

Infección de Tuberculosis Latente TBL

Indicaciones del tratamiento en el adulto

**“XIX CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN
TUBERCULOSIS EN EL NIÑO Y
EL ADULTO”**

Definición

Tuberculosis Latente TBL

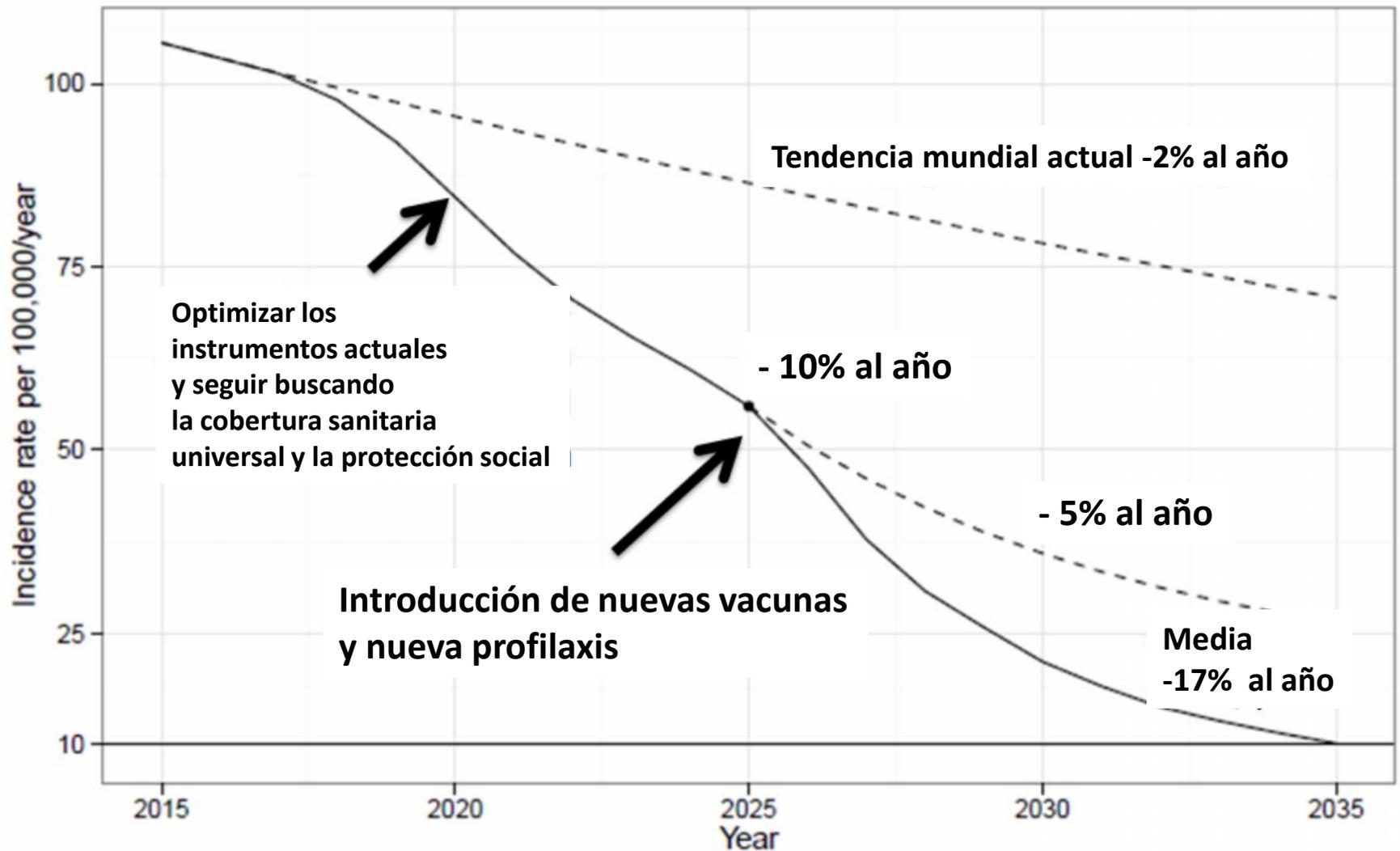
“Estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* que por lo general no se acompaña de manifestaciones clínicas de Tb activa”

