

XX Curso de Actualización en Tuberculosis y Primer Congreso
Internacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

**Porque es importante tratar la tuberculosis
latente si queremos eliminar la tuberculosis?**

Ciudad de México
13-17 de junio, 2016

Dr. Marcos Burgos

Profesor de la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, NM
Director Medico Programa de Tuberculosis, Departamento de Salud, NM

Objetivos

- Epidemiología de la tuberculosis latente (ILTBL)
- Metas para la eliminación de la TB, ejemplos
- Pruebas de diagnóstico de ITBL
- Nuevo tratamiento para la ITBL
- Directrices de la OMS sobre el diagnóstico y tratamiento de ITBL
- Conclusiones

Introducción

- La carga global de la infección latente de *M. tuberculosis* (ITBL) es enorme, más de 2 mil millones de personas infectadas
- De este cuadro epidemiológico, millones de personas tendrán la 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

Introducción

- Aproximadamente el 10 % de las personas con ITBL desarrollan tuberculosis activa
- La mayoría de las personas con ITBL no progresan la enfermedad activa inmediatamente, viven con la TB latente por largo tiempo
- Personas con TB / VIH que tienen conversiones recientes a ITBL tienen altas tasas de progresión a TB activa

Introducción

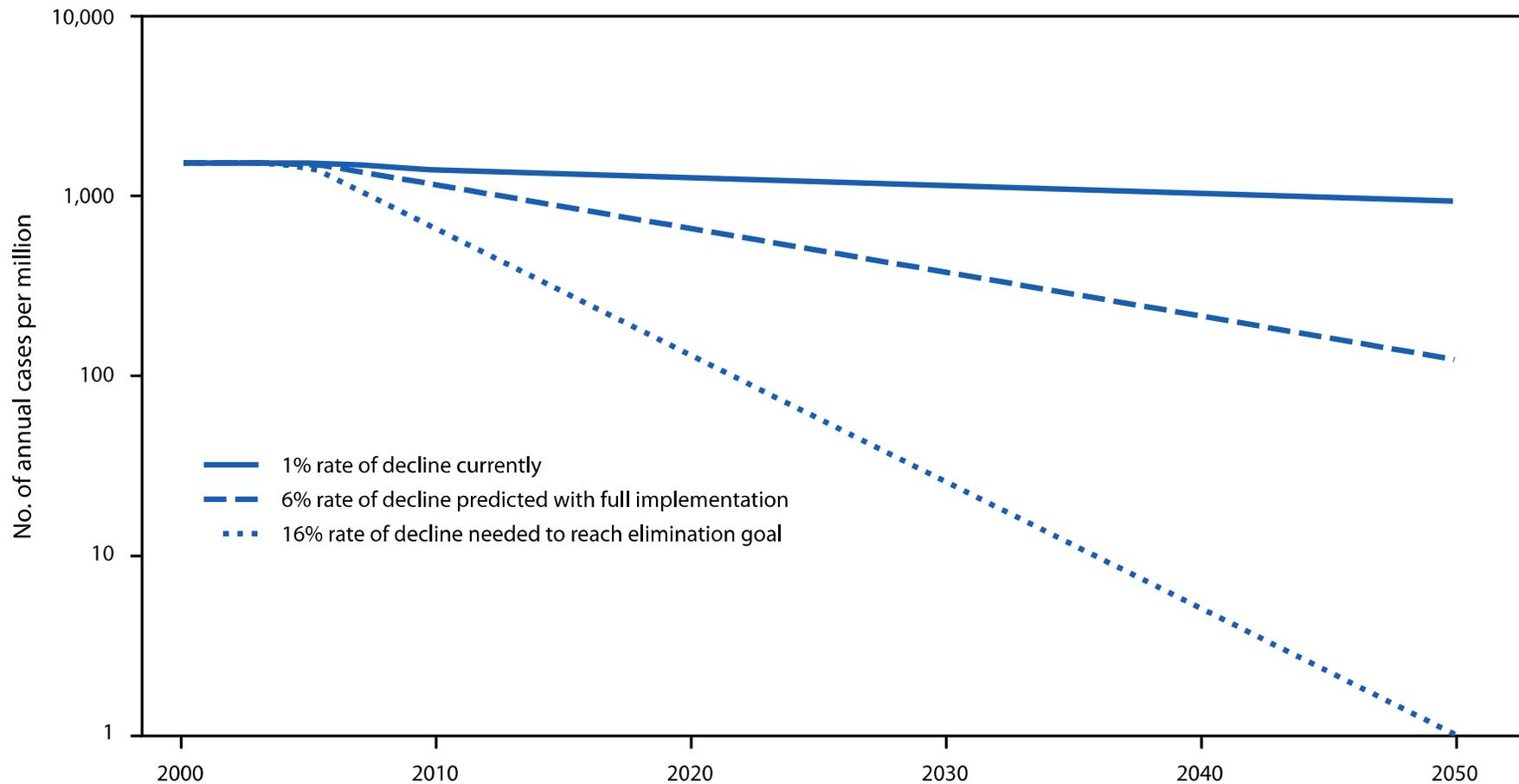
- El tratamiento de la enfermedad activa reduce directamente la prevalencia de TB infecciosa y baja la transmisión, que eventualmente tiene el efecto de reducir la incidencia
- El tratamiento de la infección latente reduce la transmisión como un beneficio secundario en el tiempo, evitando la progresión a la enfermedad y directamente reduciendo la incidencia
- Se ha observado que el tratamiento de infección latente y enfermedad activa actúan de forma sinérgica para reducir la incidencia

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

La estrategia DOTS se está quedando corta: factores que explican este fenómeno

- El éxito de detección de casos de tuberculosis más infecciosos y su tratamiento, son insuficientes para eliminar la TB antes del 2050
- Los casos de TB en un muy buen programa de tuberculosis, en su gran mayoría son producto de la reactivación de ITBL y no de la transmisión de la TB
- La OMS recomienda que se debe abordar la gran carga de ITBL que existe

Podemos eliminar la TB en el mundo antes del 2050?

