



Tuberculosis Resistente: Impacto sobre el VIH

Michael Lauzardo, MD

**Principal Investigator, Southeastern National Tuberculosis Center
Assistant Professor, Div. of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Florida College of Medicine
Deputy Health Officer for TB – State of Florida**

La razón por las tasas de mortalidad extremadamente alta en pacientes infectados con tuberculosis extremadamente resistente a las drogas (XDR-TB) es:

- a) Estos pacientes están infectados con cepas muy virulentas que son distintas a otras cepas en el mundo.**
- b) Los pacientes estaban co-infectados con VIH.**
- c) Falta de cuidado intensivo.**
- d) Las tasas de mortalidad son iguales a las encontradas en pacientes que no reciben tratamiento efectivo para la tuberculosis.**
- e) Todas las selecciones son correctas.**
- f) No sé, vine a aprender.**

TB con Resistencia Múltiple a los Medicamentos (MDR) TB

- Se define como resistencia a isoniazida y rifampicina
- Es creada por manejo deficiente de los programas de TB.
 - No-adherencia al tratamiento
 - Deficiencia en la calidad o el suministro.
- Conlleva a malos resultados
 - Tratamientos mas largos (de 6 a 24 meses)
 - Regímenes tóxicos
 - Incremento del costo de 10-100
 - Tasa de mortalidad elevada
 - Resultados desastrosos en entornos con VIH