- ✓ TBL Corren riesgo de resarrollar la TB activa en 5 al 10 % a lo largo de su vida, este riesgo es mayor en los primeros 5 años del contagio.
- ✓ TBL asociada con factores de riesgo con compromiso inmunitario corren el riesgo de TB activa 5 a 10 % anual.

Epidemiología TBL

- La carga global de la infección latente de *M. tuberculosis* (TBL) es enorme, más de 2 mil millones de personas infectadas.
- De este cuadro epidemiológico, millones de personas tendrán tuberculosis activa (TB) en las próximas décadas.
- El diagnóstico de la infección latente de *M. tuberculosis* es un componente clave de la prevención y eliminación.
- El tratamiento de TBL es fundamental para mantener un continuo descenso en las tasas de incidencia de tuberculosis
- Sólo el 40-60% de los que inician tratamiento para TBL completan el tratamiento.

Aceleración prevista de la reducción de las tasas mundiales de incidencia de la tuberculosis hasta los niveles fijados como meta



La Estrategia TAES es insuficiente:

FACTORES DETERMINANTES:

- Insuficientes recursos y compromisos para implementar la estrategia DOTS
- El éxito de detección de casos de tuberculosis más infecciosos y su tratamiento, son insuficientes para eliminar la TB antes del 2050
- La OMS recomienda que se debe abordar la gran carga de TBL que existe.

Dye C, Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J R Soc Interface* 2008;5:653–62.

Tratamiento TBL

- Con isoniazida es barato, altamente eficaz y tiene pocos efectos secundarios
- Nunca se ha utilizado en gran escala en países de medianos o bajos recursos
- Es conocido como poco rentable por la falta adherencia

Dye C, Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J R Soc Interface* 2008;5:653–62.

Grupos de Población de riesgo de TBL en el adulto para su estudio y tratamiento

Estudio sistemático Dx. y Tx.

- Infectados por el VIH, adultos y niños en contacto con enfermos de TB pulmonar
- Pacientes que vayan a comenzar tratamientos con anti-TNF
- Pacientes sometidos a diálisis (IRC ó IRA)
- Personas que se preparan para recibir trasplante de órganos sólidos o hemáticos (Donadores)
- Silicosis y cicatrices de TB no tratadas.

Directrices de Atención ITBL OMS 2015

Países con tasas menor de 100/100,000Hab

Grupos de Población de riesgo de TBL en el adulto para su estudio y tratamiento

Estudio sistemático Dx. y Tx. Son una posibilidad de tomarse en cuenta en:

- Presos
- Personal sanitario
- Inmigrantes procedentes de países con una carga elevada de TB.
- Personas en situación de calle
- Consumidores de drogas ilícitas

Directrices de Atención TBL OMS 2015

Países con tasas menor de 100/100,000Hab

Grupos de Población de riesgo de TBL en el adulto para su estudio y tratamiento

Estudio sistemático Dx. y Tx. no se recomienda en:

- En diabéticos *
- Personas que abusan del alcohol y/o fumadores
- Personas con peso insuficiente

