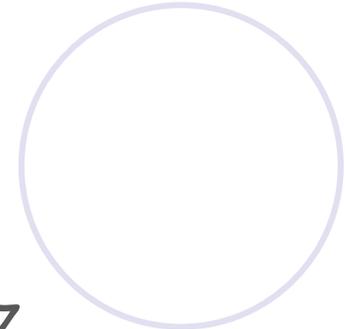
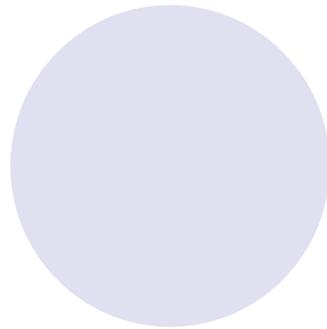


TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE Y EXTENSAMENTE RESISTENTE



Vicente Navarro López
Medicina Interna. U.E.I.
Hospital de Torre Vieja
<http://www.torre vieja-salud.com>
vnavarrolopez@torrevieja-salud.com



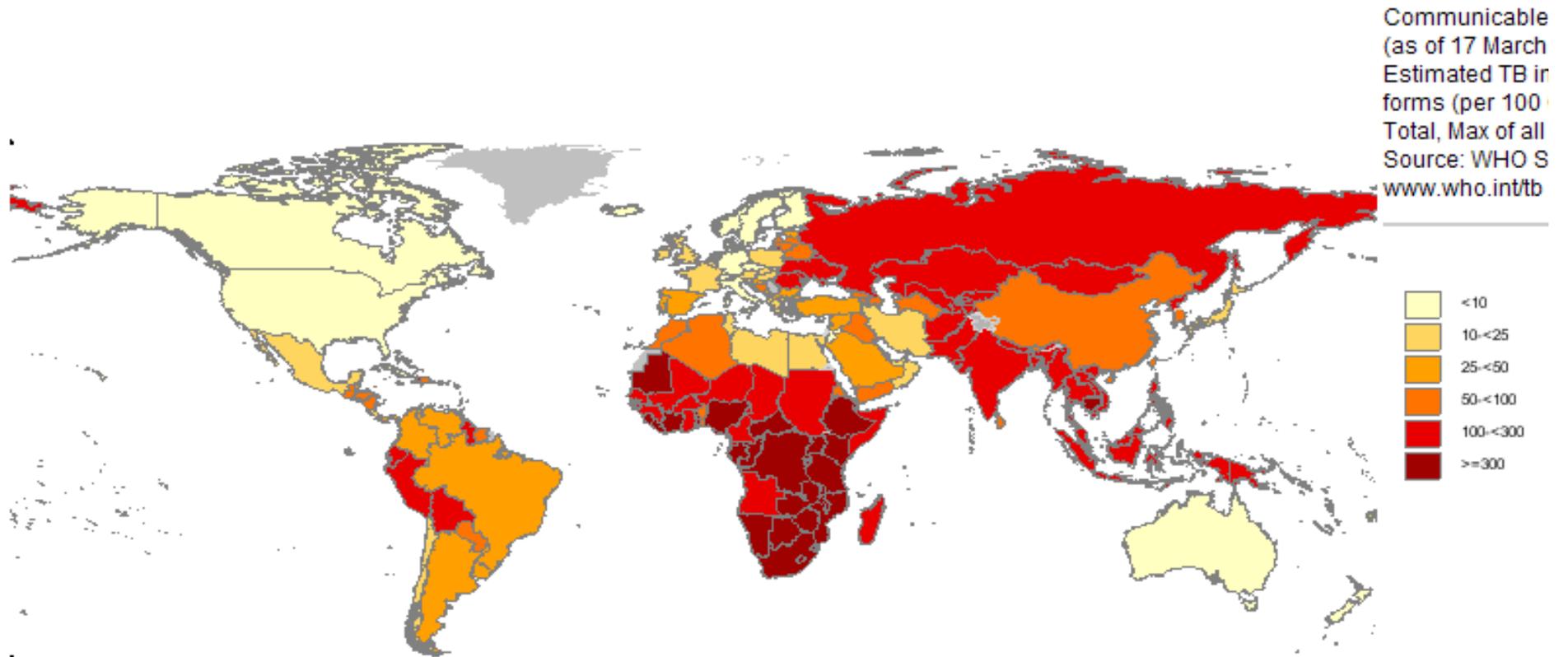
Prevalencia de la tuberculosis multirresistente en el mundo y situación actual en nuestro medio

¿Cual es la actitud a tomar ante un caso de Tuberculosis con resistencia documentada a isoniacida y rifampicina?

Un problema añadido: La tuberculosis por cepas XR. Nuevos tuberculostáticos

Communicable Diseases -> Tuberculosis (as of 17 March 2008) -> Estimated TB -> Estimated TB incidence --> TB incidence (per 100 000 population per year), Total, Max of all Periods, 2006

Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Noviembre 2009



Año 2006:
9,2 millones de casos nuevos
1,7 millones de muertes

0 5718.59km



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



➤ **TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE:**
resistente a INH y RMP como mínimo.

➤ **RESISTENCIA EN PACIENTES SIN
TRATAMIENTO PREVIO (primaria o inicial)**

➤ **RESISTENCIA EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO PREVIO (adquirida)**

