Jornades Catalanes de Salut Internacional. IX edició

Jornadas Catalanas de Salud Internacional. IX edición

Institut Català de la Salut
Programa de salut internacional
Barcelona

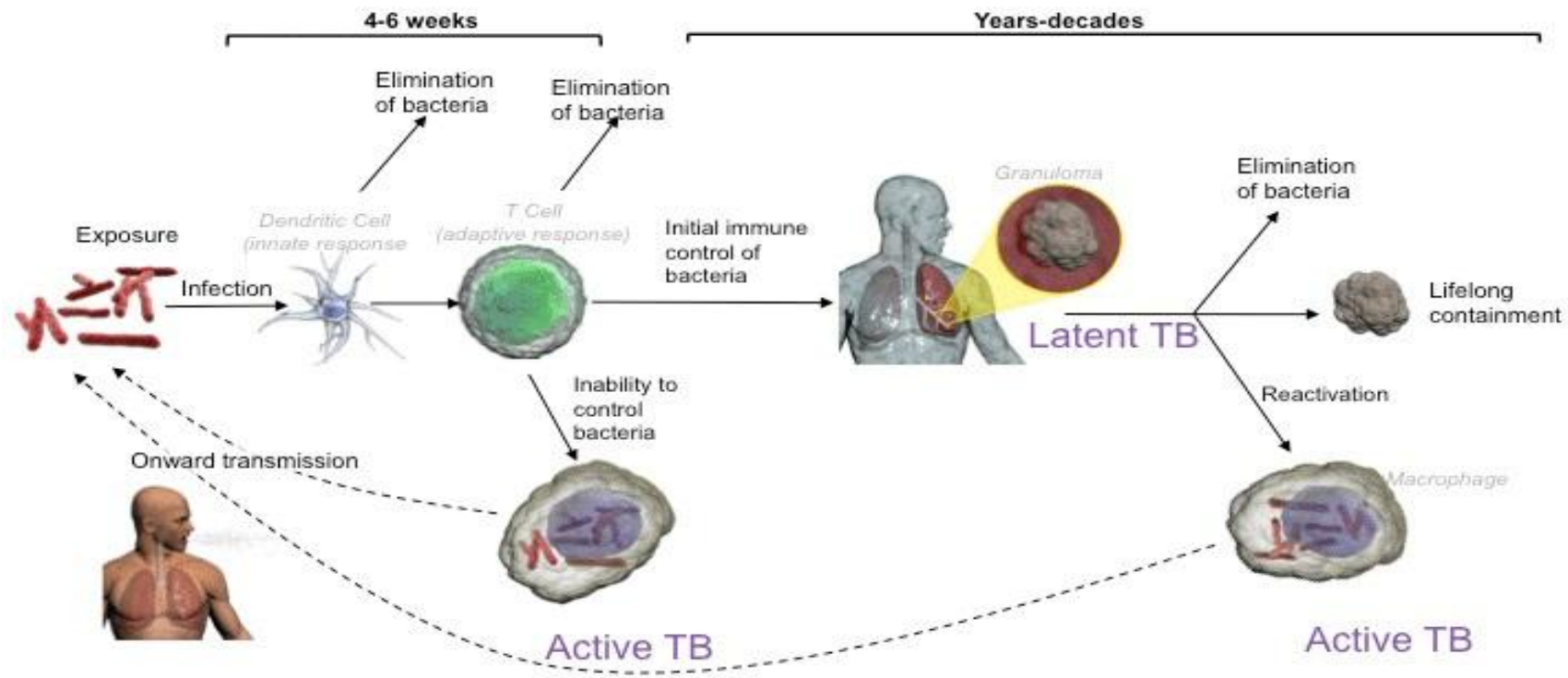
CRIBADO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN POBLACIÓN INMIGRANTE INMUNODEPRIMIDA

Adrián Sánchez Montalvá
PROSICS
Hospital Universitario Vall d'Hebron

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

La infección tuberculosa latente (ITL) es un estado de persistencia de la respuesta inmune frente al estímulo antigénico del *Mycobacterium tuberculosis*, siempre y cuando no existe evidencia de enfermedad tuberculosa activa.

Natural history of TB infection



INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

- 1/3 población mundial tiene la infección
- Los pacientes con ITL no tienen enfermedad tuberculosa activa.
- No existe prueba “Gold Standard” para su diagnostico.
- Riesgo de reactivación del 5-10% a lo largo de la vida. Se concentra en los 5 primeros años tras la infección. Existen determinados factores que aumentan el riesgo de reactivación.

FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE REACTIVACIÓN

EXPOSICIÓN → INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE → ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA

FACTORES PREDISPONENTES:
-Contacto reciente con paciente bacilífero.
-**Infección por VIH.**
-**Tratamiento con antiTNF.**
-**Hemodiálisis.**
-**Trasplante**
-Silicosis
-Inmigrante reciente llegado.
-Otros: presos, sin hogar, ADVP

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ITL

Prueba de la tuberculina (PPD)

Derivado proteico purificado de la tuberculina PPD-RT23 con Tween 80 a dosis de 2 UT por 0.1 ml (intradérmica).

Proteínas no específicas de M. tuberculosis.

No existe un umbral de positividad fijo. Varía según el estado vacunal y otras circunstancias.

(SEPAR)
No vacunado ≥ 5 cm.
Vacunados ≥ 15 cm

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA ITL

IGRA (interferon gamma release assay)

QUANTIFERON:

- 1ª generación 2001: quantiferon: purified protein derivative (ppd)
- 2ª generación 2005: quantiferon gold: esat-6 y cfp-10
- 3ª generación 2007: quantiferon gold in tube: esat-6, cfp-10 y tb7.7
- 4ª generación 2015: quantiferon gold plus: esat-6, cfp-10 y péptidos para estimular cd8+

