

TUBERCULOSIS y VIH

¿QUÉ PASÓ MIENTRAS PASABA UNA PANDEMIA?

**Graciela Ben
Médica Infectóloga
División de Infectología
Hospital Juan A. Fernandez**

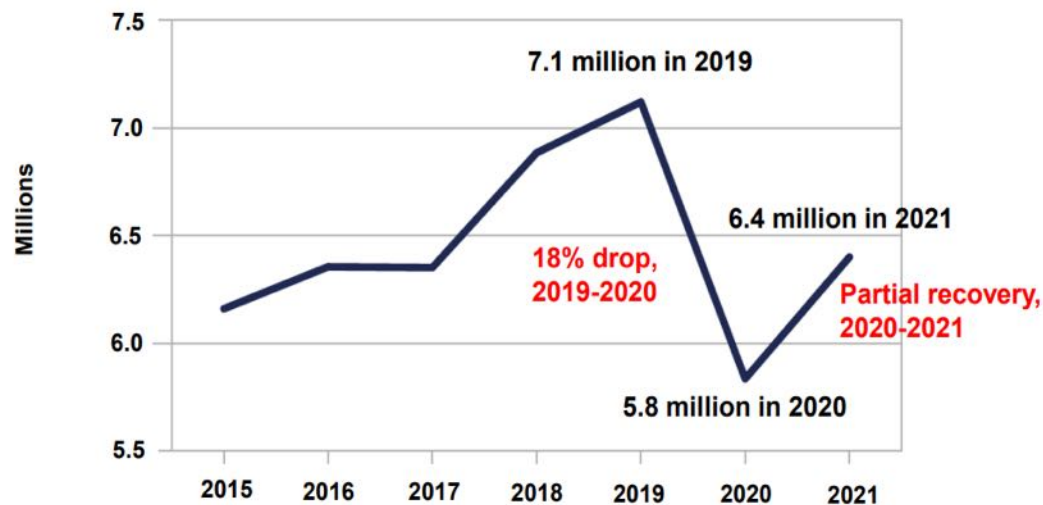


GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT

2022



- COVID-19 ha revertido los avances en la última década en la lucha contra la TB
- Dificultad al acceso a los servicios esenciales de prevención y atención de la TB
- Contribuyen al aumento de TB:
 - La guerra en Ucrania
 - Conflictos en otras partes del mundo
 - Crisis de energía global
 - Crisis de seguridad alimentaria



Gran reducción en el reporte de nuevos diagnósticos
Esta reducción sugiere que gran cantidad de personas

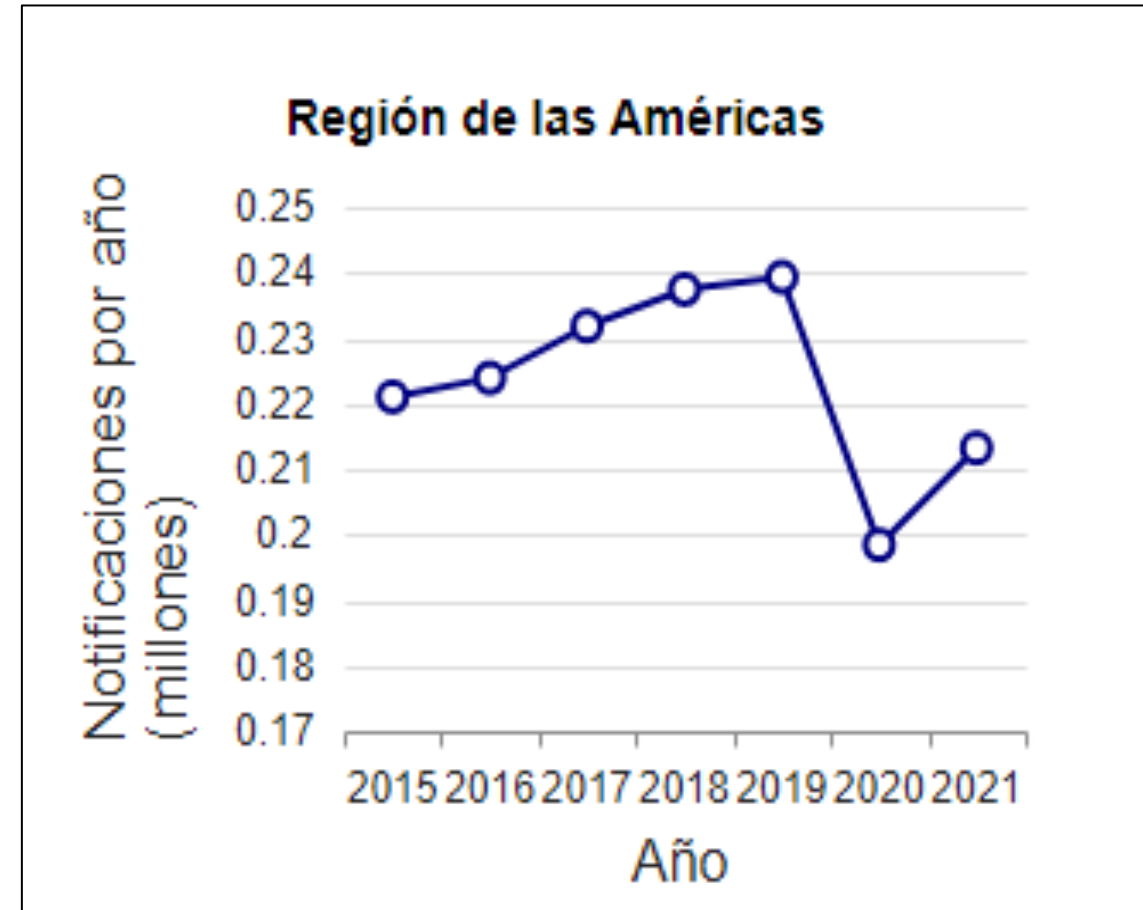
- No fue diagnosticada ni tratada
- Mayor n° de muertes
- Mayor transmisión
- Aumento de personas con TB

En el Mundo en el 2020

- **OMS:** 9.9 millones de personas con TB.
- **Muertes:** 1.5 millones
- **TB/VIH (9%):** 787.000
- **Muertes TB/VIH:** 214000

En las Américas en el 2020

- **197.364 casos nuevos**, 68% de cobertura de tratamiento, inferior al reporte del 2019: 82% de casos nuevos de TB
- **155.207 personas** con TB que conocían su estado de VIH (79%), evidenciando una preocupante tendencia a la baja en los últimos tres años
- **29.000 casos nuevos de TB en personas con VIH (10%).**
- **27.000 muertes por TB**
- **Mortalidad: TB/VIH: 29% (7900)**
- **Muertes por TB aumentaron en 2020** vs 2019 debido a la pandemia por COVID-19.
- **80%:casos TB/VIH:** 7 países: Brasil, México, Colombia, Haití, Perú, República Dominicana y Venezuela.