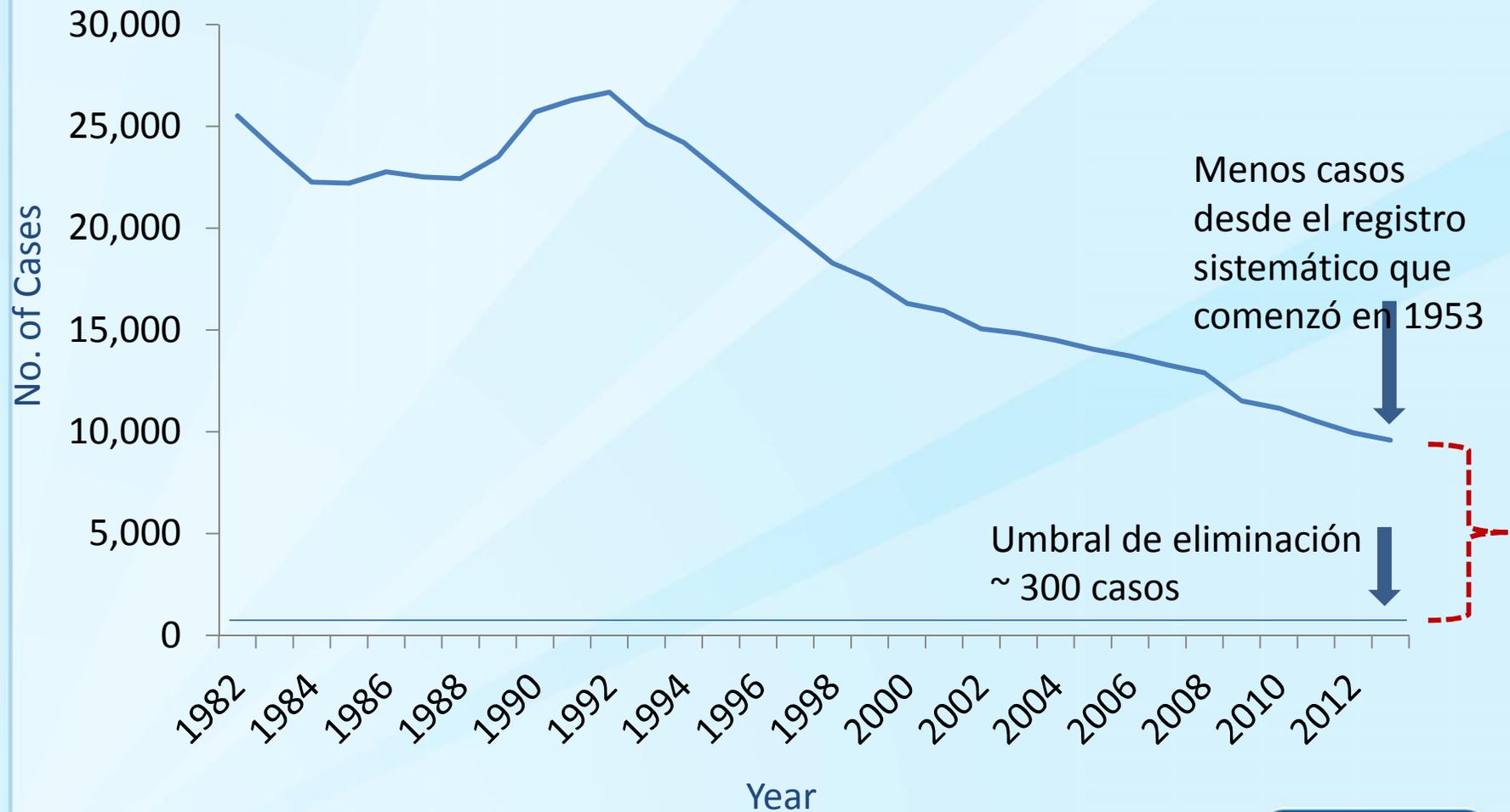


Marais BJ, Raviglione, et al. Scale-up of services and research priorities for diagnosis, management, and control of tuberculosis. *Lancet* 2010;375:2179–91

Introducción

- Tratamiento de ITBL es fundamental para mantener un continuo descenso en las tasas de incidencia de tuberculosis
- ¿cuál sería el impacto del tratamiento de la ITBL en un país con baja a media carga de la tuberculosis?

Los casos de tuberculosis reportados en Estados Unidos , 1982-2013



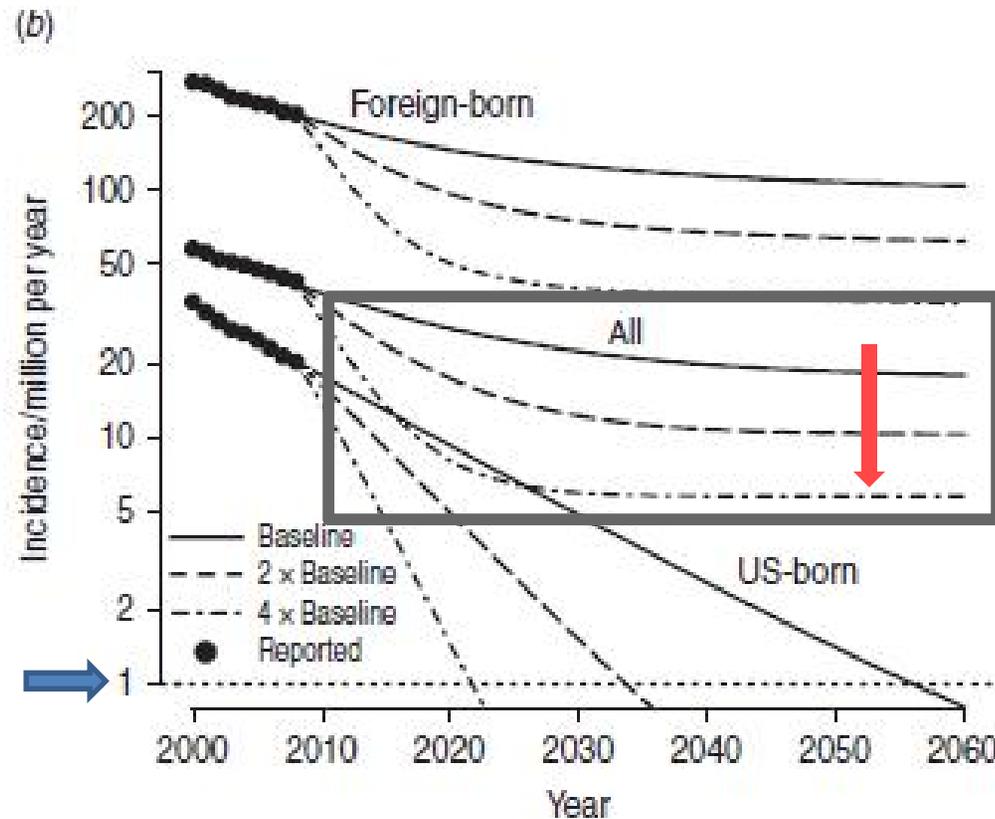
Factores de Riesgo

- Nacido en el extranjero: 63 % de los casos; índice de casos 11 veces mayor que nacidos en Estados Unidos
 - México, Filipinas, Vietnam, China, India, los 5 países con mas alta carga de extranjeros en EE.UU.
- Las minorías raciales/grupos étnicos : 84 % de los casos ; las tasas de casos 7-17 veces mayor que en los blancos
- Infectados por el VIH : ~ 7 % de los casos
- Sin hogar : ~ 6 % de los casos
- Encarcelados: ~ 4 % de los casos
- El abuso de sustancias : 7-12 % de los casos

Los retos principales

- **El compromiso político**
 - Dado que los casos siguen disminuyendo, < 10 mil casos de tuberculosis, parece menos una prioridad para el público en general y los políticos
 - Recursos en situación de riesgo
- **La concentración de casos y brotes en poblaciones más difíciles de atender**
 - Nacidos en el extranjero , sin hogar , etc.
- **Cómo hacer frente al gran número de personas con infección tuberculosa latente (ITBL)?**
 - 11 millones de personas con infección latente

