

Actualización en Tuberculosis

Multi-Resistente

XXXII Congreso Nacional SEMI

Maspalomas, 26-28 de Octubre de 2011

Dr. José A. Caminero

Servicio Neumología

Hospital de Gran Canaria "Dr. Negrin"

Las Palmas.



La Amenaza de la TB MDR ?



“Puede afectar a mas de 10 millones de personas en el mundo...” JAMA (2000)



***“La Tuberculosis MDR... una pandemia global”
BMJ (1998)***



“Mas mortal que el SIDA” Washington Post (1998)



***“MDR ... una bomba de tiempo” Am Rev Resp Dis
(1985)***

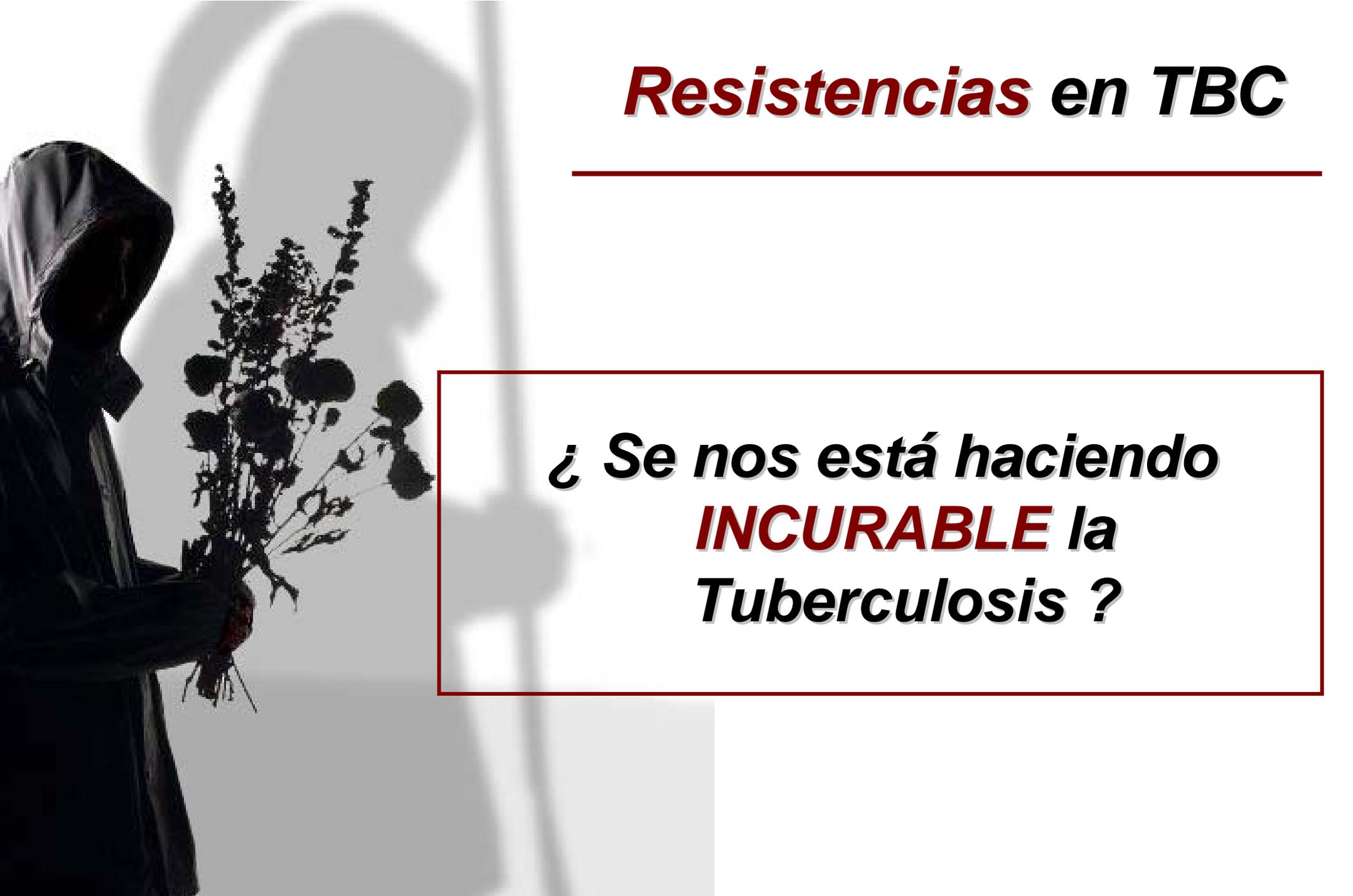


***“Puede desestabilizar a la sociedad Rusa” NDCF
(2000)***



***“Una vez liberada, no podra ser controlada...”
OMS publicity (1997)***

Resistencias en TBC



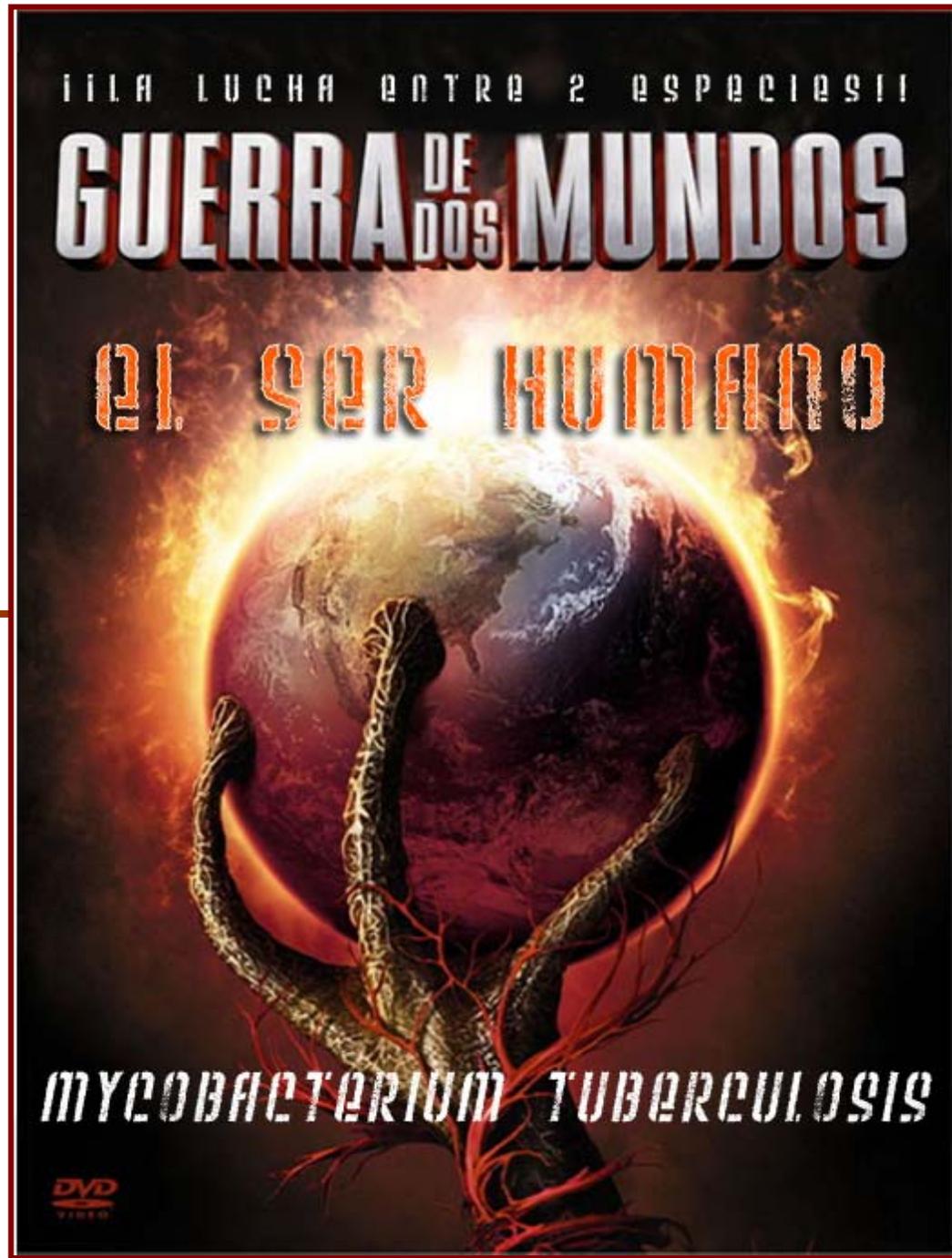
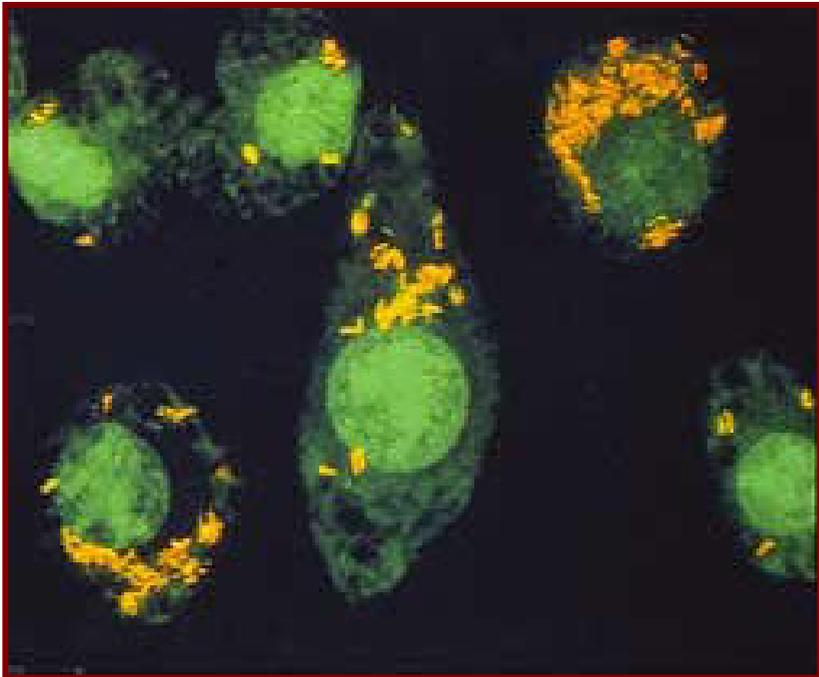
***¿ Se nos está haciendo
INCURABLE la
Tuberculosis ?***