*En cada País de acuerdo perfil epidemiológico

Directrices de Atención ITBL OMS 2015
Países con tasas menor de 100/100,000Hab



Las nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento de la TBL

Diagnóstico de la INFECCION TB



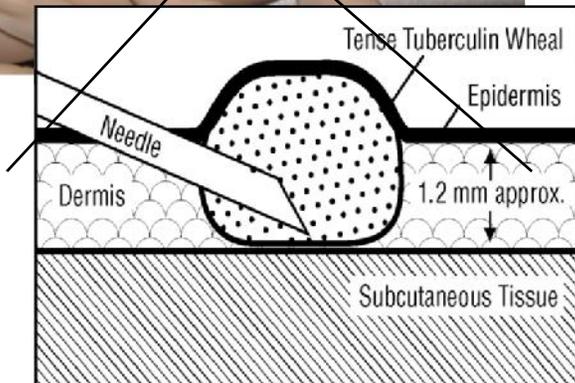
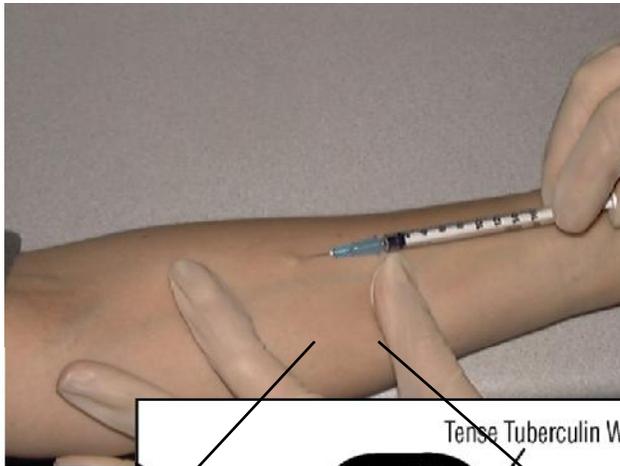
- Prueba de la Tuberculina

(PPD / Mantoux)

- Nuevas Técnicas (IGRA)

(Interferon Gamma Release Assay)

Prueba cutánea de tuberculina PPD: “método de mantoux”



48 A 72 horas



1. Se basa en el hecho de que la TBL induce una respuesta inmune celular en sujetos inmunocompetentes.
2. Está constituido por una mezcla de >200 proteínas de *M. tuberculosis*
3. No distingue si la infección es debida a *M. tuberculosis* o a *M. bovis*-BCG
4. Por esta razón, ofrece pobre especificidad en personas vacunadas con BCG

Problema...

- En México la BCG suele aplicarse rutinariamente al nacer
- Por lo tanto, la interpretación de la prueba de PPD se dificulta en niños vacunados con BCG, especialmente en aquellos menores de 5 años

Principios Básicos de los test IGRAs

- Las pruebas de liberación de INF- γ ofrecen una alternativa más específica
- Se basan en detección *in vitro* de los niveles de INF- γ que son producidos por linfocitos T ante la estimulación de antígenos específicos
- Evalúan la respuesta a proteínas específicas presentes en miembros del complejo MTB, pero ausentes en las cepas de *M. bovis* utilizadas en la BCG y en la mayoría de las micobacterias ambientales (ESAT-6, CFP-10 and TB7.7)