T-SPOT.TB

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ITL

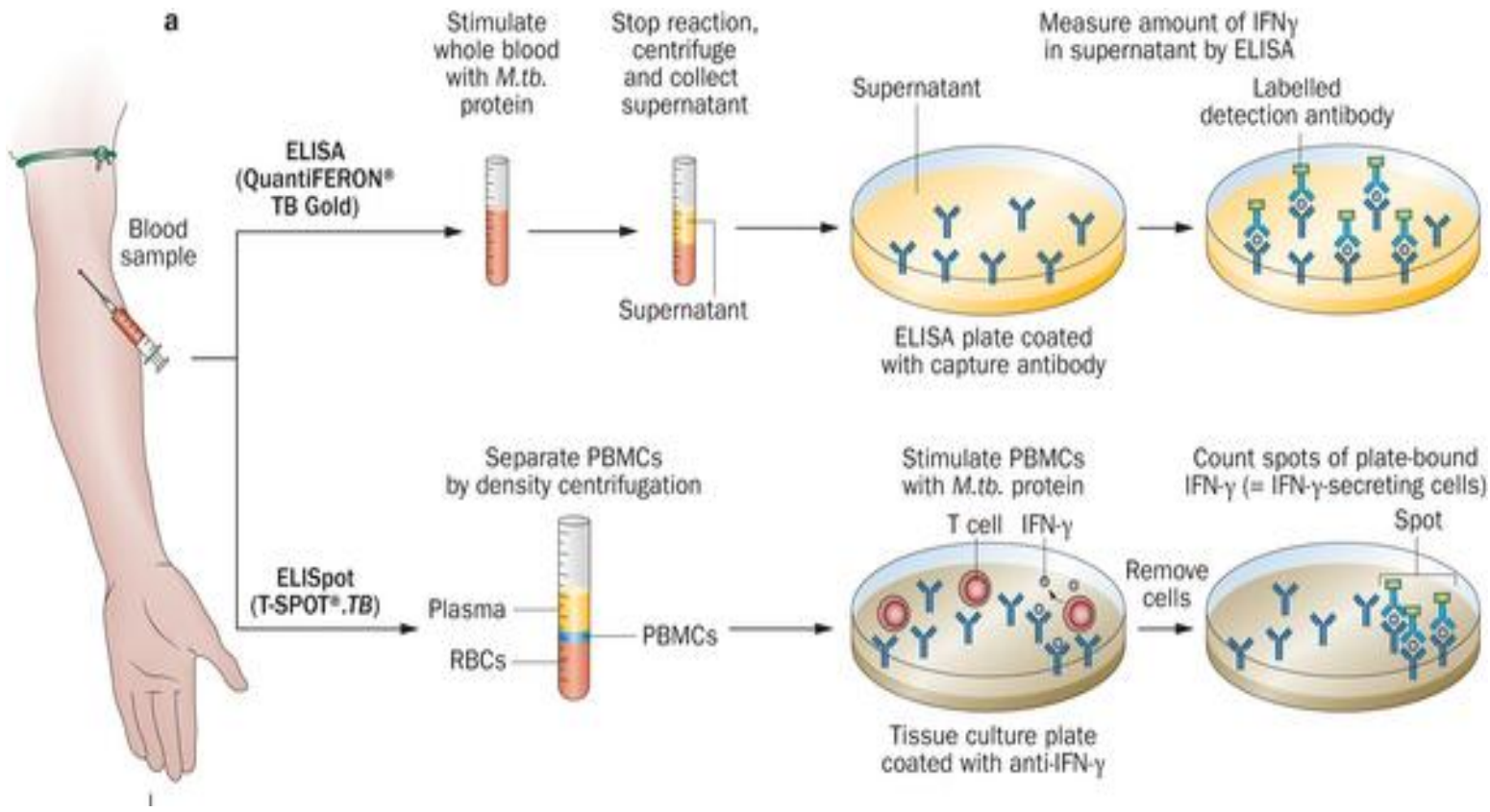


Tabla 4. Especificidad de especie de ESAT-6 y CFP-10 en las micobacterias.

Complejo micobacterium complex	Antígenos		Micobacterias ambientales	Antígenos	
	ESAT-6	CFP-10		ESAT-6	CFP-10
M. tuberculosis	+	+	*M abcessuss*	–	–
M. africanum	+	+	*M avium*	–	–
M. bovis	+	+	*M branderi*	–	–
Cepas contenidas			*M celatum*	–	–
en vacuna					
gothenburg	–	–	*M chelonae*	–	–
moreau	–	–	*M fortuitum*	–	–
tice	–	–	*M gordonii*	–	–
tokyo	–	–	*M intracellulare*	–	–
danish	–	–	*M kansasii*	+	+
glaxo	–	–	*M malmoense*	–	–
montreal	–	–	*M oenavense*	–	–
pasteur	–	–	*M scrofulaceum*	–	–
	–	–	*M smegmatis*	–	–
			M szulgai	+	+
			M terrae	–	–
			M xenopi	–	–

PPD

- Barato
- Amplia disponibilidad
- 2 visitas
- Baja especificidad en vacunados con BCG
- Baja sensibilidad en inmunocomprometidos

IGRA

- Caro
- Extracción de sangre
- 1 visita
- Resultado no influenciado por la vacuna BCG

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ITL. NUEVAS PRUEBAS

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection

Henrik Aggerbeck[1]*, Rafaela Giemza[3], Paulatsya Joshi[2], Pernille N. Tingskov[1], Søren T. Hoff[4]*, Julia Boyle[2], Peter Andersen[4], David J. M. Lewis[2,3]

1 Department of Vaccine Development, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, **2** Clinical Research Centre, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey Guildford, Guildford, United Kingdom, **3** Centre for Infection, St George's University of London, London, United Kingdom, **4** Department of Infectious Disease Immunology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis

Timothy E Sweeney, Lindsay Braviak, Cristina M Tato, Purvesh Khatri

Summary

Background Active pulmonary tuberculosis is difficult to diagnose and treatment response is difficult to effectively monitor. A WHO consensus statement has called for new non-sputum diagnostics. The aim of this study was to use an integrated multicohort analysis of samples from publically available datasets to derive a diagnostic gene set in the peripheral blood of patients with active tuberculosis.

Lancet Respir Med 2016

Published Online
February 19, 2016
http://dx.doi.org/10.1016/
S2213-2600(16)00048-5

Eur Respir J 2016; 47: 1587–1590 | DOI: 10.1183/13993003.02033-2015 | Copyright ©ERS 2016

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

PPD.
Falsos positivos por vacunación
Falsos negativos por alteración de la inmunidad
Bajo valor predictivo de progresión

IGRA.
Mayor sensibilidad y especificidad
Gran variabilidad en función del grado de IS
Bajo valor predictivo de progresión

Las pruebas diagnósticas para la ITL tienen que ir acompañadas de una valoración clínica del riesgo de TB y de otras exploraciones complementarias para descartar infección activa

INMUNOSUPRESIÓN

Término muy amplio

Importante tener en cuenta:

- Tipo de inmunosupresión (fármacos utilizados)
- Duración de la inmunosupresión
- Intensidad de la inmunosupresión
- Historia previa de TB o contacto con paciente bacilífero

Con toda la información en la mano hay que individualizar las recomendaciones

POBLACIÓN CON INMUNOSUPRESIÓN E ITL. INDICACIONES DE CRIBADO

- VIH
- TOS (trasplante de órgano sólido)
- DIÁLISIS
- ANTI-TNF

No evidencia que estrategia seguir.