El Resistente
M. Tuberculosis
cada día se nos
hace más
RESISTENTE

M. Tuberculosis vs Especie Humana

***La Lucha Millonaria
entre 2 Especies***





Mono - Resistencia

Dr. Selman A. Waksman

- Descubrió la ESTREPTOMICINA en 1943
- Junto con su ayudante A. Schatz en el laboratorio

Correspondence

"SPUTUM CONVERSION" AND THE METABOLISM OF ISONIAZID

To the Editor of the American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases:

Poli - Resistencia

INH-PAS-SM

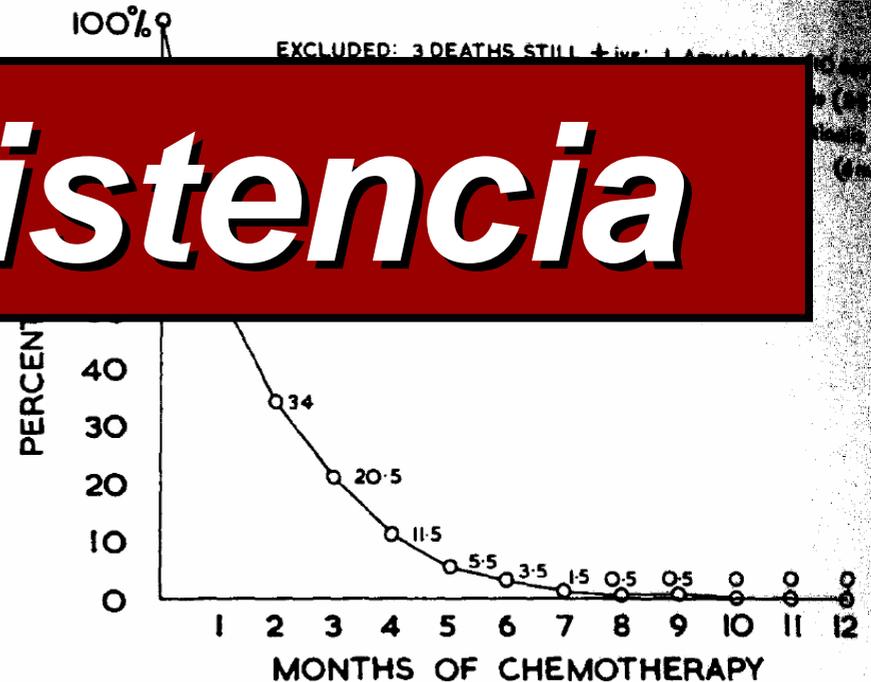
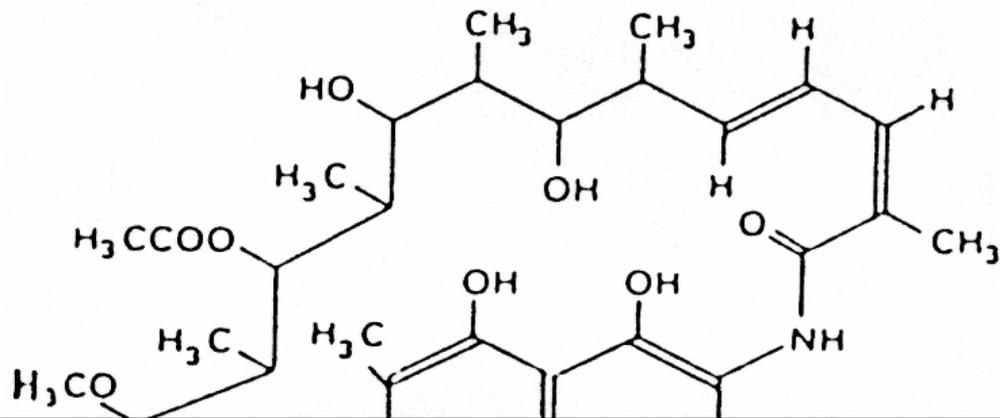


FIG. 1. Sputum "conversion" with chemotherapy, 1952-1956. Two hundred and forty patients with bacilli susceptible to at least two drugs. P—PAS; INH—Isoniazid.



RIFAMPICINA

Multi – Resistencia **(MDR)**

**Descubierta en 1963 por
Laboratorios Lepetit**

Research Laboratories, Lepetit S.p.A., Milan (Italy)

Rifampicin* : A New Orally Active Rifamycin**

N. MAGGI, C. R. PASQUALUCCI, R. BALLOTTA and P. SENSI

Fluoroquinolones for treating tuberculosis (Review)

Fluoroquinolones for treating tuberculosis (Review)

Ziganshina LE, Squire SB

Ziganshina LE, Squire SB

Status: *Updated*

This record should be cited as:



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Extensa – Resistencia ***(XDR)***

moxifloxacin have been tested in randomized controlled trials for treating tuberculosis.

- 2. We cannot recommend ciprofloxacin in treating tuberculosis.*
- 3. Trials of newer fluoroquinolones for treating tuberculosis are needed and are on-going.*
- 4. No difference has been demonstrated between sparfloxacin and ofloxacin in drug-resistant tuberculosis.*

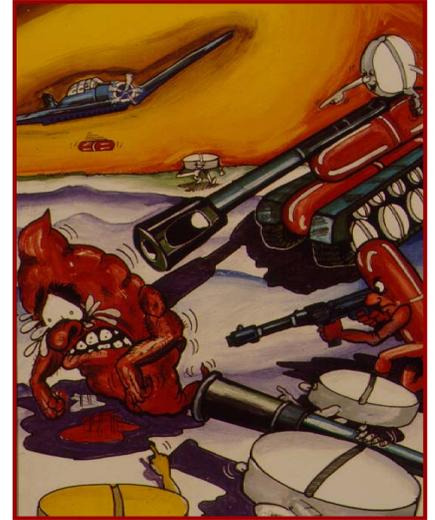
Definición *XDR*

OMS, 10 Octubre 2006

- ***MDR***. Resistencia, al menos, a ***INH + RIF***
- Resistencia, al menos, a:
 - ***Quinolonas***
 - Uno ó más de los ***Inyectables***:
 - ***Aminoglucósidos: Kn, Ak***
 - ***Polipéptidos: Cm***

La Batalla del **Hombre** contra la Legendaria **TBC**

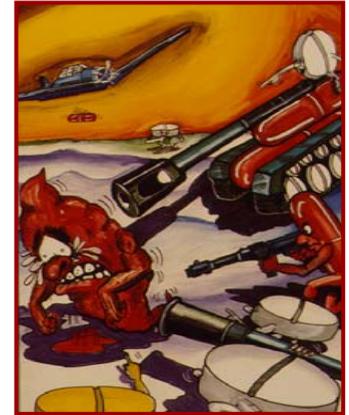
1. **Mono-Resistencia**
2. **Poli-Resistencia**
3. **M.D.R.**
4. **X.D.R.**
5. **T.D.R.** (**Totally Resistant TB**)



¡ Epidemia de TB *Incurable* !

La Batalla del **Hombre** contra la Legendaria **TBC**

1. **Mono-Resistencia**
2. **Poli-Resistencia**
3. **M.D.R.**
4. **X.D.R.**
5. **T.D.R.** (**Totally Resistant TB**)



¡ Epidemia de TB *Incurable* !

No siempre con un adecuado Manejo, aunque disminuye claramente las posibilidades de éxito

Resistencias en TBC

***¿ Se nos está haciendo
INCURABLE la
Tuberculosis ?***

***No, porque con un adecuado manejo de los
fármacos y recursos disponibles, siempre
existe una posibilidad elevada de **Curación*****



Posibilidades de *Curación* de la MDR/XDR-TB

Evidencia Disponible

1. *Evidencia Histórica (Epoca *Pre-Rifamp.*)*

2. *Evidencia Actual*

Los Pacientes MDR/XDR-TB de las décadas de 1950-70s eran aquellos con Resistencia a INH y Sm (entonces no había RIF ni Quinolonas)

Epoca Pre-RIF y Pre-Quinolonas

Pacientes con Resistencia a INH+SM

Tratamientos con sólo 3 Drogas

Caminero JA. Eur Respir J 2008, 32: 1413-14

Referencia	Drogas	Seguim. (m)	Nº Casos	Conversion Bk
USA. Schwartz <i>JAMA 1962; 181:134</i>	Kn-Z-Eth-Cs	6-12	64	57 %
UK. Pines <i>Chest 1962; 53: 163</i>	Z-Eth-Cs-Vi-Th	12-24	39	100 %
Morocco. Chicou <i>RevTuberc1962;26:867</i>	Kn-Eth-Cs-Vi-P	4-12	31	67,7 %
USA. Kass <i>Tubercle1965;46:151-80</i>	Kn-Z-Eth-Cs E-Cm-Th	21-37	98	94,8 %
Germany. Schütz <i>PraxisPneum1964;18:288</i>	Eth-Cs-P	6	34	85 %

Epoca Pre-RIF y Pre-Quinolonas

Pacientes con Resistencia a INH+SM

Tratamientos con sólo 3 Drogas

Camenero JA. *Eur Respir J* 2008, 32: 1413-14

Referencia	Drogas	Seguim.(m)	Nº Casos	Conversion Bk
Hungary. Böszörményi <i>Tubercle</i> 1965;46:143	Z-Eth-Cs	3	31	51,6 %
USA. Lester <i>AmRevRespirDis</i> 1968;97:392-8	Kn-Z-Eth-Cs-	6-60	146	83.5 %
Poland. Zierski <i>Tubercle</i> 1964;45:96	Z-Eth-Cs	3-9	65	92,4 %
Czechosl. Tousek <i>Tubercle</i> 1967;48:27	Z-Eth-Cs	60-84	55	96 %
Spain. March <i>RevClinEsp</i> 1968;109:117	Z-Eth-Cs-Vi-E	6-18	33	93,4 %

Por lo tanto, Pacientes con un Patrón **Extenso** de Resistencias han existido **Siempre**, y con un Adecuado **Manejo** y Buenos Recursos se han conseguido buenas tasas de **Curación**

Posibilidades de *Curación* de la MDR/XDR-TB

Evidencia Disponible

1. Evidencia *Histórica* (Epoca Pre-Rifamp.)

2. Evidencia *Actual*

- Casos MDR-TB (2 Meta-análisis)**
- Casos XDR-TB (1 Rev. Sist. Y 1 Meta-análisis)**

Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

James C. Johnston^{1*}, Neal C. Shahidi², Mohsen Sadatsafavi³, J. Mark Fitzgerald^{1,2}

September 2009

PLoS ONE 4(9): e6914.