Magnitud del problema

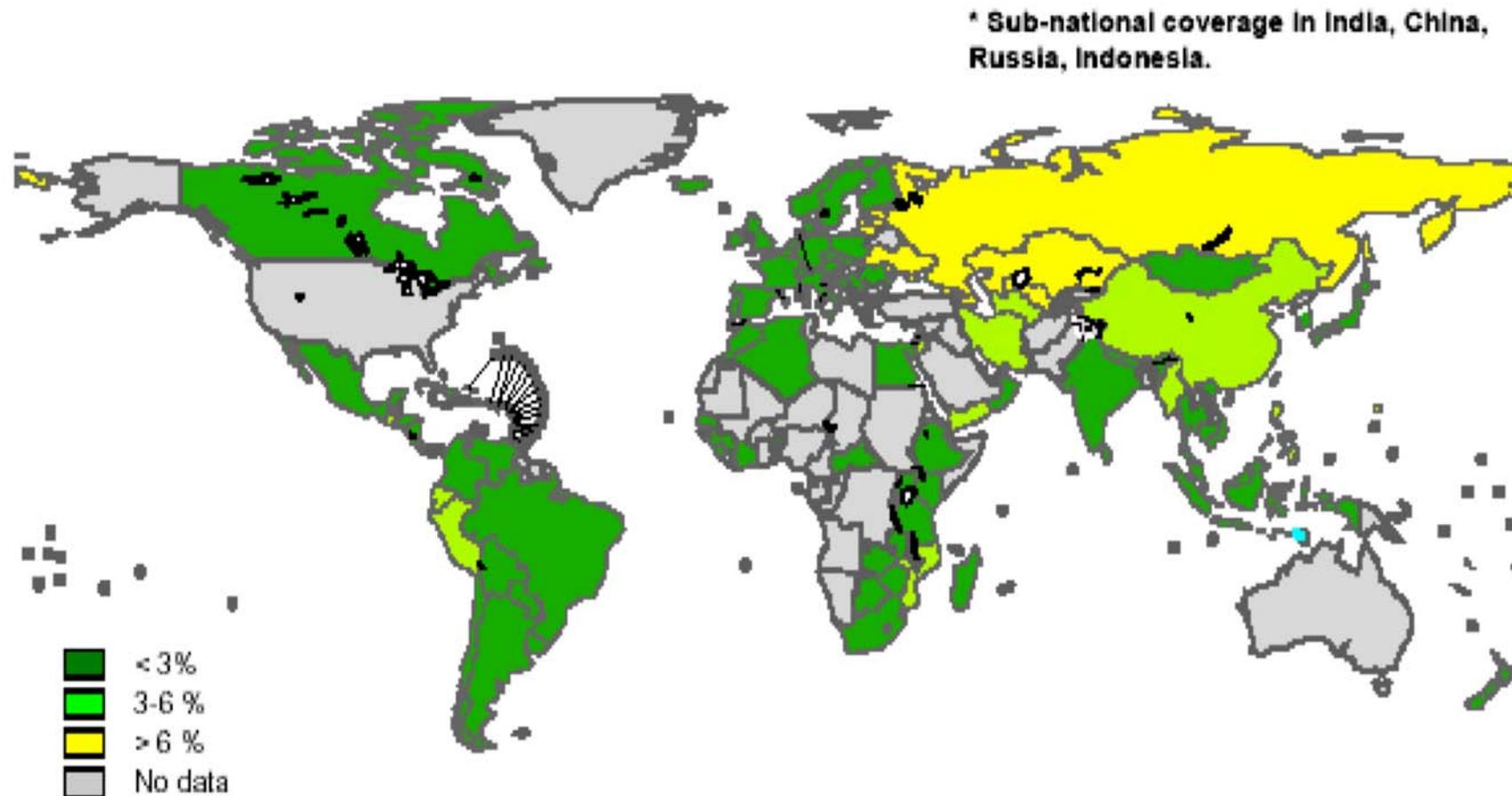
Número de nuevos casos de TBMR para 2000 fue estimado en **273,000**.

Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202.

Estimación para 2006: **489,139** de los cuales el 50% pertenecieron a China e India y el 7% a la Federación Rusa. Los casos MR suponen el 4.8% del total de casos de TB Dx en el mundo ese año

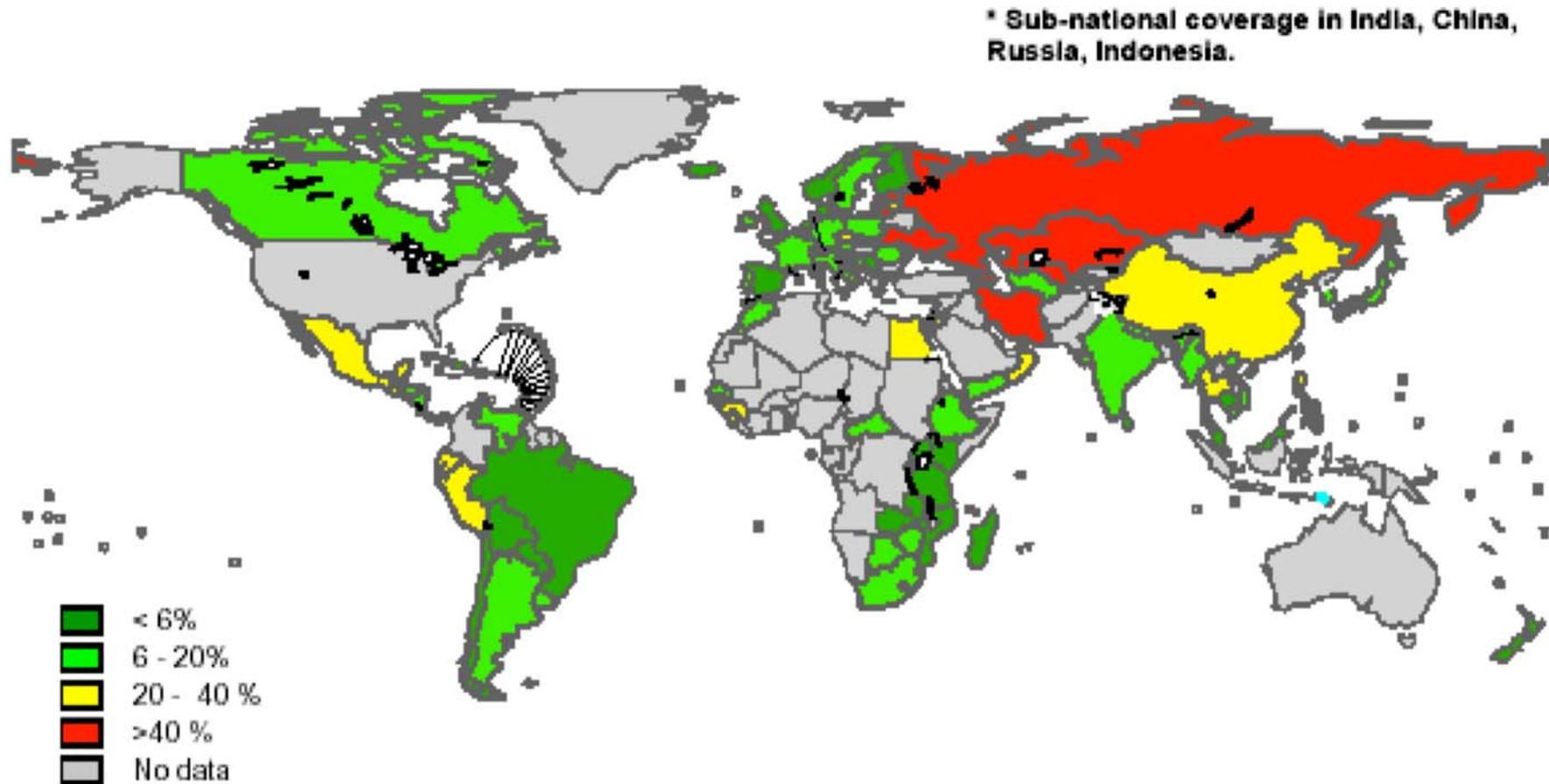
Antituberculosis Worl Resistance in the Worl. Fourth Global Report. Geneve 2008