TB RESISTENCIA: EN EL MUNDO EN EL 2020

TB sensible a Rifampicina

2020: 71% (2,1 millones) c/TBP c/ Sens RIF

61% (2,2 millones)

TB-RR/MDR: 132.222 casos

TB pre XDR o TB XDR: 25.681 casos

N° total acumulado de TB-RR/MDR en TTO de 2018 a 2020: 482.683

109 países están usando Bedaquilina desde el 2019

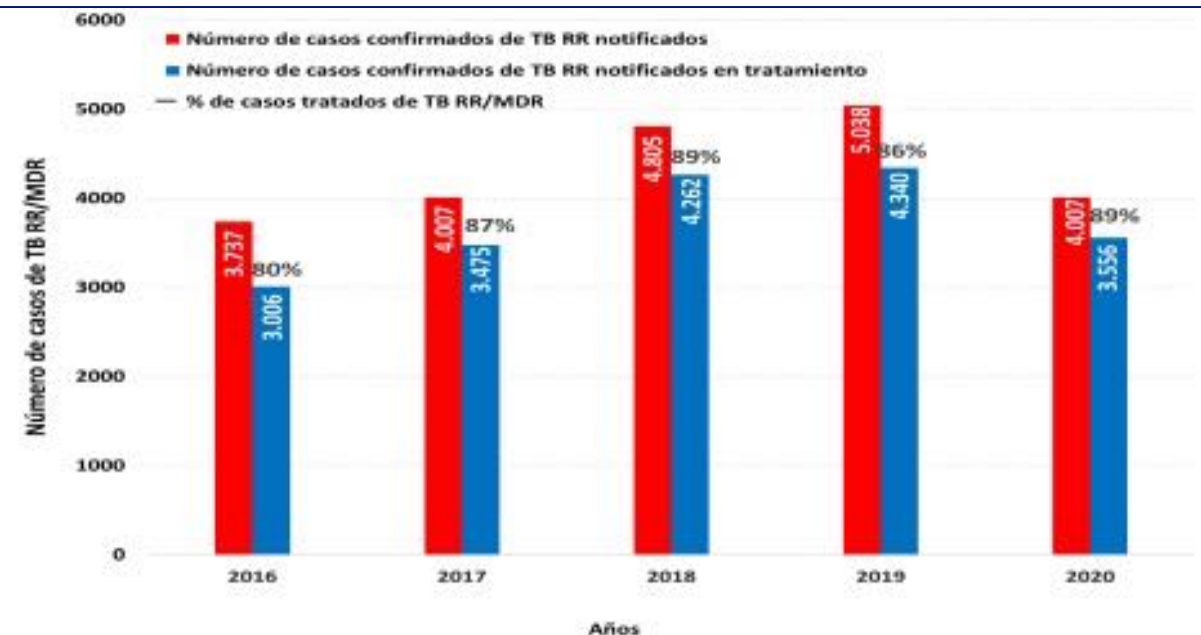
TB RESISTENCIA: En Las Américas en el 2020

TB RR/MDR: 4.007 casos, 89% inició tratamiento.

Se diagnosticaron y notificaron 210 casos de TB-XDR* en 14 países.

Países con > N°: Perú (116 casos), Brasil (33 casos) y México (22 casos).

CASOS DE TB-RR/MDR CONFIRMADOS Y EN TRATAMIENTO, LAS AMÉRICAS, 2016 A 2020



2018: TB RR/MDR: 3.866 pacientes

Tasa de éxito TTO (59%). Perdidos durante el seguimiento (22%).

TB XDR: Tasa de éxito: 65%, mayor que la de TB-RR/MDR.

Pérdidas durante el seguimiento: 7% .

Muertes: 16%

Los resultados de las cohortes, evidencian que se debe fortalecer la atención centrada en el paciente, así como implementar los nuevos esquemas orales recomendados por OMS, con el propósito de incrementar la adherencia al tratamiento.