- *Búsqueda Siystemática (hasta Diciembre 2008) →
36 reunieron criterios de inclusion, representando
a 31 programas de tratamiento de 21 países*
- **62% [95% CI 57–67] Exito de Tratamiento**
- **13% [9–17] Abandonos**
- **11% [9–13] Fallecidos**
- **2% [1–4] Transferidos**

Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis

Lancet Infect Dis 2009;
9: 153-61

Evan W Orenstein, Sanjay Basu, N Sarita Shah, Jason R Andrews, Gerald H Friedland, Anthony P Moll, Neel R Gandhi, Alison P Galvani

- **34 estudios (media 250 enfermos) reunían los criterios de Inclusión.**
- **La proporción de Enfermos tratados exitosamente mejoraba cuando:**
 - **Duración del Tratamiento era *al menos 18 Meses***
 - **Pacientes recibían *TODO* el tratamiento bajo DOT**
- **Estudios que reunían ambos factores tenían Proporciones de éxito (69%) significativamente más elevadas que los que no los reunían (58%)**
- **Tratamientos *Individualizados* mayor Tasa de Exito (64%) que los *Estandarizados* (54%), aunque la diferencia no era significativa**

REVIEW

Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET

G. Sotgiu, G. Ferrara, A. Matteelli, M.D. Richardson, R. Centis, S. Ruesch-Gerdes, O. Tounghousova, J-P. Zellweger, A. Spanevello, D. Cirillo, C. Lange and G.B. Migliori

- *Tratamientos de mayor **Duración** y **Conversión** bacteriológica de Esputo más **Retardada** reportados en la mayoría de los estudios con pacientes XDR-TB.*
- *Media para **Conversión de Bk** osciló de **41– 56 días** en MDR-TB, y de **88–110 days** en XDR-TB.*
- *Media para **Conversión del Cultivo** osciló de **58–99 días** en MDR-TB, a **60–195 días** en XDR-TB.*

TABLE 5 Treatment efficacy end-points in the studies reviewed

First author [Ref.]	Time to conversion		Treatment success		Failure				Death				Follow-up months	
	MDR	XDR	MDR	XDR	MDR	XDR	p-value	RR	MDR	XDR	p-value	RR		
GANDHI [9]														
MIGLIORI [10]	SS: 41 days [#] C: 58 days [#]	SS: 110 days [#] C: 97.5 days [#]	45 (35.7)	0					8 (6.3)	4 (36.4)	<0.001	5.45		42 [#]
MIGLIORI [11]	SS: 56 days [#] C: 60 days [#]	SS: 110 days [#] C: 168 days [#]	165 (45.7)	<u>22 (34.4)</u>	32 (8.9)	12 (18.7)	0.016	2.12	43 (11.9)	14 (21.9)	0.03	1.84		42 [#]
KIM [12]			109 (64.9)	23 (53.5)	29 (17.3)	11 (25.6)	0.21	1.48	13 (7.7)	6 (14.0)	0.20	1.8	XDR: 43 [#] MDR: 25 [#]	
MITNICK [16]	C: 61 days [#]	C: 90 days [#]	400 (66.3)	<u>29 (60.4)</u>	13 (2.1)	5 (10.4)	0.7	0.83	123 (20.4)	11 (22.9)	0.67	1.12	19.4 [#]	
CHAN [17]			23.4 [¶]							2.5 ⁺	0.07			
KESHAVJEE [19]	C: 2 months [#]	C: 2 months [#]	386 (66.7)	14 (48.3)	49 (8)	9 (31)	0.00005	3.67	29 (5)	2 (7)	0.65	1.38		
EKER [18]	SS: 53.5 days [#] C: 61.5 days [#]	SS: 88 days [#] C: 117 days [#]	105 (59.3)	<u>4 (57.1)</u>	1 (0.6)	0			14 (7.9)	1 (14.3)	0.5	1.81	48 [#]	
KWON [20]			84 (66)	<u>18 (67)</u>									24 [#]	
LAI [21]														
BANERJEE [22]	C: 98.5 days [#]	C: 195 days [#]	345 (66)	7 (41.2)					80 (15.3)	5 (29.4)	0.4	1.41		
BONILLA [23]	C: 3 months [#]	C: 26 months [#]	372 (75) [§]	18 (49) [§]	50 (10) [§]	5 (14) [§]	0.5	1.34	39 (8) [§]	8 (22) [§]	0.005	2.74		
KIM [24]			615 (46.2)	<u>22 (29.3)</u>	53 (4)	12 (16)			124 (9.3)	20 (26.7)			36–84 ^f	
Median	SS: 53.5 days C: 61 days	SS: 110 days C: 117 days											42	

Sotgiu G. Eur Respir J 2009; 33: 871-881

- Resultados Muy Diferentes

Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis

CID 2010:51 (1 July) • 000

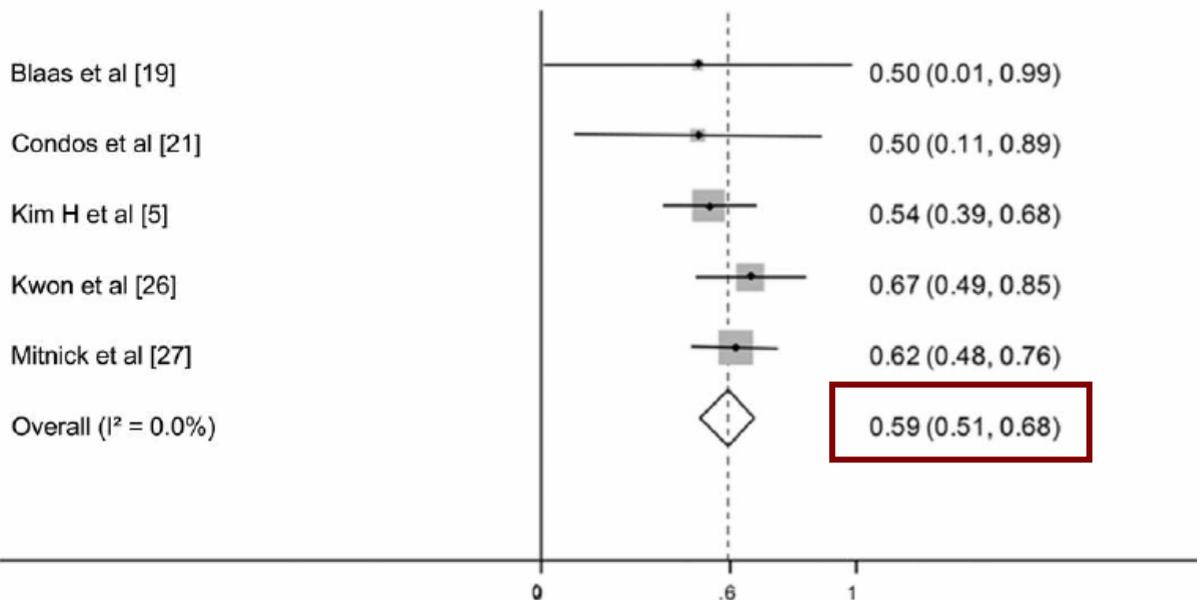
Karen R. Jacobson,¹ Dylan B. Tierney,¹ Christie Y. Jeon,² Carole D. Mitnick,^{3,4} and Megan B. Murray^{1,2,4}

¹Division of Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, ²Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, ³Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, and ⁴Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

- **13 Estudios Observacionales → 560 patients:**
 - **43.7% (95% CI, 32.8%–54.5%) con Resultado Favorable**
 - **20.8% (95% CI, 14.2%–27.3%) Murieron.**
- **Estudios en los que una mayor proporción de pacientes recibían una nueva generación de Fq aportaban una más elevada tasa de Tratamientos Favorable**

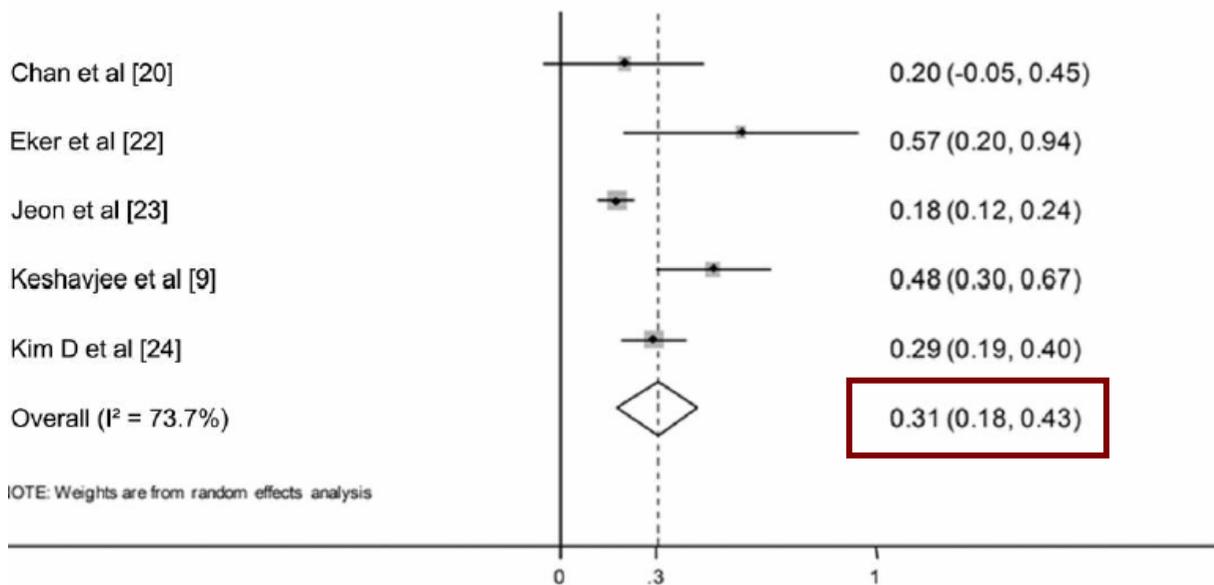
At least 50% of patients received later-generation fluoroquinolones