Map 4: MDR-TB among new TB cases 1994-2007

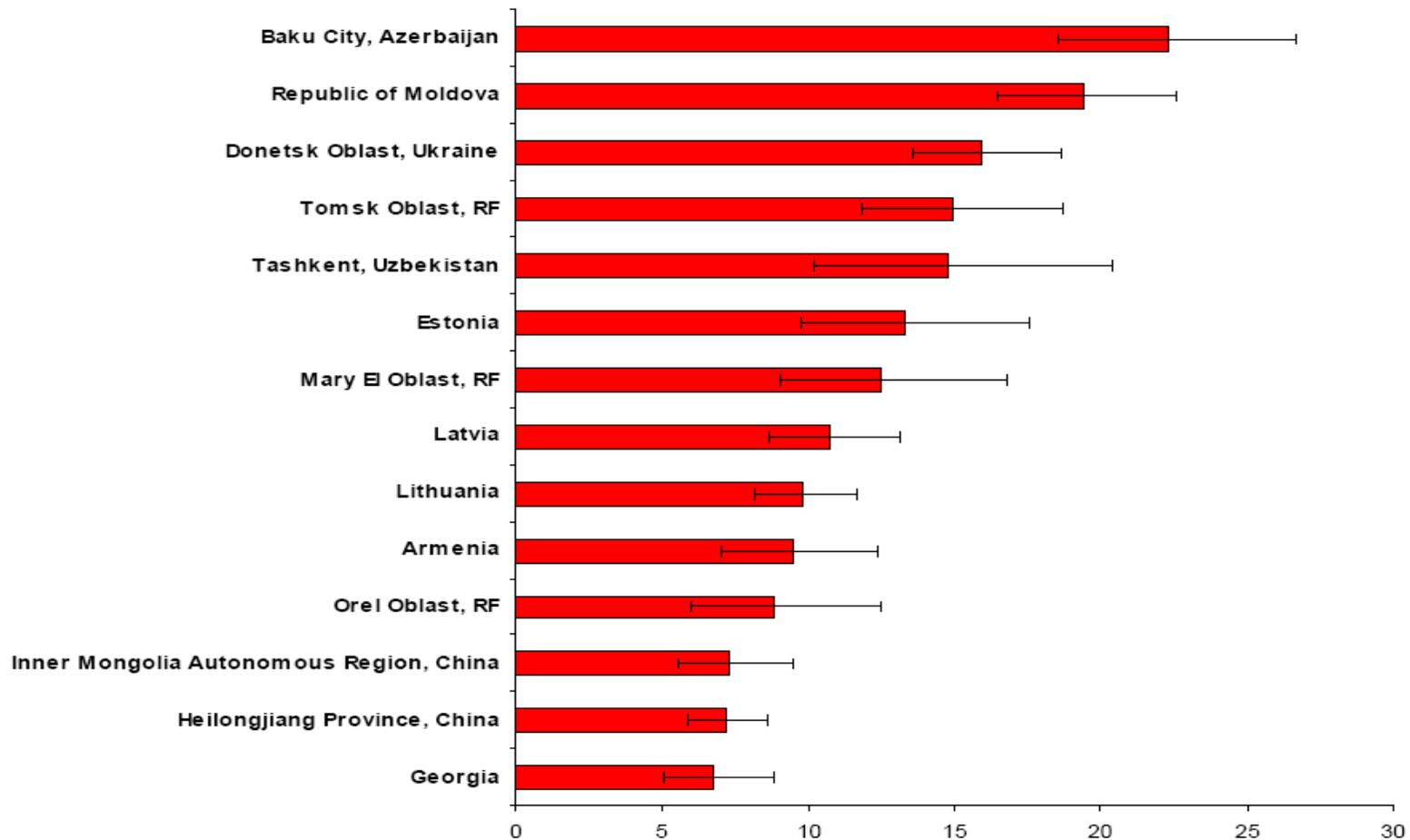


WHO-Drug resistance in the world IV report. 2008

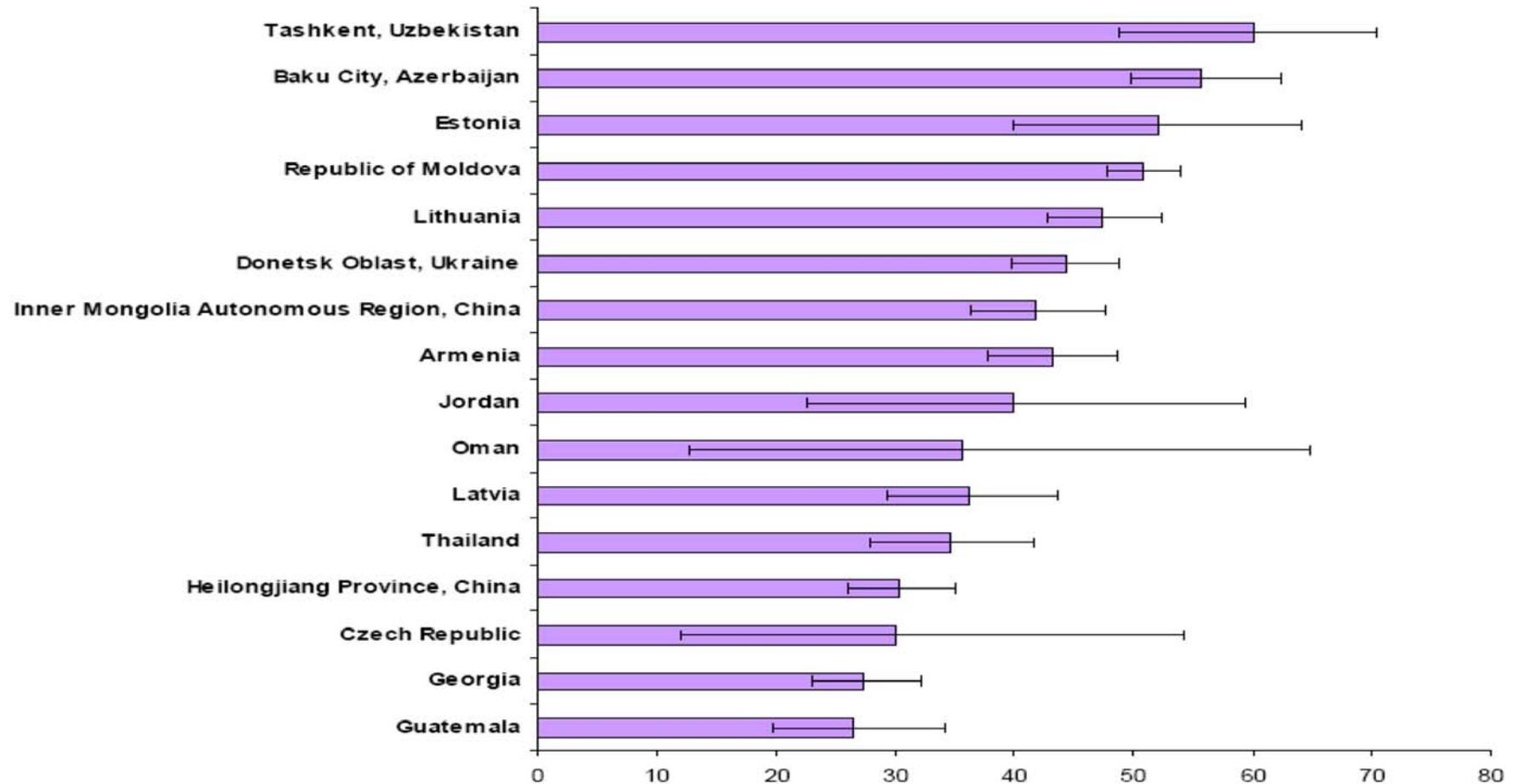
Map 6: MDR-TB among previously treated TB cases 1994-2007



