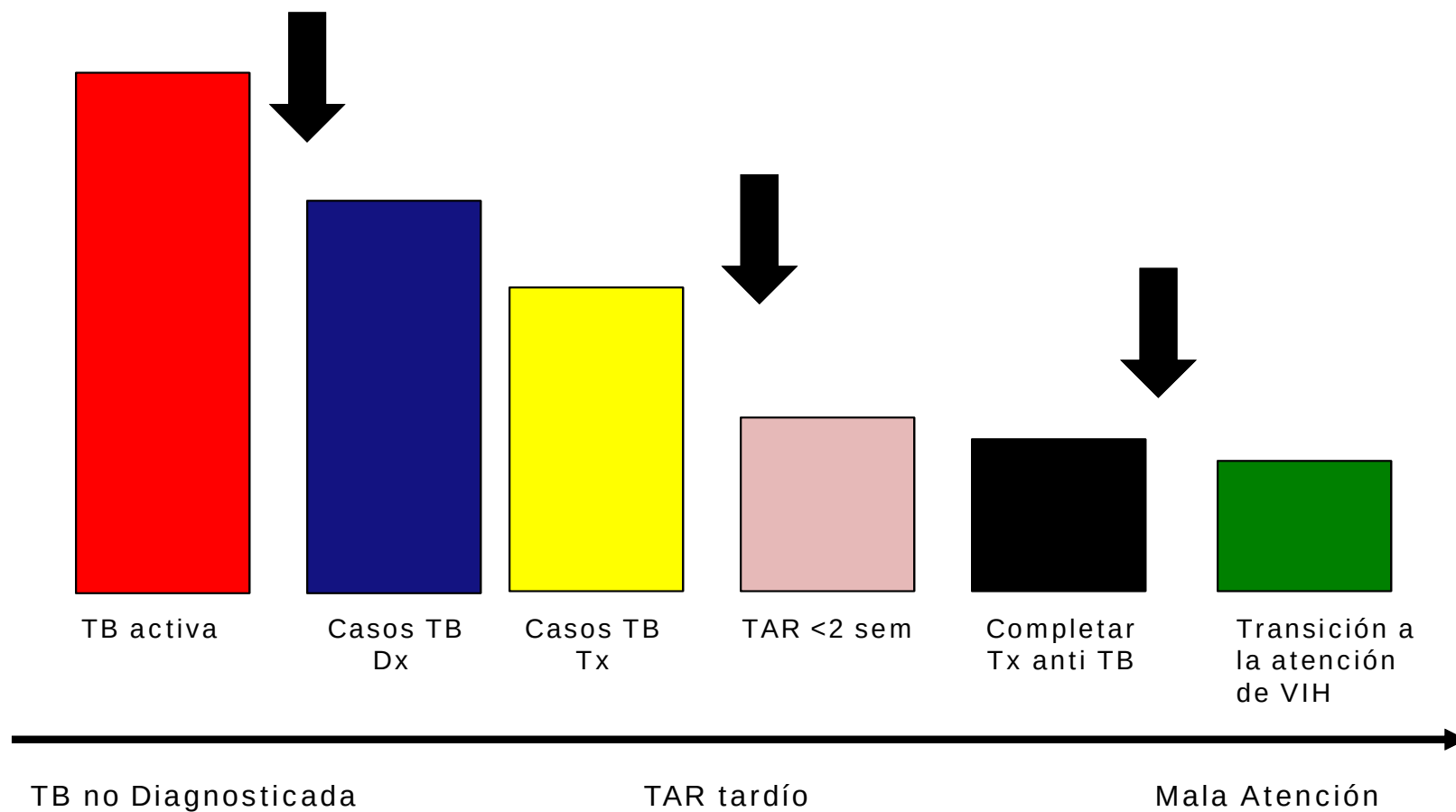
OMS: Triple estrategia de identificación, tratamiento y control de VIH y TB