Tuberculosis y lepra en la Argentina

Año V - Marzo de 2022

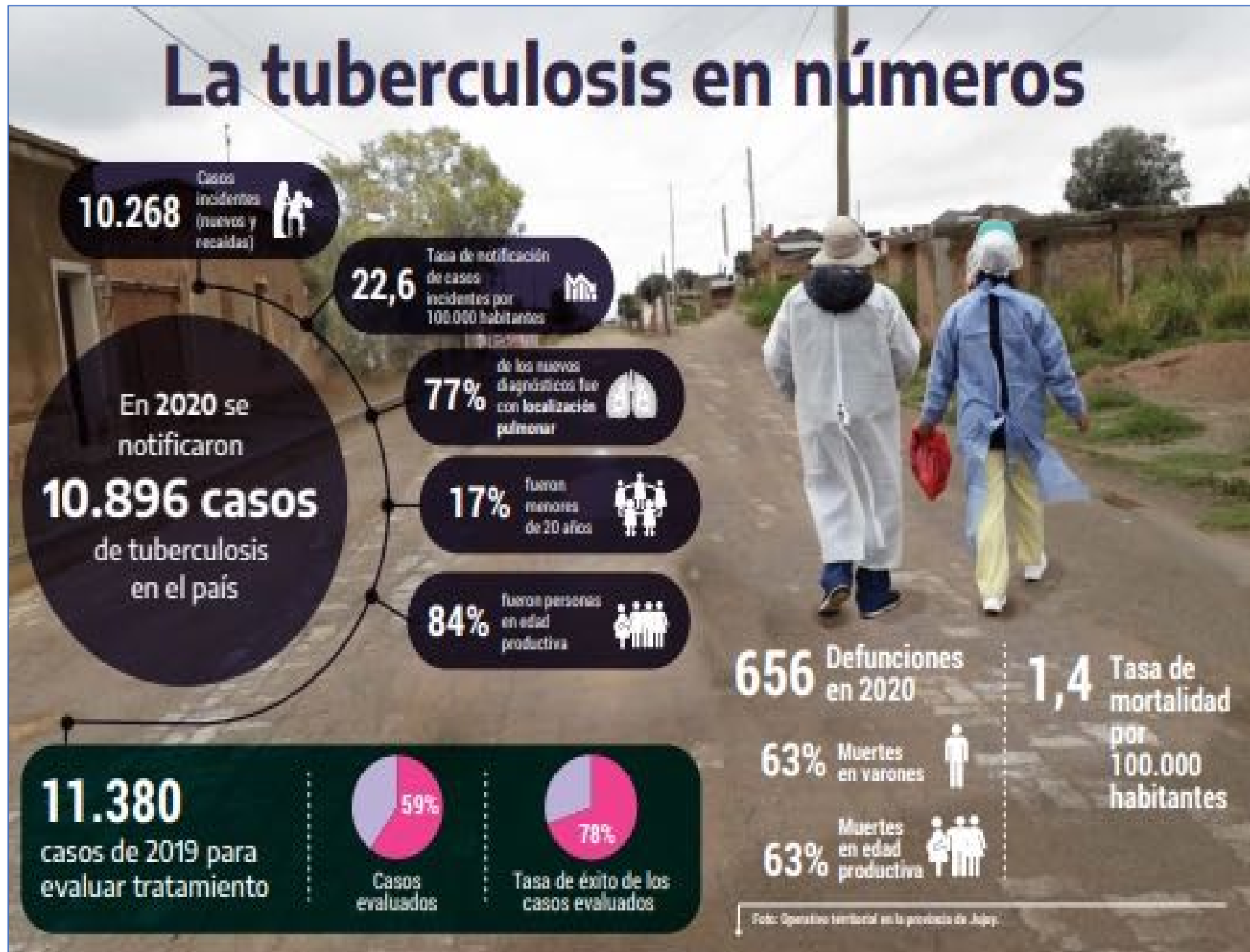
Marcador de desigualdad

COVID:

- Pérdida seguimiento
- VIH/TB
- Diagnostico tardío

Plan estratégico

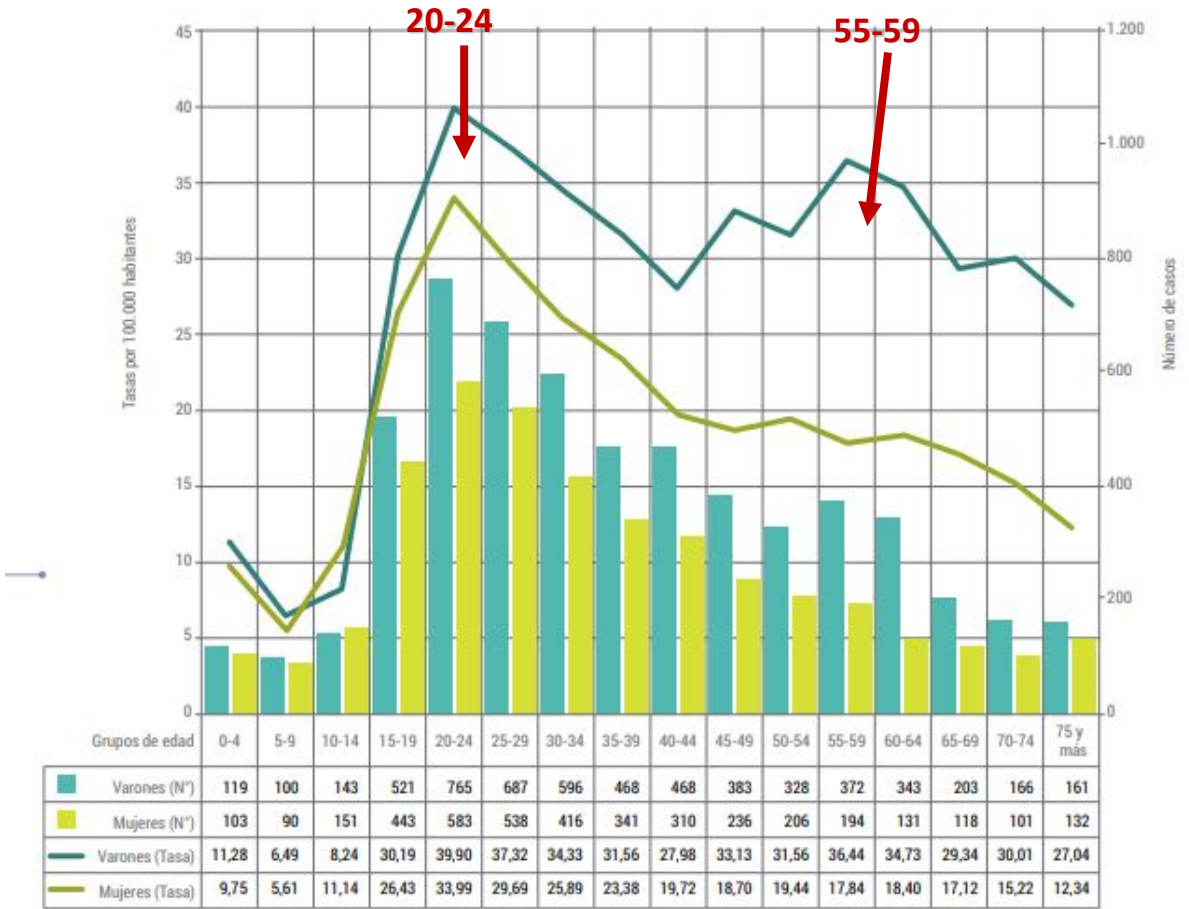
- Búsqueda activa de casos
- Perdida de seguimiento
- Fortalecimiento de la red de laboratorio para diagnóstico precoz
- Actualización de normas
- Articulación con otros organismos
- Poblaciones vulnerables
- Sociedad civil
- Comunidad
- Vacunación COVID en TB activa
- Acciones de protección social



Argentina: 2020: tasa de notificación por TB de 24/100.000 hab, un 14,8% más baja que la de 2019: 28/100.000

	N°	TASA	%
Total	10268	24	100
Casos nuevos y recaídas	10268	22.6	94.2
Nuevos	7696	17.0	75
Recaídas	282	0.6	2.7
S/D	2290	5	22.3

Localizacion c/confirmacion	Total	Nuevos y Recaídas			Antes tratados		
		N°	Tasa	%	N°	Tasa	%
Total	10896	10268	22.6	100	628	1.4	100
TBP	8384	7860	17.3	76.5	524	1.2	83.4
TBP confirmados	6857	6399	14.1	81.4	458	1.0	87.4
TBEP	1217	1160	2.6	11.3	57	0.1	9.1
S/especificar localización	1295	1248	2.8	12.2	47	0.1	7.5