Zonas con prevalencia de MDR mayor del 5% en nuevos casos de TB diagnosticados entre 2002 y 2007



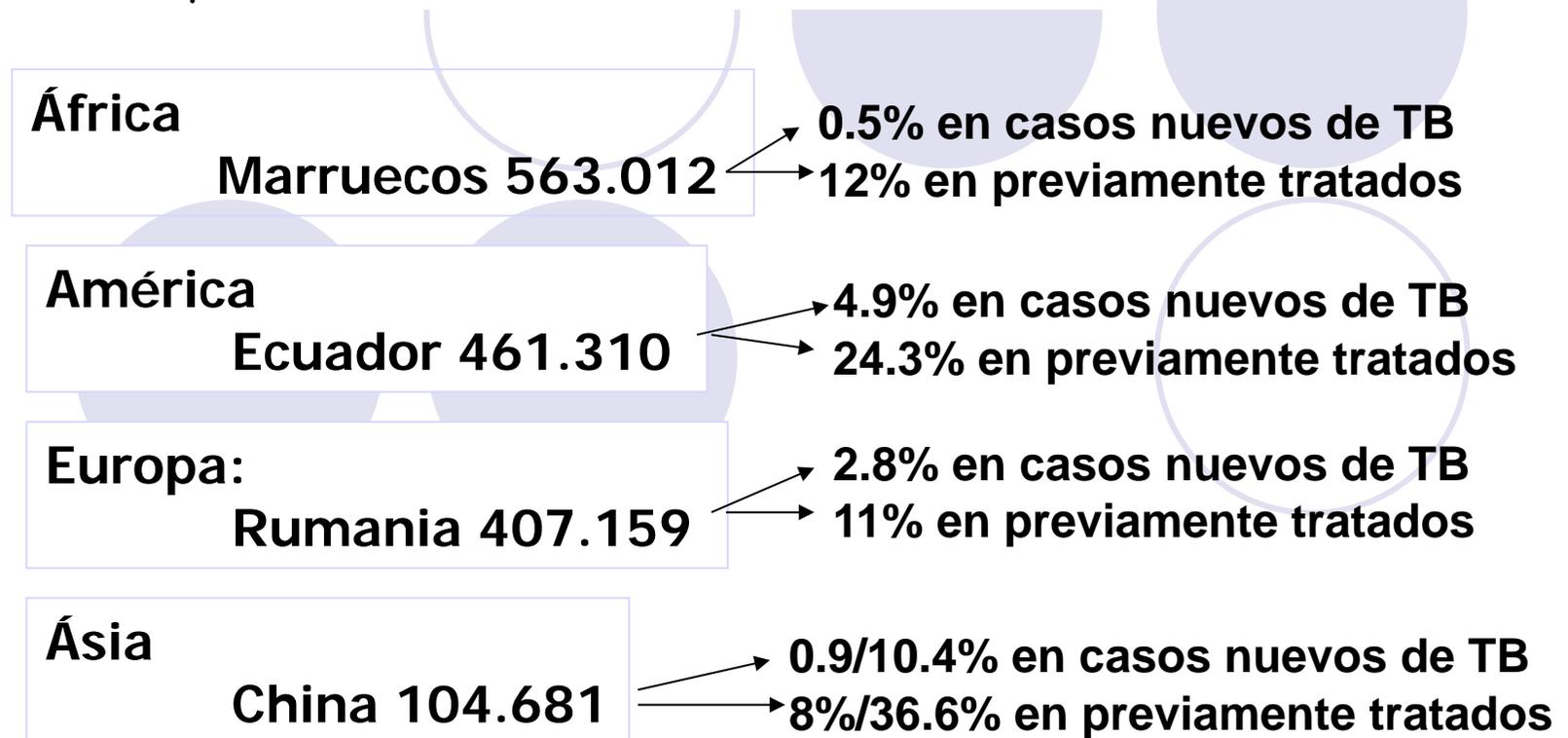
Zonas con prevalencia de MDR mayor del 30% en casos previamente tratados entre 2002 y 2007



Población en España (2006) y casos de TBMR:

4.144.166 extranjeros + 40.564.964 (9.26%).

ESPAÑA: % de MR (año 2005 en Galicia y Aragón): Casos nuevos de TB: 0.2% y en previamente tratados: 1-5/15.4%



LA POBLACIÓN EXTRANJERA EN ESPAÑA (2005)

España

Población censada con nacionalidad extranjera en el año 2005: 3.730.610

Media nacional: 8,46%

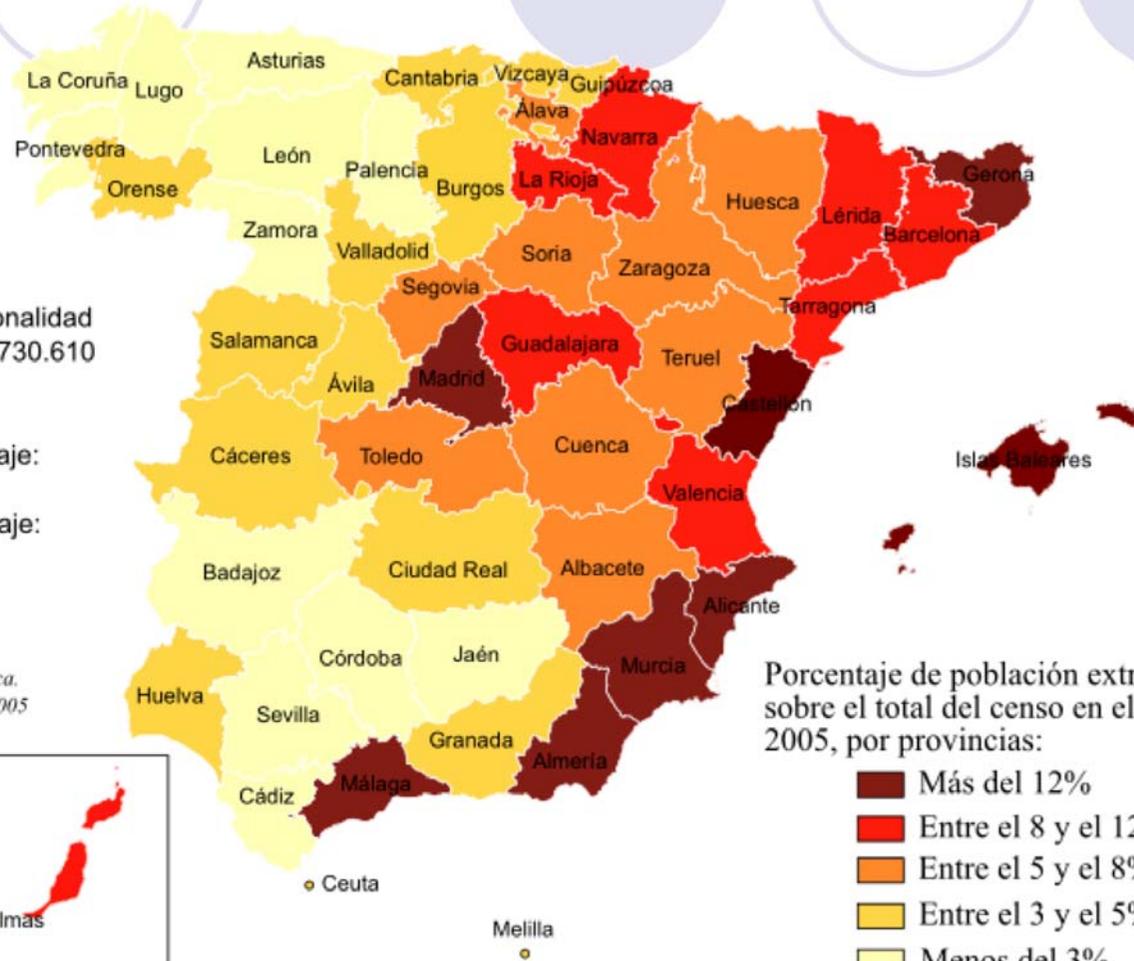
Provincia con mayor porcentaje:

Alicante (18,57%)

Provincia con menor porcentaje:

Jaén (1,72%)

*Fuente: Instituto Nacional de Estadística.
Datos según el censo a 1 de enero de 2005*



Spain 2007

Surveillance and epidemiology

Population (thousands)^a

44 279

Estimates of epidemiological burden, 2007^b

All

Incidence

(13.200 casos/año)

All forms of TB (thousands of new cases per year)	13
All forms of TB (new cases per 100 000 pop/year)	30
Rate of change in incidence rate (%), 2006–2007	-1.5
New ss+ cases (thousands of new cases per year)	5.8
New ss+ cases (per 100 000 pop/year)	13
HIV+ incident TB cases (% of all TB cases)	8.0

Prevalence

All forms of TB (thousands of cases)	10
All forms of TB (cases per 100 000 pop)	23
2015 target for prevalence (cases per 100 000 pop)	22

Mortality

All forms of TB (thousands of deaths per year)	1.4
All forms of TB (deaths per 100 000 pop/year)	3.1
2015 target for mortality (deaths per 100 000 pop/year)	2.9

Multidrug-resistant TB (MDR-TB)

MDR-TB among all new TB cases (%)	Global: 1%	0.1
MDR-TB among previously treated TB cases (%)		4.3

Fuente: OMS-2008

→ 132 MDR → 13 XDR??

Características generales de la tuberculosis en el año 2008. Comunidad Valenciana

	Año 2008
Casos totales declarados	773
Tasa global por 100.000 habitantes	16.1
Proporción de varones	62.9%
Casos en centros penitenciarios	6 casos
Coinfección VIH	10.6%
Inmigrantes estancia menor 5 años	21.9%
Tasa en inmigrantes por 100.000	40%

Resistencia a fármacos tuberculostáticos de primera línea en el total de casos de TB durante el año 2008

	H	R	Z	E	S	Global
Total cepas	566	565	470	562	551	570
Cepas Resist.	34	6	13	12	26	59
% de Resist.	6%	1%	2,8%	2,1%	4,7%	10,3%
Resistencia 1ª	5,9%	0,6%	2,9%	2%	4,7%	10,6%
Resistencia 2ª	10%	2,5%	-	2,4%	5%	10%

-EL 44% (26/59) de las cepas resistentes corresponden a personas nacidas fuera de España

-La tasa de R global para casos de TB en extranjeros es del 12,5% mientras que en nacidos en España es del 9,2%

-El total de casos con TBMR supone el 1% del global de casos con estudio de sensibilidad realizado

CONCLUSIONES

- ✓ En el mundo la TBMR tiene una distribución irregular, relacionada con determinadas cepas (Beijing) y sobre todo con el grado de pobreza y deficiencias en los programas de control.
- ✓ Los países desarrollados que han padecido brotes nosocomiales y diseminación a la población han logrado un grado de control elevado, algo similar a lo acontecido con la infección VIH.
- ✓ Por contra en países del tercer mundo, el número de casos con evolución mortal es elevado debido a malos programas de control y sobre todo a la ausencia de disponibilidad de tuberculostáticos
- ✓ Las cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes son virulentas no solo para los pacientes HIV/SIDA sino también para población general.

2. ¿Cuál es la actitud a tomar ante un caso con resistencia documentada a isoniacida y rifampicina?



Pruebas de sensibilidad:

El *gold standard* es el método de las proporciones de Canetti-Rist-Grosset

Métodos rápidos:

BACTEC 460-TB

Sondas de ADN:

RPO- β



INDICACIONES DE ANTIBIOGRAMA EN TUBERCULOSIS

- 1-Fracaso terapéutico.
- 2-Recaída.
- 3-Abandono
- 4-Pacientes HIV/sida (por la mayor frecuencia de multirresistencia en los mismos).
- 5-Casos de TB entre los contactos de pacientes multirresistentes.

Recomendaciones de la OMS

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- Tratamiento en servicio especializado
- Aislamiento respiratorio en todo momento al inicio del tto
- Apoyo psicológico PERO NO ocultar pronóstico
- Tratamiento sin reservar fármacos para posible fallos
- Historia detallada sobre tuberculostáticos recibidos
- Historia microbiológica (fechas y antibiograma)
- Supervisión directa del tratamiento (TODs) hasta finalizar
- No usar más de un fármaco por familia
- NO MENOS de 4 fármacos con sensibilidad demostrada
- Cirugía: si hay menos de 3 fármacos, función pulmonar aceptable, TBC localizada

DROGAS ALTERNATIVAS A RIFAMPICINA E ISONIACIDA A EMPLEAR EN TBMR

DROGA	DOSIS	EFECTOS TOXICOS	EMBARAZO	NEFROTOXICIDAD
Etambutol	15-20 mg/k/d 1200mgr/día	Neuritis óptica retrobulbar, reacciones cutáneas.	Permitido	Eliminación renal. Ajustar dosis con clearance de creatinina < 70 ml/min. En dializados: una dosis postdiálisis (tres por semana)
Pirazinamida	20-25 mg/k/d 1250mgr/día	Hepatitis tóxica, hiperuricemia, intolerancia digestiva, rash cutáneo.	Permitida en Europa No en EE.UU.	Eliminación de metabolitos por orina. Ajustar dosis según clearance. En dializados: una dosis postdiálisis (tres por semana)
Estreptomicina	15 mg/k/d 1 gr/día	Oto y nefrotóxica, rash cutáneo	Contraindicada	Nefrotóxica. Ajustar dosis según clearance.
Kanamicina	15 mg/k/d 1 gr/día	Oto y nefrotóxica, rash cutáneo	Contraindicada	Nefrotóxica. Ajustar dosis según clearance.
Amikacina	15 mg/k/d 1 gr/día	Oto y nefrotóxica, rash cutáneo	Contraindicada	Nefrotóxica. Ajustar dosis según clearance.
Capreomicina	15 mg/k/d 1 gr/día	Oto y nefrotóxica, rash cutáneo	Contraindicada	Nefrotóxica. Ajustar dosis según clearance.