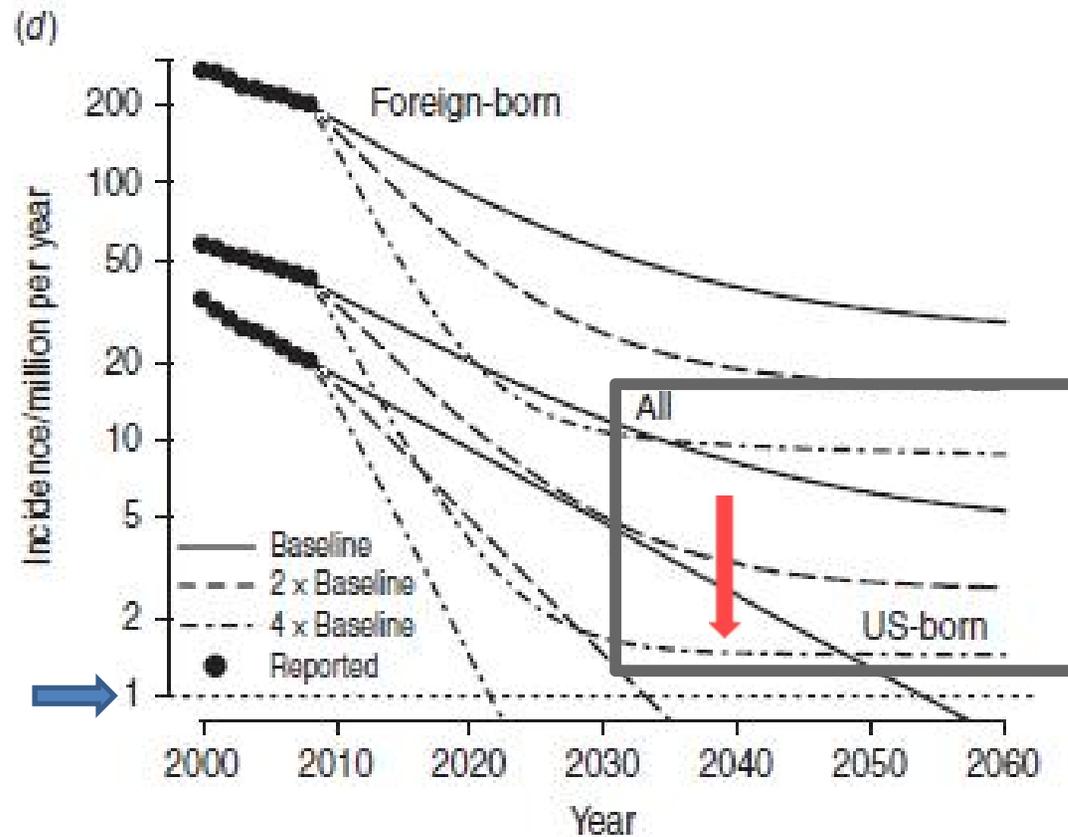
Alcanzar Eliminación de la TB < 1 caso por 1 millón de habitantes



2 x = doblando la tasa de tratamiento de ITBL ; 4 x = Cuadruplicación de la tasa de tratamiento de ITBL

Hill et al . Modelo de las tendencias de la tuberculosis en los EE.UU.

Disminuir la ITBL Entre las Personas Nacidas en el Extranjero al 25 % del Nivel Actual

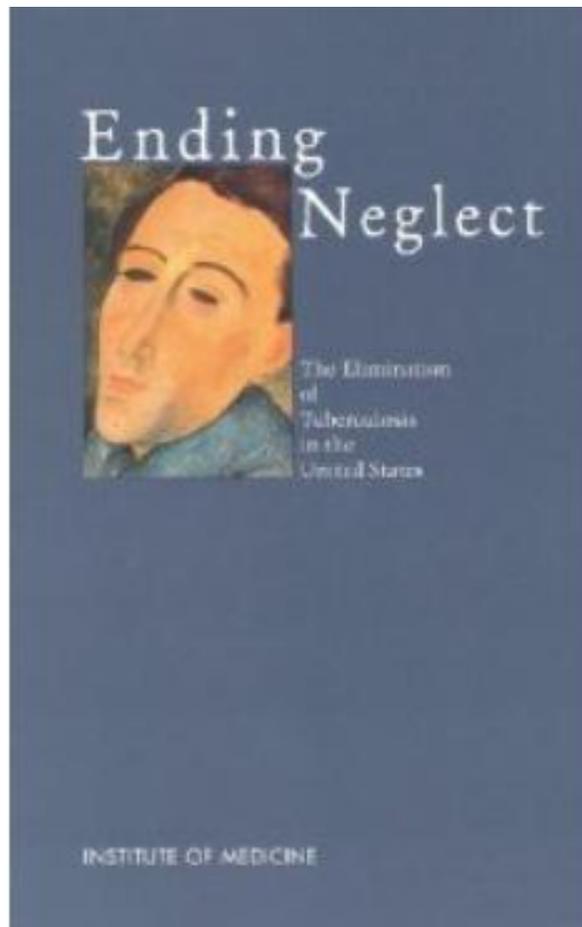


2 x = doblando la tasa de tratamiento de ITBL ; 4 x = Cuadruplicación de la tasa de tratamiento de ITBL

Dos temas clave para Eliminación de la TB en EE.UU.