2016: La Cascada de atención:

Debe determinarse, corregirse y
vigilarse la cascada de atención de
VIH/TB

La cascada de atención de VIH/TB



TB y VIH: Intervenciones de prevención de VIH, tratamiento y atención de TB



RECOMENDACIONES

- Todas las PVVS diagnosticadas de TB deben recibir servicios integrados para prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de TB y VIH
- Los programas de VIH y los programas de control de TB deben asegurar el acceso de un continuum de prevención integrada y total, atención y tratamiento para las PVVS que reciben o han completado su tratamiento vs TB

¿Acortar el tratamiento
anti- TB? ¿Simplificarlo?

No con los fármacos actuales

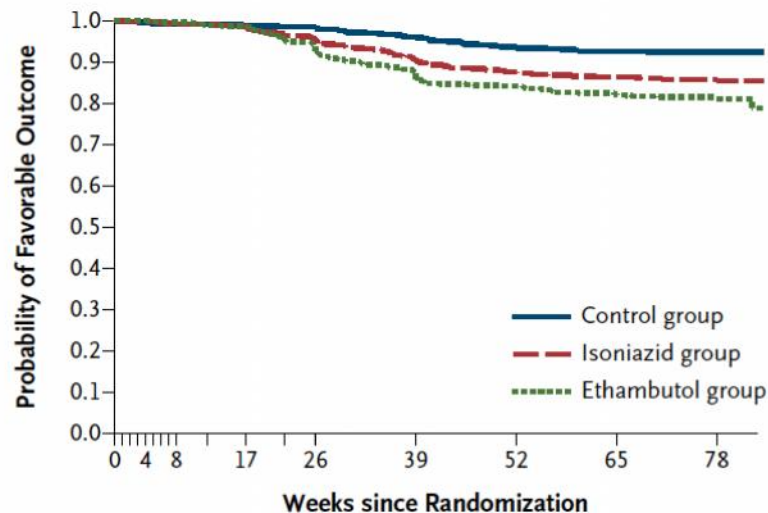
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

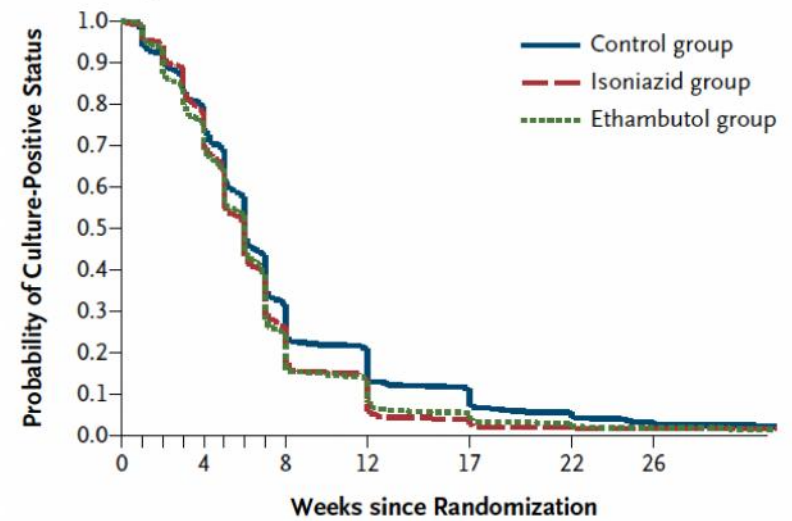
Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

Stephen H. Gillespie, M.D., D.Sc., Angela M. Crook, Ph.D.,
Timothy D. McHugh, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Sarah K. Meredith, M.B., B.S.,
Stephen R. Murray, M.D., Ph.D., Frances Pappas, M.A., Patrick P.J. Phillips, Ph.D.,
and Andrew J. Nunn, M.Sc., for the REMoxTB Consortium*