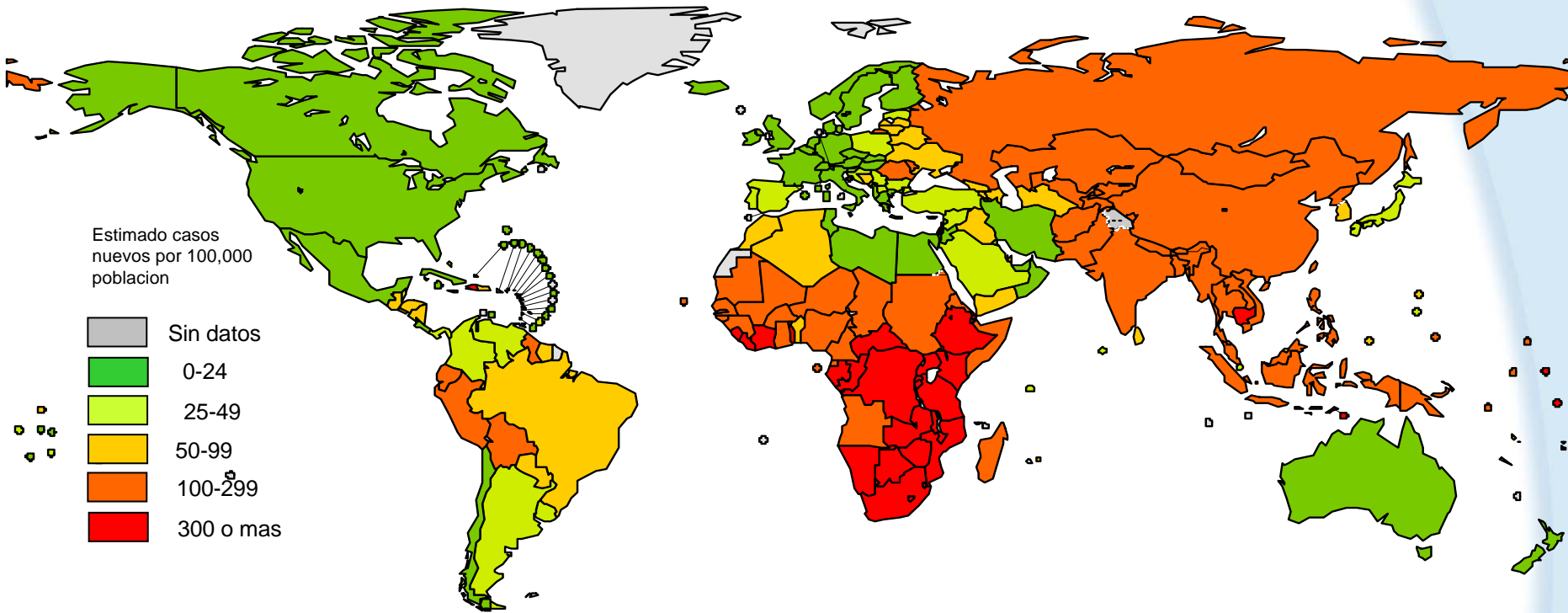


Epidemiología de TB

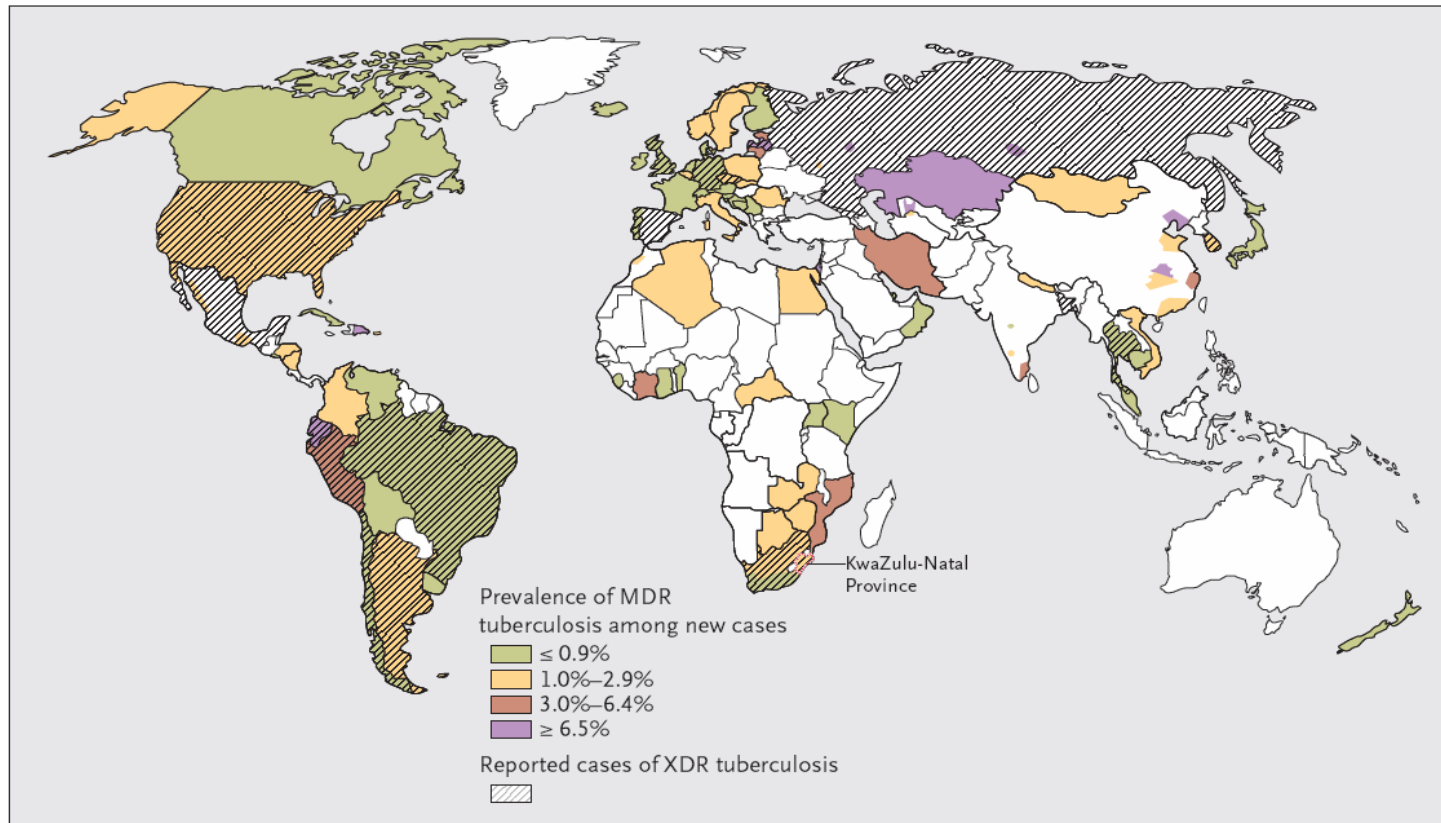
Epidemiología de TB

	GLOBAL	EEUU
Casos Infectados	1.7 billones (33% población)	10 millones (4% población)
Incidencia de Casos	8-10 millones/año	~ 18,000/año
Prevalencia de Casos	40-50 millones	30,000
Mortalidad	1.9 millones/año	1,000 - 2,000/año
MDR	Mas de 15% (RD y Ecuador) 450,000 casos mundial	<1%

Incidencia de Tuberculosis, 2005



TB Resistente a los medicamentos



Prevalence of MDR Tuberculosis among New Cases of Tuberculosis, 1994–2002, and Countries with at Least One Reported Case of XDR Tuberculosis as of January 2007.

Data are from the World Health Organization.

From NEJM 356;7:2007

Países con mayor riesgo para la convergencia de MDR TB y VIH

- AFRO: Sudáfrica, Nigeria, Etiopia, R. D. del Congo, Cote d'Ivoire, Mozambique, Tanzania, Zimbabwe, Kenia.
- OPS: Haití, Republica Dominicana, Honduras, Perú, (México)
- EURO: Ucrania, Rusia, Estonia, Latvia
- EMRO: Sudan, Djibouti
- SEARO: Myanmar, (India)
- WPRO: Papua Nueva Guinea, Vietnam, (China)

TB con Resistencia Extensa a los Medicamentos

XDR TB

- Resulta del tratamiento inadecuado de MDR TB conllevando a la resistencia a los medicamentos de segunda línea
- Desde octubre 2006 se define como
 - MDR TB mas resistencia al menos a fluoroquinolona y cualquier medicamento inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina, y capreomicina)
 - Si se puede usar Fluoroquinolona inyectable, los resultados de MDR son mejores (69% tasa de curación vs. 30%)

Brotos de XDR TB, Sudáfrica 2005-2006

- 119 Pacientes en un estudio con tratamiento de TB/ARV
 - 14 muertes de las cuales 10 eran MDR
 - 6 a 10 aislados fueron resistentes a todos los medicamentos examinados.
- Sugiere la probable existencia de tasas muy elevadas de resistencia en el área
- Impulsó la realización de una investigación de Enero 2005 a Marzo 2006

Investigación de resistencia a los medicamentos en Sudáfrica



- De 542 cultivos de M. TB, 221 (41%) fueron MDR TB.
- 53 (10%) XDR TB.
- 52 de los 53 pacientes murieron dentro de los 25 días después del diagnóstico.
- Todos eran VIH positivos y entre los fallecidos están incluidos los que estaban en terapia ARV.
- Es probable que la XDR se haya diseminado a países africanos vecinos.

Carga Global de TB resistente a los medicamentos

- El brote de XDR en Sudáfrica provocó la investigación de la prevalencia en los laboratorios nacionales
- La carga global de MDR y XDR se estima que está sobre 450,000
- Muchos países han confirmado casos de XDR con probable diseminación en África al sur del Sahara, en poblaciones con tasas altas de VIH.

XDR TB como una nueva amenaza

Por qué ahora??

- Factores convergentes para la “tormenta perfecta”
 - Prácticas de control de TB sub-óptimas
 - Alta omisión de tasa.
 - Cuestiones en el suministro de medicamentos.
 - Introducción de medicamentos de segunda línea en países de bajos y medianos recursos.
 - Falta de atención en el control de infección.
 - Alta prevalencia de VIH.
 - Alta carga de TB.

Posibles maneras de impacto VIH & MDR TB/XDR TB

- El incremento de la carga de TB asociada a VIH sobrepasa la capacidad de los sistemas de salud.
- Control de infecciones deficiente y transmisión nosocomial.
- Mala absorción de medicamentos anti-TB.
- Resistencia adquirida a la rifampicina
 - Inmunosupresión avanzada
 - Interacción medicamentosa
- Uso de la terapia preventiva con isoniacida (?)
- Uso de medicamentos de segunda línea para enfermedades concomitantes.



Conceptos Generales de Tratamiento

Diagnóstico y detección temprana

- El primer paso en el manejo de la tuberculosis fármacorresistente (TB-MDR) es definir si el paciente está en riesgo de desarrollar la M. tuberculosis fármacorresistente.
- Para diagnosticar en las siguientes situaciones es prudente sospechar de la existencia de fármacorresistencia:
 - Pacientes en los que el tratamiento antituberculosis no está haciendo efecto (Ej.: Al tercer mes de haberse iniciado la terapia no presentan notorios signos de mejoría clínica, radiográfica ni bacteriológica).
 - Personas que han sido tratadas previamente por TB
 - Contactos con casos de TB fármacorresistente.
 - Personas que nacieron o residen en países o ambientes donde la TB fármacorresistente es frecuente.

Un régimen de tratamiento expandido

- Cuando un régimen de tratamiento expandido es garantizado, se recomienda el siguiente régimen:
 - INH
 - RIF
 - EMB
 - PZA
 - Una fluoroquinolona
 - Un agente inyectable (debido a la frecuencia de resistencia a la estreptomicina [SM por sus siglas en inglés] a nivel mundial, las mejores alternativas serán la capreomicina o la amikacina)
 - Considere usar etionamida, cicloserina o PAS

**Nunca añada un solo medicamento a un
régimen ineficaz**

Los siguientes pronósticos han sido encontrados en pequeños estudios o series

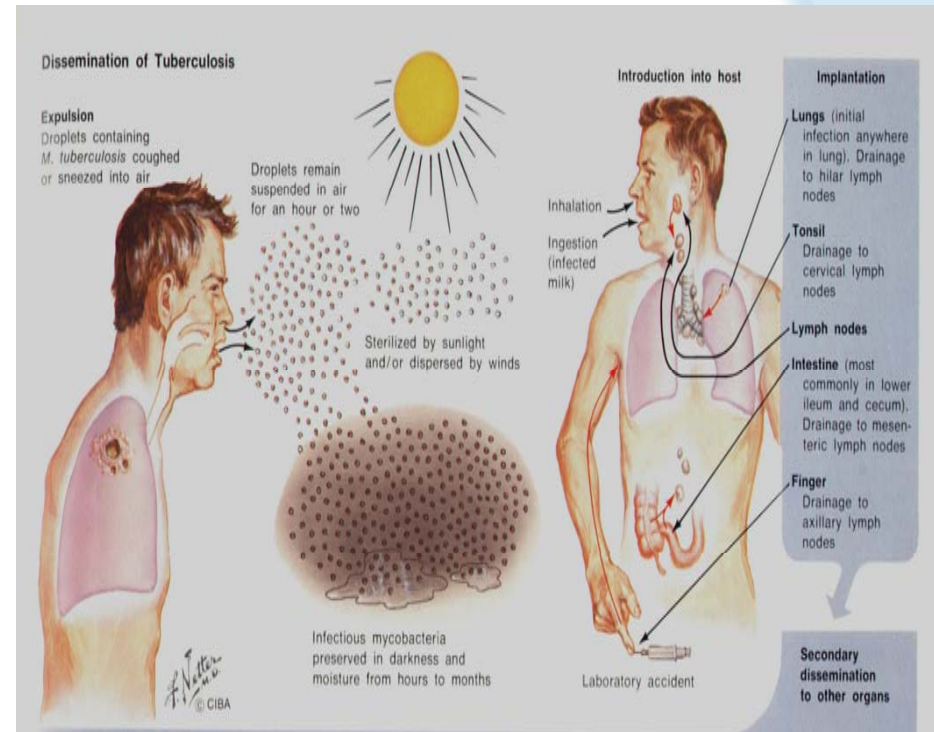
- Los pronósticos de buenos resultados incluyen:
 - Sensibilidad y uso de la PZA y/o EMB
 - Sensibilidad y uso de una fluoroquinolona
 - Conversión del esputo a los 2 meses
 - Resección quirúrgica

Los pronósticos de fracaso incluyen

- Historia de tratamiento previo.
- Una mayor cantidad de medicamentos a los que el organismo es resistente.
- Presencia de cavidades en la radiografía de tórax .
- Cultivos positivos a los 2 o 3 meses.

Transmisión de Tuberculosis

- La diseminación del *M. tuberculosis* consiste en un proceso de tres pasos:
 - Transmisión de la bacteria,
 - Establecimiento de la infección.
 - Progreso a enfermedad.



Retos de una propuesta de manejo de contactos de MDR/XDR-TB basado en evidencia.

- Preguntas en relación a con el “fitness” de las cepas MDR/XDR.
- Preguntas en relación con relación entre el genotipo y fenotipo de las cepas de MDR/XDR.
- Preguntas en relación al manejo ideal de los contactos de estos casos.

La capacidad de transmisión de las cepas resistente a los medicamentos es la misma a la de las cepas susceptibles?

- En un estudio de caso-control Snider et al. demostraron que los contactos de pacientes con resistencia a los medicamentos y los susceptibles tienen una prevalencia de resultados positivos al PPD similar.
- En contraste, estudios con animales han mostrado que las cepas resistentes a la isoniacida causan significativamente menos enfermedad en conejillos de Indias que las cepas susceptibles.

Snider et al Am Rev Respir Dis **1985**; 132:125 32,
Middlebrook Am Rev Tuberc **1954**; 69:471 2, Riley
Am Rev Respir Dis **1962**; 85:511 25

Es mas fácil que las cepas resistentes a los medicamentos progresen a enfermedad una vez ocurrida la infección?

- En San Francisco, Burgos et al. encontraron que las cepas únicamente resistentes a la isoniacida o con resistencia combinada con otro medicamento tienen menor tendencia a resultar en casos secundarios que la tendencia existente en las cepas susceptibles.
- En este escenario, casos resistentes a la isoniacida y MDR-TB tenían menos predisposición a producir nuevos casos resistentes a los medicamentos
- Este presunto efecto en la patogenia podría estar relacionado con mutaciones del gen *katG*

Razón de la tasa de casos secundarios (SR) de cepas resistentes a los medicamentos (DR) por estado serológico de VIH y lugar de nacimiento

Burgos et al. J Infect Dis. 2003 Dec 15;188(12):1878-84.

Características	Casos secundarios de casos de DR	Casos secundarios de casos de DS	SR (95% CI)	P
Resistencia a ≥ 1 medicamento	42	424	0.51 (0.37 –0.69)	<.001
HIV serostatus				
Positivo	19	146	0.49 (0.30 –0.80)	.003
Negativo	23	278	0.45 (0.30 –0.69)	<.001
Lugar de nacimiento				
US	29	268	0.66 (0.43 –1.02)	.055
Extranjero	13	156	0.41 (0.24 –0.70)	.004

Es mas fácil que las cepas resistentes a los medicamentos progresen a enfermedad una vez ocurrida la infección?

- Además de estos datos, otros estudios de epidemiología molecular en TB causada por cepas resistentes a medicamentos mostraron menor tendencia a estar en racimos.
- Las implicaciones son que las cepas resistentes a los medicamentos tienen menor propensión para la transmisión y/o para desarrollar enfermedad activa.

*Van Soolingen et al J Infect Dis 1999; 180:726
36 , Garcia-Garcia et al Arch Intern Med 2000;
160:630 6*

Datos discordantes

- Texeira et al (2001) en Brasil encontró 37% PPD + entre contactos de DS y 44% PPD + entre contactos de MDR-TB.
- Conover et al (2001) descubrió conversión de PPD en un 18.5% (56/303) de los contactos en un programa de tratamiento para metadona.
- 13 casos secundarios fueron identificados entre 462 clientes y personal (2.8%) pero la disposición de datos de VIH era limitada

Texeira et al. IJTL D 5(4):321-328, Conover et al IJTL D 5(1):59-64

Es mas fácil que las cepas resistentes a los medicamentos progresen a enfermedad una vez ocurrida la infección?

- En 1991, se publicó en el MMWR el primer brote documentado de MDR.
- durante 1990 y 1991, brotes en cuatro hospitales de MDR-TB eran investigados.
- De los 87 pacientes involucrados en los brotes 82(94%) eran VIH(+) y 70(80%) murieron durante las semanas 4-16 del diagnóstico de TB.

Es mas fácil que las cepas resistentes a los medicamentos progresen a enfermedad una vez ocurrida la infección?

- Dependerá de varios factores:
 - Relacionadas con el patógeno
 - Factor de virulencia indefinido
 - Variación de virulencia entre genotipos
 - Extensión del inóculo de infección
 - Relacionadas con el huésped
 - Presencia de inmunosupresión
 - Susceptibilidad étnica a varias cepas



Tienen la misma virulencia las cepas de MDR/XDR?

- Sun et al (2007) en un estudio en Singapur encontraron que los aislados de MDR (n=41, OR 2.66, 95% CI 1.28-5.50) eran mas comunes en las cepas de Beijing que en las cepas no Beijing
- La tasa de transmisión de MDR-TB fue 7.7%.
- La tasa de transmisión de DR-TB fue significativamente mayor entre las cepas de genotipo Beijing que en las cepas no Beijing (12.9% vs. 4.4%; P=0.034).

Sun et al. IJTLD 11(4):436-442

Debemos tratar o seguir a los pacientes que son contactos de MDR/XDR?

- La respuesta es sí.
- Los lineamientos para la MDR y la resistencia a los medicamentos recomienda seguimiento de pacientes por al menos dos años
- Los datos que respaldan las estrategias del manejo de contactos son muy escasos

MMWR June 19, 1992 / 41(RR-11);59-71

Puntos prácticos para el tratamiento de contactos de MDR/XDR

- Los regímenes recomendados están respaldados por muy pocos datos
- Usualmente regímenes orales de combinaciones de PZA con una quinolona o EMB.
- La tolerancia es en general pobre comparada con INH.
- Los reportes publicados son series no probabilísticas.

La razón por las tasas de mortalidad extremadamente alta en pacientes infectados con tuberculosis extremadamente resistente a las drogas (XDR-TB) es:

- a) Estos pacientes están infectados con cepas muy virulentos que son distintas a otras cepas en el mundo.**
- b) Los pacientes estaban co-infectados con VIH.**
- c) Falta de cuidado intensivo.**
- d) Las tasas de mortalidad son iguales a las encontradas en pacientes que no reciben tratamiento efectivo para la tuberculosis.**
- e) Todas las selecciones son correctas.**
- f) Lo siento, NO aprendí.**