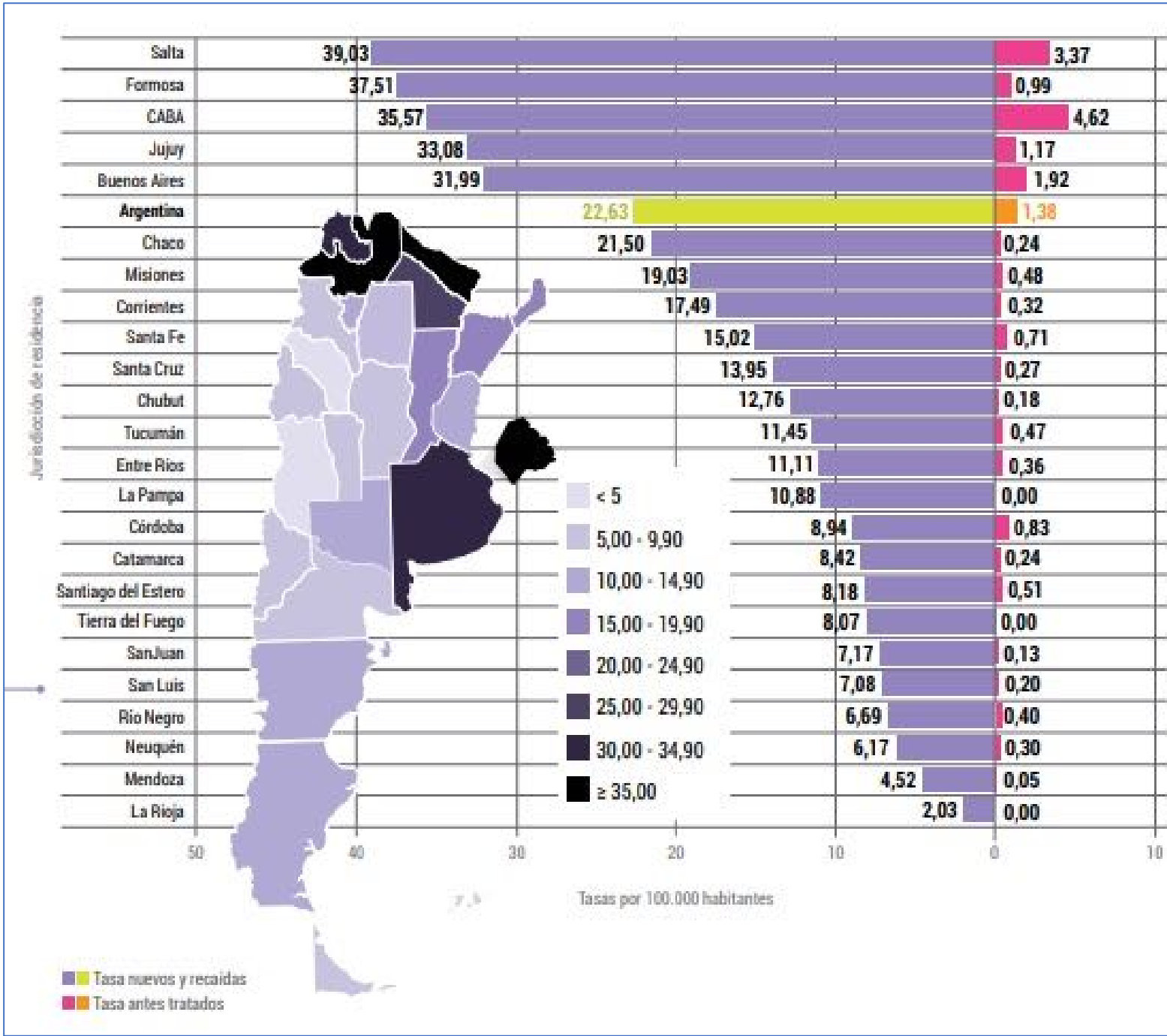
TB en 2020, estas no fueron diferentes a la notificación de otros años analizados:
Predominaron los casos de adultos jóvenes:
60% tenían entre 15 a 39 años
75% se notificaron en personas en edad productiva

Notificacion de > N° de casos de TB:
PBA y CABA: 65,9% de los casos

Tasa de notificación total más alta:
Salta: 42,4/100.000 hab

Tasa de notificación más baja:
La Rioja, 2,0/100000 hab

Departamento con la tasa más alta:
Ramón Lista, Formosa:
225,1/100.000 hab,
225 veces > a la reportada por el
departamento de San Nicolás, PBA:
1,0/100.000 hab



2020: 16,8% casos de TB notificados (1.833) tenían registrada la realización de VIH.
Personas testeadas: 568 (31%) fueron positivas

Si se considera la positividad en relación con el total de casos notificados, la **prevalencia de VIH fue de 4,9% y 9,7%** para los casos incidentes y antes tratados, respectivamente.

- 6.857 casos de TBP confirmados, en 2.176 (31,7%) se registró la realización de la prueba de sensibilidad a las drogas (PSD):
- **1.966 (90,3%): sensibles**
 - **210 (9,7%): c/algún tipo de resistencia**
- C/ tto previo:** de los 458 TBP
- 191 (41,7%) contaron con una PSD y, de estos, el **18,3% presentó resistencia a alguna droga.**

Tabla 5. Distribución de la notificación de los casos de tuberculosis e infección por VIH, tasas por 100 mil habitantes (Argentina, 2020).

Test de VIH en pacientes notificados con TB	Total		Nuevos y recaídas		Antes tratados	
	N°	%	N°	%	N°	%
Total	10.896	100,0	10.268	100,0	628	100,0
Sin información	9.063	83,2	8.605	83,8	458	72,9
Con resultado de test VIH	1.833	16,8	1.663	16,2	170	27,1
Negativo	1.259	68,7	1.150	69,2	109	64,1
Positivo	568	31,0	507	30,5	61	35,9

Fuente: Elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Dr. Emilio Coni, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos Malbrán, con base en los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) registrados al 7/2/2022. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

Tabla 6. Distribución de la notificación de los casos de tuberculosis pulmonar a los que se les realizó confirmación bacteriológica y pruebas de sensibilidad, estratificada por tipo de paciente (Argentina, 2020).