DROGAS ALTERNATIVAS A RIFAMPICINA E ISONIACIDA A EMPLEAR EN TBMR

DROGA	DOSIS	TOXICIDAD	EMBARAZO	NEFROTOXICIDAD
PAS	200 mg/k/d 10gr/día	Intolerancia digestiva, rash cutáneo, hepatitis, hipotiroidismo, coagulopatía.	Permitido.	Se elimina metabolizado por orina. No utilizar en insuficiencia renal severa. Puede administrarse postdiálisis.
Etionamida Protionamida	15 mg/k/d (hasta 1000 mg/d) 750mg/día	Intolerancia digestiva, sabor metálico, hepatitis, hipotiroidismo, polineuritis.	Teratogénica en animales de laboratorio.	Reducir dosis a 250-500 mg/d con clearance < 30 ml/min.
Cicloserina	15 mg/k/d (hasta 1000 mg/d) 500/750 mg/día	Neurotoxicidad (convulsiones, sicosis, trastornos de personalidad, tendencia al suicidio).	Utilizable si no hay otras opciones terapéuticas.	No administrar con clearance < 50 ml/min excepto en hemodializados.
Levofloxacina (Gati, Moxifloxa)	500-1000 mg/d 400mg /24h	Intolerancia digestiva, neurotoxicidad, fotosensibilidad.	Contraindicada en embarazo y en niños.	Eliminación urinaria. Ajustar dosis con clearance < 50 ml/min.
Clofazimina	100 mg/d	Coloración cutánea. Dermatitis. Depósitos corneales.	No hallamos reportes en la bibliografía de teratogenicidad.	Utilizar con precaución.

TRATAMIENTO DE LA TB MULTIRRESISTENTE:

- ✓ **ESQUEMAS FIJOS:** como la categoría II, por ej. Poco aconsejable si se dispone de bacteriología.
- ✓ **ESQUEMAS “A MEDIDA”:** según el antibiograma. 4-5 fármacos: 3-4 orales + 1 inyectable en la etapa inicial (2-8 meses). Duración mínima del tratamiento: 12-18 meses a partir del momento que el paciente hizo la conversión bacteriológica (total de tratamiento ideal: 2 años).

Principios en el diseño del regimen tuberculostático

Primera línea

•INH

Injectable

•RIF

•SM

FQ

•PZA

•KM

•Cipro

2nd-line

•EMB

•CM

•Oflox

•CS

Third line agents

•AMK

•Levo

•PAS

• Amx/Clav

•Moxi

•ETH

• Clofazamine

•THZ

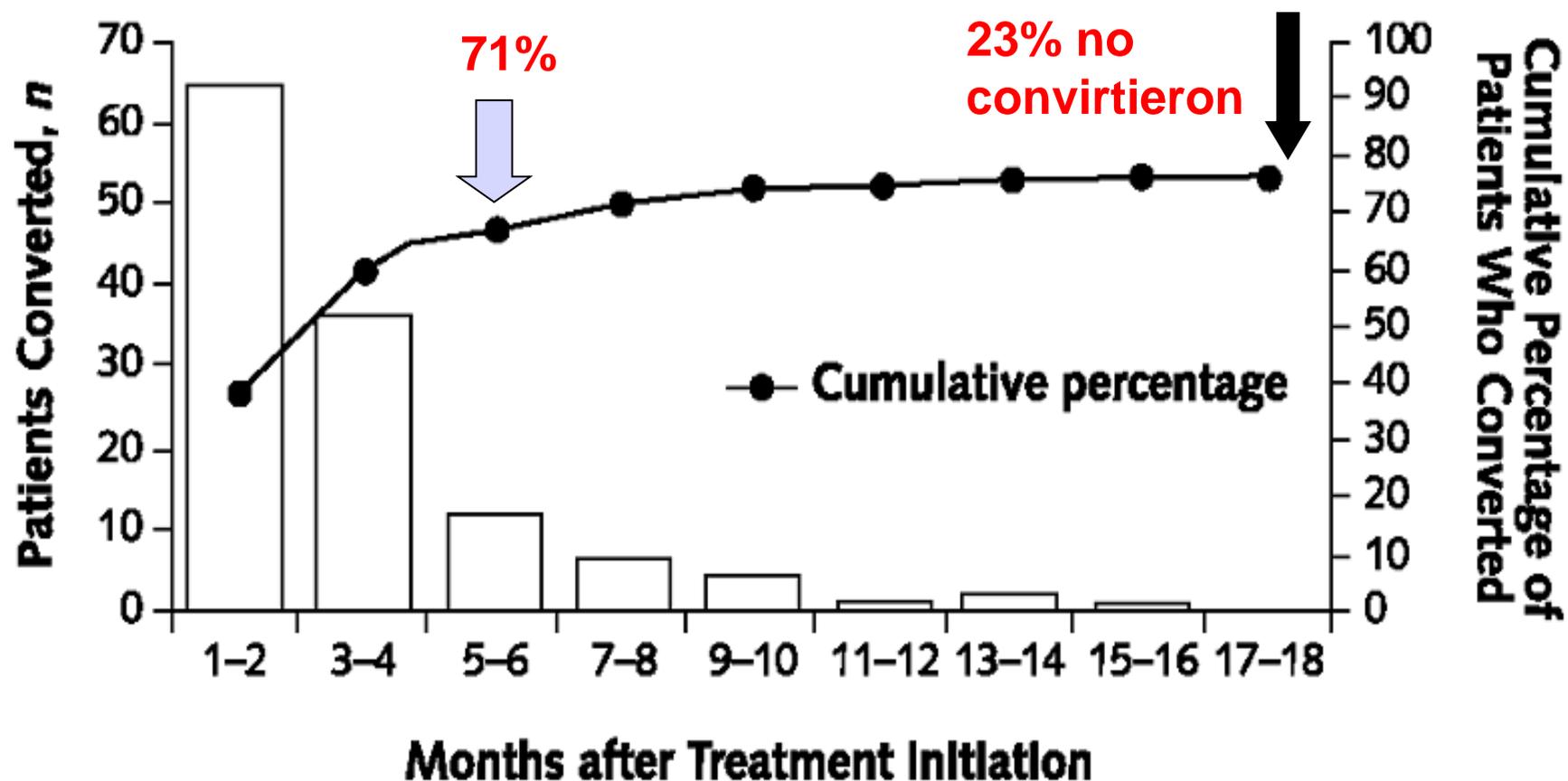
• Clarithromycin

• Linezolid

Tuberculostáticos de 3^o línea
No son recomendados pero se
Han usado en casos de alta
Resistencia.