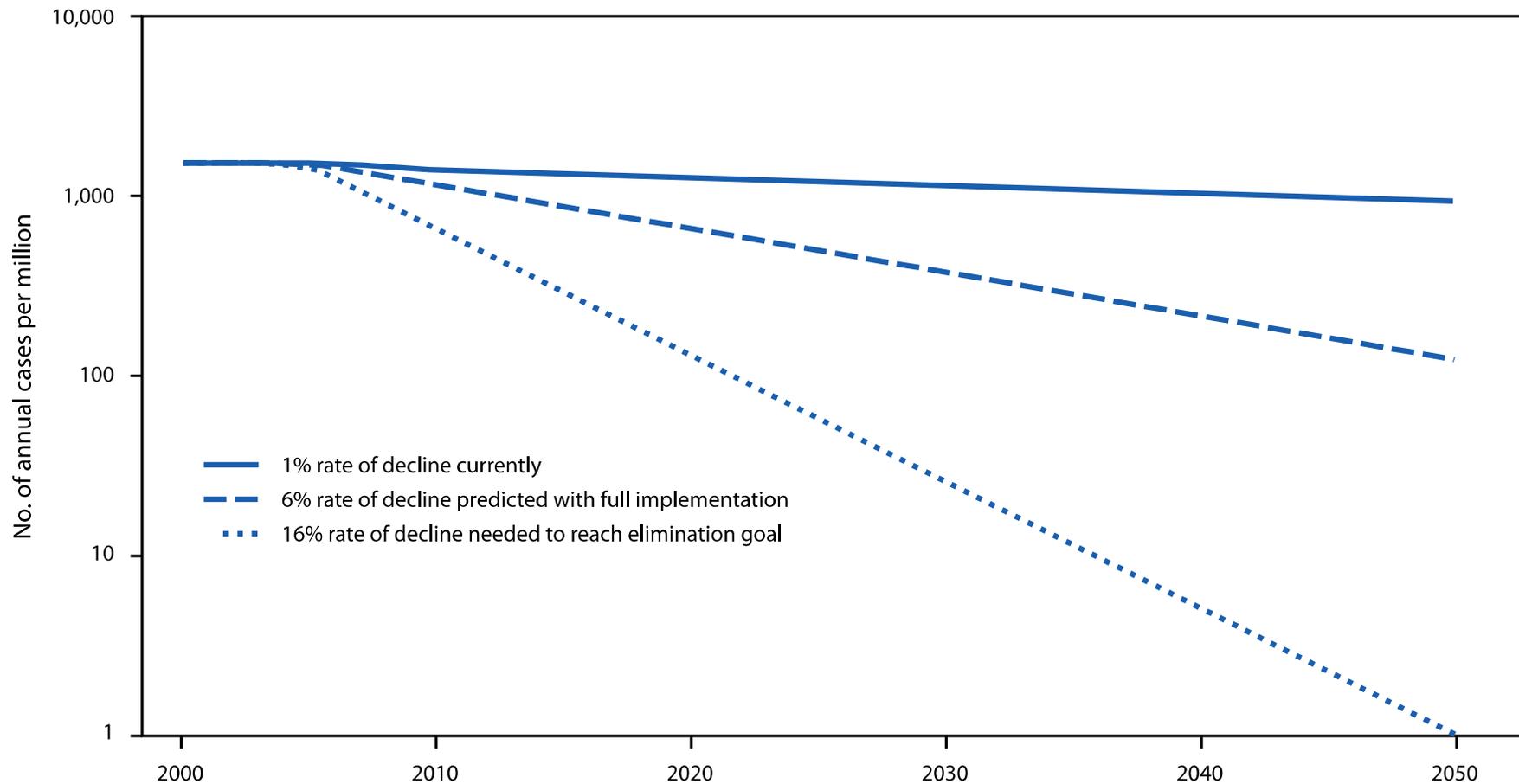
- **Hacer frente a la tuberculosis en personas nacidas en el extranjero**
 - Estrategias nacionales
 - Estrategias globales
- **Hacer Frente a la infección tuberculosa latente**

Ending Neglect: Elementos de la Estrategia Nacional de Eliminación de TB en EE.UU.



- Instituto de Medicina informe publicado en 2000
- Respuesta de los CDC incluye metas específicas que son elementos de la estrategia de eliminación EE.UU.

Podemos eliminar la TB en el mundo antes del 2050?



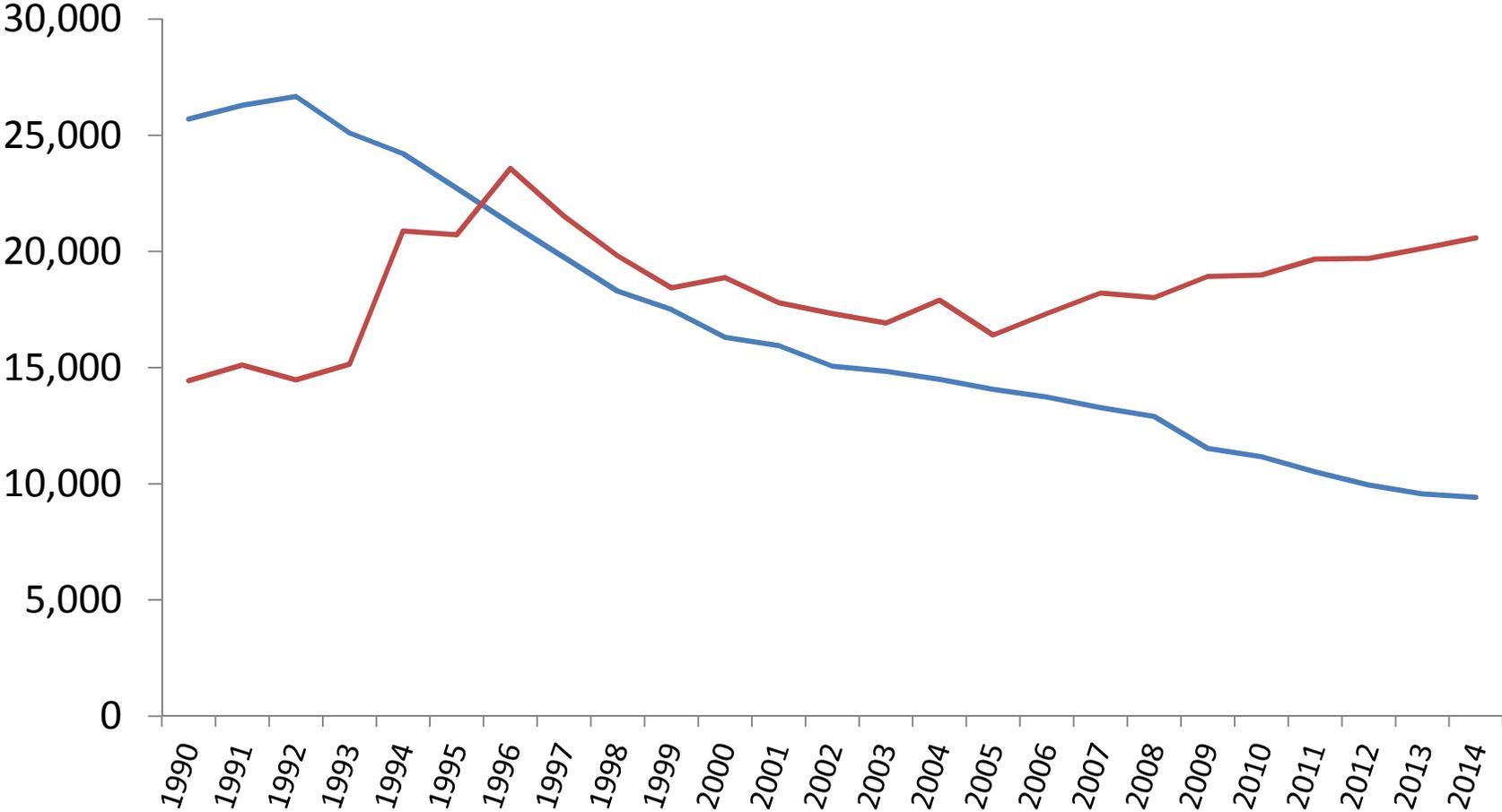
Marais BJ, Raviglione, et al. Scale-up of services and research priorities for diagnosis, management, and control of tuberculosis. *Lancet* 2010;375:2179–91

La ejecución de DOTS se está quedando corta:
factores que explican este fenómeno

- Insuficiente recursos y compromiso para implementar la estrategia DOTS
- El éxito de detección de casos de tuberculosis más infecciosos y su tratamiento, son insuficiente para eliminar la TB antes del 2050
- La OMS recomienda que se debe abordar la gran carga de ITBL que existe