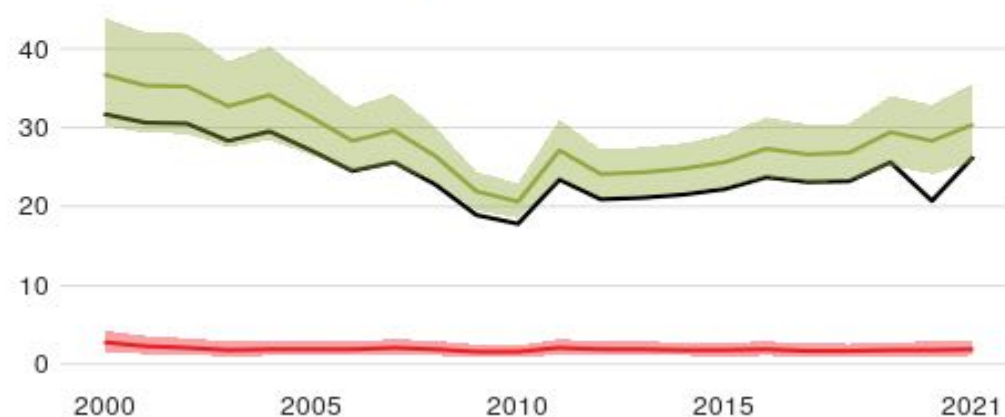
	Total de casos de TB pulmonar	Nuevos y recaídas		Antes tratados	
		N°	%	N°	%
Total pulmonares	8.384	7.860	93,7	524	6,3
Casos con confirmación bacteriológica¹	6.857	6.399	81,4	458	87,4
Casos confirmados por bacteriología a los que se les realizó una prueba de sensibilidad²	2.176	1.985	31,0	191	41,7
Sensible³	1.966	1.810	91,2	156	81,7
Resistente³	210	175	8,8	35	18,3

¹ Porcentaje sobre el total de casos pulmonares.
² Porcentaje sobre los casos con confirmación bacteriológica.
³ Porcentaje sobre los casos con confirmación bacteriológica positiva.

Fuente: Elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Dr. Emilio Coni, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos Malbrán, con base en los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) registrados al 7/2/2022. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

Incidencia, Casos nuevos y recaídas de TB notificados, Incidencia de TB en VIH-positivos

(Tasa por 100 000 habitantes por año)



Atención de TB/VIH en casos nuevos y recaídas, 2021

	Número	(%)
Pacientes VIH-positivos entre aquellos con estatus de VIH conocido	999	40%
- en terapia antirretroviral	623	62%

Notificaciones de casos de TB, 2021

Total casos nuevos y recaídas	11 927
- % con prueba rápida al momento del diagnóstico	5.8%
- % con estado serológico de VIH conocido	21%
- % pulmonar	91%
- % confirmados bacteriológicamente ^	79%
- % niños de 0 a 14 años	7%
- % mujeres (≥15 años)	39%
- % hombres (≥15 años)	54%
Total casos notificados	12 540

Atención de la TB drogo-resistente**, 2021

% de casos de TB confirmados bacteriológicamente con prueba de resistencia a la rifampicina - Casos nuevos ^	36%
% de casos de TB confirmados bacteriológicamente con prueba de resistencia a la rifampicina - Casos previamente tratados ^	47%
Casos confirmados por laboratorio - TB-MDR/RR ^^	176
Pacientes que iniciaron tratamiento - TB-MDR/RR ^^^	176
Casos confirmados por laboratorio - TB-pre-XDR o TB-XDR ^^	10
Pacientes que iniciaron tratamiento - TB-pre-XDR o TB-XDR ^^^	10
Casos TB-MDR/RR con prueba de resistencia para cualquier fluoroquinolona	127

OMS: Reporte Global de TB: 22/10/22: Argentina

- Tasa de incidencia: 30/100000 hab
- Incidencia TB 2021 vs 2015: aumentó 15%
- N° enfermos: 14000 (1 c/38 min)

- Tasa de Mortalidad 2021: 2.5/100000 hab
- N° muertes x TB 2021: 1140 (1 persona c/8hs)
- Mortalidad TB 2021 vs 2015: aumentó 42%

Tuberculosis en grandes ciudades

La experiencia del área programática de un hospital general de agudos de la ciudad de Buenos Aires

Equipo de investigación del área programática del Hospital General de Agudos Dr. Juan Fernández: Rocío Nahir Barrios, María Jimena Aranda, Andrés Martín Pereira, Marina Alexandra Longordo, Silvina Hering, Gustavo Ramos, Ariana Catalano, Claudia Badia, Sara Herrero Delgado, Eugenia Cámara, Enrique Paz, Graciela Ben, Juan Manuel Carrillo, Silvia Tutzer, Adriana Koufios, Adriana Marcuzzo, María Florencia Mena.

Casos de TB notificados al SNVS residentes en el Área Programática (AP) del Hospital Juan A. Fernandez (HF) y de las poblaciones de cada barrio según el último censo del 2010

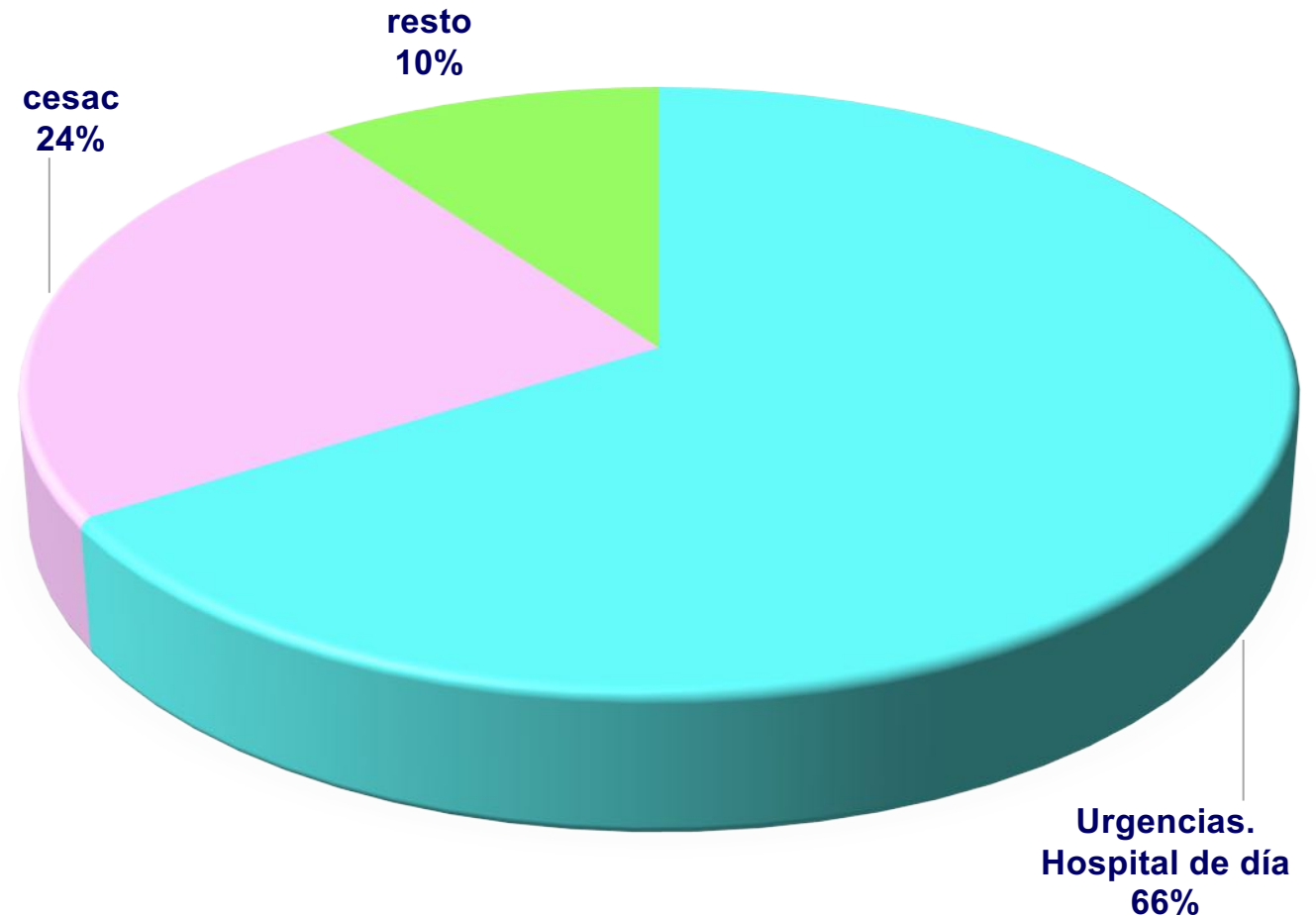
Se estimaron las tasas de TB del AP, sus barrios (Palermo, Recoleta y Retiro) y sus barrios populares (Villa 31, Villa 31 bis, Barrio General San Martín, Saldías):