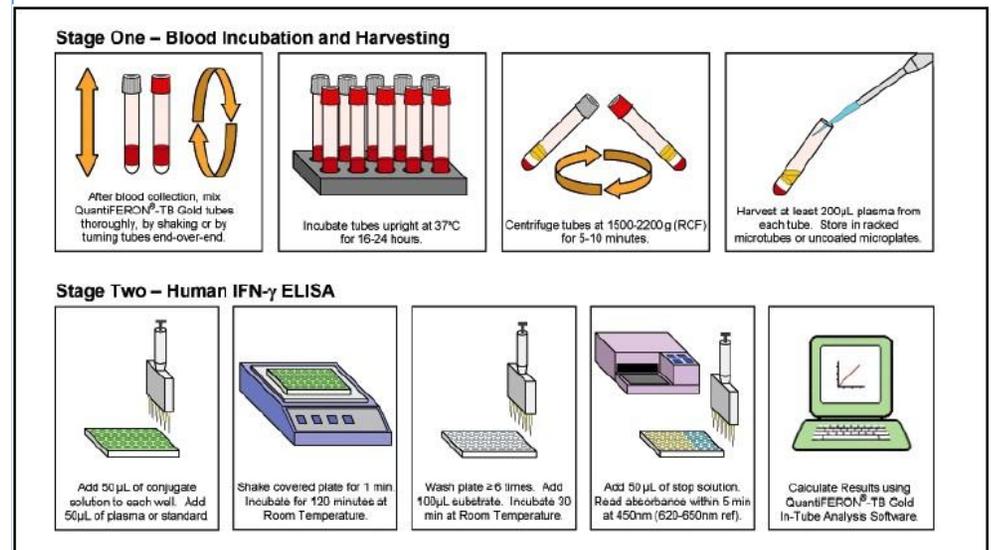


Figure 3: Overview of the QuantiFERON-TB Gold[®] in tube assay technology reproduced with permission (www.cellestis.com)

Ventajas de IGRAS vs. PPD

PPD	IGRAS COSTOS ELEVADO
Requiere dos visitas	Una sola visita
Resultados en 48-72 horas	Pueden estar en 24 horas
Produce fenómeno booster	No produce fenómeno booster
Lectura por el TDS puede ser subjetiva	No hay subjetividad
La BCG puede provocar falsos positivos	No falsos positivos por BCG
Las MNT pueden provocar falsos+	La mayoría de las MNT no lo hacen

Recomendaciones de la CDC

- IGRAs puede ser utilizados en todas las situaciones en las que la CDC recomienda la prueba de tuberculina
- Se prefiere IGRAs en los grupos de personas que históricamente tienen bajas tasas de retorno para la lectura de la prueba a la tuberculina
- En personas que han recibido BCG

Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection -United States, 2010

TBL

Prioridad del estudio :

**DESCARTAR ENFERMEDAD TB ACTIVA
ANTES DE INICIAR QUIMIPROFILAXIS**

TX. TBL EN ADULTO “Quimioprolifaxis”

ES UN TRATAMIENTO PREVENTIVO

- Dirigida a:

1. Evitar la Infección en No Infectados: **Quimioprolifaxis Primaria**

-se indica especialmente a recién nacidos y lactantes PPD negativos, no vacunados, que conviven con madres contagiosas.

2. Evitar la Enfermedad en Infectados: **Quimioprolifaxis Secundaria**

*Prevenir la **reactivación** de la infección ‘latente’*

*- Prevenir la **rápida progresión** de las nuevas infecciones.*

¿En el adulto a quienes debemos dar el tratamiento **profilactico**?

Balance entre:

Beneficios:

- Para el individuo: No enfermar
- Para la comunidad: Evitar Nuevos casos

Incovenientes:

- Toxicidad (hepática...)
- Costo (medicamentos, seguimiento de los pacientes) -
adecuada adereherencia terapeutica

**Evaluación Individualizada:
Seleccionarlos con mayor riesgo de enfermar y menor
riesgo de toxicidad**

**Factores de RIESGO TB
(inf.reciente, VIH,
TB residual, etc)**



**RIESGO TOXICIDAD
FARMACOLÓGICA
(edad > 35 años, alcohol,
Hepatopatía preexistente,
otras patologías)**

La Quimioprofilaxis antituberculosa en el Adulto en México:

- 1. intervención programática**
- 2. Indicación Individualizada**

Riesgo de Tuberculosis

Inmunodeprimidos

NOMTB 2010

Menores de 1 año y en niños de años

ADULTO

- **VIH+** **50 - 100**
 - **Diabetes M**
-

OTRAS POBLACIONES DE RIESGO

- **A. Reumatoide**

- **Con anti-TNF** **53 -90**
- **Sin anti- TNF** **1.2 - 4**

- **Trasplante órganos sólidos** **20 - 74**

- **Corticoides largo plazo**

- **< 15 mg/día** **2.8**
- **> 15 mg/día** **7.7**

TUBERCULOSIS / DIABETES

INTERACCIÓN DE AMBOS

Detección de TB en personas con DM

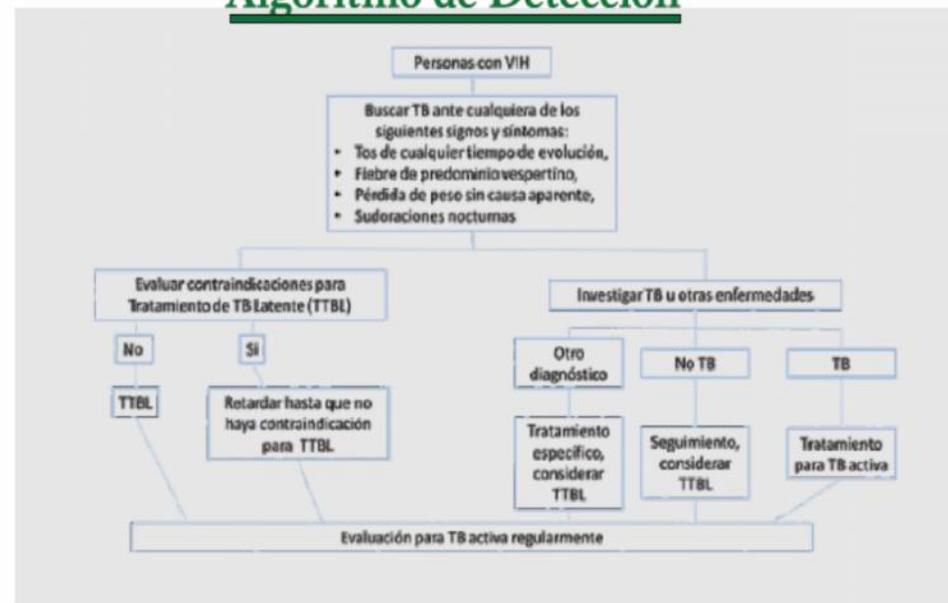
- A toda persona con DM sintomática respiratoria se buscará intencionadamente TB a través de la baciloscopía, de acuerdo a la NOM 006
- y si ésta fuera negativa, se tomará placa radiográfica PA , cultivo y se referirá al siguiente nivel de atención.
- Asintomáticos buscar TBL con contacto positivo bacilífero.
- Dar quimioprofilaxis H 300mg 9 meses

TB NOM 006
DM NOM 015

Detección y control

- ◆ Es necesario impulsar la búsqueda intencionada mediante la detección oportuna, notificación y registro de TB en personas con VIH y viceversa, para todo el sector salud.
- ◆ La importancia de la utilización de Isoniazida como tratamiento preventivo de la TB latente (TTBL) a razón de 5 a 10 mg/kg/día sin exceder 300 mg/día por al menos 6 meses, radica en garantizar el inicio y fin del tratamiento ya que solo así, la estrategia de prevención de la reactivación de la TB en personas con VIH es efectiva.

Algoritmo de Detección



Bibliografía.

1. Cain Kevin P., Mc Carthy Kimberly D., Heilig Charles M., et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. the New England Journal of Medicine; 2010; 362:707-16.
2. Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA-Secretaría de Salud. México, 2012.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013. Para la Prevención y Control de la Tuberculosis. Secretaría de Salud. México. 2013.
4. Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS.
5. Nahid P, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 1199-1206.

Fármacos *Biológicos*

Una gran mejora en la **Calidad de vida** en muchas enfermedades:

- ***Reumatológicas***
- ***Digestivas***
- ***Dermatológicas***
- ***Neurológicas***
- ***etc***

Fármacos Biológicos y *Tuberculosis*

TNF- es esencial en la defensa ante *micobacterias*

Regula:

- La activación de los *macrófagos*
- El reclutamiento de los macrófagos activados específicamente, en el lugar de la infección
- La formación de granulomas

(Infect Immun. 2008)

En pacientes con infección TBC los anti TNF- provocan la *desintegración de los granulomas* y la diseminación de los BK

