



DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

ANA MARÍA PUTRUELE

Jefa de la División Neumonología

Profesora Adjunta de Medicina - Orientación Neumonología

Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

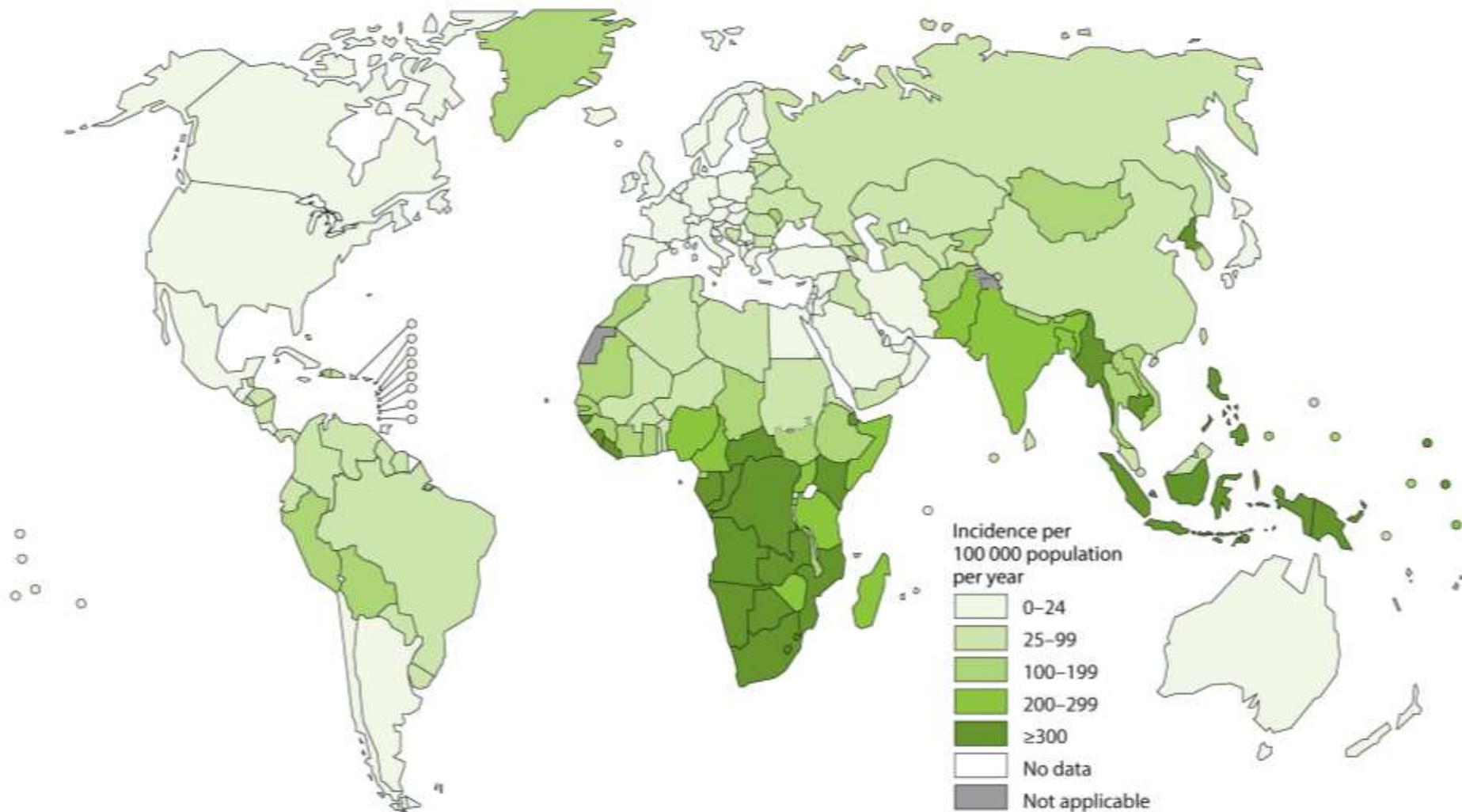
Universidad de Buenos Aires - Argentina



Situación actual

- Cada año hay 10.4000.000 de casos nuevos.
- Mueren más 1.800.000 de personas por año.
- El 95% de los casos y el 98% de las muertes se producen en países en vías de desarrollo.
- La TB puede ser curada en más del 95% de los casos.
- 1/3 de la población mundial está infectada.
- Es la infección más común ligada al HIV, 430.000 muertes.
- La TB causa más muertes en las mujeres que todas las causas de mortalidad materna combinadas.

Estimated TB incidence rates, 2016



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 and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2017*. WHO, 2017.

© WHO 2017. All rights reserved.

WHO GLOBAL TB REPORT 2016

Actions and investments to End TB fall far short

Tuberculosis among top 10 causes of death worldwide last year

Here are the statistics from 2015

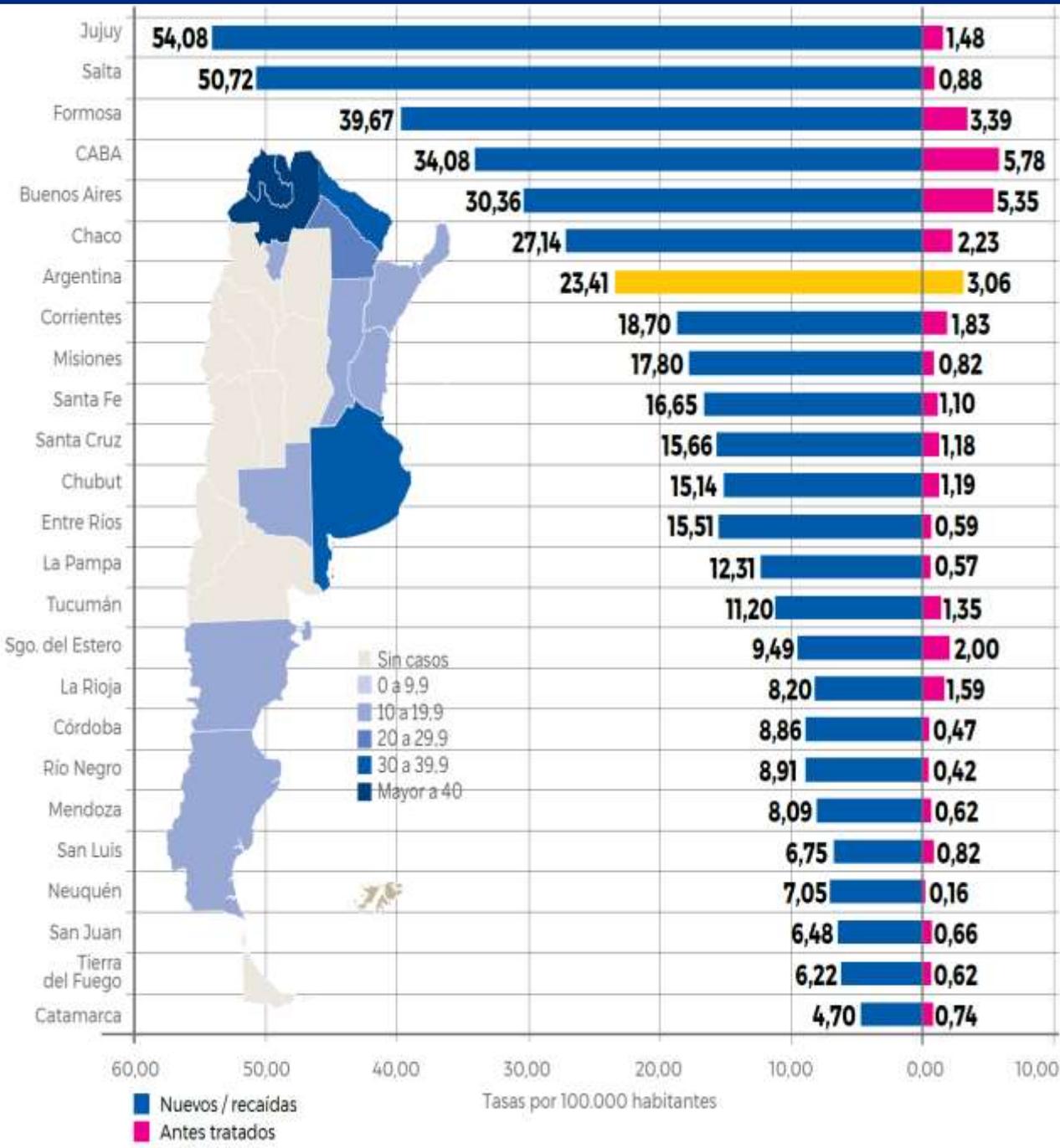
10.4 million people
FELL ILL FROM TB

1.8 million people
DIED FROM TB
including 400,000
WITH HIV + TB

That's 28,500 people every day

That's over 4,900 people every day

Tasas de TB todas las formas por jurisdicción según clasificación al inicio del tratamiento. Argentina, 2017.



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. Emilio Coni", con base en los datos de los Programas de Control de Tuberculosis de las 24 jurisdicciones del país. Secretaría de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Argentina, Septiembre de 2018.

Tuberculosis

- **Factores dependientes del bacilo:**
 - virulencia
- **Factores dependientes del ambiente:**
 - hacinamiento
 - tiempo de exposición
 - carga bacilar
- **Factores dependientes del huésped:**
 - hipoproteïnemia

Tuberculosis.

Manifestaciones clínicas

- **Formas pulmonares**

- Asintomática
- Sintomática

- **Forma insidiosa**

- Síndrome de impregnación
- Síndrome febril prolongado

- **Forma aguda**

- S. pseudo neumónico
- S. pseudo gripal
- Hemoptisis
- Neumotórax
- Derrame pleural