Centros de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) N° 21, 25, 47 situados dentro de los barrios populares del AP y el HF

- **2017-2020 se notificaron 481 casos de TB en residentes del AP del HF**
- **Tasas de notificación: 2017: 29,2/100.000 hab; 131 casos y en 2020: 23,6/100.000 hab; 106 casos**
- **AP: los casos se concentraron en el barrio de Retiro durante todo el período, con tasas de hasta 134,5 por 100.000 habitantes.**
- **Solo a los residentes de barrios populares del AP: tasas estimadas de hasta 305,1/100.000 hab.**

De todos los casos de TB reportados en residentes en el AP, el 30,4% (162) fue notificado por alguno de los efectores de salud municipales de la red

- **66% (107) se detectó en el HF: urgencias, “hospital de día” de la división de infectología, salas de internación.**
- **24%** (39) fue detectado en los CeSAC, entre los que el N°21 fue el que realizó mayor detección.
- **10%** restante (16) obtuvo su diagnóstico por fuera de la red del AP del HF



Seguimiento del tto: 63% (102) lo realizó en el HF,
35% (56) en los CeSAC y 2% restante (4) tuvo un
sgto en conjunto

Seguimiento en el HF:

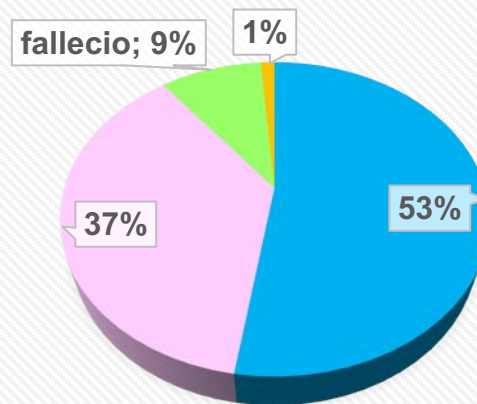
- **51% (52) completó el tratamiento**
- **36% (37) presentó pérdida de seguimiento**
- 9% (9) falleció
- 3% (3) continuaba en tratamiento y en un caso se suspendió por tener diagnóstico alternativo

Seguimiento en los CeSAC:

- **82% (46) lo completó**
- **14% (8) presentó pérdida de seguimiento**
- 2% (1) falleció
- 2% (1) aún continuaba en tratamiento.

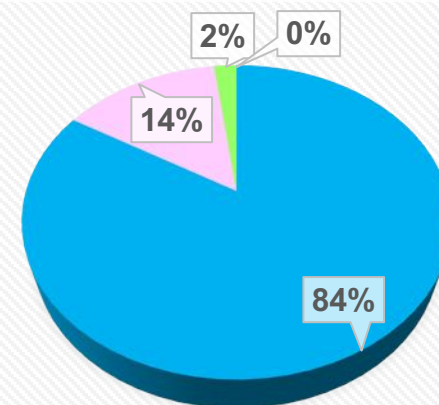
HF

completo sgto perdida fallecio otros



CESAC

completo tto perdida de sgto fallecio otros

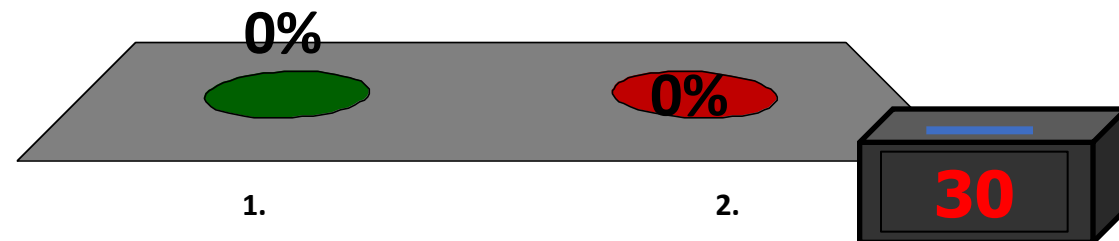


Que medidas de control de infecciones implementaría?

1. Uso de barbijo a los pacientes con sintomatología compatible?

1. Barbijo quirúrgico?
2. Barbijo N95?

Contador
de
contestaciones



Que medidas de control de infecciones implementaría?

1. Uso de barbijo a los pacientes con sintomatología compatible?

1.a. Barbijo quirúrgico: se usa con los pacientes con sintomatología compatible

Situación ideal es con el 1° contacto durante la 1° evaluación o Triage

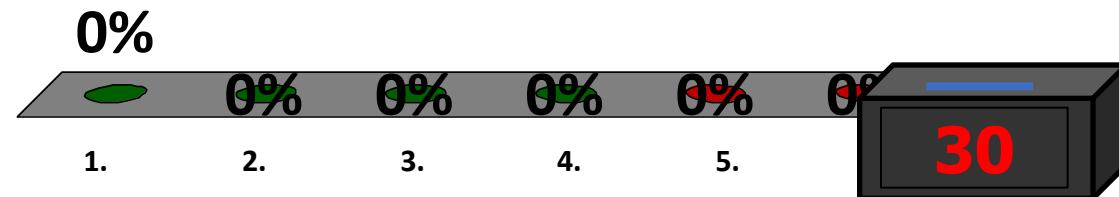
1.b. Barbijo N95?