Proportion Favorable Outcomes (95% CI)



Con cada 10% de aumento en la proporción de pacientes recibiendo una Nueva Generación de Fq, había un 4% de aumento en la proporción de de Resultados Favorables

Fewer than 50% of patients received later-generation fluoroquinolones



IOTE: Weights are from random effects analysis

Tratamiento de la TB según Patrón Resistencias

El manejo se *complica* notablemente en todos los aspectos y el *pronóstico empeora* claramente a medida que se incrementa el Patrón de Resistencias

El *Éxito* Terapéutico va a depender de:

- **La adecuada selección de *Régimen***
- **El buen Manejo *Clínico***
- ***Disponibilidad* de F.S.L. de Calidad**

STATE OF THE ART SERIES
Drug-resistant tuberculosis, *Edited by* C-Y. Chiang
NUMBER 4 IN THE SERIES

Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding

J. A. Caminero

Department of Pulmonary Medicine, Hospital de Gran Canaria 'Dr Negrín', Las Palmas de Gran Canaria University, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

SUMMARY

Although the multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) epidemic is a very recent problem, many studies have attempted to understand it. We now have good estimates of the current burden (approximately 500 000 MDR-TB cases worldwide), and following the introduction of potential MDR-TB control strategies projections of these figures are being estimated. The projected trends in tuberculosis (TB) and MDR-TB incidence vary. Risk factors for resistance can be divided into two categories: 1) those facilitating the selection of resistance in the community and 2) the specific conditions that appear to increase some patients' vulnerability to resistance. The epidemiological situation varies greatly across countries, principally due to poor treatment practices and poor implementation of control programmes in the past—and even today, to a lesser degree—and recent data have sug-

gested that national TB programmes that use existing drugs efficiently can postpone and even reverse the MDR-TB epidemic. Other factors that have also contributed to this epidemic situation are analysed in this article. The recognition of factors leading to the epidemic in some regions and the identification of populations at risk will assist in focusing case-finding efforts. From an individual perspective, treatment failures with first-line rifampicin-containing regimens and contacts of MDR-TB cases have the highest rates of resistance. Patients previously treated for TB and the other risk factors analysed in this article should be prioritised in case finding.

KEY WORDS: tuberculosis; multidrug-resistant tuberculosis; extensively drug-resistant; epidemiology; case finding; risk factor

Table 1 Estimates of new tuberculosis cases and initial MDR-TB in 2006 by epidemiological region (adapted from Wright et al.¹³)

	TB cases <i>n</i>	Initial MDR-TB cases <i>n</i> (95%CL)	Proportion of MDR-TB cases % (95%CL)
Established market economies	85 279	724 (573–942)	0.8 (0.7–1.1)
Central Europe	42 464	416 (166–2170)	1.0 (0.4–5.0)
Eastern Europe	336 842	43 878 (35 881–54 877)	13.0 (11.8–15.3)
Latin America	315 216	7 196 (5 850–10 360)	2.3 (1.9–3.3)
Eastern Mediterranean Region	569 446	16 430 (8 137–64 077)	2.9 (1.5–11.1)
Africa, low HIV incidence	350 671	5 311 (3 705–14 948)	1.5 (1.1–4.3)
Africa, high HIV incidence	2 440 270	43 767 (33 907–102 418)	1.8 (1.4–4.2)
South-East Asia	3 100 354	85 908 (58 085–148 884)	2.8 (2.1–4.7)
Western Pacific Region	1 882 930	82 087 (57 531–107 804)	4.4 (3.9–4.8)

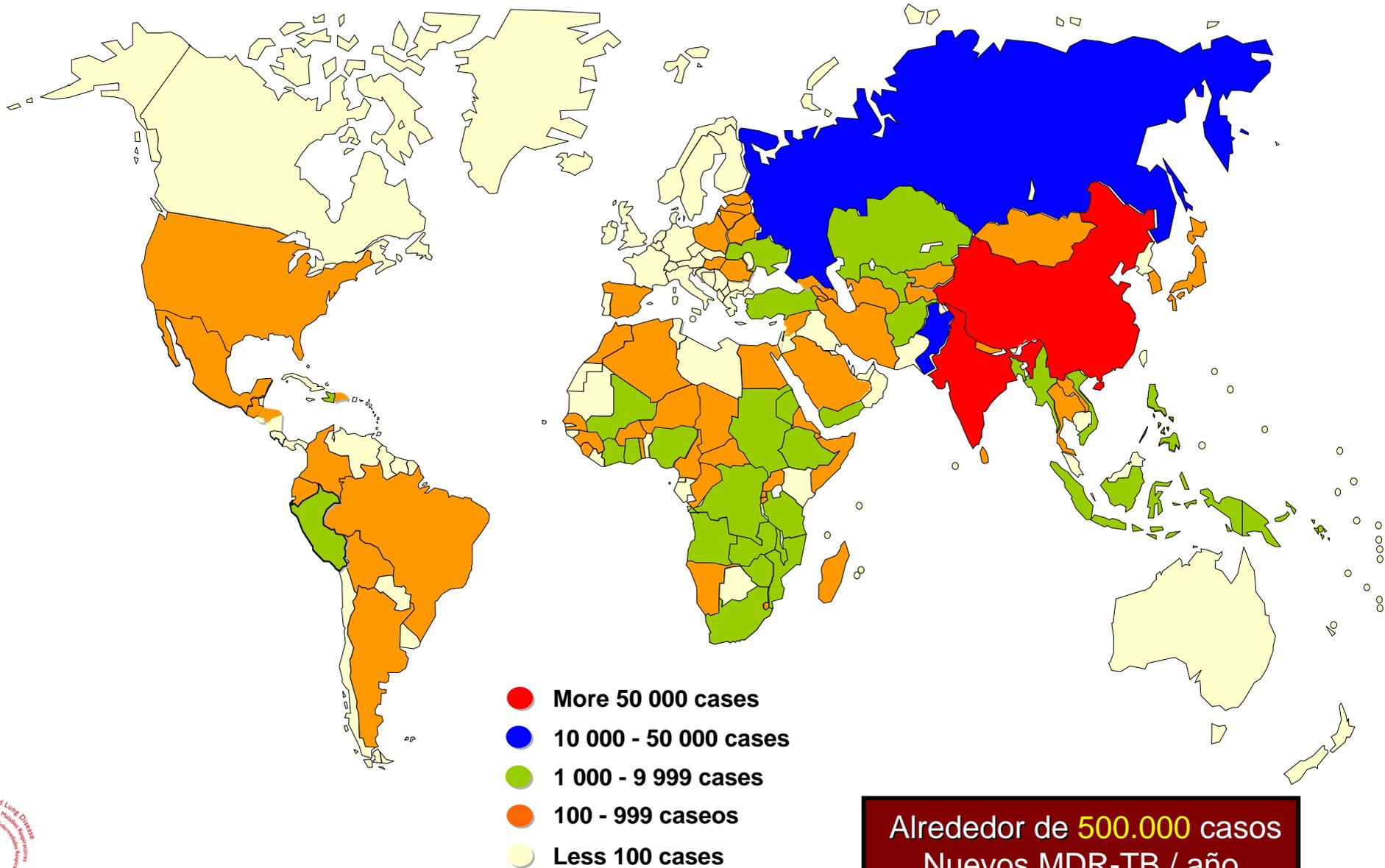
MDR-TB = multidrug-resistant TB; TB = tuberculosis; CL = confidence limit; HIV = human immunodeficiency virus.

Table 2 Most frequent causes associated with selection of resistance in the community and generation of MDR-TB under epidemic conditions^{17,20}