(STOP TB)

Figure 2. Initial sputum culture conversion in 129 of 167 culture-positive patients who had culture conversion.
(Casos de TBMR que inician pauta de tratamiento)



Prevalencia de la tuberculosis multirresistente en el mundo y prevalencia en nuestro medio

¿Cual es la actitud a tomar ante un caso de Tuberculosis con resistencia documentada a isoniacida y rifampicina?

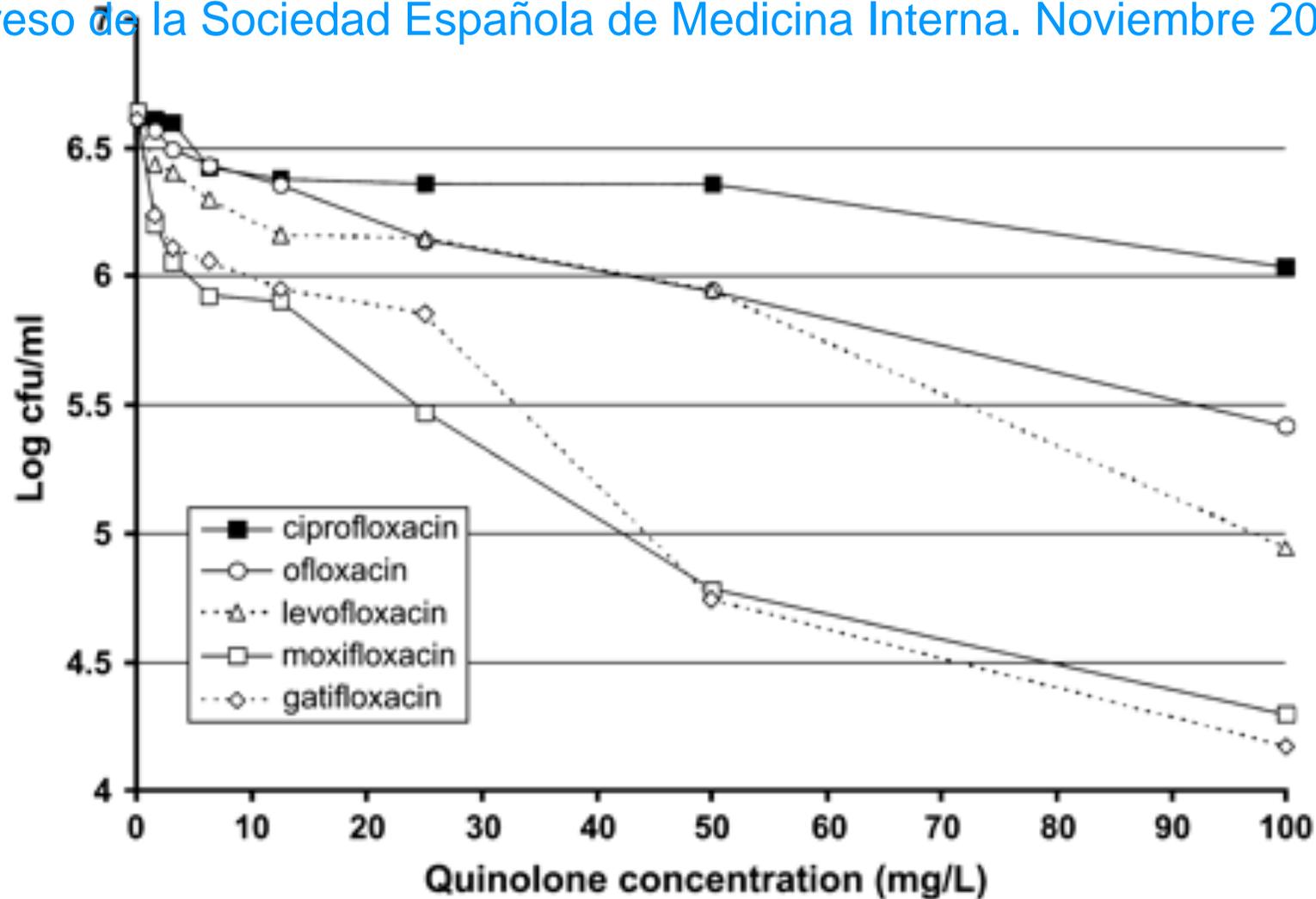
Nuevos tuberculostáticos

Problema añadido: la tuberculosis por cepas XR.



NUEVOS TUBERCULOSTÁTICOS

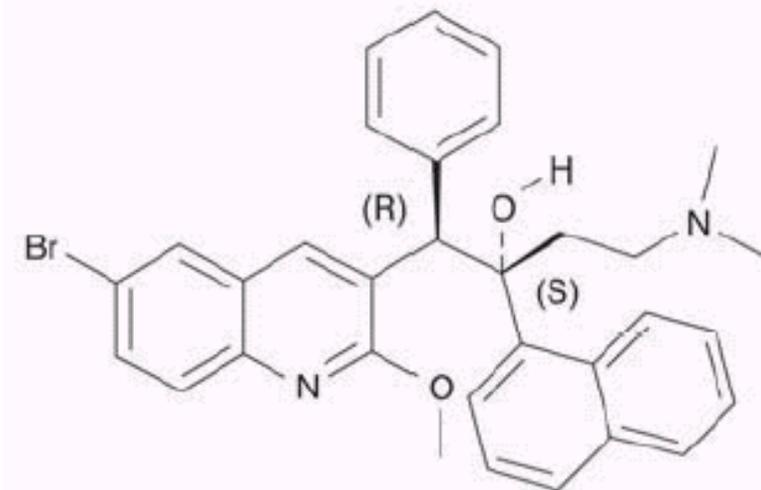
<i>Discovery - 17</i>		<i>Preclinical - 4</i>	<i>Clinical Testing - 5</i>
Cell Wall Inhibitors NIAID, Colorado State University	Nitroimidazole Analogs Novartis Institute for Tropical Diseases, NIAID, TB Alliance	Diamine SQ-109 Sequella Inc.	Diarylquinoline R207910 Johnson & Johnson
Dihydrolipoamide Acyltransferase Inhibitors NIAID, Cornell University	Novel Antibiotic Class GlaxoSmithKline, TB Alliance	Nitroimidazole PA-824 Chiron Corporation, TB Alliance	Gatifloxacin OFLOTUB – TDR, Tuberculosis Research Centre, NIAID, TBRU
Dipiperidines Sequella Inc.	Picolinamide Imidazoles NIAID, TAACF	Synthase Inhibitor FAS20013 FASgen Inc.	Moxifloxacin Bayer Pharmaceuticals, CDC TBTC, Johns Hopkins University, NIAID, TBRU
InhA Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	Pleuromutilins GlaxoSmithKline, TB Alliance	Translocase I Inhibitors Sequella Inc., Sankyo	Proprietary Compound Otsuka
Isocitrate Lyase Inhibitors (ICL) GlaxoSmithKline, TB Alliance	Pyrroles (TB Alliance, Private Sector Partner)		Pyrrole LL-3858 Lupin Limited
Macrolides TB Alliance, University of Illinois at Chicago	Quinolones KRICT/ Yonsei University, NIAID, TAACF, TB Alliance		
Methyltransferase inhibitors Anacor Pharmaceuticals	Proprietary Compounds AstraZeneca		
Natural Products Exploration NIAID, TAACF, California State University, University of Auckland	Thiolactomycin Analogs NIAID, NIH		
Nitrofuranylamides NIAID, University of Tennessee			