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

Los casos de tuberculosis reportados en Estados Unidos y Mexico, 1990-2014

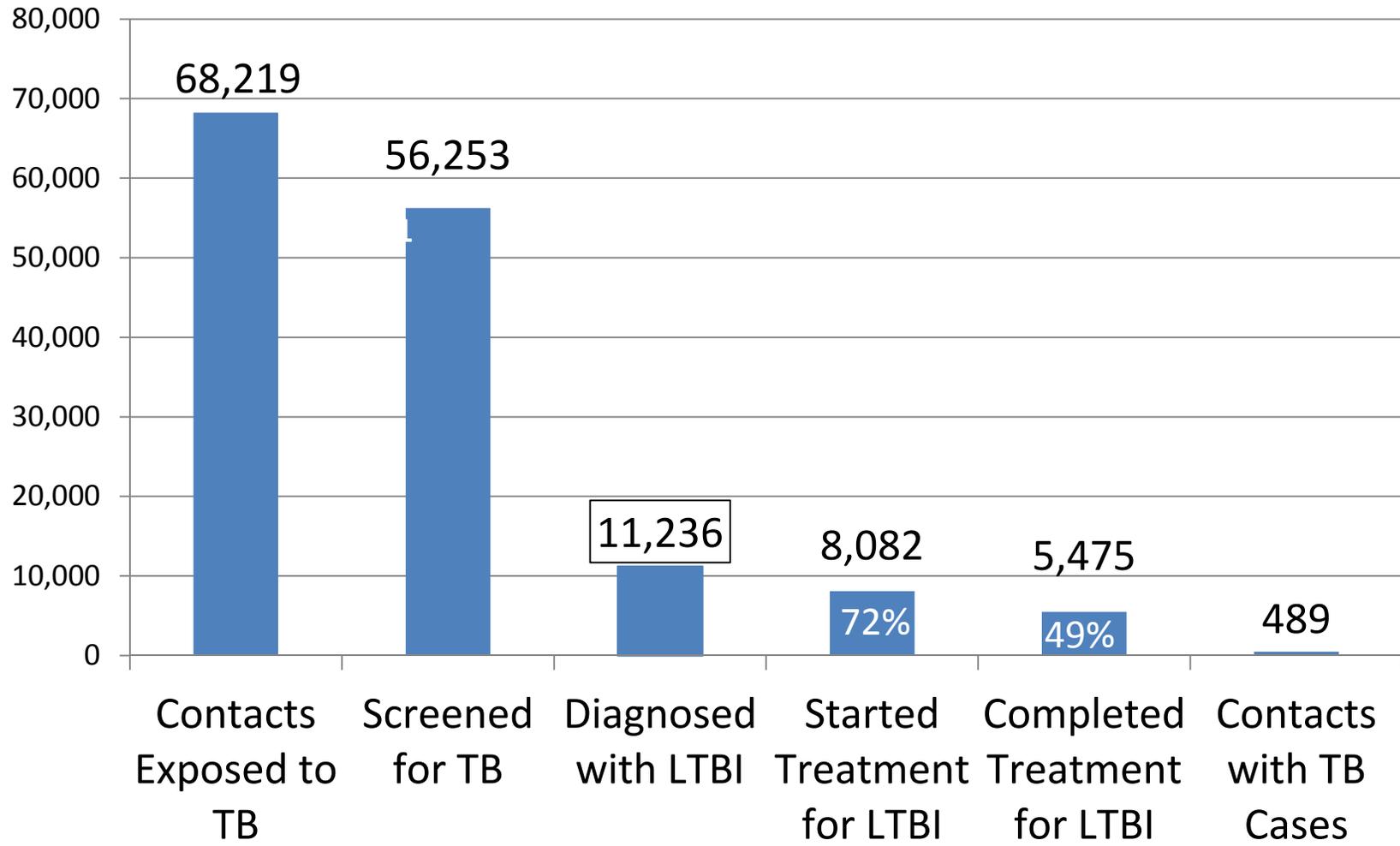


Tratamiento ITBL

- El tratamiento de ITBL tiene una percepción equivocada de ser poco rentable países de mediana y alta carga de TB
- El tratamiento de ITBL con isoniazida es barato, altamente eficaz y tiene pocos efectos secundarios
- Sin embargo, el tratamiento de ITBL nunca se ha utilizado en una gran escala en países de medianos o bajos recursos

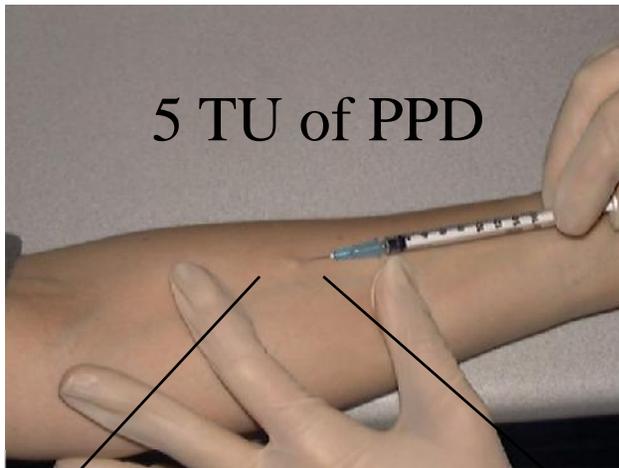
Dye C, Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J R Soc Interface* 2008;5:653–62.

La realidad clínica de la detección de ITBL en EE.UU.

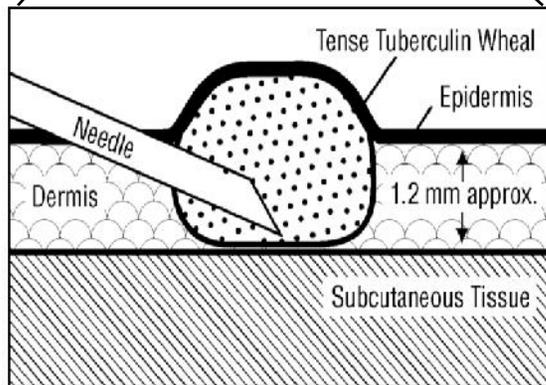


Slide provided by Dr. Randall Reves

Prueba cutánea de tuberculina: “método de mantoux”