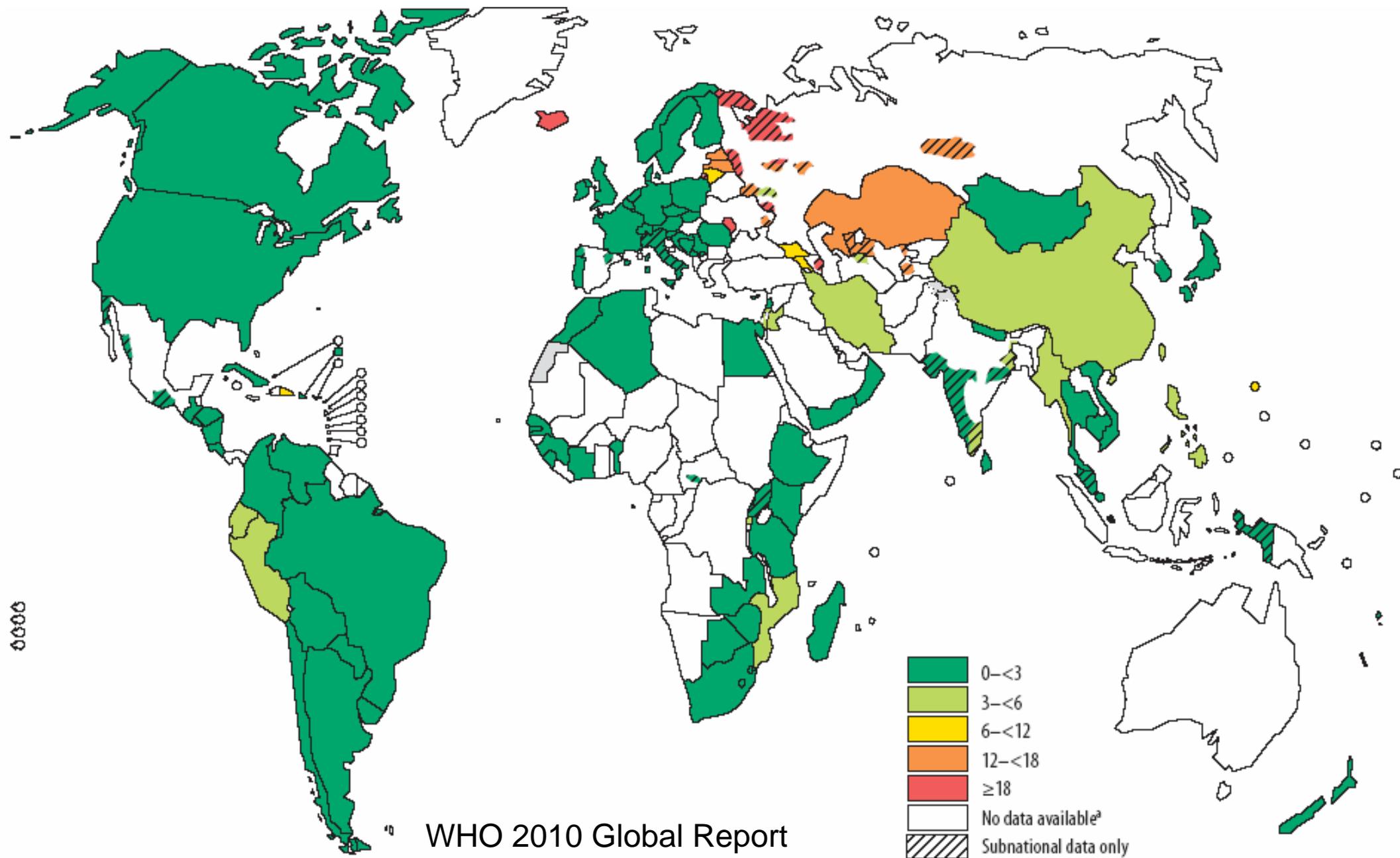
Non-implementation of DOTS and DOTS expansion strategies	Inadequate supply or poor quality of drugs	Patients: inadequate drug intake	Others
Poorly organised or funded NTPs	History of frequent shortages of drug supplies in the country	Inadequate adherence to treatment	Dominant private sector
Guidelines inadequate or lacking	Poor quality of anti-tuberculosis drugs	Adverse effects and malabsorption	Poor infection control in health centres and hospitals
Poor training	Wrong dose or combination	Social barriers	High prevalence of highly virulent MDR strains of <i>M. tuberculosis</i>
Lack of treatment monitoring		Lack of money (treatment not available free of charge)	HIV infection in some regions
Non-standardised treatment		Substance dependency disorders	

MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; NTP = National Tuberculosis Programme; HIV = human immunodeficiency virus.

Incidencia Casos MDR-TB



Tasa MDR-TB entre Casos Nuevos TB, 1994-2009



WHO 2010 Global Report

GLOBAL REPORT MDR-XDR TB 2010

XDR-TB

Countries reporting XDR-TB as of March 2010

XDR-TB Findings:

- 58 countries reported at least one case of XDR-TB as of March 2010
- Representative data from 46 countries
- 5.4% of MDR-TB cases have XDR-TB

There are thought to be 25,000 cases of XDR-TB emerging every year



*La Estrategia más adecuada en la Lucha contra la MDR/XDR-TB es **PREVENIR** la generación de Casos abordando adecuadamente cada una de ellos (Buen manejo Clínico y Operacional)*

Tratamiento de la MDR-TB

Muchos Aspectos *Controvertidos*

Caminero JA. Int J Tuberc Lung Dis 2006, 10: 829-837

- No hay ***Ensayos Clínicos*** que comparen diferentes *Drogas o Esquemas de Tratamientos*
- Sólo existen experiencias ***Personales*** y *Publicaciones* mostrando resultados muy diferentes
- Las ***Recomendaciones*** de las ***Sociedades Científicas*** más importantes han cambiado en las últimas décadas y no evidencian acuerdo
- Actualmente hay Muchos aspectos ***Controvertidos***, muchas veces con difícil acuerdo

Tratamiento de la Tuberculosis Multi-Drogo-Resistente (**MDR**) o XDR

Eur Respir J 2005; 25: 928–936
DOI: 10.1183/09031936.05.00103004
Copyright © ERS Journals Ltd 2005

SERIES “CONTROVERSIAL ISSUES IN TUBERCULOSIS”
Edited by A. Torres and J. Caminero
Number 6 in this Series

Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment

J.A. Caminero

En las Posibilidades de éxito es importantísimo un *Adecuado Manejo* de los Casos



INT J TUBERC LUNG DIS 10(8):829–837
© 2006 The Union

Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies

J. A. Caminero*†

* Hospital de Gran Canaria ‘Dr Negrín’, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; † International Union for Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

Tratamiento de la MDR-TB. Aspectos *Controvertidos*

Camenero JA. Int J Tuberc Lung Dis 2006, 10: 829-837

- 1. *Diagnóstico* de la TB-MDR. Fiabilidad de los TSF**
- 2. Cuantos *Fármacos* para Tratar la MDR-TB**
- 3. Uso *Racional* de los Fármacos anti-TBC (1ª y 2ª Línea)**
- 4. Duración del *Inyectable* (Fase Intensiva).**
- 5. Papel de la *Cirugía* en el Tratamiento de la MDR-TB**
- 6. Régimen Ideal en la MDR-TB.
*Estandarizados vs Individualizados***

¿Como realizar el Diagnóstico de un Paciente con sospecha de Resistencias?

*...La selección de los Fármacos anti-TB debe basarse en la **Historia de Drogas** tomadas en el pasado y en los resultados de Test de **Susceptibilidad** “fiables”*

ATS. A Statement by the Committee on Therapy. Treatment Drug-Resistant TB. *Am Rev Respir Dis* 1966;94:125-7



Métodos de **DetECCIÓN** de Resistencias

- **Historia** detallada y dirigida de **Fármacos** tomados en el pasado, buscando:

- Monoterapias Reales o Encubiertas

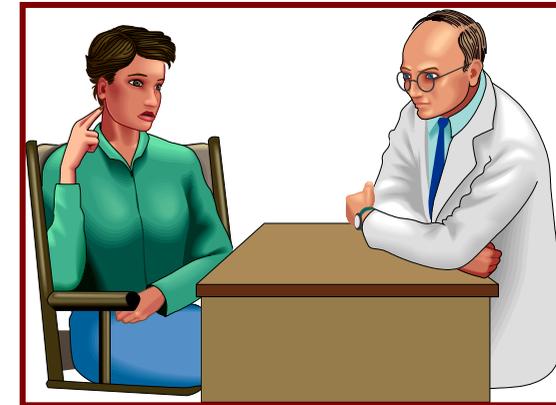
- Médico muy **Experto**. Conozca:

- A la perfección Fármacos 2ª Línea

- La Historia de los Fármacos en su País

- Disponga de un Mínimo de 1 Hora en entrevista Inicial

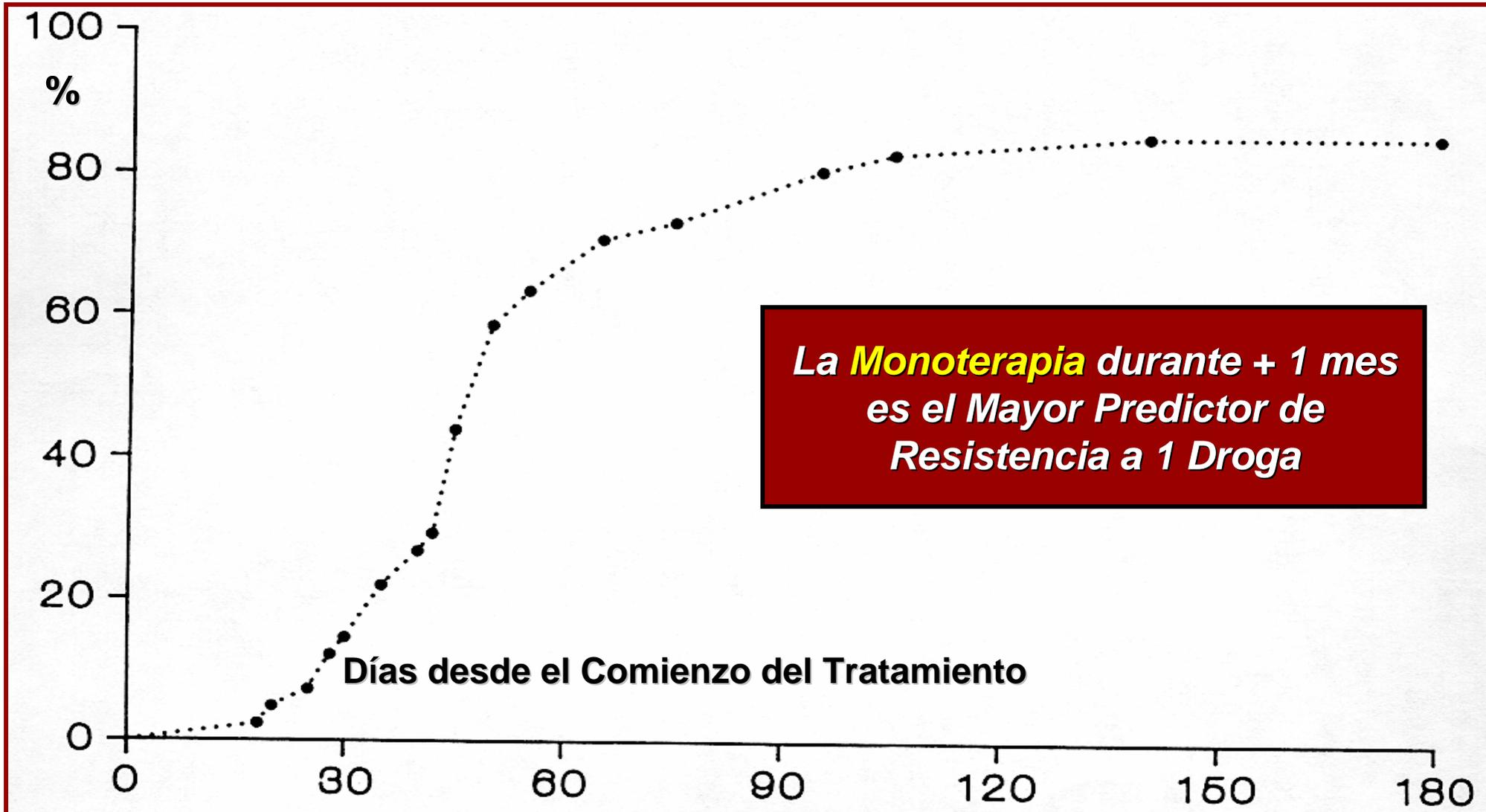
- Preferible “Estante con Cajas y Pastillas del país”