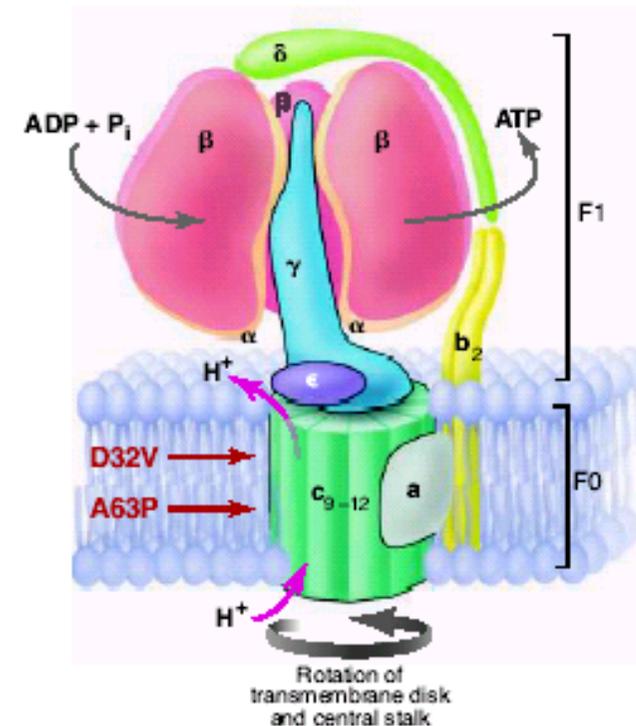
Viable counts after exposure of 100-d cultures of *M. tuberculosis* to various concentrations of quinolones. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:653–657.

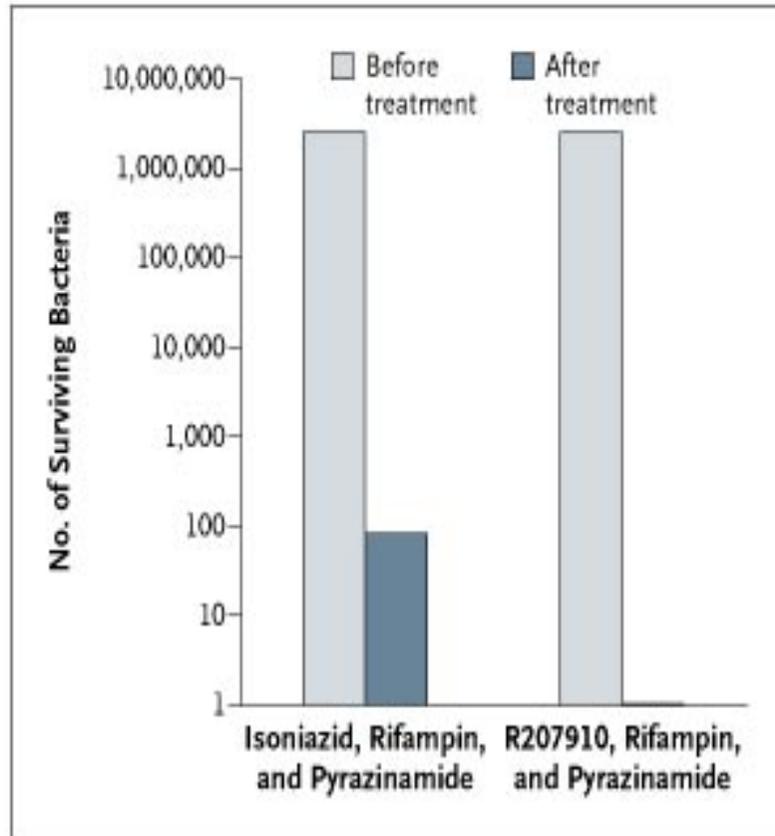
R207910, TMC-207 (tibotec)

(antiinflamatorio
derivado de
antipalúdicos)



Andries K, Verhasselt P, Guillemont J
et al. **A diarylquinoline drug active
on the ATP synthase of
Mycobacterium tuberculosis.**
Science 2005; 307: 223-7.





NEJM 2005; 352: 933-4

Andries y col infectaron por vía EV ratones con *M. tuberculosis*. Después de 12 días de espera para el crecimiento bacteriano, dividieron los ratones en dos grupos, uno tratado con INH-RMP –PZ y otro con R207910-RMP-PZ. Los ratones sacrificados a los dos meses de tratamiento del grupo con diarilquinolina estaban estériles.

A diciembre/06: 189 pacientes. Evaluación de toxicidad:0 ; interacción con RMP: ↓ AUC 50%

XDR TUBERCULOSIS!!!:

Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs-Worldwide, 2000—2004 MMWR 2006; 55(11): 301-305.

- Cepa XR: resistencia “extensiva” a drogas: 3 ó más fármacos de 2a. línea (además de los de primera línea)
- Desde otoño/06 nueva definición: Resistencia a Isoniacida, Rifampicina extensiva a una quinolona y uno de los inyectables disponibles (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina)
- La red internacional de laboratorios de TBC (CDC-WHO) informó en 2000-2004 que 20% de 17,690 aislamientos de *M. tuberculosis* eran MDR(3.538) y 2% XDR (354).
- USA: 1993--2002, los pacientes con XDR TB tenían 64% más de posibilidades de morir durante el tratamiento que los MDR (RR: 1,6; $p < 0,01$)

Highly drug resistant tuberculosis in KwalaZulu-Natal province. XVI International AIDS Conference, Toronto.

Friedland G, Ghandi N et al. Late breaker abstract (17/8/06). Nature 2006;443:131 Extreme TB strain threatens HIV victims worldwide.

- Estudio de sensibilidad de los esputos de 536 casos de TBC en la ciudad de Tugela Ferry, provincia de KwaZulu-Natal (Sudáfrica) recolectados entre enero de 2005 y marzo de 2006.
- De las 536 muestras, 221 (41%) tenían MDRTB y entre ellos 53 XDR TB, todos con una cepa genéticamente similar. Posible infección nosocomial.
- La mayoría de los pacientes eran HIV + y todos menos uno fallecieron dentro de los 25 días de la recolección de su esputo.