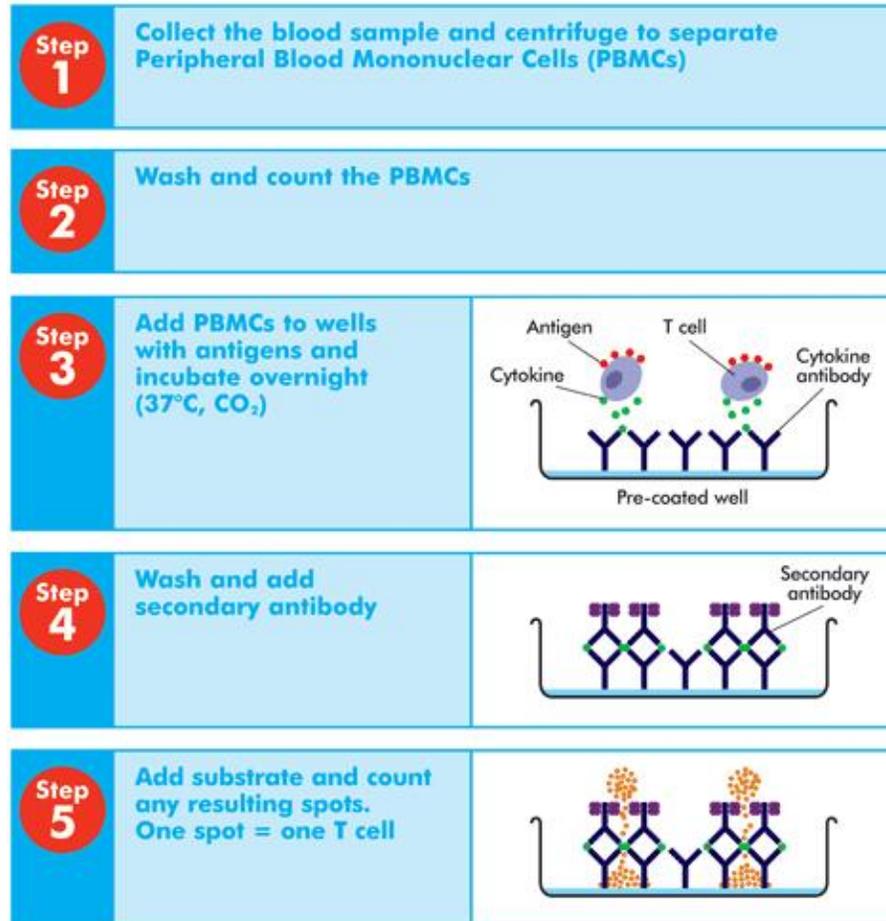
48 to 72 horas



La interpretación de la
reacción depende de los
factores de riesgo del
paciente

Las nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento de la ITBL

T-Spot. *TB*⁺



Nil Control



Infection



Infection



Positive Control

Oxford Immunotec

Whole Blood IFN- γ Assay QuantiFERON-TB Gold, in-tube (QFT)

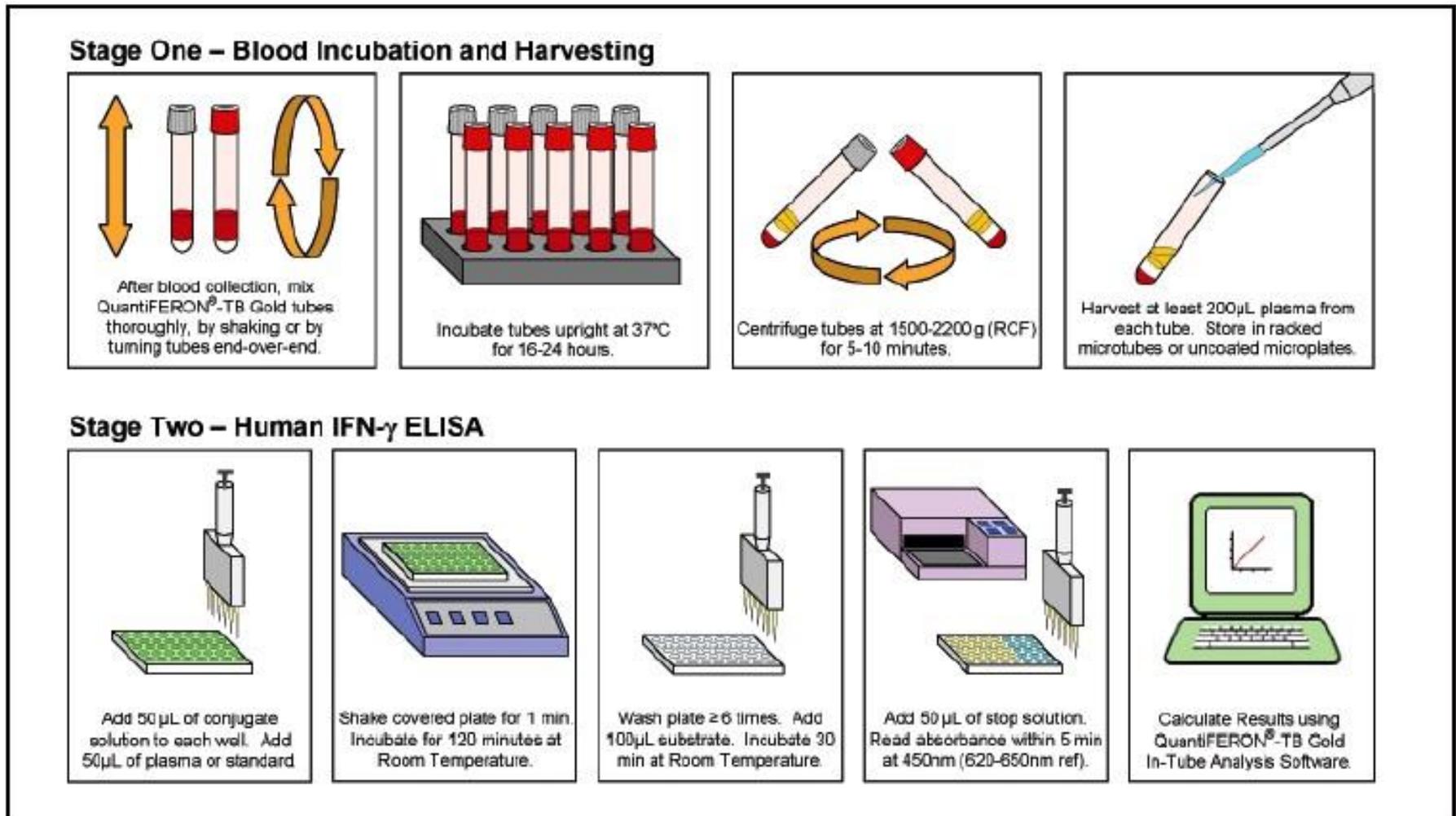


Figure 3: Overview of the QuantiFERON-TB Gold[®] in tube assay technology reproduced with permission (www.cellestis.com)

Principios Básicos de los test IGRAs

- Prueba de liberación de Interferon Gamma (IGRAs)
- Linfocitos de sangre periférica son expuestos a antígenos de *M. tuberculosis*
- Si la persona ha estado expuesta a la tuberculosis, los linfocitos producirán IFN- γ
- Después se mide el IFN- γ producido o el número de células que producen IFN- γ
- Control negativo o nulo (solución salina, heparina)

Ventajas de los test IGRAs

- Requiere solo una visita del paciente para llevar a cabo la prueba
- Los resultados pueden estar disponibles en 24 horas
- Menos probabilidades de tener una lectura incorrecta de los resultados en comparación con la ppd
- La vacuna BCG no afecta los resultados

IGRAs versus prueba de tuberculina y el valor predictivo de progresión a la enfermedad

- Sobre la base de la evidencia actual, los test IGRAs parecen tener un valor predictivo similar a la prueba de tuberculina
- Las tasas de incidencia de TB en individuos positivos por IGRAs es tan baja como los individuos con los que tiene la prueba de tuberculina positiva
- Toda prueba de infección de TB tiene un valor predictivo modesto y no puede ayudar a identificar aquellos que están en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa

Recomendaciones de la CDC

- IGRAs puede ser utilizados en todas las situaciones en las que la CDC recomiendan 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

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent
Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*