Porcentaje acumulativo de Cultivos Resistentes a SM

Estudio de BMRC sobre SM, 1947

BMRC. Br Med J 1948; 2: 769-82





Modelo de Cronograma Farmacológico

	Paciente D.:											
	Año											
Droga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cp												
Ofi												
Cip												
Eth												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo**												
Sensib***												
	H: Isoniacida	R: Rifampicina	Z: Pirazinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn: Kanamicina	Ak: Amikacina	Cp: Capreomic	Ofi: Ofloxacina	Cip: Ciproflo.	Eth: Etionam.	Pth: Protionam
	Pas: PAS	Cs. Cicloserina	Cfz: Clofazim.	*: Otros								
	Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada					*Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada						



Modelo de Cronograma Farmacológico

Paciente D.: Pepe Caminero												
Año 1996												
Droga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cp												
Ofi												
Cip												
Eth												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo**												
Sensib***												
	H: Isoniacida	R: Rifampicina	Z: Pirazinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn: Kanamicina	Ak: Amikacina	Cp: Capreomic	Ofi: Ofloxacina	Cip: Ciproflo.	Eth: Etionam.	Pth: Protionam
	Pas: PAS	Cs. Cicloserina	Cfz: Clofazim.	*: Otros								
	Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada					*Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada						



Modelo de Cronograma Farmacológico

Paciente D.: Pepe Caminero												
Año 1998												
Droga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cp												
Ofi												
Cip												
Eth												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo**												
Sensib***												
	H: Isoniacida	R: Rifampicina	Z: Pirazinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn: Kanamicina	Ak: Amikacina	Cp: Capreomic	Ofi: Ofloxacina	Cip: Ciproflo.	Eth: Etionam.	Pth: Protionam
	Pas: PAS	Cs. Cicloserina	Cfz: Clofazim.	*: Otros								
	Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada					*Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada						



Modelo de Cronograma Farmacológico

	Paciente D.: Pepe Caminero											
	Año 1999											
Droga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cp												
Ofi												
Cip												
Eth												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo**												
Sensib***												
	H: Isoniacida	R: Rifampicina	Z: Pirazinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn: Kanamicina	Ak: Amikacina	Cp: Capreomic	Ofi: Ofloxacina	Cip: Ciproflo.	Eth: Etionam.	Pth: Protionam
	Pas: PAS	Cs. Cicloserina	Cfz: Clofazim.	*: Otros								
	Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada					*Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada						



Modelo de Cronograma Farmacológico

Paciente D.: Pepe Caminero												
Año 2001												
Droga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cp												
Ofi												
Cip												
Eth												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo**												
Sensib***												
	H: Isoniacida	R: Rifampicina	Z: Pirazinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn: Kanamicina	Ak: Amikacina	Cp: Capreomic	Ofi: Ofloxacina	Cip: Ciproflo.	Eth: Etionam.	Pth: Protionam
	Pas: PAS	Cs. Cicloserina	Cfz: Clofazim.	*: Otros								
	Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada					*Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada						

Pruebas de **Susceptibilidad** a Fármacos



≠

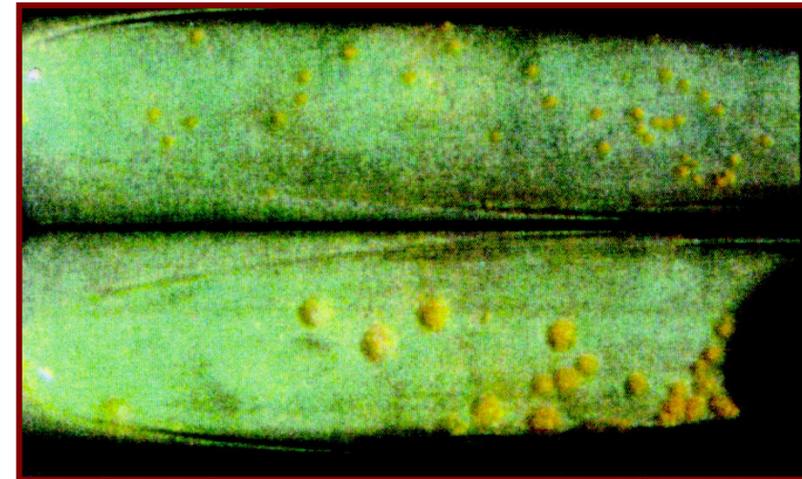


Métodos de **Detección** de Resistencias

- **Historia detallada y dirigida de Fármacos**

- **Pruebas de Susceptibilidad:**

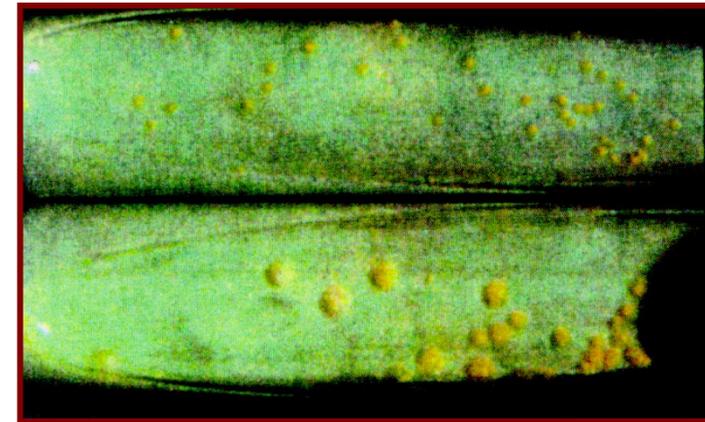
- **Aportan Información Tardía**
- **No exacta correlación “in vitro” e “in vivo” (Sí H y R)**
- **Deben realizarse siempre.**
- **Interpretar adecuadamente**



¿Qué **VALOR** real tienen los Test de Susceptibilidad?

Fármacos de **Primera Línea**

- **Muy Buenos para H y R**
- **Menos válidos para S y E**
(Más Fiable Resultado **SENSIBLE**)



- **Z necesita BACTEC (también Test Piramidasa)**

Que Valor Real tienen los Test de Susceptibilidad a Drogas Anti-TB

Drogas de Segunda Línea

- Buena Reproductibilidad para **Aminoglicosidos** y **Quinolons** → Credibilidad Desconocida ?
- No buena Reproductibilidad y Credibilidad Desconocida para Eth/Pth, PAS
- Mala Reproductibilidad y Credibilidad para Cs

Más Creíble el Resultado **Resistente !!**

Test de Susceptibilidad RAPIDOS

Test de Susceptibilidad ***Rápidos***

- 1. Técnicas Fenotípicas***
- 2. Técnicas Genéticas***



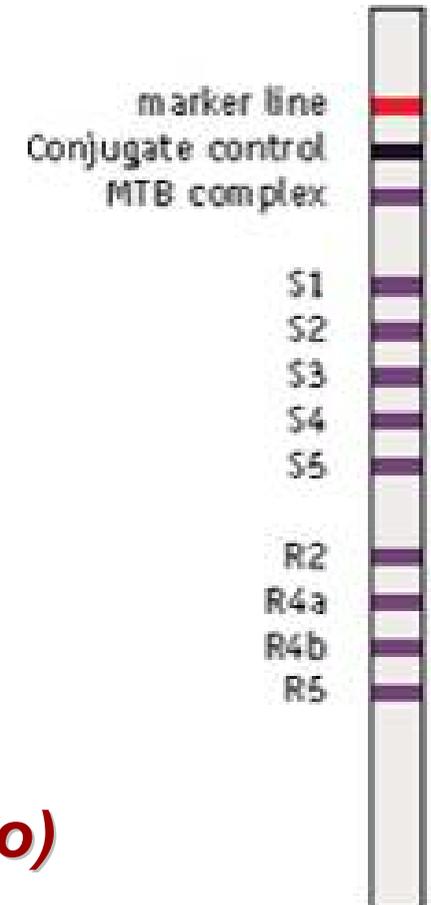
Bases Moleculares de la **Resistencia** a Drogas de *M. tuberculosis*

Table 2. Molecular basis of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

Drug	Gene	Function	Prevalence (%)
Isoniazid	<i>katG</i>	Catalase peroxidase	~40–60
	<i>inhA</i>	Enoyl-acyl carrier protein reductase	~25
	<i>ahpC</i>	Alkyl-hydroperoxide reductase	~10
	<i>kasA</i>	Ketoacyl acyl carrier protein synthetase	
Rifampicin	<i>rpoB</i>	β -subunit of the RNA polymerase	~95
Pyrazinamide	<i>pncA</i>	Pyrazinamidase	~95
Streptomycin	<i>rpsL</i>	Ribosomal S12 protein	~60
	<i>rrs</i>	16S rRNA	~20
Amikacin/kanamycin	<i>rrs</i>	16S rRNA	~70–90
Capreomycin	<i>rrs</i>	16S rRNA	~90
	<i>tlyA</i>	rRNA methyltransferase	
Fluoroquinolone	<i>gyrA, gyrB</i>	DNA gyrase	~80–90
Ethambutol	<i>embCAB</i>	Arabinosyl transferase	~60

INNO-LiPA Rif.TB

- Simultaneously detects *M. tuberculosis* complex and the presence of mutations in *rpoB* gene associated with R resistance
- Strip contains 5 probes for detection of susceptible genotypes and 4 probes for detection of resistant genotypes
- R resistance is indicated by absence of one or more susceptible probes, possibly accompanied by appearance of one or 'mutant' probes