En otros grupos de pacientes inmunosuprimidos no existe generalización del cribado: tumores de órgano sólido, discrasias hematológicas u otros fármacos inmunosupresores.

País	Grupo de riesgo	Prueba
WHO 2015	antiTNF Trasplante VIH Diálisis	PPD o IGRA
Canada 2014	antiTNF (y otros fármacos inmunosupresores) Trasplante IRC / dialysis Enfermedades hematológicas Ciertos tumores de órgano sólido	PPD o IGRA

Francia 2013	Adultos inmunosuprimidos	PPD o IGRA
Irlanda 2010	VIH Terapia inmunosupresora	PPD seguido de IGRA si PPD positivo
Japón 2013	VIH Trasplante Diálisis antiTNF dosis altas corticoides Relativa: otros inmunosupresores.	IGRA

Portugal 2014	Paciente inmunosuprimidos VIH antiTNF	PPD o IGRA
EEUU 2013	VIH IRC / dialisis Cáncer cabeza y cuello Trasplante Inmunosupresión (antiTNF o corticoides de forma prolongada)	IGRA (preferencia) o PPD
Reino Unido 2011	Inmunocomprometidos	IGRA

Consensus statement

Executive summary of the guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection

Miguel Santin[a,b], José-María García-García[c], David Rigau[d], Neus Altet[e], Luis Anibarro[f], Irma Casas[g,h], Nuria Díez[i], Mercedes García-Gasalla[j], Xavier Martínez-Lacasa[k], Antón Penas[l], Elvira Pérez-Escolano[m], Francisca Sánchez[n], José Domínguez[o,*], Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)

IGRAs in people infected with HIV	The panel suggests using both the TST and an IGRA to screen for TB infection in people with HIV infection. In people with HIV and a CD4-cell count <200/mL, the panel suggests using only an IGRA.	Weak	Low to very low
IGRAs in patients with chronic inflammatory diseases (before starting biologic therapies)	The panel suggests using both the TST and an IGRA to screen for TB infection in patients with chronic inflammatory disease before starting biological therapy.	Weak	Low to very low
IGRAs for patients requiring transplant (SOT and allogeneic HSCT)	The panel suggests using both the TST and an IGRA to screen for TB infection in patients due to undergo solid organ or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Weak	Very low
IGRAs for active TB	The panel recommends against using neither the IGRAs nor the TST as a standalone test for the diagnosis of active TB. The panel suggests using an IGRA as a proof of TB infection to support the diagnosis in cases with well-founded suspicion of active disease.	Strong	Low

Background. The extent to which anti–tumor necrosis factor (TNF)–associated tuberculosis can be prevented is unclear, and there is no established guidance on the optimal screening strategy for latent tuberculosis (LTBI) in patients about to start anti-TNF therapy. We aimed to determine the effectiveness of a comprehensive program for the prevention of anti-TNF–associated tuberculosis, and to evaluate 3 LTBI screening strategies and the need for retesting patients with negative results at baseline.

Methods. In total, 726 patients were screened prior to anti-TNF therapy using 1 of 3 diagnostic strategies over 3 consecutive periods: first, a 2-step tuberculin skin test (TST); second, a 2-step TST plus QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) (2-step TST/QFT); and third, a single-step TST plus QFT-GIT (TST/QFT). Infected patients were offered preventive therapy. We assessed differences in the incidence of tuberculosis between anti-TNF exposed and nonexposed patients, and between the 3 study periods.

Results. Tuberculosis developed during the first year in 2.85 per 1000 exposed patient-years (3/1052 patient-years) and 1.77 per 1000 nonexposed patient-years (1/566 patient-years). No cases occurred beyond the first year of treatment. LTBI diagnoses decreased with the single-step TST/QFT (26.5%) compared with the 2-step TST (42.5%; $P < .001$) and 2-step TST/QFT (38.5%; $P = .02$); the incidence of tuberculosis among exposed patients did not change significantly across the 3 periods (2.63/1000, 3.91/1000, and 2.4/1000 patient-years, respectively).

Conclusions. Although anti-TNF–associated tuberculosis can be reduced, some risk remains during the first year of therapy. Neither the 2-step TST nor systematic retesting after negative baseline testing is justified.