A Time to Unfavorable Outcome



B Time to Culture-Negative Status

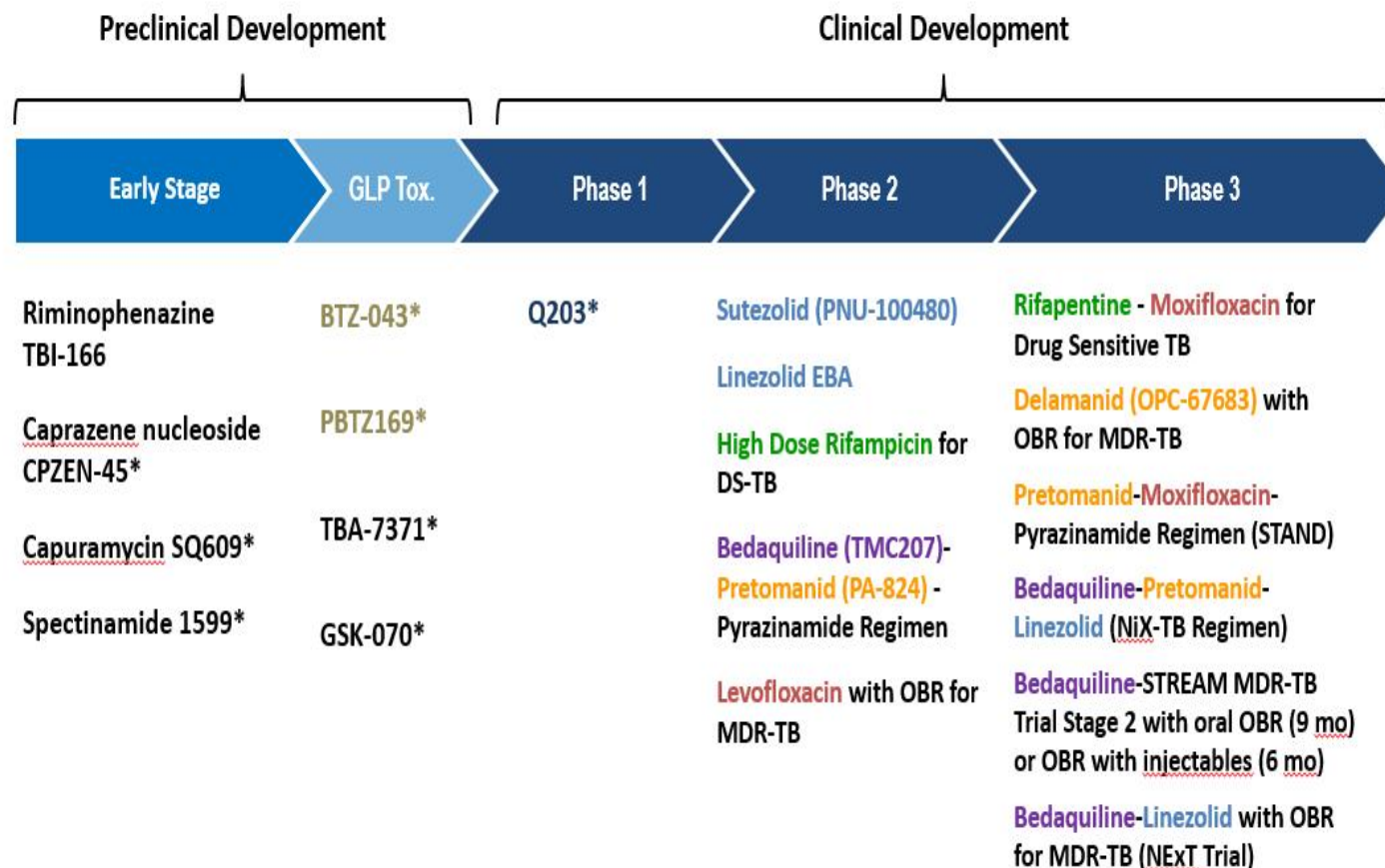


NEJM 2014

2016:

Se requieren nuevos métodos de diagnóstico, fármacos y vacunas para alcanzar el objetivo ambicioso de la Estrategia del fin de la TB

Global TB Drug Pipeline¹



Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide. New chemical class*

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>.