- **Muy Sensible y Específico para detección de Res. a RIF en Cultivo**

- **Pierde Sensibilidad en muestras directas (esputo)**

A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis

Maureen Morgan^{†1}, Shriprakash Kalantri^{†1,2}, Laura Flores³ and Madhukar Pai^{*1,4}

BMC Infectious Diseases 2005, **5**:62 doi:10.1186/1471-2334-5-62

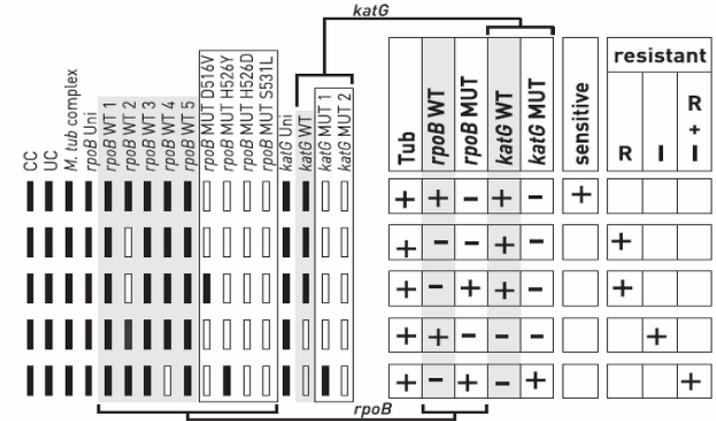
Address: ¹Division of Epidemiology, School of Public Health, University of California, Berkeley, U.S.A, ²Department of Medicine, Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences, Sevagram, India, ³Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN, Mexico and ⁴Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, U.S.A

- ***Evaluaron la precisión de LiPA para la detección de Resistencia a RIF entre Cultivos y muestras clínicas***
- ***Aislados (Cultivo): 12 de 14 estudios → Sensibilidad > 95%, y Especificidad 100%***
- ***Muestras Clínicas (Directo): 4 estudios → Especificidad 100%, pero Sensibilidad 80-100%***

Genotype® MTBDR line probe assay



- PCR-based strip assay
- Detects *M. tuberculosis* complex 3S-rRna/16S-RNA
- Detection of both H (KatG) and R (*rpoB*) resistance



- **Muy Sensible y Específico para detección de Res. a RIF incluso en Muestra Directa**
- **Variable Sensibilidad y Buena Especificidad para INH**

GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis

D.I. Ling*, A.A. Zwerling* and M. Pai*^{,#}

- **14 comparaciones para RIF y 15 para INH, en 10 artículos.**
- **RIF: Sensibilidad: 98,1%; Especificidad: 98,7%**
- **INH: Sensibilidad 84,3%; Especificidad: 99,5%**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehrne, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillemann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D., Shubhada Shenai, Ph.D., Fiorella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Rasim Tahiri, M.D., Robert Blakemore, B.S., Roxana Rustomjee, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D., David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D., David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

- **Entre pacientes con Cultivo +, un único test MTB/RIF identificó 551 de 561 pacientes con TB BK+ (98.2%) y 124 de 171 con Bk- (72.5%)**
- **El Test fue específico en 604 de 609 pacientes sin TB (99.2%)**
- **Entre pacientes con TB BK- y Cultivo +, al realizar una segunda prueba aumentó la sensibilidad un 12.6%, y un tercero otro 5.1%, llegando a un total de **90.2%**.**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

Rapid Molecular Detection of Tuberculosis
and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehrne, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillemann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D.,
Shubhada Shenai, Ph.D., Fiorella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Rasim Tahirli, M.D., Robert Blakemore, B.S.,
Roxana Rustomjee, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D.,
David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D.,
David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

Comparando con los test de susceptibilidad fenotípicos, la Prueba MTB/RIF identificó correctamente 200 de 205 pacientes (97.6%) con Resistencia a la RIF y 504 of 514 (98.1%) con Sensibilidad a la RIF

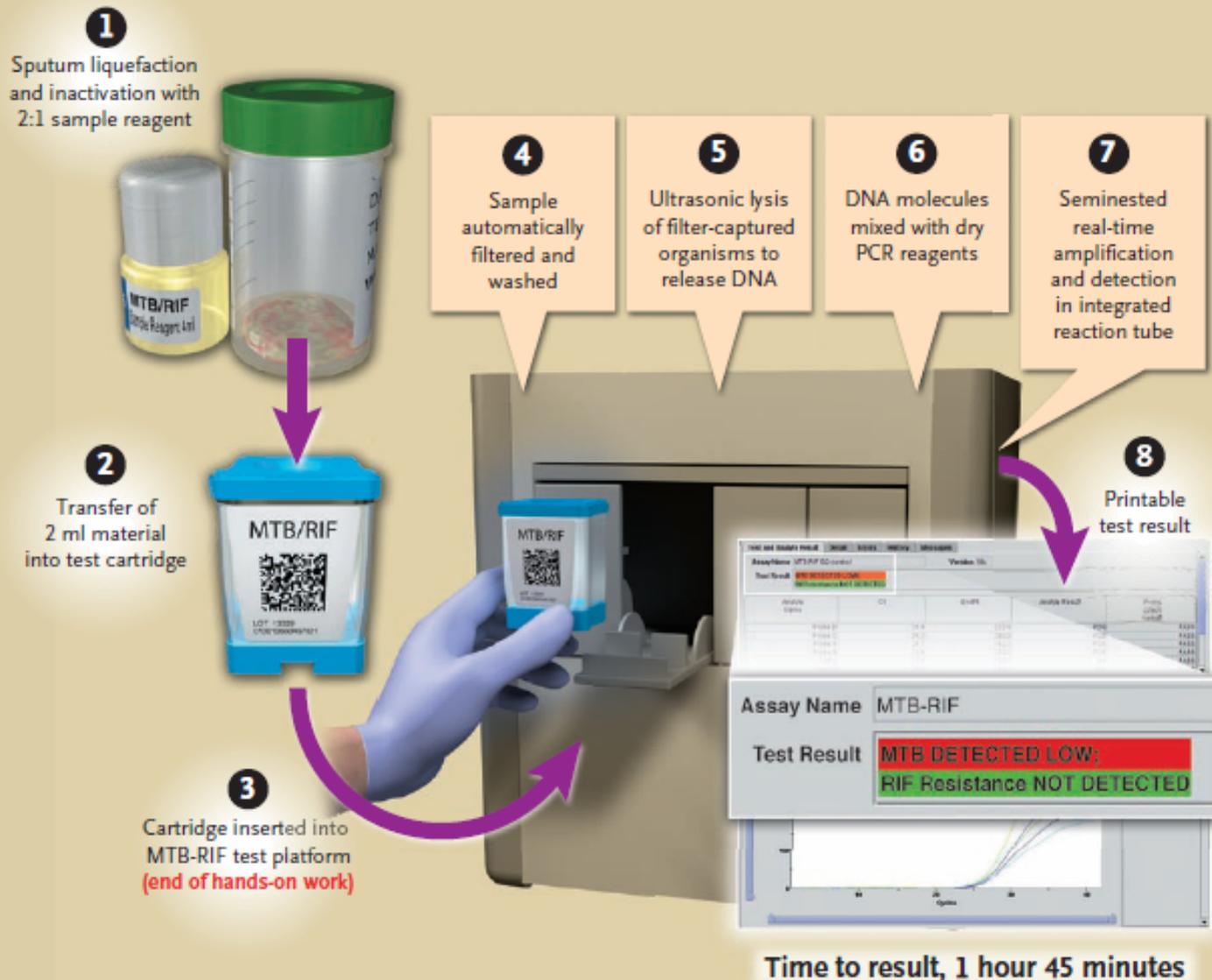


Figure 2. Assay Procedure for the MTB/RIF Test.

Two volumes of sample treatment reagent are added to each volume of sputum. The mixture is shaken, incubated at room temperature for 15 minutes, and shaken again. Next, a sample of 2 to 3 ml is transferred to the test cartridge, which is then loaded into the instrument. All subsequent steps occur automatically. The user is provided with a printable test result, such as "MTB detected; RIF resistance not detected." PCR denotes polymerase chain reaction.

Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test

Technical and operational 'How-to'
Practical considerations



La OMS Recomienda (Marzo 2011) el Uso generalizado del Xpert MTB/RIF

- 2 Recomendaciones Principales:

1. Xpert MTB/RIF debería ser utilizado como la *Prueba Diagnóstica Inicial* en individuos sospechosos de padecer MDR-TB o TB asociada a VIH.
(Recomendación Sólida y Fuerte)

2. Xpert MTB/RIF puede ser considerada como una Prueba que siga a la Baciloscopia en lugares donde la MDR-TB o el VIH es menos preocupante, especialmente en pacientes con Bk-.
(Recomendación Condicional, reconociendo que implica mayores recursos)

Table 1. False positive, false negative and predictive values for rifampicin resistance using Xpert MTB/RIF, according to varying prevalences of rifampicin resistance in a sample population of 1000 individuals

% Prevalence of rifampicin resistance	True Positives*	False Positives*	False Negative*	True Negative*	PPV	NPV
1%	9.5	19.8	0.5	970.2	32.4%	99.9%
2%	19	19.6	1	960.4	49.2%	99.9%
3%	28.5	19.4	1.5	950.6	59.5%	99.8%
4%	38	19.2	2	940.8	66.4%	99.8%
5%	47.5	19	2.5	931	71.4%	99.8%
6%	57	18.8	3	921.2	75.2%	99.7%
7%	66.5	18.6	3.5	911.4	78.1%	99.6%
8%	76	18.4	4	901.6	80.5%	99.6%
9%	85.5	18.2	4.5	891.8	82.4%	99.5%
10%	95	18	5	882	84.1%	99.4%
11%	104.5	17.8	5.5	872.2	85.4%	99.4%
12%	114	17.6	6	862.4	86.6%	99.3%
13%	123.5	17.4	6.5	852.6	87.7%	99.2%
14%	133	17.2	7	842.8	88.5%	99.2%
15%	142.5	17	7.5	833	89.3%	99.1%

* Sensitivity (95%) and specificity (98%) for Xpert MTB/RIF rifampicin resistance, compared with reference method

Diagnóstico de TB MDR

Historia detallada y dirigida de
Fármacos tomados

***Apoyada por TS Fármacos de Primera
Línea, s/t H y R***

***Si disponibilidad de TS Fármacos de Segunda Línea, sólo
usar Of y Kn → Interpretar***

Cuántas Drogas son Necesarias para un Re-Tratamiento Sin **H+R**?