Keywords. tuberculosis; latent tuberculosis infection; anti-TNF; QuantiFERON-TB Gold In-Tube; IGRAs.

ITL en el PACIENTE MIGRADO

En el 2015 en España la población migrada representaba un **10.13%** de la población

Los inmigrantes llegados de países de alta incidencia de tuberculosis tienen un riesgo elevado de reactivación y los programas de diagnóstico de ITL y tuberculosis están ampliamente aceptados.

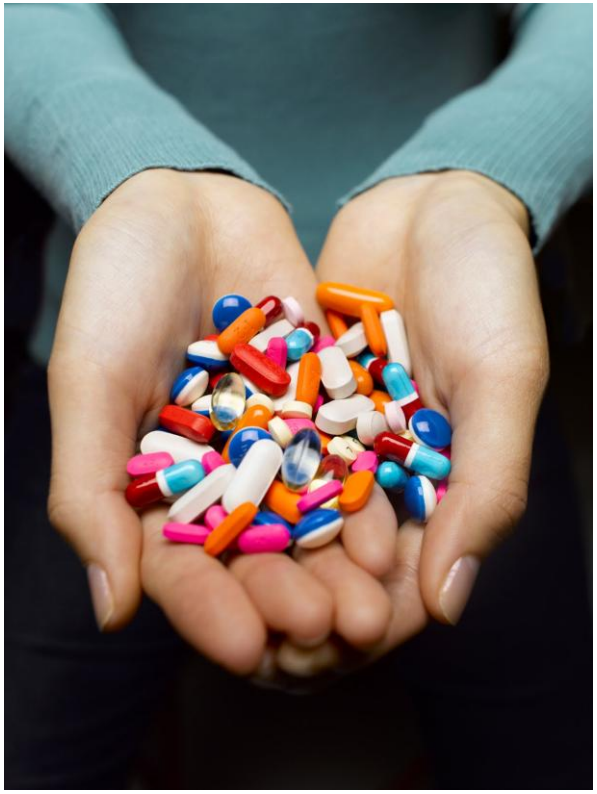
El mayor riesgo de reactivación se concentra en los 5 primeros años de llegada al país de acogida.

La prevalencia de ITL en inmigrantes diagnosticada mediante PPD es de un 40-60%.

INMUNOSUPRESIÓN en el PACIENTE MIGRADO

La inmunosupresión **no relacionada con la infección por VIH** es similar a la de la población del país de acogida.

La **infección por VIH** en pacientes migrados, sin embargo sí es superior a la de la población del país de acogida.



Es por lo tanto esperable que las tasas de ITL en población inmigrante inmunosuprimida sean superiores a la de los pacientes del país de acogida

INMUNOSUPRESIÓN en el PACIENTE MIGRADO

El **objetivo** del tratamiento de la ITL es evitar la reactivación de la tuberculosis.

Una vez iniciado el tratamiento de la ITL el fármaco inmunosupresor se podrá iniciar a las **4 semanas** aproximadamente.

Hay que tener en cuenta las posibles **interacciones** entre el tratamiento de la ITL y el tratamiento de base de paciente.

La evidencia del tratamiento en población inmunosuprimida viene principalmente de los pacientes **VIH tratados con isoniacida**, en los que el tratamiento de la ITL ha demostrado ser **muy eficaz**.

En el resto de inmunosuprimidos no existe evidencia suficiencia. Se prioriza la isoniacida para minimizar interacciones farmacológicas.

INMUNOSUPRESIÓN en el PACIENTE MIGRADO

Fármaco	Dosis	Duración
Isoniazida	5mg/kg/d (máx 300mg)	6-9 meses
Rifampicina	10mg/kg/d (máx 600mg)	3-4 meses
Isoniazida + rifampicina	Según dosificación anterior.	3-4 meses
Isoniazida + rifapentina semanal	Rifapentina: 15mg/kg/sem (máx 900mg) Isoniazida: 15mg/kg/sem (máx 900mg)	3 meses

CONCLUSIONES

La información existente sobre población migrada inmunosuprimida es casi inexistente.

Existe consenso en la necesidad de cribar a determinados grupos: VIH, antiTNF, diálisis, trasplante.

No existe consenso en cuanto a las estrategias de cribado.

Poca experiencia en la eficacia del tratamiento, excepto en los paciente VIH.

MUCHAS GRACIAS

Institut Català de la Salut
Programa de salut internacional
Barcelona