+00. 0

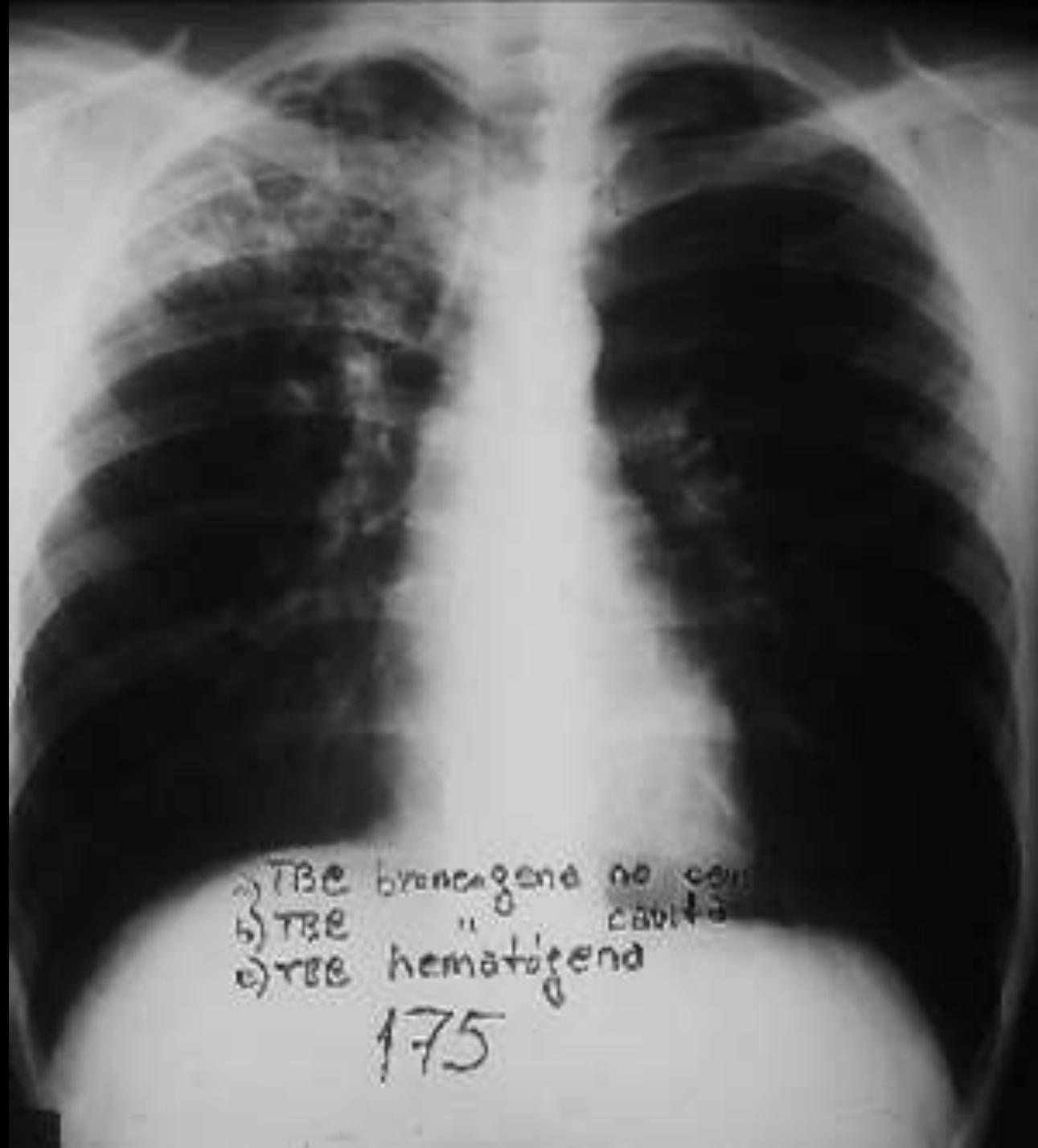
440MA



R

L

SU
H. F
VEE



a) TBE broncogeno no cav
b) TBE " cavita
c) TBE hematogena

175

LEVEL
-639
WINDM
1500

50

0

L

R

FROM BOTTOM
-1389 120KY MEDIUM 39

P



Tuberculosis extrapulmonar

Pleural	30 %
Ganglionar	24 %
Ósea	10 %
Genitourinaria	9 %
Miliar	8 %
Menígea	6 %
Peritoneal	3 %
Otras	10 %

Clinical Pulmonary Medicine

Topics in Pulmonary Medicine

Tuberculous Transverse Myelitis: Case Report and Review of the Literature.

Putruele, Ana Maria MD; Legarreta, Cora Gabriela MD; Limongi, Leticia MD; Rossi, Santiago Enrique MD

Clinical Pulmonary Medicine. 2005;12(1):46-52.



Tuberculosis miliar

- Edades extremas.
- Vía hematógica.
- Manifestaciones sistémicas y pulmonares.
- PPD y bacteriología negativas.
- Técnicas invasivas.
- Complicaciones graves.
- Hiponatremia.
- SIDA.



3/8065*
124/
+0200.0
F00.0

QUINONES, E.
97/04/1R
22:07:22
480MAS



53

*R00E 0

LUNGX/AI
S/CTF.
M/30 A

*TILI
+00.1
*IADLE
+0009.1
*L000
A: 77:

SU
H. F.
VIT *MAIT
FC3 0: 0
L/2 *MLL: .
Z. 4S *RM: 9.
HOSP IN CLINICAL

R

L

UJ00M 2L KX

L
W: 215
H: 150
T: 100
T: 100

3/8680
25/
+0065.0
+00.0

QUINONES EDILBER
97/06/10
10:12:41
440MAS

R

40
L

::+ 35
:: 300
20:025

SU
H. F.
VFF
FC3
L/10
4.0S



Ud. puede tener

Tos

expectoración, pérdida de peso, fiebre por más de 15 días hágase una

Baciloscopía

indolora , barata y rápida.

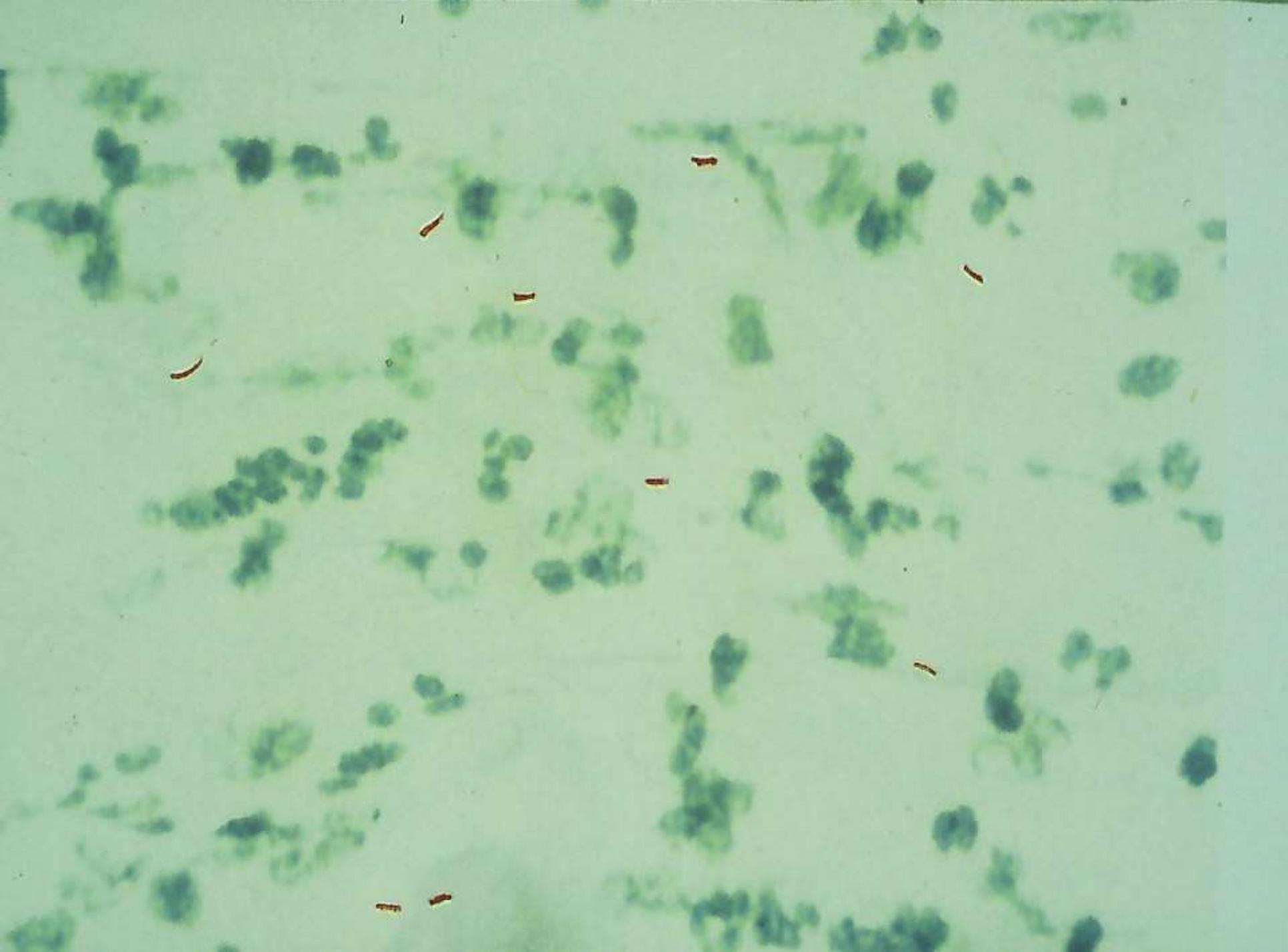
Concurra

a la División
Neumonología

HÁGASE SU EXAMEN AHORA!!

Métodos directos de diagnóstico bacteriológico

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Baciloscopía	Simple. Económica. Accesible. Rápida. Detecta la mayoría de los casos. 3 muestras.	Poco sensible para casos incipientes o formas cerradas. No diferencia <i>M. tuberculosis</i> de otras micobacterias.	Primera herramienta para investigar sintomáticos. Monitoreo de tratamiento de los casos pulmonares.



Métodos directos de diagnóstico bacteriológico

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Cultivo	Más sensible que la baciloscopía. Permite diferenciar <i>M. tuberculosis</i> de otras micobacterias y realizar prueba de sensibilidad a antibióticos.	Requiere mayor equipamiento y bioseguridad.	Retratamientos expuestos a tuberculosis multirresistente. Niños. HIV positivos. Patología extrapulmonar. Monitoreo de tratamiento.

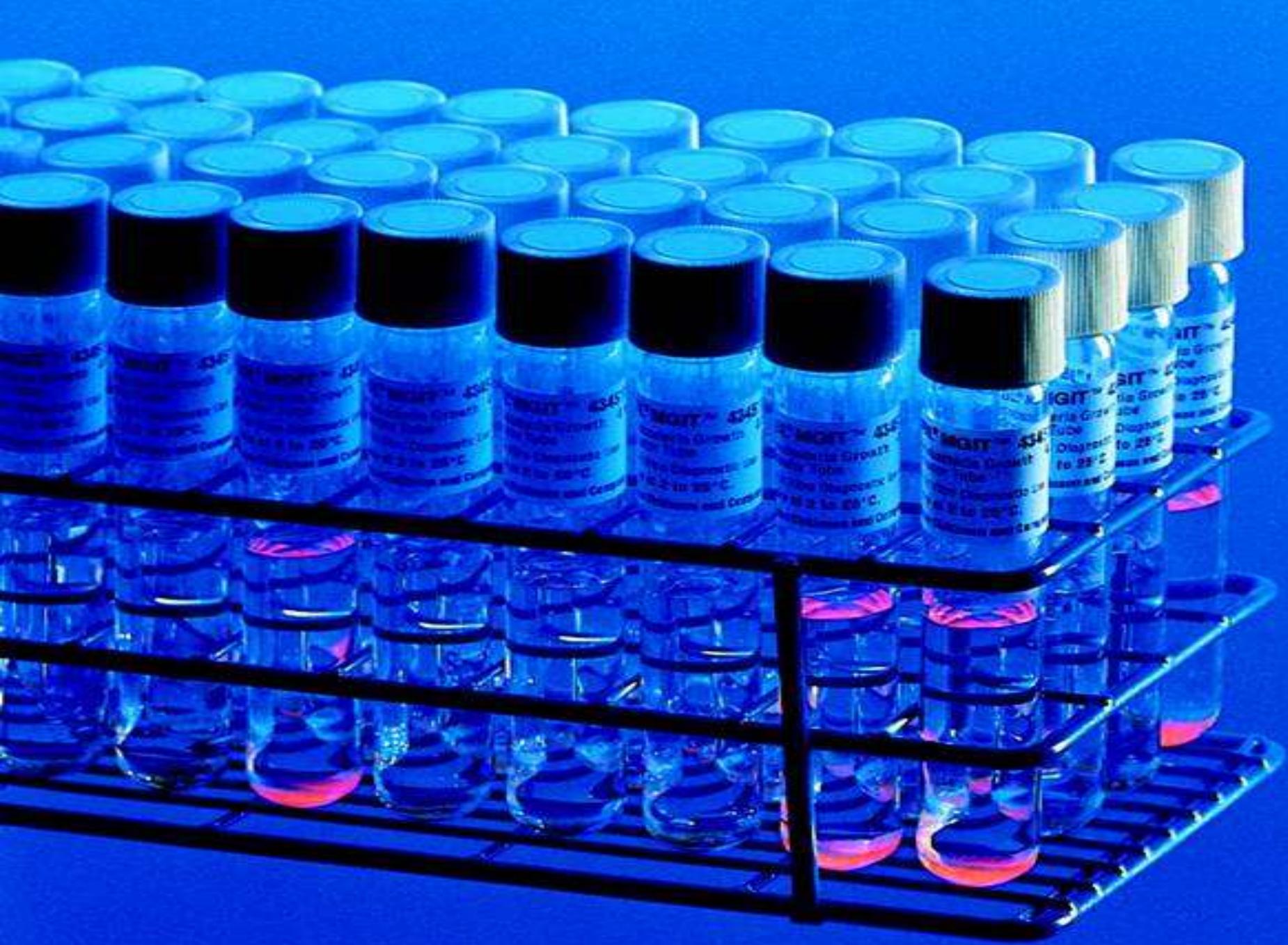
Cultivos

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
En medios sólidos	Económico.	Resultados en 20- 60 días.	Todos los casos en los que está indicado el cultivo.
En medios líquidos con lectura automatizada	Resultados en 7 a 30 días.	De costo elevado. Mayor índice de contaminación.	HIV positivos. Patología extrapulmonar grave o diseminada.



Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Radiométrico BACTEC460	Muy preciso. Validado.	Manipulación y transporte de material radioactivo. Lectura no continua que demanda tiempo de personal. En proceso de reemplazo.	HIV positivos. Patología extrapulmonar grave o diseminada.
Fluorométrico BACTEC 960 9000	No utilizan material radioactivo. Leen automática y continuamente las botellas.		
Colorimétrico MBACT		Prueba de sensibilidad no validada.	



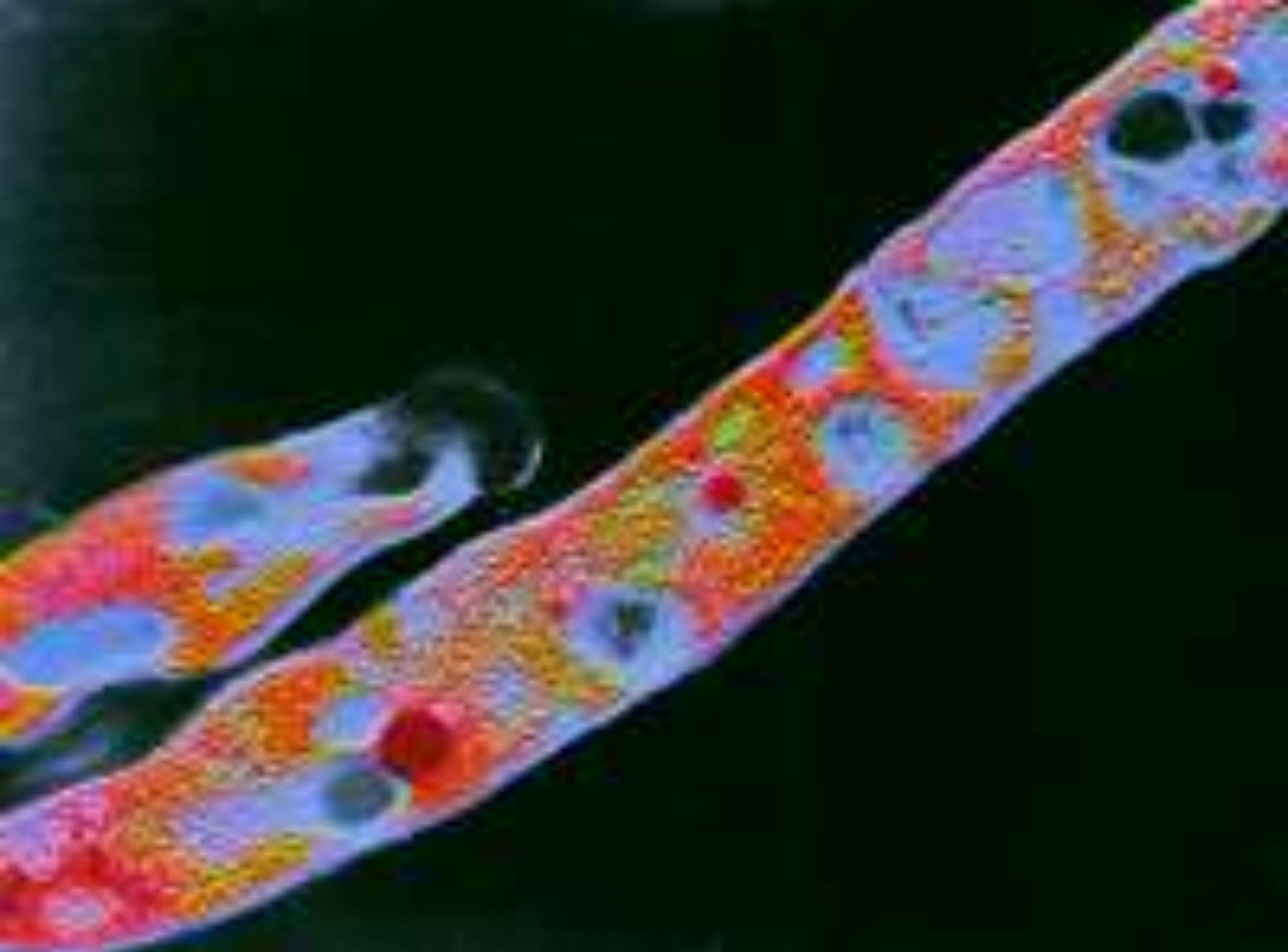


Indicación de la prueba de sensibilidad

- ✓ Antecedentes de tratamiento previo (especialmente irregular).
- ✓ Exposición o contacto cercano con casos de tuberculosis resistente a las drogas (especialmente si existe hacinamiento).
 - A) Centros de salud (incluyendo trabajadores de salud).
 - B) Prisiones.
 - C) Domicilio, lugar de trabajo o ámbito social.
- ✓ Persistencia de la baciloscopía positiva al finalizar el segundo mes de tratamiento o después.
- ✓ Conversión del resultado de la baciloscopía de negativo a positivo durante el tratamiento.

BAL en diferentes estudios

Referencia	El directo (%)	El cultivo (%)	LBA directo (%)	LBA cultivo (%)
Andersen <i>et al</i>	19	87	12	73
Conde <i>et al</i>	34	67	38	75
Saglan <i>et al</i>	47	63	53	67
Willcox <i>et al</i>			44 (39/89)	67 (60/89)
Chawla <i>et al</i>			72 (36/50)	90 (45/50)
Wongthim <i>et al</i>			58 (38/65)	76
Fujii <i>et al</i>			40 (18/45)	
Charoenratanakul <i>et al</i>			25 (10/40)	33 (13/40)
Putruele, Limongi <i>et al</i>	52	83	28 (59/213)	68 (144/213)



Métodos directos de diagnóstico molecular

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
Amplificación de ácidos nucleicos (PCR)	Rápida. Más sensible que la baciloscopia Diferencia <i>M. tuberculosis</i> de otras micobacterias.	Costo elevado. Requiere equipamiento y laboratorios separados. Alto riesgo de falsos resultados positivos por contaminación. Aún no validado para tuberculosis extrapulmonar. No sirve para monitorear tratamiento.	Muestras de pacientes HIV positivos con BAAR.

Identificación de género, especie y sensibilidad a por lo menos H + R (o R):

En todas las áreas donde la TBMDR es un problema.

- Cultivo y antibiograma por métodos clásicos (L-J, proporciones): lentos
- Métodos rápidos económicos: Griess, Mods, Microcolonias, etc: 7-30 días.
- Métodos rápidos caros (automatizados en medio líquido): MGIT 960 TB (21-42 días)
- Métodos ultra-rápidos y caros: Genotype y equivalentes, GeneXpert MTB/Rif (¡2 horas!).

GeneXpert MTB/Rif

1
Sputum liquefaction
and inactivation with
2:1 sample reagent



2
Transfer of
2 ml material
into test cartridge



3
Cartridge inserted into
MTB-RIF test platform
(end of hands-on work)

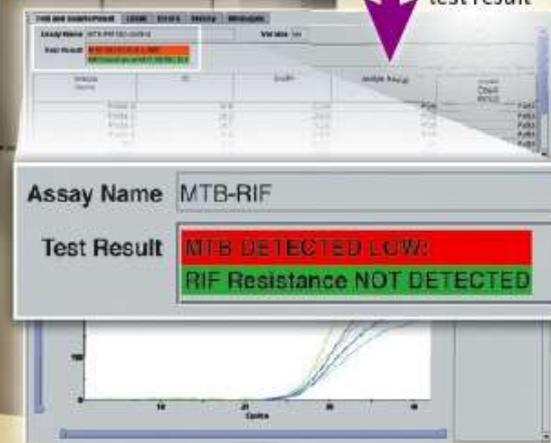
4
Sample
automatically
filtered and
washed

5
Ultrasonic lysis
of filter-captured
organisms to
release DNA

6
DNA molecules
mixed with dry
PCR reagents

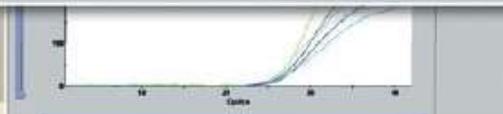
7
Seminested
real-time
amplification
and detection
in integrated
reaction tube

8
Printable
test result



Assay Name MTB-RIF

Test Result **MTB DETECTED LOW:**
RIF Resistance NOT DETECTED



Time to result, 1 hour 45 minutes

Sensitivity

PULMONARY TB

Smear pos. / Culture pos. 99%

Smear neg. / Culture pos. >80%

HIV-positive 86% sensitivity

HIV-negative 92% sensitivity

RIFAMPICIN RESISTANCE

Sensitivity 95.1%

Specificity 98.4%

PRECIO OMS:

Cartucho:

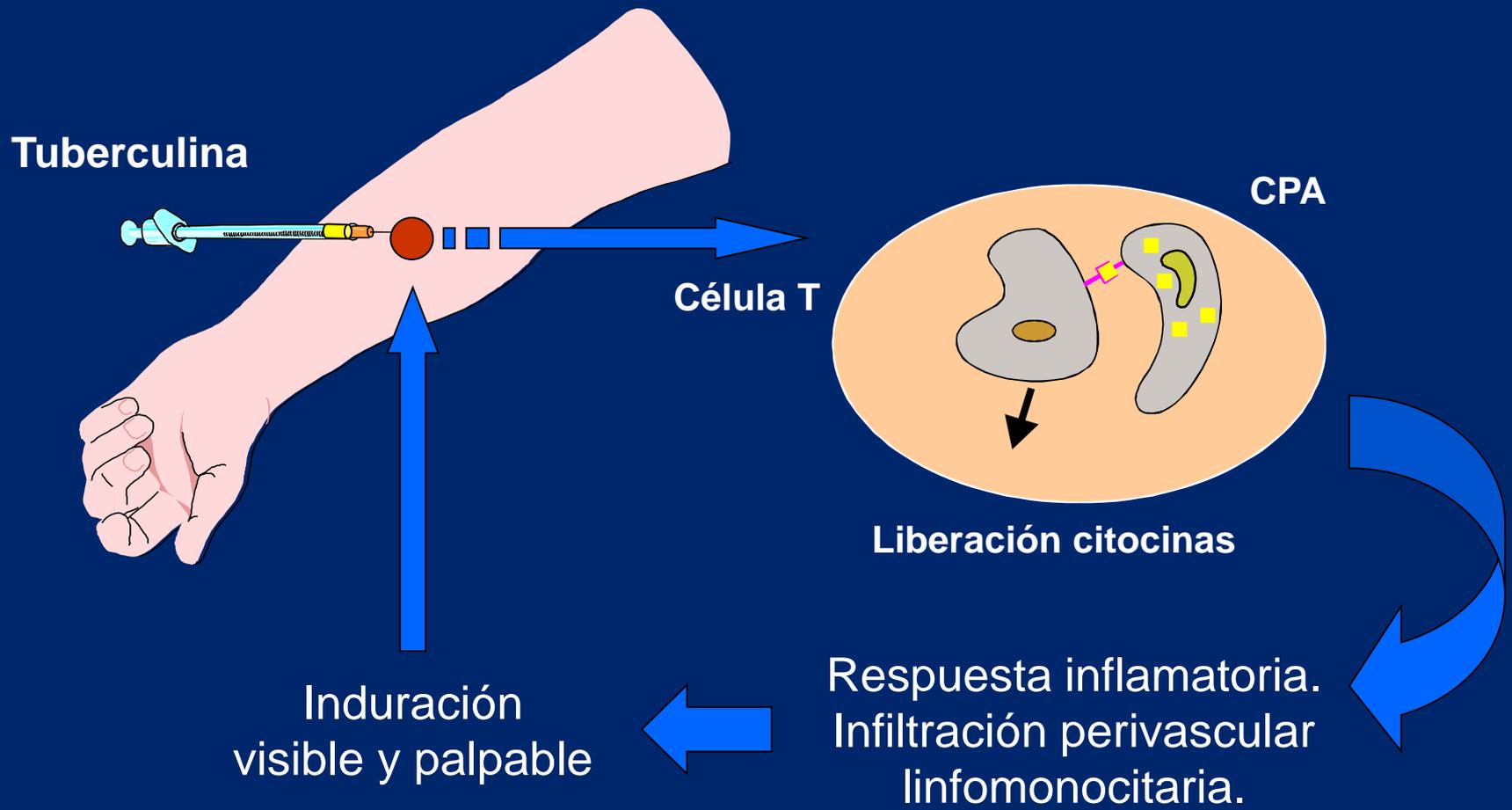
USD

Métodos indirectos de diagnóstico inmunológico.