- ***Desde un p/v Bacteriológico, con **3 Buenas DSL** puede ser suficiente (Mutantes resistentes naturales $>10^{15}$)***
- ***Sin embargo, en el terreno muchas veces algunas drogas están comprometidas, o son Débiles***
- ***Por esta razón, en condiciones PNT, un régimen con DSL debe tener ...al menos CUATRO drogas...***
- ***A veces, cuando muchas drogas están comprometidas o son muy débiles, puede justificarse Más de 4 Drogas***

FARMACOS ANTIMICOBACTERIANOS

1. ISONIACIDA

3. PIRAZINAMIDA

5. ESTREPTOMICINA

7. KANAMICINA

9. ETION. – PROTIONAMIDA

11. P.A.S.

13. QUINOLONAS:

- CIPROFLOXACINA

- OFLOXACINA - ESPARFLOX.

2. RIFAMPICINA

4. ETAMBUTOL

6. CAPREOMICINA

8. AMIKACINA

10. CICLOSERINA

12. TIACETAZONA

14. CLOFAZIMIDA

15. Otros:

- MACROLIDOS, CLAVULAN., Etc

¡Sólo 4 PARA UN BUEN RETRATAMIENTO!

Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis

José A Caminero, Giovanni Sotgiu, Alimuddin Zumla, Giovanni Battista Migliori

Multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis are generally thought to have high mortality rates. However, many cases can be treated with the right combination and rational use of available antituberculosis drugs. This Review describes the evidence available for each drug and discusses the basis for recommendations for the treatment of patients with MDR and XDR tuberculosis. The recommended regimen is the combination of at least four drugs to which the *Mycobacterium tuberculosis* isolate is likely to be susceptible. Drugs are chosen with a stepwise selection process through five groups on the basis of efficacy, safety, and cost. Among the first group (the oral first-line drugs) high-dose isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol are thought of as an adjunct for the treatment of MDR and XDR tuberculosis. The second group is the fluoroquinolones, of which the first choice is high-dose levofloxacin. The third group are the injectable drugs, which should be used in the following order: capreomycin, kanamycin, then amikacin. The fourth group are called the second-line drugs and should be used in the following order: thioamides, cycloserine, then aminosalicylic acid. The fifth group includes drugs that are not very effective or for which there are sparse clinical data. Drugs in group five should be used in the following order: clofazimine, amoxicillin with clavulanate, linezolid, carbapenems, thioacetazone, then clarithromycin.

Caminero JA, et al. Lancet Inf Dis 2010; 10: 621-29

Clasificación y **Uso Racional** de Fármacos anti-TB

Camirero JA, et al. Lancet Inf Dis 2010; 10: 621-29

Grupo 1: Fármacos de **Primera Línea, Vía Oral**

H,R,E,Z → Todos los Posibles

Grupo 2: **Quinolonas:** Of, Lf, Mox., Gat → Sólo 1

Grupo 3: **Inyectables:** Sm, Km, Ak, Cm → Sólo 1

Grupo 4: Otras Drogas de **Segunda Línea:**

Eth/Pth, Cs, PAS → Hasta completar 4

Grupo 5: Posibles Drogas de **Refuerzo (malas):**

Clof, Am/Cl, Linez., Imipenem, Th., Clar.,>> INH → Si < 4

Duración del Inyectable (Fase Intensiva) en Tto MDR-TB

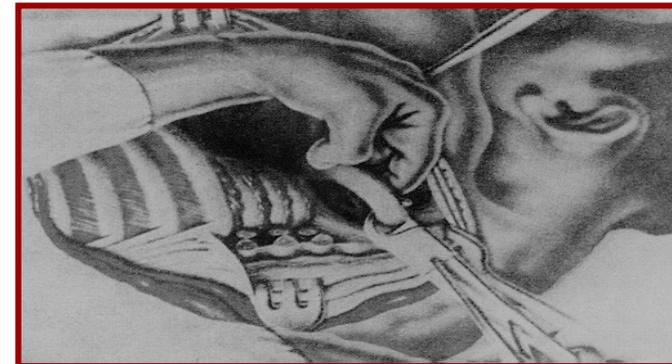
- **No hay Estudios comparando diferente Duración en el Aminoglucósido, ni en eficacia ni toxicidad**
- **Hay algunos trabajos mostrando buenos resultados con sólo **16-24 Semanas****
- **Aunque sólo ha sido asumida acción Extracelular, también es posible buena acción **Intracelular****

Preferible hasta Cultivo (-) o **6 Meses, pero puede ser prolongado si el Régimen es débil después de suspenderlo**

Papel de la *CIRUGIA* en la MDR-TB

- **Tan sólo podría indicarse en aquellos casos que cumplan:**
 - *No existencia de 4 fármacos disponibles (muy raro)*
 - *La lesión sea localizada (muy raro)*
 - *Exista suficiente reserva respiratoria (muy raro)*
- **Incluso en este supuesto hay que admitir:**
 - *Elevada morbi-mortalidad*
 - *No se consigue la esterilización de las lesiones*

¡Indicación Muy Excepcional!
(+% en XDR-TB)



Tratamiento de la MDR-TB. Aspectos *Controvertidos*

- 1. Diagnóstico de la TB-MDR. Fiabilidad de los TSD*
- 2. Cuantas Drogas para Tratar la MDR-TB ?*
- 3. Uso Racional de las Drogas anti-TBC (1ª y 2ª Línea)*
- 4. Duración del Inyectable (Fase Intensiva).*
- 5. Papel de la Cirugía en el Tratamiento de la MDR-TB*
- 6. Régimen Ideal en la MDR-TB.**
Estandarizados vs Individualizados

Tratamiento Ideal para MDR-TB.

Regímenes *Estandarizados* vs *Individualizados*

***Ambos pueden estar Indicados, el
Problema es la *Adecuada*
Selección de los Pacientes***

Aproximación al Tratamiento Ideal

CLASIFICACION MDR-TB

1. Casos MDR-TB Iniciales

Basado en TSD del **Caso Índice y Resultado TSD**

2. Casos que han recibido sólo DPL

Tratamientos **Estandarizados**

3. Casos que han recibido DPL y DSL

- Tratamientos **Individualizados****
- **Trat. Estandarizados si sólo DSL Concretas****

¿Como *Estandarizar* el Manejo de TB-MDR?

MDR Iniciales

Fracasos Esquema I ?

Fracasos Esquema II

MDR *INCIDENTES* (Nuevos) en buen PNT

Tratamiento Estandarizado D.S.L.*

* Cada país debe adaptar según H^a Drogas y Disponib.

(#) Hasta Cultivo (-)

(&) Hasta 18 M si C- antes 6 M. // 24 M si C- después 6 M

Aconsejado

** En los Fracasos al Esquema I,
E puede reemplazar a CS

(#) *Cm-Z-Mx-Et-Cs* / (&) *Mx-Et-CS*****

¿Como **Estandarizar** el Manejo de TB-MDR?

Fracaso Tratam. Estándar DSL
(En Condiciones PNT)

Casos MDR Prevalentes
(Muchas DSL recibidas)

Casos TB-MDR **PREVALENTES (Crónicos)**
(Siempre Necesario confirmar Resistencia a H+R por TSD)

Régimen INDIVIDUALIZADO con D.S.L.*

* Duración = Criterio que Tto. Estandarizado (18-24 M)

- Seleccionar 4 Drogas Nunca Usadas o sin sospecha de Resistencia
- Basado en **Historia de Drogas** y, si posible, TS a Q y Kn
- Si no es Posible 4 nuevas drogas ---> Posible más Drogas
- **AVISO**: Más Drogas ---> Más Efectos Secundarios y + Caro
- Usar la secuencia: Z,E,**S**,Kn,Ak,Cp,Of,Eth,Cs,PAS,Th,Cf

Tratamiento de la TB según Patrón Resistencias

1. El manejo se **complica** notablemente en
2. todos los aspectos y el **pronóstico empeora**
3. claramente a medida que se incrementa el
4. Patrón de Resistencias

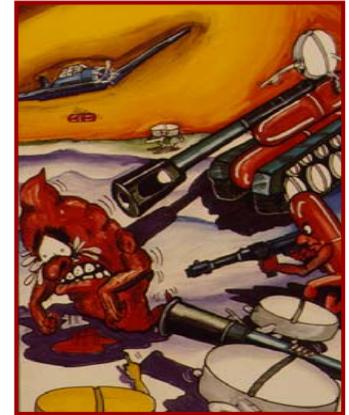
5. TB-MDR más resistencia a las Fq o a los inyectables, pero no a
ambos grupos de fármacos

6. TB-MDR más resistencia a las Fq y a los inyectables,
7. **El Éxito Terapéutico va a depender de:**

- La adecuada selección de **Régimen**
- El buen Manejo **Clínico**
- **Disponibilidad** de F.S.L. de Calidad

La Batalla del **Hombre** contra la Legendaria **TBC**

1. **Mono-Resistencia**
2. **Poli-Resistencia**
3. **M.D.R.**
4. **X.D.R.**
5. **T.D.R.** (**Totally Resistant TB**)



¡ Epidemia de TB *Incurable* !

No siempre con un adecuado Manejo, aunque disminuye claramente las posibilidades de éxito

La *Amenaza* de la Tuberculosis con Resistencia Múltiple a Fármacos (*MDR* y *XDR*)

CONCLUSIONES

- **Efectivamente, la TBC con resistencia múltiple a Fármacos se ha convertido en una *Amenaza* para muchos países del Mundo, que está volcando la batalla del lado de M. TB**
- **En cualquier caso, todas las TBC pueden ser *abordadas* con buen *Manejo* y accesibilidad de *Recursos*, aunque se disminuyan las posibilidades de éxito**
- **Lo ideal es trabajar en el *buen Manejo de los Casos Iniciales* para evitar la *MDR* → *XDR* → *XXDR* → *TDR***