(Lancet Infect Dis 2003)

Fármacos *Biológicos*

Anti- *TNF*

- *Infliximab IV* (inhibidor de factor de necrosis tumoral alfa)
- *Etanercept SC*
- *Adalimumab SC*
- *Certolizumab SC*
- *Etc*
- **ASOCIADO A DOSIS ALTA DE CORTICOIDES**

Anti- *interleukinas*
inflamatorias (IL 1, IL2, IL6,
IL 12/23)

- *Anakinra SC*
- *Ustekinumab SC*
- *Golimumab SC*
- *TocilizumabSC*
- *etc*

Table 3. Crude and adjusted rate ratio (RR) of developing TB, according to antirheumatoid arthritis (RA) medication use.

	No. of case patients	No. of control subjects	Crude RR	Adjusted RR (95% CI)
No. of subjects	386	38,600
Use of biological DMARDs	67	4558	1.5	1.5 (1.1–1.9)
Infliximab	19	1074	1.7	1.6 (1.0–2.6)
Etanercept	32	2349	1.4	1.2 (0.9–1.8)
Anakinra	19	1395	1.5	1.3 (0.8–2.1)
Use of traditional DMARDs	196	17,036	1.3	1.2 (1.0–1.5)
Use of NSAIDs	168	17,758	0.9	0.9 (0.8–1.1)
Use of COX-2 inhibitors	53	5971	0.9	0.9 (0.7–1.2)
Use of corticosteroids	73	4421	1.8	1.7 (1.3–2.2)

NOTE. Data are adjusted for age, sex, all comorbid clinical conditions, and one another. Drug exposure was monitored in the year before index date. Current exposure (within 30 days of index date) for corticosteroids and COX-2 inhibitors. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

	Infliximab	Etanercept	I:E	p value*
Aspergillosis	8.63 (17)	6.19 (7)	1.39:1	0.243
Candidiasis	10.15 (20)	5.31 (6)	1.91:1	0.061
Bartonellosis	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Coccidioidomycosis	5.58 (11)	0.88 (1)	6.34:1	0.013
Cryptococcosis	5.08 (10)	7.08 (8)	0.72:1	0.179
Histoplasmosis	18.78 (37)	2.65 (3)	7.09:1	<0.0001
Legionellosis	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Leprosy	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Listeriosis	8.63 (17)	0.88 (1)	9.81:1	0.0006
Non-tuberculosis mycobacterioses	11.17 (22)	6.19 (7)	1.80:1	0.066
Nocardiosis	3.55 (7)	0.88 (1)	4.03:1	0.090
Pneumocystosis	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Salmonellosis	0 (0)	1.77 (2)	n/a	0.031
Toxoplasmosis	2.03 (4)	0 (0)	n/a	0.101
Tuberculosis	53.81 (106)	28.32 (32)	1.90:1	<0.0001

n/a=not applicable. Data are case rate per 100 000 treated patients (number of cases). Case rates per 100 000 treated patients were calculated on the basis of 197 000 patients treated with infliximab and 113 000 treated with etanercept, as reported by the manufacturer. I:E indicates crude case rate ratio (infliximab to etanercept). *Significance was determined by Poisson analysis. Adapted from reference 53. Copyright 2004 by University of Chicago Press.

Table 1: Granulomatous infections in US patients treated with infliximab or etanercept

TBL EN TRANSPLANTES DE ORGAÑOS

1. TB post- transplantes es una complicación poco frecuente con una alta mortalidad y su tratamiento se complica por las interferencias entre varios inmunosupresores y tratamiento anti TB.
2. La detección de TBL pre-transplantes y así como la vigilancia constante para detectar signos y síntomas tempranos de la enfermedad son las modalidades mas eficaces para la prevención y evitar Tb post-transplante.
3. La detección de infección o enfermedad .Se debe realizar en el receptor , así como en el donador.
4. Las técnicas para el diagnóstico, enfermedad o infección por TB son las mismas que para el uso de biológicos
5. Se recomienda iniciar el tratamiento 2 meses previos a la realización del transplante.