Prueba tuberculínica

- Evalúa la hipersensibilidad retardada que determinados compuestos antigénicos del bacilo provocan en el infectado.
- La tuberculina se obtiene del filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado y concentrado. Actualmente está constituido por un derivado proteico purificado (PPD).

Tuberculina



Tuberculina

CPA

Célula T

Liberación citocinas

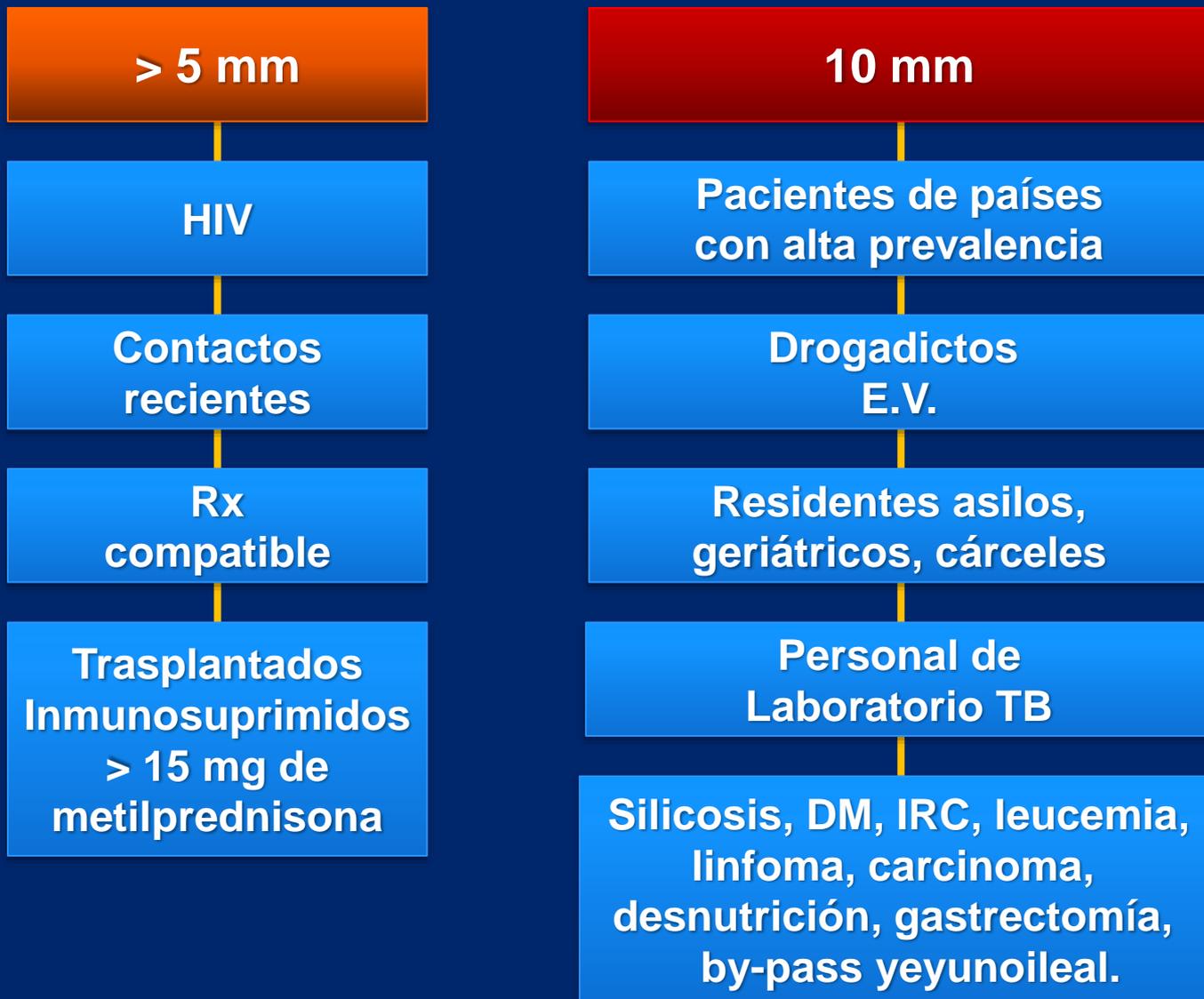
Respuesta inflamatoria.
Infiltración perivascular
linfomonocitaria.

Induración
visible y palpable

Intradermorreacción de Mantoux

TIPO DE REACCIÓN	CLASIFICACIÓN	CAUSAS
Positiva	Reactor tuberculínico	Infección por bacilo tuberculoso Vacuna BCG Infección por micobacterias atípicas
Negativa	No reactor primario o verdadero	Virgen de infección Ausencia de vacunación por BCG
	No reactor por estar en periodo de incubación	
	No reactor secundario	Idiopático TB grave Inmunosuprimidos Embarazo Hipertermia Corticoides y antiblásticos

Métodos indirectos de diagnóstico inmunológico



Inconvenientes tuberculina

- Algunos de los constituyentes proteicos del PPD son compartidos por micobacterias ambientales y por el bacilo vacunal (BCG).
- Falta de respuesta en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular.
- Errores en la administración y subjetividad en la interpretación de los resultados.
- Visita de lectura.





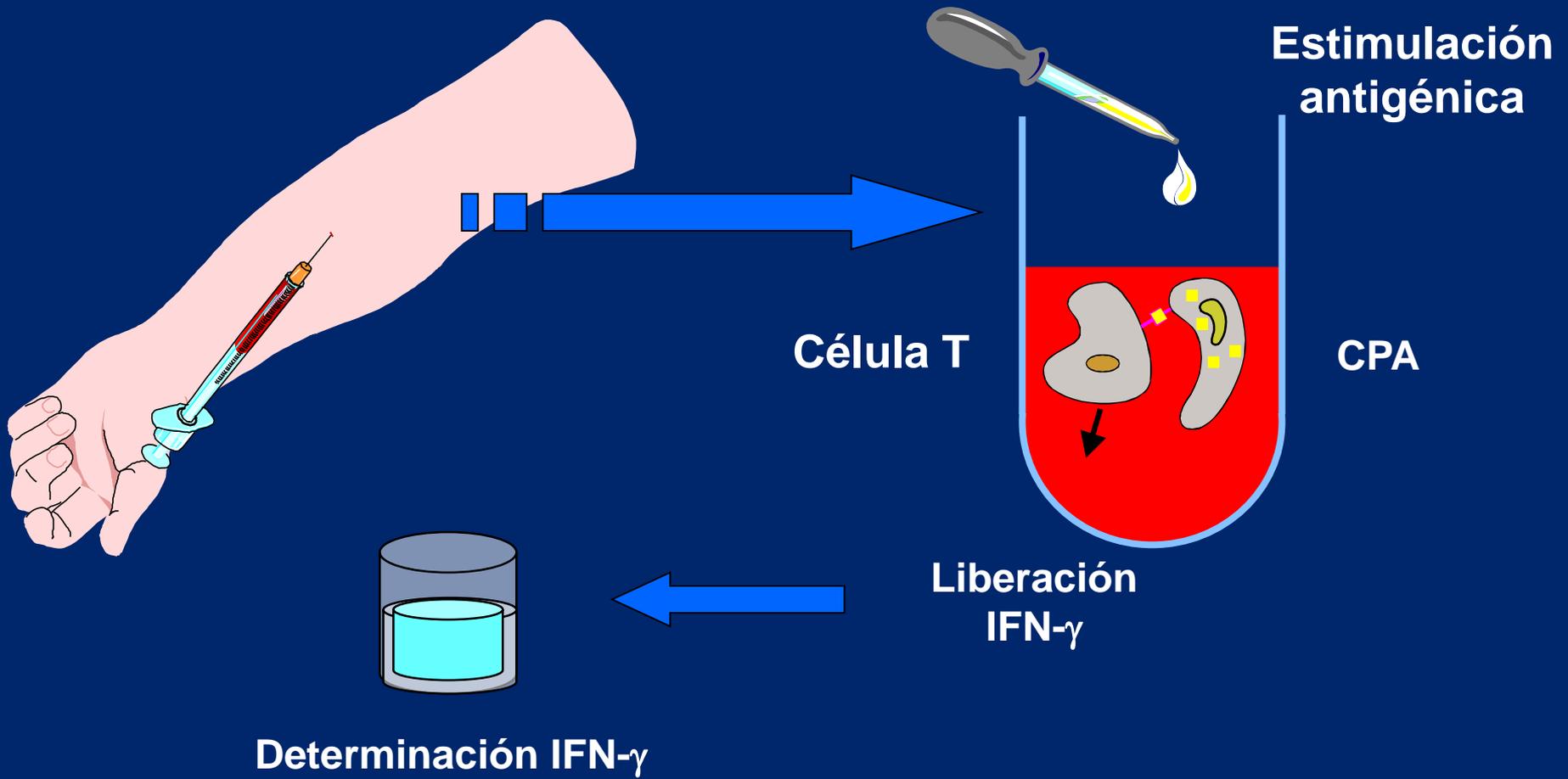
**Solamente la induración debe ser medida.
ESTO ES CORRECTO.**

IFN- γ test

Nueva estrategia en el diagnóstico de la infección latente

- Basándose en el fundamento de la tuberculina se han diseñado nuevas estrategias *in vitro* para evidenciar la sensibilización de las células T.
- Se han empleado diferentes antígenos micobacterianos para la estimulación de las células.
- Revelar la sensibilización mediante detección de IFN- γ .

Fundamento de la tecnología



Test sanguíneos que miden interferón-gamma (IFN- γ) que liberan células sanguíneas cuando están sensibilizadas por el bacilo de Koch.

Nueva estrategia en el diagnóstico de la infección latente. IFN- γ test

- Quantiferon TB test (con PPD - IFN γ).
- Quantiferon TB - Gold (con ESAT 6 y CPF 10).
- ELISPOT Interferón Gamma Assay (células).
- ELISPOT PLUS (antígeno, Rv3879c).



QUANTIFERON



ENSAYO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
PPD	<p>Costo mínimo.</p> <p>No requiere flebotomía.</p> <p>Es más sensible.</p>	<p>Debe concurrir el testeado en 2 oportunidades personas anérgicas.</p> <p>Efecto booster (TST).</p> <p>Variabilidad en la lectura del resultado.</p>
Quantiferon	<p>Una sola extracción de sangre.</p> <p>No tiene efecto booster.</p> <p>Descarta reacciones por micobacterias o inespecíficas, es más específico.</p>	<p>Costo +++.</p> <p>Procesamiento de laboratorio (>24 hs).</p> <p>Se desconoce su utilidad en HIV +.</p>



TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

ANA MARÍA PUTRUELE

Jefa de la División Neumonología

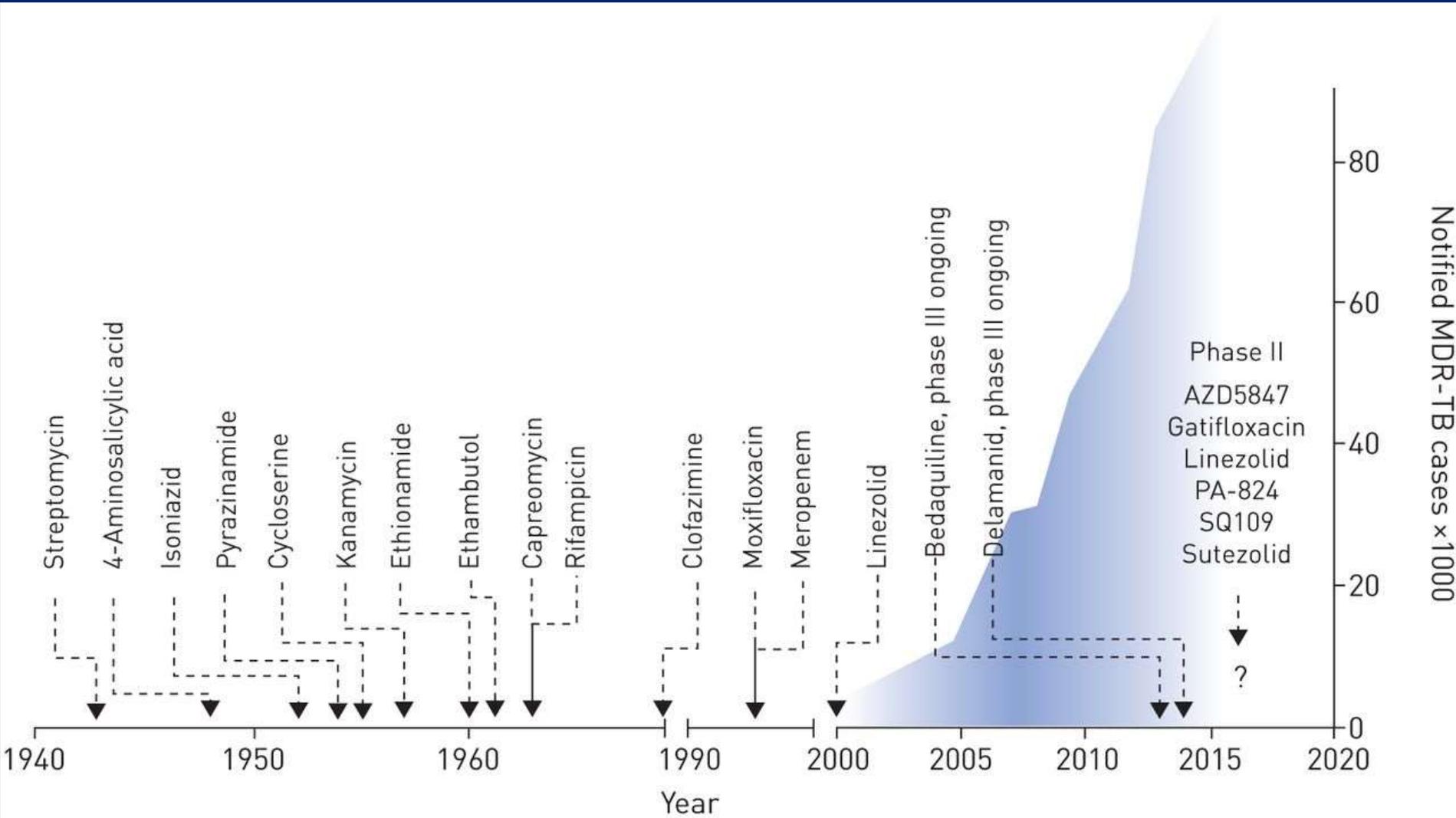
Profesora Adjunta de Medicina - Orientación Neumonología

Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas “José de San Martín”

Universidad de Buenos Aires - Argentina



Evolución histórica de medicamentos en TB



Drogas de 1ra. línea

- Isoniacida
- Rifampicina
- Pirazinamida
- Etambutol
- Rifabutina*
- Rifapentina

Drogas de 2da. línea

- Estreptomina
- Cicloserina
- Acido para aminosalicílico
- Etionamida
- Amikacina o kanamicina*
- Capreomicina
- Levofloxacina*
- Moxifloxacina*

* No están aprobadas por la FDA en EE.UU. para su uso en tratamiento de la TB.

Consenso Argentino de Tuberculosis

Autores Eduardo Abba¹, Rev Arg Med Resp 2009; 9: 61-99 . Brian, Alberto Echazarreta, Cristina Gaitán, Claudio González, Susana Nahabedian, Domingo Palmero, Elba Pelaya, Cesar Sáenz y Participantes del Consenso de Tuberculosis*
Editores Claudio Gonzalez y Susana Nahabedian.

* Participantes del Consenso de Tuberculosis:

Alchapar, Ramón, Acrogliano Pablo, Doval Alejandra, Gil Beatriz, Inwenstarz Sandra, Martínez Cortizas María, Matos Susana, Poliak Jorge, Sosso Adriana, Gatti Hugo, Nahabedian Susana, Chirico Cristina, Ambroggi Marta, Arguelles Claudia, Blasquez Néstor, Castro Zorrilla Lilitiana, Cerqueiro Cristina, Duré Roberto, Etchart Ana Alicia, Gutiérrez Marisa, Hoffman Marta, Imaz Susana, López Beatriz, Morcillo Nora, Patalio Claudia, Poggi Susana, Rasitt, M. Luisa, Ritacco Viviana, Simboli Norberto, Togneri Ana, Zerbini Elsa, Castagnino Jorge, Cufre Mónica, Estevan Rosa, Kuriger Adriana, Limongi Leticia, Morana Eduardo, Musella Rosa, Pibida Carlos, Putruele Ana María, Tanco Susana, Vescovo Marisa



Clinical Infectious Diseases

June 2016

IDSA GUIDELINE



WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

2016 update

Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis

Payam Nahid,¹ Susan E. Dorman,² Narges Alipanah,¹ Pennan M. Barry,³ Jan L. Brozek,⁴ Adithya Cattamanchi,³ Lelia H. Chaisson,³ Richard E. Chaisson,² Charles L. Daley,⁵ Malgosia Grzemska,⁶ Julie M. Higashi,⁷ Christine S. Ho,⁸ Philip C. Hopewell,¹ Salmaan A. Keshavjee,⁹ Christian Lienhardt,⁴ Richard Menzies,¹⁰ Cynthia Merrifield,¹ Masahiro Narita,¹² Rick O'Brien,¹³ Charles A. Poloquin,¹⁴ Ann Raftery,¹ Jussi Saukkonen,¹⁵ H. Simon Schaaf,¹⁶ Giovanni Sotgiu,¹⁷ Jeffrey R. Starke,¹⁸ Giovanni Battista Migliori,¹¹ and Andrew Vernon⁸

Poblaciones bacilares

Organismos:

- extracelulares de crecimiento activo.
- intracelulares de crecimiento lento pH ácido (macrófagos).
- de crecimiento lento pH neutro. Áreas de caseosis.

	Organismos extracelulares de crecimiento activo	Organismos intracelulares de crecimiento lento pH ácido	Organismos de crecimiento lento pH neutro
R	+	+	+
H	+	+	-
S	+	-	-
Z	-	+	-

Drogas anti-TB

Drogas principales	Dosis recomendada		
	Diaria	Intermitente	
		3 x semana	2 x semana
Isoniacida	5	10	15
Rifampicina	10	10	10
Pirazinamida	25	35	50
Estreptomicina	15	15	15
Etambutol	15	30	45



ARTICULO ESPECIAL

MEDICINA (Buenos Aires) 2007; 67: 295-305

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

GUIA PRACTICA ELABORADA POR LA SECCION TUBERCULOSIS,
ASOCIACION ARGENTINA DE MEDICINA RESPIRATORIA

**EDUARDO H. ABBATE¹, DOMINGO J. PALMERO², JORGE CASTAGNINO¹, MONICA CUFRE¹, ALEJANDRA DOVAL³,
ROSA ESTEVAN¹, ADRIANA KURIGER⁴, LETICIA LIMONGI⁵, EDUARDO MORAÑA², ROSA MUSELLA¹,
CARLOS PIBIDA², ANA MARIA PUTRUELE⁵, SUSANA TANCO⁵, MARISA VESCOVO¹**

¹Instituto de Tisioneumonología R. Vaccarezza y Hospital F. J. Muñiz; ²Hospital F. J. Muñiz;

³Programa de Tuberculosis de la Provincia de Entre Ríos; ⁴Programa de Tuberculosis

Provincia de Buenos Aires, Zona V, Hospital F. J. Muñiz; ⁵Hospital de Clínicas

José de San Martín; ⁵Instituto María Ferrer, Buenos Aires

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sección Tuberculosis

Fármacos de 1ra. línea para el tratamiento de la TB

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Trise-manal	Presen-tación	Efectos adversos	Penetración en el SNC
Isoniacida	Bactericida	5 mg/kg (300 mg)	10-15 mg/kg*	Comp. 100 y 300 mg	Hepatitis tóxica. Neuropatía periférica. Excitación del SNC (convulsiones). Síndrome pseudolúpico. Reacciones de hipersensibilidad.	Concentración igual a las séricas.
Rifampicina*	Antibiótic o bactericid a	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg	Cápsulas 300 mg Jarabe 20 mg/ml	Intolerancia gástrica Hipersensibilidad cutánea. Hepatitis tóxica. Reacciones inmunológicas (en tratamiento intermitente) leves : síndrome pseudo gripal. severas** : PTT,	10-20% de los niveles séricos, mejora con la inflamación meníngea.

Fármacos de 1ra. línea para el tratamiento de la TB

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Trise-manal	Presen-tación	Efectos adversos	Penetración en el SNC
Pirazinamida	Bactericida	25 mg/kg	35 mg/kg	Comp. 250 mg	Hepatitis tóxica (relacionada con la dosis). Trastornos gastrointestinales. Artritis gotosa, hiperuricemia asintomática es normal. Rash por hipersensibilidad. Dermatitis fotosensible.	Concentración igual a las séricas.
Etambutol	Bacterios-tático	20 mg/kg	30 mg/kg	Comp. 400 mg	Neuritis óptica retrobulbar, relacionada con la dosis. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad.	Penetración escasa aún con inflamación.

Fármacos subsidiarios para el tratamiento de la TB

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Trise-manal	Presen-tación	Efectos adversos	Uso en el embarazo
Kanamycin a y Amikacina (resistencia cruzada en cepas pan-sensibles)	Amino glucósido bactericida	15 mg/kg IM o EV en perfusión lenta.	15 mg/kg	Ampollas 1 g (kanamicina) Ampollas 500 mg (amikacina)	Ototoxicidad. Nefrotoxicidad.	Contraindicadas
Capreomicina	Antibiótico polipeptídico bactericida	15 mg/kg IM	15 mg/kg	Ampollas 1 g	Ototoxicidad. Nefrotoxicidad.	Contraindicada
Estrepto-micina	Antibiótico bactericida	15 mg/kg IM o EV en infusión lenta.	15 mg/kg	F. amp. 1 g	Ototoxicidad (acústica y vestibular), se incrementa con las dosis acumuladas. Nefrotoxicidad. Neurotoxicidad (parestesias peribucales).	Contraindicada (sordera congénita)

Fármacos subsidiarios para el tratamiento de la TB

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Trise-manal	Presen-tación	Efectos adversos	Uso en el embarazo
Etionamida-Protionamida	Bactericid a débil. Resistencia cruzada con tiacetazona.	15 mg/kg	No aplicable	Comp. 250 mg	Sabor metálico. Gastrointestinales. Hepatotoxicidad (2%). Neurotoxicidad. Hipotiroidismo.	Contraindicada (teratogénica en animales de laboratorio).
Cicloserina-Terizidona (L-cicloserina)	Bacterios-tática	10-15 mg/kg	No aplicable	Cápsulas 250 mg	Neurotoxicidad: depresión, psicosis, convulsiones.	Permitido en ausencia de otras alternativas (TBMR)
PAS ácido p-amino salicílico	Bacterios-tático	200 mg/kg	No indicado	Comp. 0,5 y 1 g Sobres 4 g	Intolerancia digestiva. Rash. Hipotiroidismo. Hepatitis tóxica.	Si

Fármacos subsidiarios para el tratamiento de la TBC

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Trise-manal	Presen-tación	Efectos adversos	Uso en el embarazo
Ofloxacina	5-F quinolona bactericida	600 mg	No indicada	Comp. 200 y 400 mg. No administrar con antiácidos	Tendinitis, espec. aquiliana. Neurotoxicidad: excitación, delirio, convulsiones. Prolongación del QT. Trastornos gastrointestinales. Rash. Fotosensibilización.	Contraindicada
Levofloxacina (L-ofloxacina)	5-F quinolona bactericida	500 mg	No indicada	Comp. 500 mg F. amp. 500 mg EV. No administrar con antiácidos	Idem anterior.	Contraindicada
Moxifloxacina	18-metoxi-4	400 mg	No	Comp.	Idem anterior.	Contraindicada

Fármacos subsidiarios para el tratamiento de la TBC

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Trise-manal	Presen-tación	Efectos adversos	Uso en el embarazo
Rifabutina (resistencia cruzada con rifampicina)	Bactericida, Puede asociarse con algunos inhibidores de proteasa.	5 mg/kg	5 mg/kg	Cápsulas 150 mg	Neutropenia en VIH + Uveítis. Intol. gastrointestinal. Hepatotoxicidad Rash Síndrome seudogripal Color naranja de fluidos corp. ropa y lentes de contacto.	Permitida con precaución (escasos estudios de teratogenicidad)
Rifapentina	Antibiótico bactericida	No utilizar por su vida media prolong. (72 hs).	15 mg/kg 1/sem fase de continuación	Comp. 150 mg	Similares a la RMP, potente inductor del citocromo P-450.	No hay información
Ciprofloxacina (quinolona de menor actividad anti-TB)	5-F quinolona, bactericida	1000-1500 mg (oral) (el ABC es dosis	No indicada	Comp. 500 mg. F. Amp 200 y 400 mg. No	Tendinitis, espec. aquiliana. Neurotoxicidad: excitación, delirio, convulsiones. Prolongación del QT.	Contraindicada

Drogas antituberculosas según eficacia

Grupo 1: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol.

Grupo 2: Agentes inyectables: Estreptomina, Amikacina, Kanamicina, Capreomicina.

Grupo 3: Fluoroquinolonas.

Grupo 4: Clofazimina, Linezolida, Amoxiclavulánico, Meropenen.

Categorización de medicamentos antiTB recomendados para el tratamiento de TB resistente a rifampicina y multidrogas (OMS)

Grupo A: fluoroquinolonas

- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Gatifloxacin

Grupo B: drogas inyectables de 2ª línea

- Amikacina
- Capreomicina
- Kanamicina
- Estreptomicina

Grupo C: otras drogas centrales de 2ª línea

- Etionamida o protionamida
- Cicloserina o terizidona
- Linezolid
- Clofazimina

Grupo D: drogas complementarias (no parte de un régimen central multidrogas resistente)

D1

- Pirazinamida
- Etambutol
- Isoniazida alta dosis

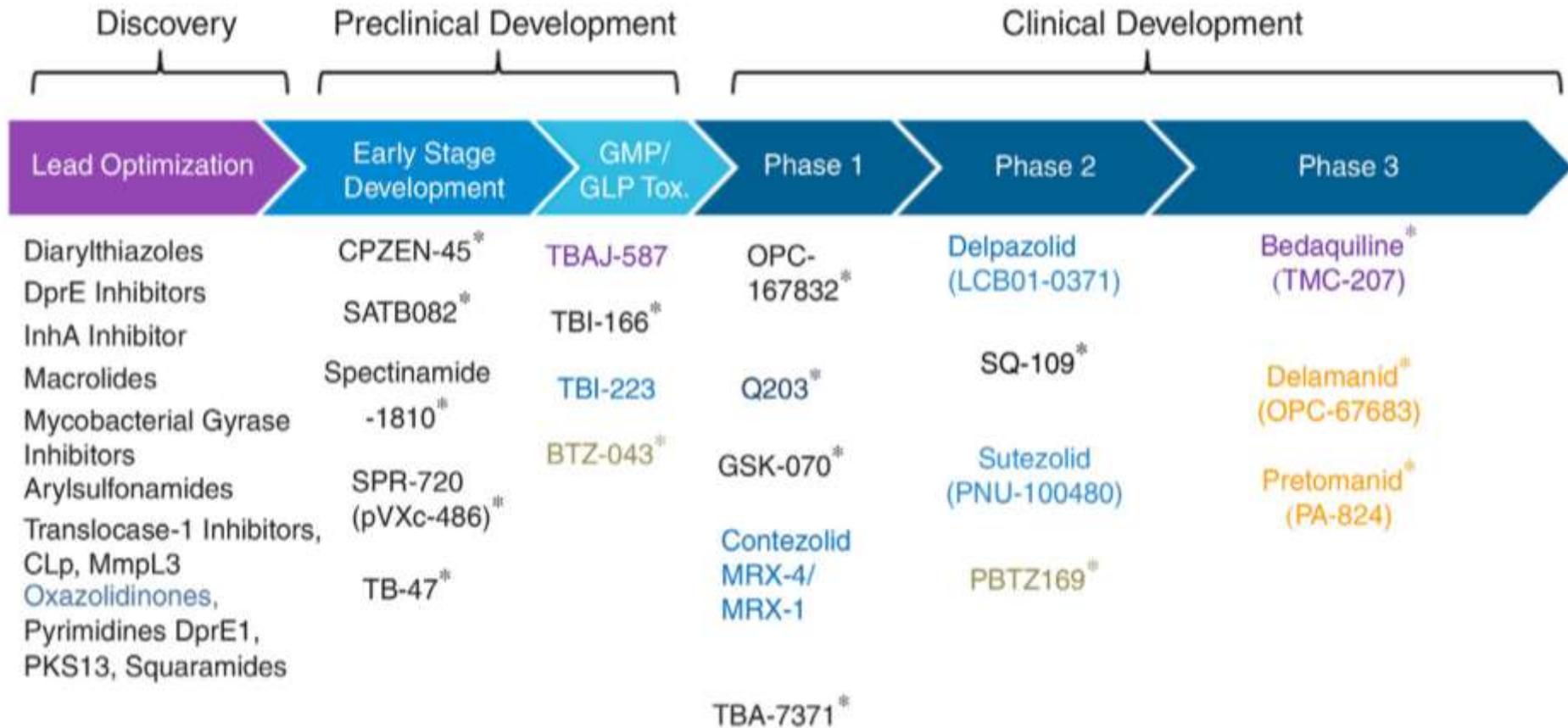
D2

- Bedaquilina
- Delamanida

D3

- Ácido para-aminosalicílico
- Imipenem + cilastatina (requiere clavulanato)
- Meropenem (requiere clavulanato)
- Amoxicilina + clavulanato
- Tioacetazona

Desarrollo de nuevos medicamentos para TB



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are coded: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide.

¹New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>



WORKING GROUP
ON NEW TB DRUGS

www.newtbdrugs.org
Updated: September 2017

Terapéutica actual en TB

2 HRZE/4HR

- Fase de inducción 2 meses con isoniacida rifampicina etambutol y pirazinamida.
- Fase de consolidación 4 meses con isoniacida y rifampicina.

Ventajas

- 100% efectivos.
- Bajo porcentaje de recaídas (3-4%).
- Económico.
- Disponible universalmente.
- Puede darse en forma intermitente.

Desventajas

- 6 meses de duración.
- (3-4%) recaídas.
- Efectos adversos.
- Interacciones con VIH.
- No son de utilidad en MDR.

Esquemas de tratamiento

Fase Inicial o de
Desbacilización: continua

2 meses HRZE

60 tomas

Fase de Consolidación:

Continua 120 tomas o

Intermitente trisemanal 48 tomas

SUPERVISADO

4 meses H-R

Formas graves 6-10 meses HR diario

2 HRZE / 4HR

Tuberculosis extrapulmonar

SNC

Enf. diseminada

Genitourinaria

Peritoneal

Ganglionar

Ósea

Pleural

Pericarditis

8-12 meses

Tratamientos ultra abreviados

The Fourth East African/British Medical Research

		<u>Recaída</u>
4 meses	HRZS / HRZ	16%
4 meses	HRZS / HR	11 %
4 meses	HRZS / HR	32%
4 meses	HRZS / H	30%
4 meses	HRZ / H	40%

Lancet 1978;2:334-338.

Am Rev Resp Dis 1981;123.165-170.

Resultados de tratamiento

Perriens	Zaire	HIV +	6 meses	2HRZE / 4HR	8%
		HIV +	9 meses	2HRZE / 7HR	1%
		HIV -	6 meses	2HRZE / 4HR	5%
Chaisson	Haití	HIV -	6 meses	2HRZE / 4HR	3%
		HIV +	6 meses	2H3R3Z3E3 / 4H3R3	5%
		HIV -	6 meses	2H3R3Z3E3 / 4H3R3	3%
El-Sadr	EE.UU.	HIV +	6 meses	2HRZE ± LEVO / 4HR	4%
		HIV +	9 meses	2HRZE ± LEVO / 7HR	2%
Kassim	Costa de Marfil	HIV -	8 meses	6HR / 2ZE	3%
		HIV -	8 meses	6HR / 2ZE	4%
		HIV -	8 meses	6HR / 2ZE	7%
		HIV -	8 meses	6HR / 2ZE	3%

Esquemas alternativos



Insuficiencia renal

Fármaco	Vía de excreción principal	CLEARANCE DE CREATININA			HEMODIALIZADOS
		80-50 ml/min	49-10 ml/min	<10 ml/min	
Rifampicina	hepática	DU	DU	DU	DU
Isoniacida	hepática	DU	DU	DU	DU
Pirazinamida	metabólica	DU	DU	15 mg/kg/d	DU postdiálisis
Etambutol	renal	15 mg/kg/d	15 mg/kg/ 36 hs	15 mg/kg/ 48 hs	15 mg/kg/d postdiálisis
Estreptomina	renal	15 mg/kg/ 48 hs	15 mg/kg/ 72 hs	15 mg/kg/ 96 hs	0,5 g postdiálisis

Hepatopatía

Fase Inicial

ESFQCs

2-3 meses

Fase de Consolidación

EFQCs

18 meses

Tuberculosis y embarazo

WHO
IUATLD
2 HREZ / 4 HR

Estreptomicina

Efectos teratogénicos
Ototoxicidad

Piridoxina 25 mg

Preventiva
Polineuropatía

Lactancia

No debe
discontinuar

WHO / TB / 97.220, 1997.

Tuberculosis Guide 4 Ed. 1996.

Consenso Argentino 2006.

Riesgo de hepatitis

- **Edad >35 años.**
- **Uso de otras drogas hepatotóxicas.**
- **Alcoholismo.**
- **Hepatopatía crónica.**
- **Sexo femenino.**

Other Causes of Abnormal Liver Function Tests That Should Be Excluded

- Viral hepatitis (hepatitis A, B, and C in all patients; Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and herpes simplex in immunosuppressed patients).
 - Biliary tract disease.
 - Alcohol.
 - Other hepatotoxic drugs (eg, acetaminophen, acetaminophen-containing multiagent preparations, lipid-lowering agents, other drugs).
 - Select herbal and dietary supplements.
-

Manejo de efectos adversos: hepatitis

- Si las transaminasas están elevadas más de 5 veces, las drogas hepatotóxicas deben ser suspendidas.
- Deben realizarse tests serológicos para hepatitis A, B y C y descartarse alcohol y otras medicaciones hepatotóxicas.
- La suspensión de las medicaciones debe ser restablecida después que las transaminasas sean al menos 2 veces el límite normal.

Manejo de efectos adversos: hepatitis

- R es mucho menos causante de hepatotoxicidad y es el agente más efectivo que debería restablecerse en primer lugar en forma conjunta con Etambutol.
- Si no hay aumento de transaminasas después de una semana, INH puede ser restablecida y PZA puede ser incorporada una semana después.
- Si R y H son toleradas y la hepatitis fue severa la Z debería suspenderse, la terapéutica en este caso debe extenderse a 9 meses.

Hipersensibilidad cutánea

Fármaco	Día 1	Día 2	Día 3 y siguientes
Isoniacida	50 mg	100 mg	300 mg
Rifampicina	75 mg	150 mg	450-600 mg
Pirazinamida	250 mg	500 mg	Dosis total
Etambutol	100 mg	400 mg	Dosis total
Estreptomina	100 mg	500 mg	Dosis total

Síndrome de Dress

Los criterios clínicos para hacer el diagnóstico son:

1. Erupción cutánea.
2. Alteraciones hematológicas: eosinofilia $>1.500/\text{mm}^3$ y/o presencia de linfocitos atípicos.
3. Compromiso sistémico: adenopatías (>2 cm de diámetro) y/o hepatitis (elevación de transaminasas al menos 2 veces de los valores normales) y/o nefritis intersticial, y/o neumonitis intersticial, y/o carditis.
4. Fiebre.

Estrategia de control de la TB

- Compromiso político.
- Incrementar la detección de casos.
- Observación directa de la ingesta (DOTS).
- Suministro de la droga en forma regular.
- Sistema de reporte y registro.

OMS / TB / 97.220, 1997.

Adherencia al tratamiento

- La efectividad de los programas DOT consiste en un rango complejo de intervenciones.
- Incentivos monetarios.
- Atención orientadora a las necesidades de los pacientes.
- Educación psicosocial.

Lancet 2000;55-1345-50.

Indicaciones para internación

- Localizaciones graves.
- Comorbilidades.
- Complicaciones.
- Multirresistencia.
- Sociales.

Objetivos del tratamiento

- Rápida negativización.
(cortar cadena de transmisión)
- Curación del enfermo evitando muerte y cronicidad.
- Prevenir fracasos y recaídas.

Principios básicos del tratamiento

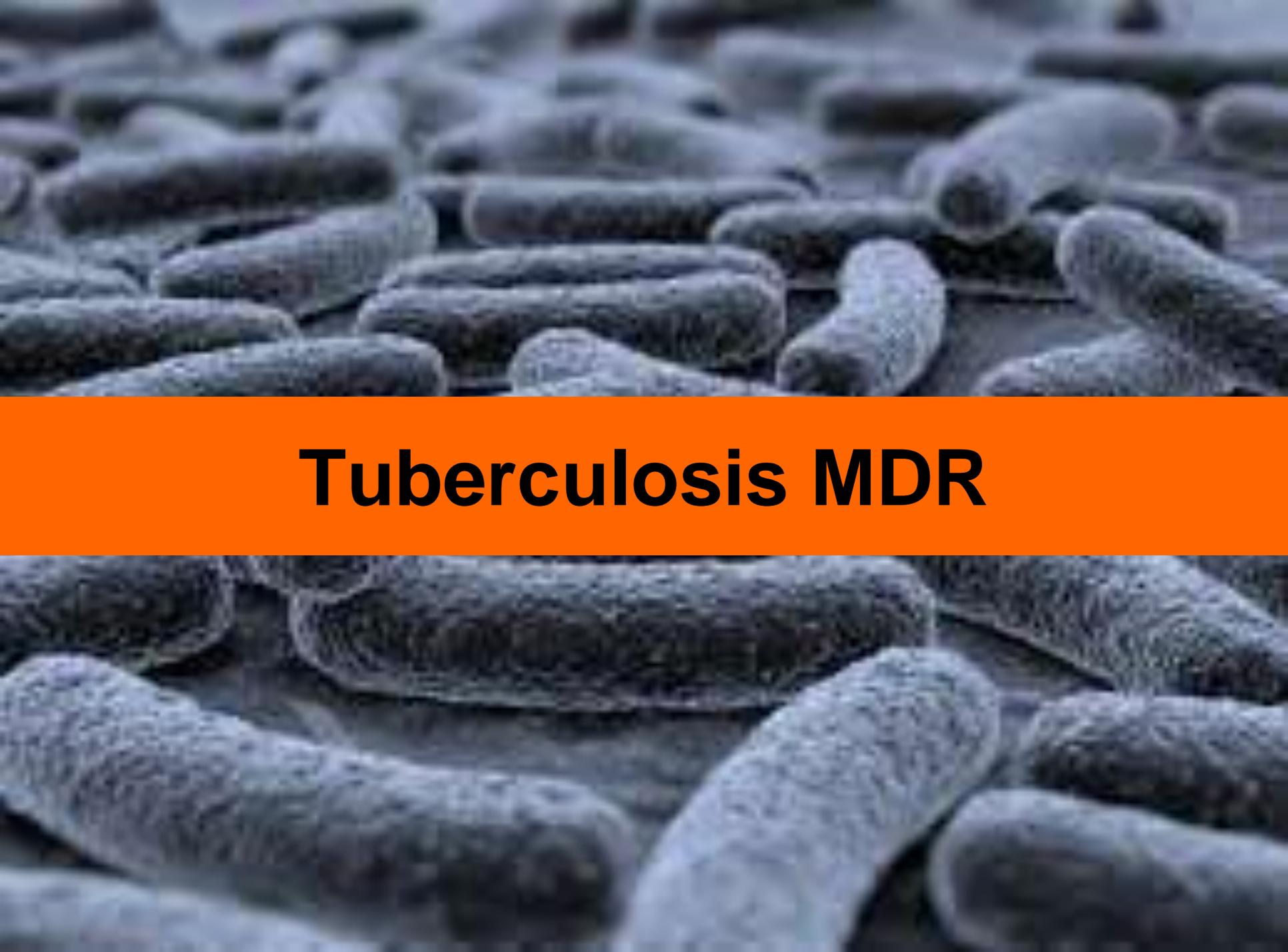
- Regímenes eficaces.
- Cumplimiento regular.
- Sin interrupciones.
- Por el tiempo indicado.
- Ambulatorio.

Ventajas de los esquemas terapéuticos actuales

- Bien administrado logra la curación de casi todos los enfermos con solo 2% de recaídas.
- En general es eficaz en pacientes con resistencia a una sola droga.
- Reduce la posibilidad de retratamientos.
- Reduce el periodo de contagio, pues la negativización al 2º mes es más del 90%.
- Evita la selección de mutantes resistentes.

Control de tratamiento

- Control clínico 1 vez por mes.
- Análisis completos al inicio.
- Hepatograma mensual.
- Audiometría (**S**) ex. Oftalm. (**E**).
- Baciloscopía mensual.
- Rx Tx cada 3 meses.

A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense population of Mycobacterium tuberculosis bacteria. The bacteria are rod-shaped, with a characteristic beaded or striated surface texture. They are scattered across the field of view, with some in sharp focus and others blurred in the background, creating a sense of depth. The overall color palette is monochromatic, ranging from light grey to dark blue.

Tuberculosis MDR

Factores de riesgo para MDR

- Tratamiento previo para TB.
- Contacto con casos de TBMDR.
- Fármaco resistencia previa.
- Haber nacido en países con alta prevalencia.
- Esputo y cultivos + después del 2º mes de tratamiento.
- Inadecuado control de las medidas de prevención de la infección.
- Infección por VIH.

Transmisión y creación de MDR

- Pobre adherencia al tratamiento / DOTS.
- Regímenes terapéuticos inadecuados / monoterapia.
- Drogas de escasa calidad y suministro errático.
- Ausencia de medidas de control de la infección.
- Demora en el reconocimiento por los médicos y los test de sensibilidad a las drogas.

Consecuencias de MDR

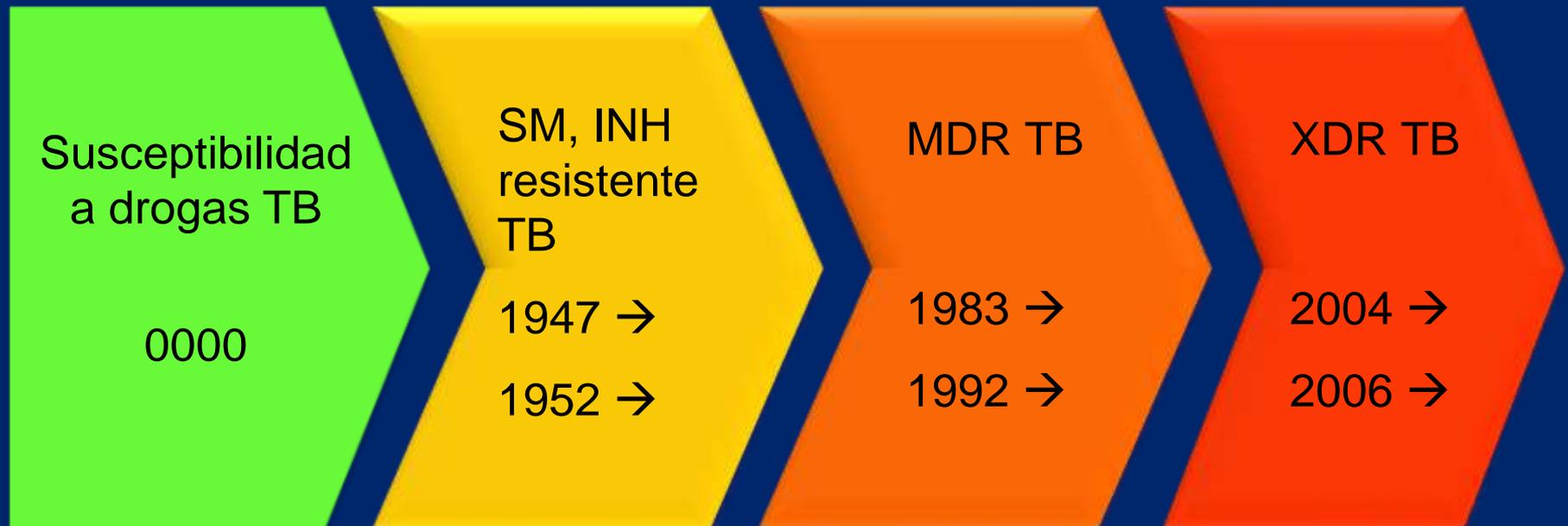
- Tratamientos prolongados (18-24 meses).
- Regímenes tóxicos y complicados (4-6 meses IM).
- Regímenes más costosos de 10/100 veces.

Conduciendo a :

- Bajos porcentajes de curación (<80%).
- Altos porcentajes de mortalidad (con VIH).

Control de la infección inadecuado + MDR TB + VIH = **DESASTRE**

Evolución de la resistencia



Drogas de 1ª línea para el tratamiento de TB

Isoniacida

Rifampicina

Pirazinamida

Etambutol

Aminoglucósidos

Capreomicina

Quinolonas

Tioamidas

Cicloserina

PAS

- Tratamiento estandarizado para TB.
- 4 drogas, 6-9 meses.
- Seguro, efectivo y económico.
- 95% curación, \$20 (costo).
- Basado en evidencias científicas sólidas por más de 30 años, y en ensayos clínicos controlados.
- 1943-72.

Drogas de 2ª línea para el tratamiento de MDR TB

Isoniacida

Rifampicina

Pirazinamida

Etambutol

Aminoglucósidos

Capreomicina

Quinolonas

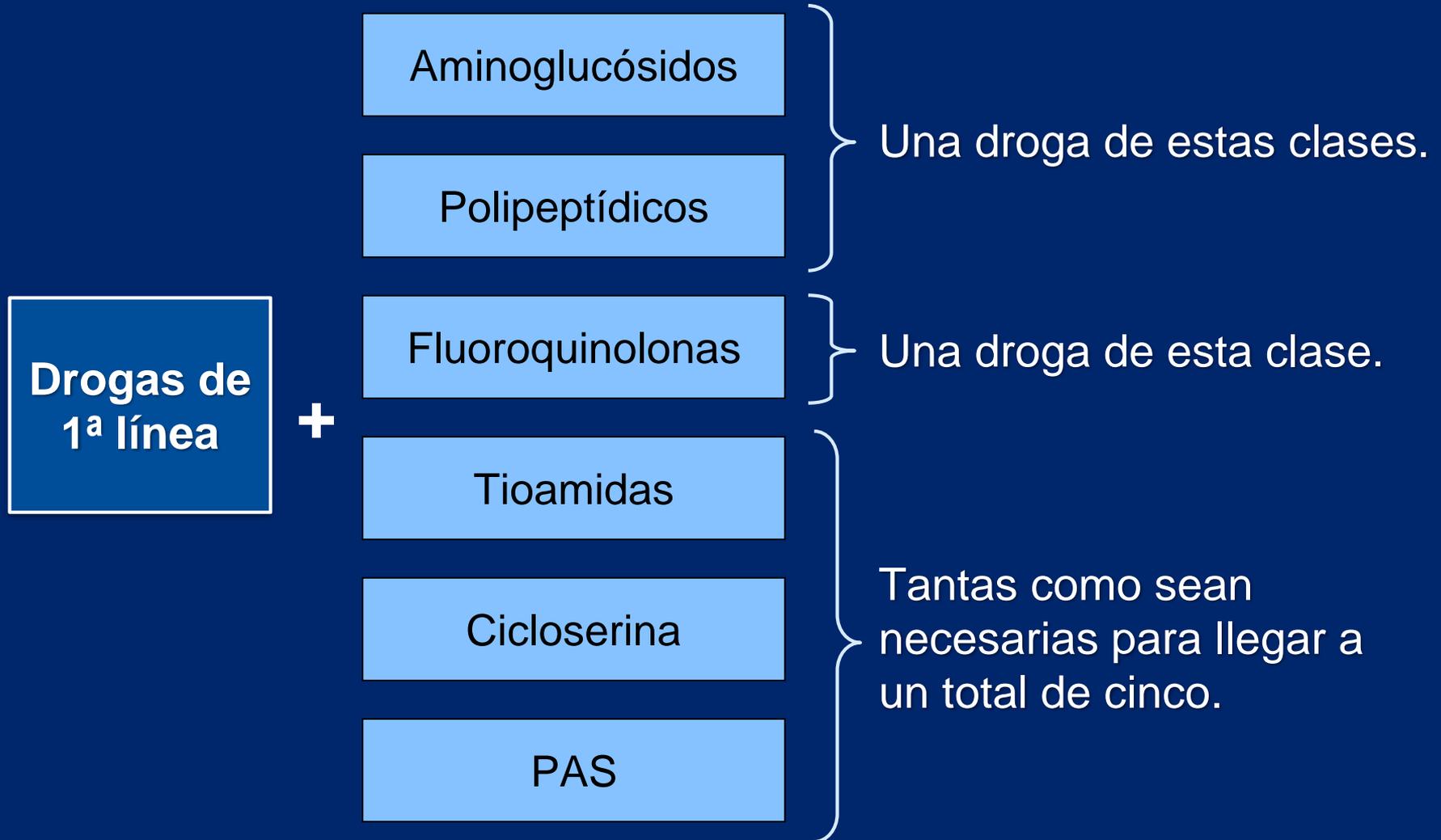
Tioamidas

Cicloserina

PAS

- Tratamiento basado en tests de resistencia a las drogas en laboratorio e información epidemiológica.
- 4 - 6 drogas, 2 años.
- Menos efectivos, más tóxicos y más costosos.
 - 65%-75% curación.
 - \$ 3.500 (costo).
- No hay ensayos basados en evidencias clínicas o guías de prevención.

Drogas de 2ª línea para el tratamiento de MDR TB



Resistencia a multidrogas	Fármaco resistencia extensa
Isoniacida	Isoniacida
Rifampicina	Rifampicina
Pirazinamida	Pirazinamida
Etambutol	Etambutol
Aminoglucósidos	Aminoglucósidos
Capreomicina	Capreomicina
Quinolonas	Quinolonas
Tioamidas	Tioamidas
Cicloserina	Cicloserina
PAS	PAS

 Resistencia por definición

 Resistencia posible o probable

Resistencia a multidrogas	Fármaco resistencia extensa
Isoniacida	Isoniacida
Rifampicina	Rifampicina
Pirazinamida	Pirazinamida
Etambutol	Etambutol
Aminoglucósidos	Aminoglucósidos
Capreomicina	Capreomicina
Quinolonas	Quinolonas
Tioamidas	Tioamidas
Cicloserina	Cicloserina
PAS	PAS

 Resistencia por definición

 Resistencia posible o probable

XDR TB

Editorial in New York Times &
International Herald Tribune



The New York Times

INTERNATIONAL
Herald Tribune

EXTREME TUBERCULOSIS

SEPTEMBER 14, 2006

TB is outrunning us. In the last few months, 53 patients in the South African province of KwaZulu-Natal were found to have a form of the disease resistant to enough existing drugs that it is virtually incurable. All but one of those patients have died...

Stinginess created this problem. Generosity is needed to fix it.

IN LIVING

'SGT. PEPPER' — ALL DRESSED UP. AND PUSHING 40



The Atlanta Journal-Constitution

WEDNESDAY, MAY 30, 2007

Copyright © 2007, The Atlanta Journal-Constitution

ONLINE AT AJC.COM | 50¢

Sun looks a bit smaller
85°/64°
BB

SCORES
Brewers 5
Braves 4

AIR QUALITY
87
Moderate

INSIDE TODAY

The sister we haven't chosen yet

Atlanta has 18 sister cities around the world, and no living person has memorized all of them. Somehow, though, we don't have one in India. A public opinion poll will

Atlantan quarantined with deadly TB strain

CDC issues rare isolation order; air passengers warned



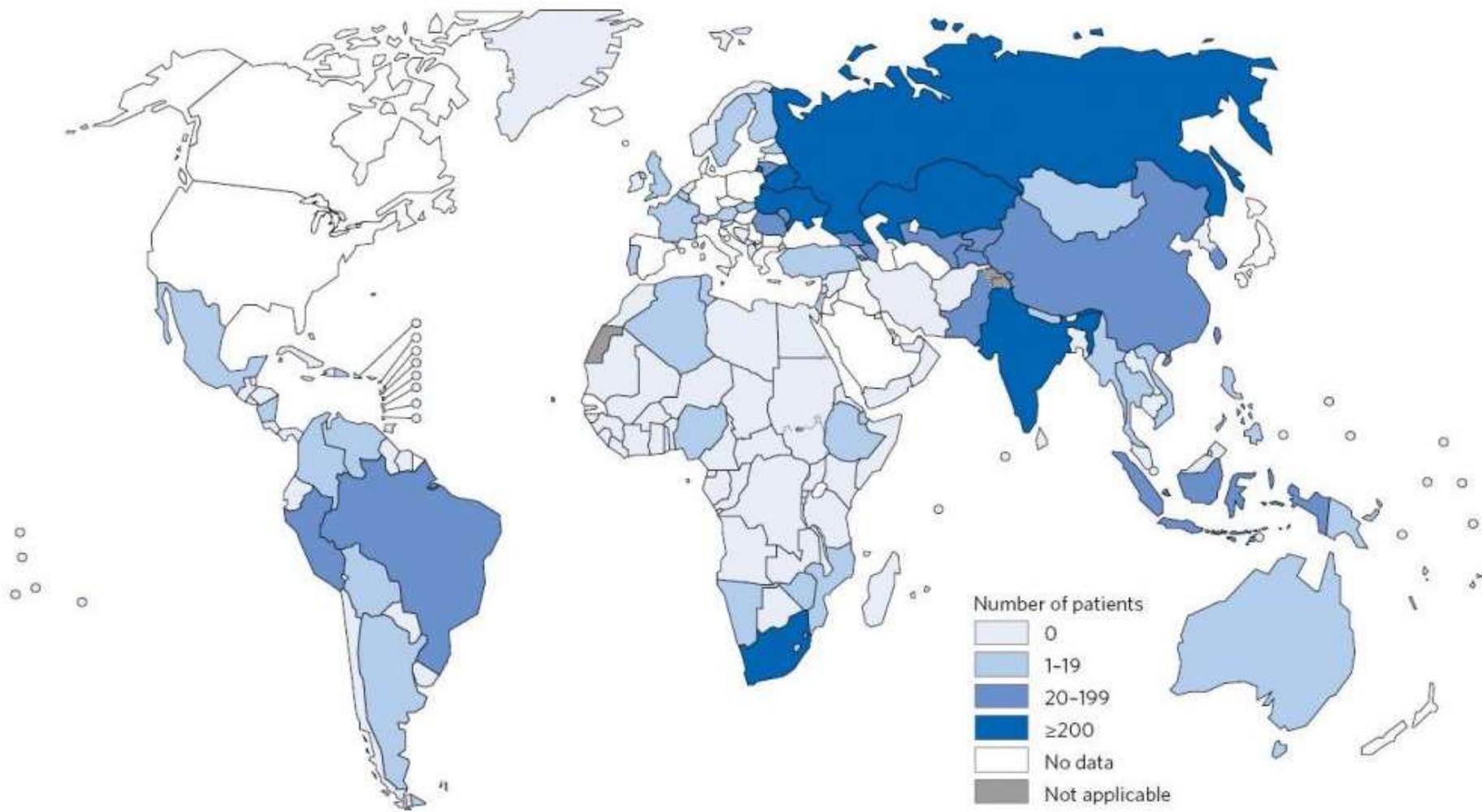
Feds hit Georgia mental hospital

Patients in danger, warn regulators after fatal attack at Columbus facility. State is doubling nurses.

By ALAN JUDD
ajudd@ajc.com
and ANDY MILLER
jamiller@ajc.com

Days after a patient died from

Number of patients with laboratory-confirmed XDR-TB started on treatment in 2015



XDR TB

INTERNATIONAL HEADLINES



Deadly TB strain spreading across globe

Africa: "Extreme" TB Bug Prompts Calls for Rapid Action

Experts call for urgent steps to battle virulent TB strain

South Africa: Action plan developed to combat drug resistant TB

WHO urges South Africa to curb TB killer super-bug

Global alert over deadly new TB strains

TB strain with extreme resistance to drugs creates nightmare scenario

TB experts will grapple with deadly new strains: WHO

TUBERCULOSIS

FIN