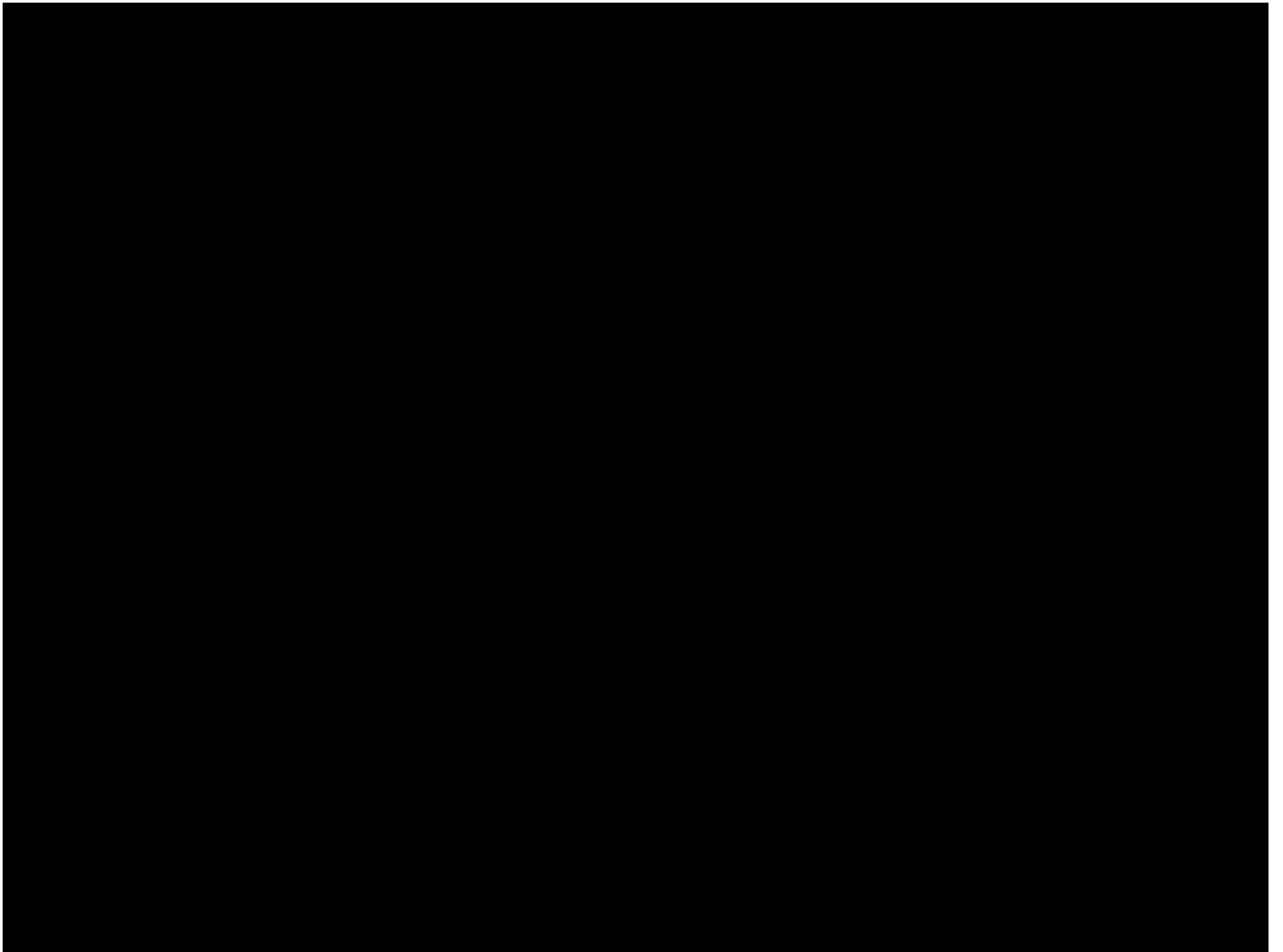
² OBR = Optimized Background Regimen



Updated: May 2016

Resumen:

- La tasa de VIH/TB disminuye pero aún hay más de 1 millón de casos, con unas 400,000 muertes/año
- > Inmunosupresión > Riesgo de TB > Riesgo de Muerte
- Se requieren estrategias específicas para el control:
 - Combinación de prevención: VIH/TB + IPT + CPT + Control de infección
 - Nuevos diagnósticos de LTBI
 - Inicio rápido del TAR (¿TB a largo plazo?)
- Cambios estructurales para acelerar los cambios:
 - Corregir la cascada de atención VIH/TB, centrado en el paciente
 - Implementar programas en personas con mayor riesgo
- Invertir en la investigación biomédica



INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS



INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIA
ISMAEL COSIO VILLEGAS



Global TB Drug Discovery Pipeline¹

Hit-to-Lead

Actinomycete Metabolites (U ILL Chicago, Myongii U)
Novel Hit-to-Lead Programs (Lilly DDi) GATB
Adamantanids (U ILL Chicago)
Whole-Cell Hit-to-Lead (GSK, GATB)
Menaquinone Synthase Inhibitors (CSU)
M. tb Energy Metabolism Inhibitors (UPenn, GATB)
Isoprenoid Biosynthesis Inhibitors (Lilly DDi)
Whole-Cell Hit-to-Lead (GATB, Sanofi)
RNA Polymerase Inhibitors (GATB, Rutgers U)
ClpC/P1P2 (GATB)
POA Prodrugs (GATB, Yonsei)
PEPCK (GATB, Roche, TAMU)

Lead Optimization

Diarylquinolines (GATB, U Auckland, Janssen)
InhA Inhibitors (GSK)
Translocase-1 Inhibitors (Sequella)
DprE Inhibitors Azaindoles (GATB, Calibr)
Ureas (Sanofi, GATB)
Ruthenium(II)phosphine/picolinate Complexes (FAPESP/Brazil)
Spectinamides (St. Jude, U Tenn, CSU, UZ, Microbiotix)
Macrolides (GATB, Sanofi)
Cyclopeptides (GATB, Sanofi)
DrpE Inhibitors (GATB)
Clp (SPRINT TB / A* Star)
Mmp13 (GATB, TBDA)
Oxazolidinones (GATB, IMM, TBDA)
Pyrimidines DprE1 (GATB, GSK, TBDA)
Aryl Sulfonamides (GATB, GSK, TBDA)
PKS13 (GATB, DDU, TAMU, GSK, TBDA)
Squaramides (GATB, TBDA)

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php> and clinical development projects can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>.