Fármacos Biológicos y *Tuberculosis*

Antes y después del protocolo *Tx. TBL*

<i>Inicio tratamiento</i>	<i>Casos</i>	<i>IR</i> <i>(0/00,000)</i>	<i>OR</i> <i>(Población general)</i>
<i>Sin TBL</i>	<i>4 1/8600</i>	<i>472</i>	<i>19</i>
<i>Tras TBL correcto</i>	<i>2/4500</i>	<i>43</i>	<i>1,8</i>

Fármacos Biológicos y *Tuberculosis*

Según *Fármacos*

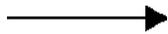
<i>Anti-TNF</i>	Casos	<i>IR</i> <i>(0/00,000)</i>
<i>Infliximab</i>	5/1300	383
<i>Etanercept</i>	2/1 700	114
<i>Adalimumab</i>	1/565	176

Tx -TBL recomendaciones

NOMTB 2010

- 1. 6 a 9H*** ***Análisis con P. hepáticas a los 1, 3 y 6 meses.***

Inicio del Tx. biológico a los 2-3 meses.



- 1. 3 RH*** ***Análisis con P. hepáticas a los 1, 2 y 3 meses.***
Inicio del Tx. biológico a los 2 meses.

3RH es igual de efectivo y mejor tolerado

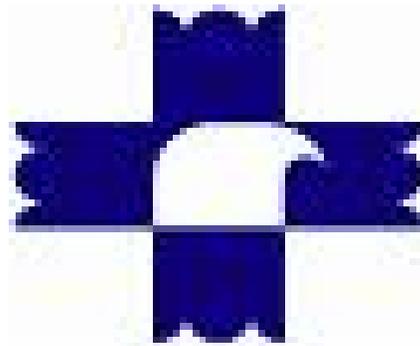
Isoniacida + Rifapentina para TBL

- Estudio multinacional 
- Rifapentina (900 mg) + Isoniacida (900 mg) una vez por semana (DOT) por 12 semanas vs. INH 300 mg diarios (AA) por 9 meses
- Seguimiento 33 meses
- R+H 7/3,986 (0.19%) vs. 15/3,745 (0.43%) con H
- Hepatotoxicidad: R+H 0.4% vs. H 2.7% (p<0.001)
- Completaron: 82.1% R+H vs. 69% con H (p<0.001)

Tratamiento	Dosis en función del peso corporal	Dosis máxima
Isoniazida diaria Durante 6 o 9 meses	Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicina diaria Durante 3 o 4 meses	Adultos = 10 mg/kg Niños = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazida más rifampicina diarias durante 3 o 4 meses	Isoniazida Adultos = 5 mg/kg Niños = 10 mg/kg Rifampicina Adultos y niños = 10 mg/kg	Isoniazida = 300 mg Rifampicina = 600 mg
Rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses (12 dosis)	Isoniazida Adultos y niños = 15 mg/kg Rifapentina (en función peso) 10.0-14.0 kg = 300 mg 14.1-25.0kg = 450 mg 25.1-32.0kg = 600 mg 32.1-49.9kg = 750 mg > 50.0 kg = 900 mg	

Manejo de la **Infeción** Tuberculosa en Pacientes
INMUNOCOMPROMETIDOS sometidos a
Tratamientos **Biológicos** O **TRANSPLANTES**
CONCLUSIONES MÉXICO

- **Siempre estudio *infección* TB**
- **Seguir utilizando *P. Tuberculina* y los *IGRAS* como complemento**
- ***Quimioprofilaxis con-9H o 3RH??***
- **Control interacciones, toxicidad y adecuada adherencia terapéutica**



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

DRA. MA. ERNESTINA RAMIREZ CASANOVA

ernestina_r@yahoo.com

Clínica de Control de la Tuberculosis

Unidad de Neumología