3HP vs. 9 month INH

Outcome	9H N=3,745	3HP N=3,986	P-value
Treatment completion	2,585 (69.0%)	3,362 (82.0%)	< 0.0001
Permanent drug d/c- any reason	1,160 (31.0%)	624 (18.0%)	< 0.0001
Permanent drug d/c- due to an adverse event	135 (3.6%)	188 (4.7%)	0.004
Death	39 (1.0%)	31 (0.8%)	0.22

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

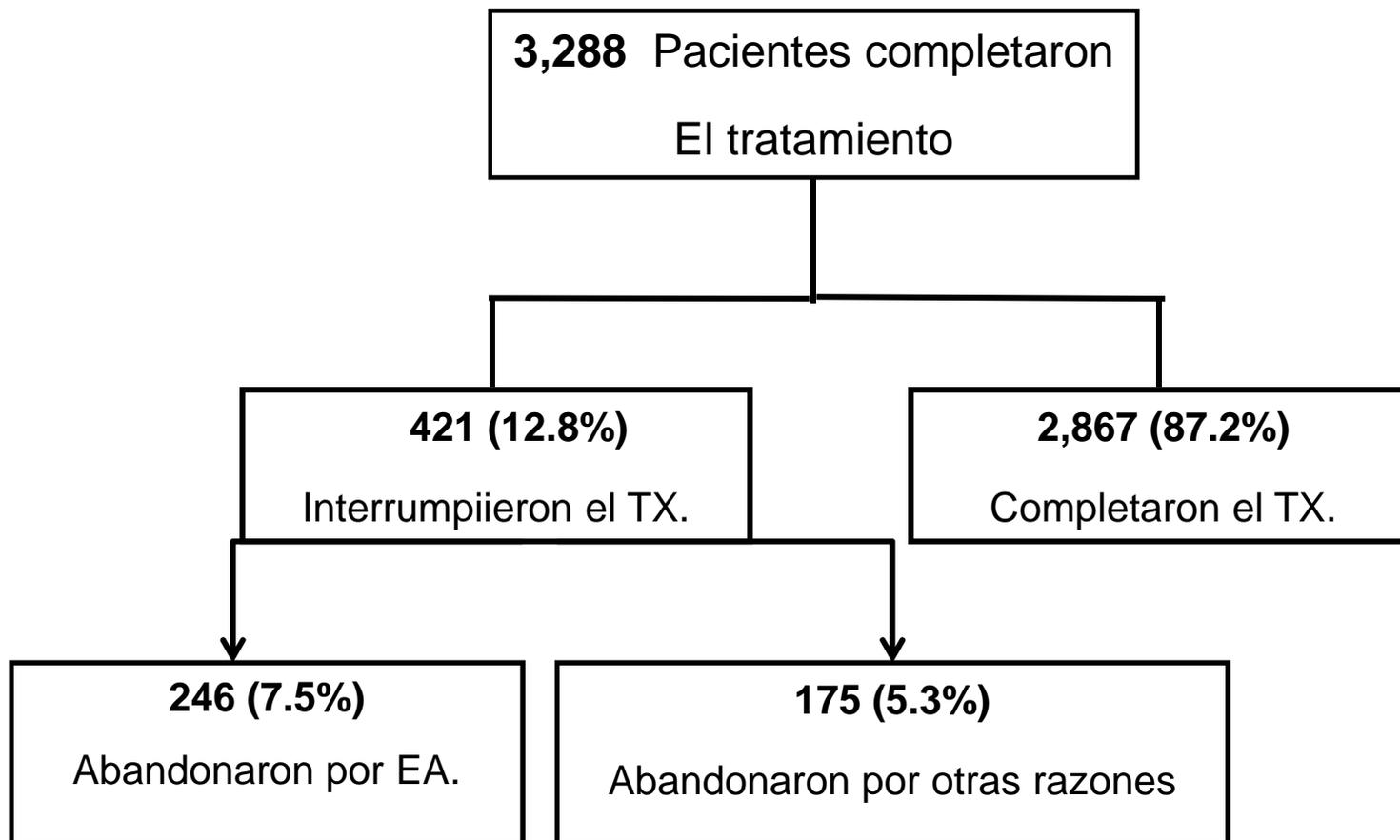
	3HP	INH
Administration	Directly-observed therapy	Self-administered therapy
Frequency	Weekly	Daily
Duration	12 weeks	9 months
Effectiveness*	1.9 per 1,000	4.3 per 1,000
Completion rate**	82.1%	69.0%
Hepatotoxicity**	0.4%	2.7%
*non-inferior ** statistically significant		

Post-Marketing Surveillance Project Sites

- 16 volunteer sites participated in study design
- Patients treated from July 2011 –December 2013
- Some type of DOT was used at all sites



National Post-Marketing Implementation Project



Opciones de Tratamiento ITBL

- 3HP
- 4RIF
- INH de 6-9 meses
- Mas pacientes completan el tratamiento con 3HP y 4RIF
- Mas baja hepatotoxicidad

Directrices de la OMS sobre el diagnóstico y tratamiento de la ITBL

- Diagnóstico y tratamiento de la ITBL deben practicarse sistemáticamente en personas infectadas por:
 - VIH, adultos y niños en contacto con enfermos de TB pulmonar, anti-TNF, diálisis, trasplantes y enfermos de silicosis.
 - También se puede tener en cuenta en presos, personal sanitario, inmigrantes, personas sin hogar y consumidores de drogas ilícitas y otros grupos locales con riesgo de LTBI

Directrices de la OMS sobre el diagnóstico y tratamiento de ITBL

- No se recomienda diagnosticar la ITBL en:
 - diabéticos, personas que abusan del alcohol y fumadores
- Para determinar si un individuo padece ITBL se puede utilizar:
 - las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) o la prueba de Mantoux.
- Las directrices están dirigidas principalmente a los países de ingresos altos o medianos (altos con incidencia menor de 100 por 100 000)
- *(Recomendación firme, datos científicos de muy poca calidad)*

Directrices de la OMS sobre el diagnóstico y tratamiento de ITBL

- Opciones recomendadas para tratar la ITBL:
 - isoniazida durante 6 o 9 meses
 - Rifapentina + isoniazida semanales durante 3 meses
 - isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses
 - rifampicina sola durante 3 o 4 meses.

(Recomendación firme, datos científicos de calidad moderada a alta.)

Estrategias clave para la Eliminación de la TB

- **Mantener las funciones básicas de control de la tuberculosis**
 - Diagnostico temprano de casos y el tratamiento, la investigación de contactos, control de infecciones
- **Expandir las pruebas y el tratamiento eficaz de ITBL**
 - Expandirse más allá del departamento de salud
 - Buscar nuevos socios, universidades, entidades privadas, socios internacionales
- **Promover y potenciar el progreso científico y tecnológico**
 - Uso de nuevas herramientas para el diagnostico y tratamiento
 - Hacer estudios en terreno sobre la expansion de la estrategia y su impacto
- **Maximizar el impacto de los recursos limitados**
 - Presionar a los policos con datos y evidencia para obtener recursos

Resumen

- Hay que trabajar para tener una mejor aceptación del diagnóstico y tratamiento de ITBL en países con baja o mediana carga de TB
- IGRAs y tratamiento acortado de ILTB son un “Game Changer”, hay que buscar recursos para su implementación
- Hay que soñar en grande, como lo hicieron los programas de VIH!