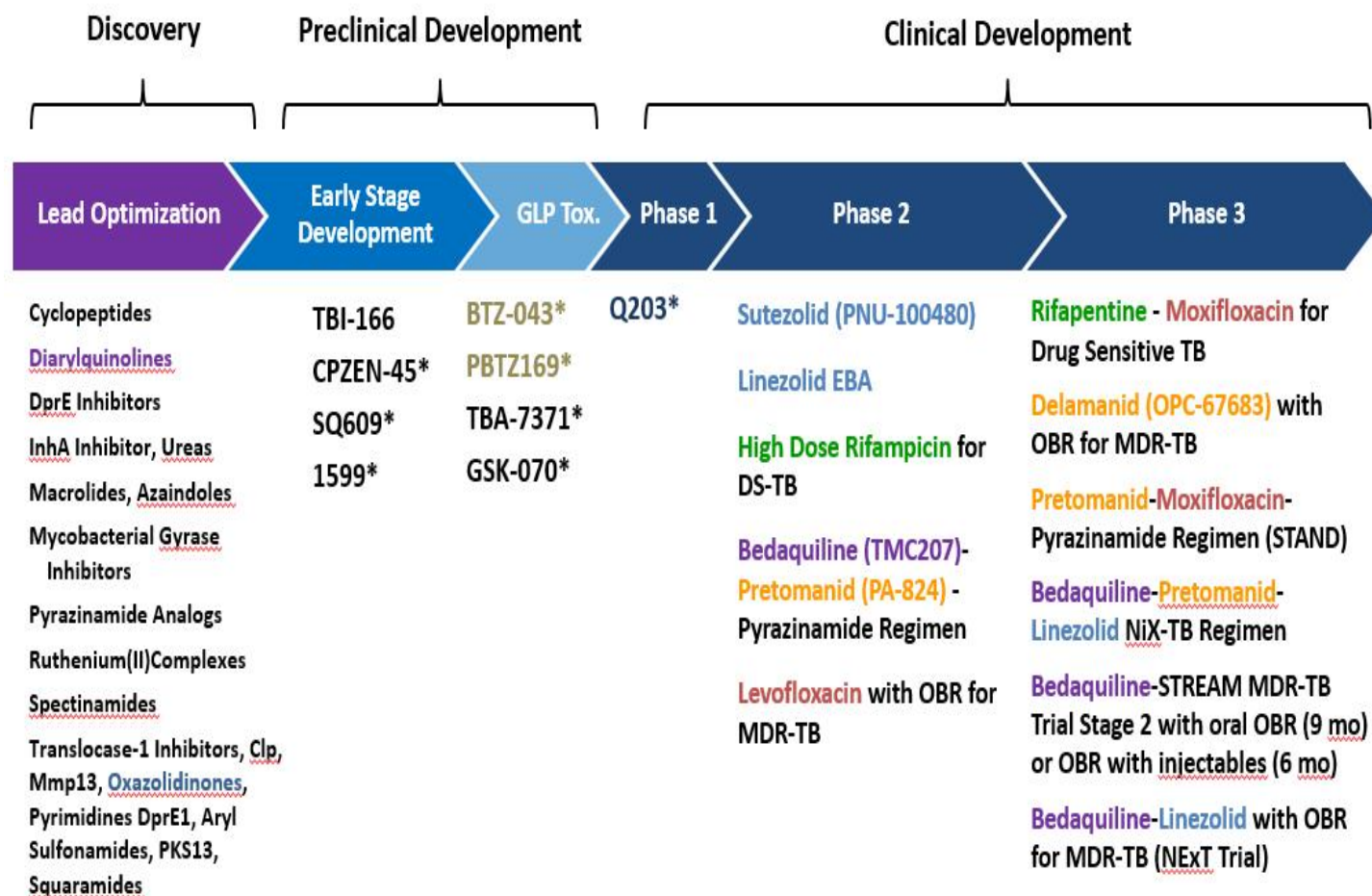
Abbreviations of Developers: A*Star- Agency for Scient Technology and Research CSU- Colorado State University; FAPESP-São Paulo Research Foundation; GATB-Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance); GSK-GlaxoSmithKline; Lilly DDi-Lilly TB Drug Discovery Initiative; RI-Research Institute; SPRINT TB-Singapore Programme of Research Investigating New Approaches to Treatment of TB St. Jude-St. Jude Children's Research Hospital; TAMU-Texas A&M University; U-University; U ILL-University of Illinois; UPenn-University of Pennsylvania; U Tenn-University of Tennessee; UZ-University of Zurich



www.newtbdrugs.org

Updated: May 2016

Global TB Drug Pipeline ¹



Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide. New chemical class*

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>

²OBR = Optimized Background Regimen



www.newtbdrugs.org

Updated: May 2016