Se utiliza con el personal de salud. No se usa con los pacientes

En que lugares del hospital, intensificaría las medidas de control: aislamiento respiratorio, Educación al PS, etc:

1. Guardia
2. Salas de internación
3. Laboratorio
4. Consultorios externos
5. Administración
6. Farmacia

Contador
de
contestaci
ones



En que lugares del hospital, intensificaría las medidas de control?

1. Guardia

2. Salas de internación

3. Laboratorio

4. Consultorios externos

5. Administración

6. Farmacia

- Considerar que las medidas de control de infecciones deben involucrar a todo el personal de salud

RIESGO EN EL MANEJO DE PACIENTES CON TB BACILÍFEROS EN ESTRUCTURAS DE ATENCIÓN SANITARIA

ÁREA DEL HOSPITAL	RIESGO INFECCIÓN POR TB
CONSULTORIOS EXTERNOS	4,2 – 11,6
GUARDIA GENERAL	3,9 – 36,6
SALA DE INTERNACIÓN	14,6 – 99,0
GUARDIA DE EMERGENCIAS	26,6 – 31,9
LABORATORIO	42,5 – 135,3

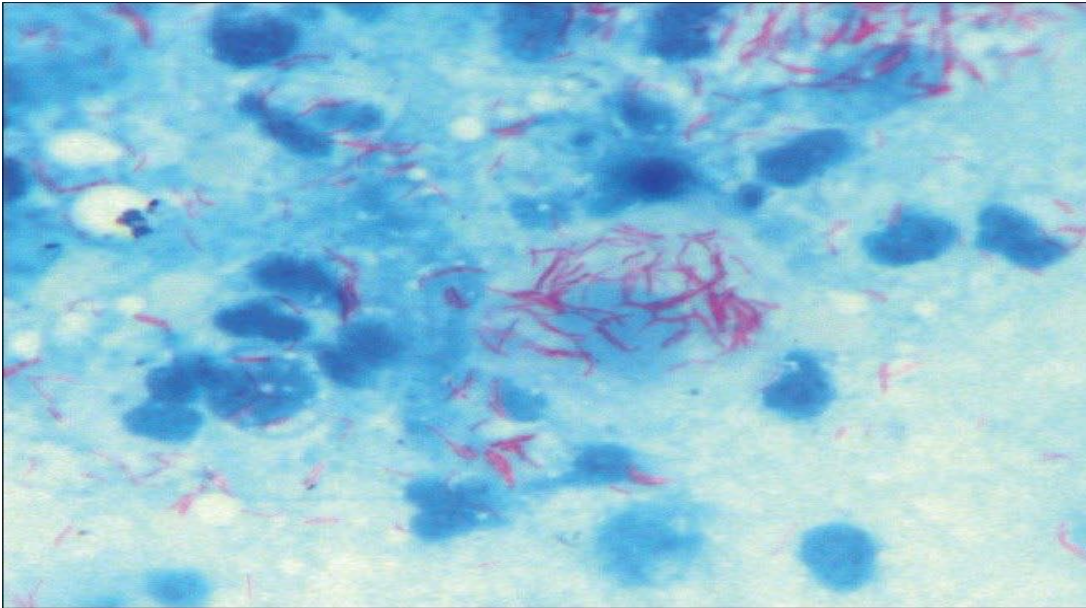
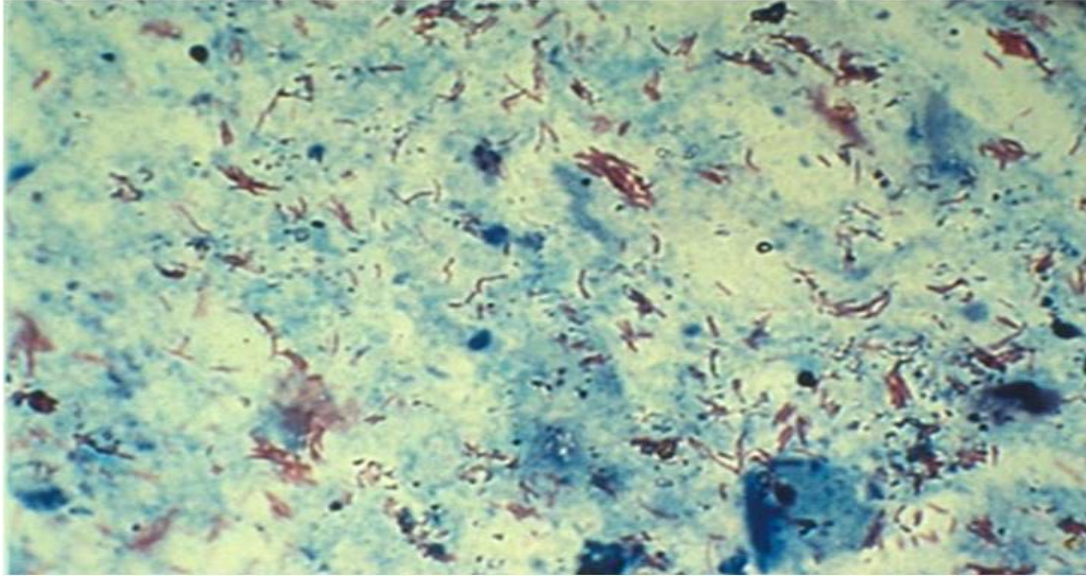
DIAGNÓSTICO