XX Curso de Actualización en Tuberculosis y Primer Congreso
Internacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

**Porque es importante tratar la tuberculosis
latente si queremos eliminar la tuberculosis?**

Ciudad de México
13-17 de junio, 2016

Dr. Marcos Burgos

Profesor de la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, NM
Director Medico Programa de Tuberculosis, Departamento de Salud, NM

Tratamiento LTBI

- El uso de modelos matemáticos muestra que mediante el tratamiento de tanto ITBL y la enfermedad activa hay un efecto sinérgico.
- Esta estrategia ofrece una nueva perspectiva sobre el costo-efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa latente

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

TABLE 3. Interpretation criteria for the T-SPOT.TB Test (T-Spot)

Interpretation	Nil*	TB Response†	Mitogen§
Positive¶	≤10 spots	≥8 spots	Any
Borderline**	≤10 spots	5, 6, or 7 spots	Any
Negative††	≤10 spots	≤4 spots	
Indeterminate**	>10 spots	Any	Any
	≤10 spots	<5 spots	<20 spots

Source: Based on Oxford Immunotec Limited. T-Spot.TB [Package insert]. Available at <http://www.oxfordimmunotec.com/USpageInsert>.

* The number of spots resulting from incubation of PBMCs in culture media without antigens.

† The greater number of spots resulting from stimulation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with two separate cocktails of peptides representing early secretory antigenic target-6 (ESAT-6) or culture filtrate protein-10 (CFP-10) minus Nil.

§ The number of spots resulting from stimulation of PBMCs with mitogen without adjustment for the number of spots resulting from incubation of PBMCs without antigens.

¶ Interpretation indicating that *Mycobacterium tuberculosis* infection is likely.

** Interpretation indicating an uncertain likelihood of *M. tuberculosis* infection.

†† Interpretation indicating that *M. tuberculosis* infection is not likely.

TABLE 2. Interpretation criteria for the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT)

Interpretation	Nil*	TB Response†	Mitogen Response§
Positive¶	≤8.0	≥0.35 IU/ml and ≥25% of Nil	Any
Negative**	≤8.0	<0.35 IU/ml or <25% of Nil	≥0.5
Indeterminate††	≤8.0	<0.35 IU/ml or <25% of Nil	<0.5
	>8.0	Any	Any

Source: Based on Cellestis Limited. QuantiFERON-TB Gold In-Tube [Package insert]. Available at <http://www.cellestis.com/IRM/content/pdf/QuantiFeron%20US%20VerG–Jan2010%20NO%20TRIMS.pdf>.

* The interferon gamma (IFN- γ) concentration in plasma from blood incubated without antigen.

† The IFN- γ concentration in plasma from blood stimulated with a single cocktail of peptides representing early secretory antigenic target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10), and part of TB 7.7 minus Nil.

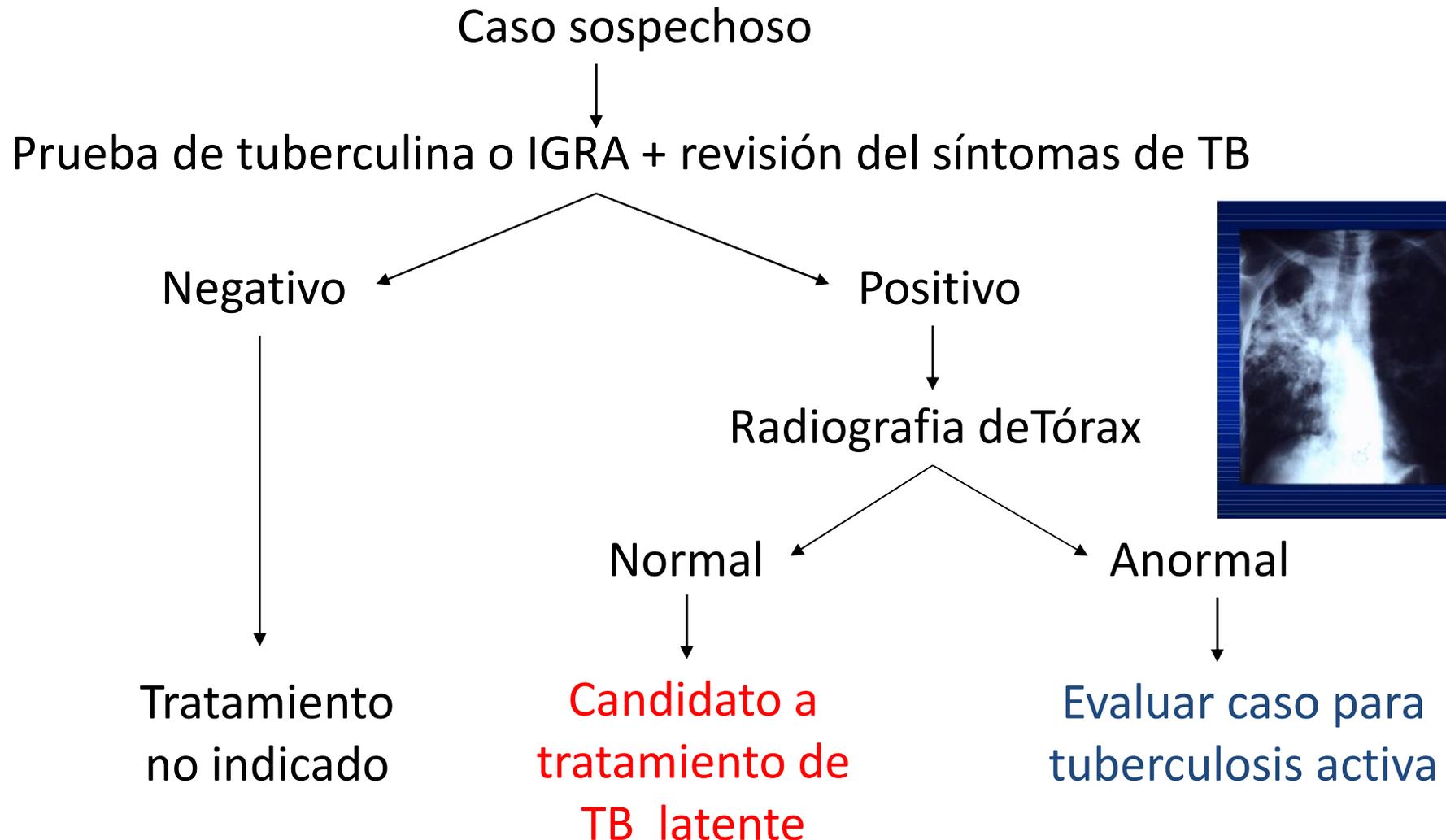
§ The IFN- γ concentration in plasma from blood stimulated with mitogen minus Nil.

¶ Interpretation indicating that *Mycobacterium tuberculosis* infection is likely.

** Interpretation indicating that *M. tuberculosis* infection is not likely.

†† Interpretation indicating an uncertain likelihood of *M. tuberculosis* infection.

Organigrama para la detección de la tuberculosis en altos grupos de riesgo



Sources contributing to variability in the results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay