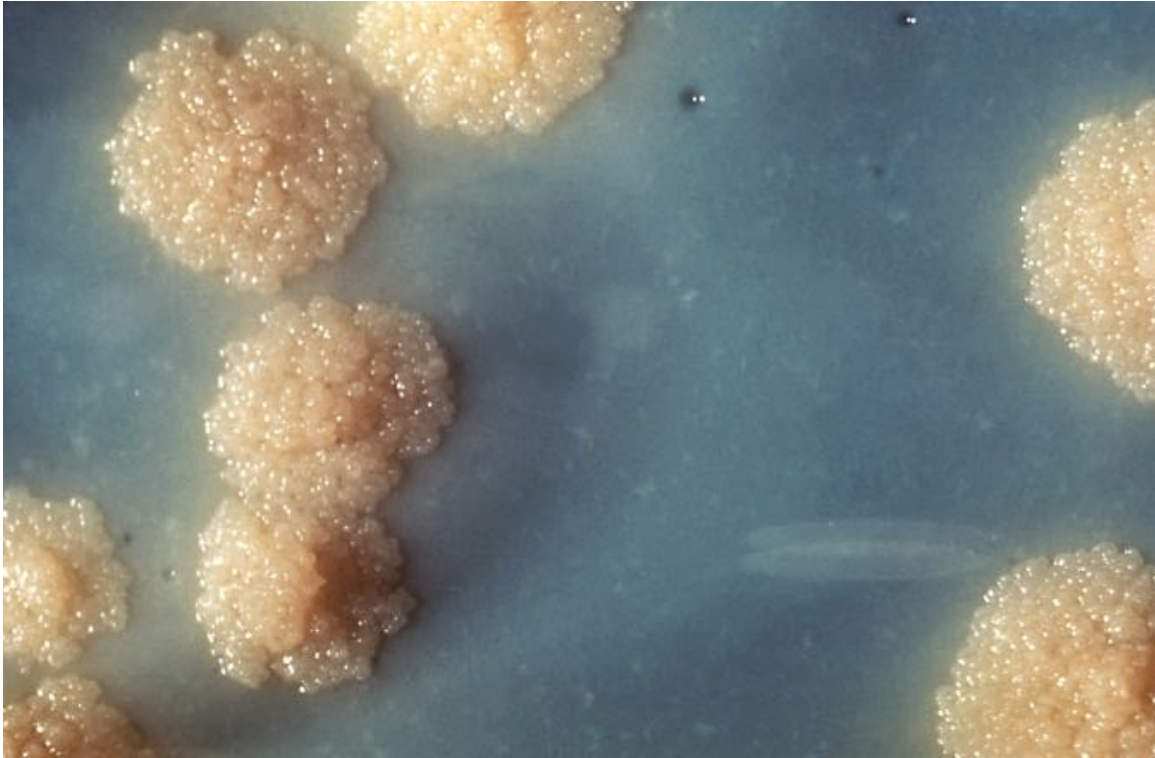
TB: DIAGNÓSTICO

- **24/03/1982: Baciloscopía: Ziehl-Neelsen, Auramina-rodamina**
(Se requiere 10^4 BAAR/ml): Sensibilidad menor al 50%. No es específica
- **Cultivo: Medios líquidos (Middlebrook, BACTEC) y sólidos (Lowenstein-Jensen)**
- **Claves: Dedicar tiempo al microscopio**
Controlar tratamientos c/BAAR

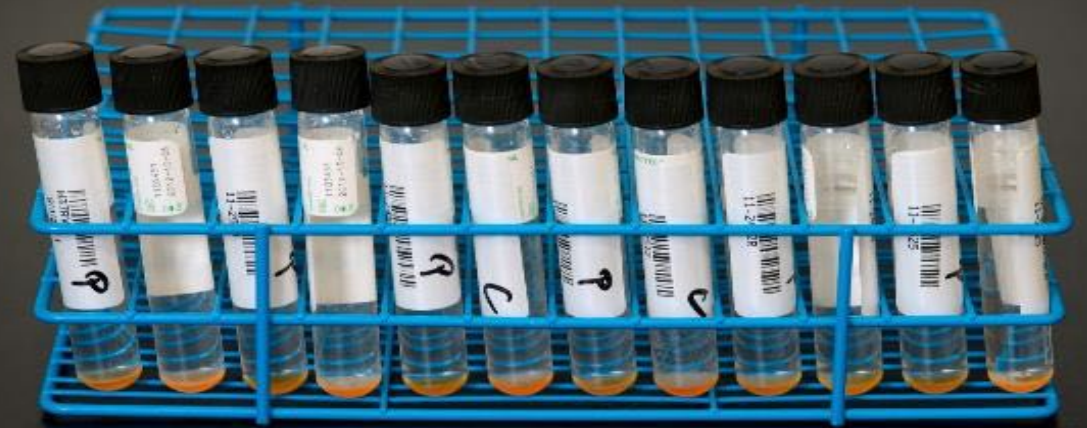
DIAGNÓSTICO: DIRECTO Y CULTIVO



Colonias of *Mycobacterium tuberculosis*



Sensibilidad *Mycobacterium tuberculosis* LOWESTEIN JENSEN



Diagnóstico

- **Métodos Fenotípicos:** método de las proporciones
- **Métodos Genotípicos**
 - **Métodos moleculares:**
 - **Métodos moleculares rápidos:**
 - **Plataforma Gene Xpert:**
 - ✓ Gene Xpert Resistencia a Rifampicina
 - ✓ Gene Xpert Ultra: > sensibilidad
 - ✓ Gene Xpert: resistencia a I, Eth, FQ, Inyectables de 2° línea

TEST DIAGNÓSTICO	TIPO	VENTAJAS	DESVENTAJAS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Xpert Mycobacterium tuberculosis or rifampicin resistance	Quantitative PCR test that assesses for presence of Mycobacterium tuberculosis DNA	Can also test for rifampicin resistance; requires minimal training to use; same day result	Requires continuous use of electricity; high unit cost, unless high volumes achieved; lower specificity in patients with tuberculosis	89%	99%
Xpert Ultra	Quantitative PCR test that assesses for presence of Mycobacterium tuberculosis DNA	Can also test for rifampicin resistance; requires minimal training to use; same day result	Requires continuous use of electricity; high unit cost, unless high volumes achieved; lower specificity in patients with tuberculosis	95%	96%
Lateral flow LAM test	Point-of-care test that assesses patient's urine for the presence of LAM (a component of mycobacterial cell walls)	Useful in children because urine samples are easy to obtain (obtaining sputum samples can be hazardous); use of LAM has a mortality benefit; most useful in seriously ill patients with sputum negative (individuals whose sputum smears are negative for acid-fast bacilli but are known to have tuberculosis)	Highest sensitivity with lowest CD4 counts, making it less useful in patients with high CD4 counts	44%	92-99%



- Gene Xpert MTB RIF.
- Gene Xpert MTB RIF Ultra.
- Gene Xpert XDR.

Comparación entre las características del Xpert MTBRIF y el Xpert MTBRIF Ultra

Características	Xpert MTB/RIF (16)	Xpert MTB/RIF Ultra (26,30)
Capacidad de la cámara para la muestra (µL)	25	50
Objetivo de la PCR	Gen <i>rpoB</i>	IS6110, IS1081, Gen <i>rpoB</i>
Características de la PCR	Semianidada RR: sondas de Beacon	Anidada RR: temperatura de fusión, Sondas de Beacon
Duración de la prueba (min)	120	60-90
Categorías semicuantitativas	Alto, medio, bajo, muy bajo	Alto, medio, bajo, muy bajo, trazas

DOI: <https://doi.org/10.111144/javeriana.umed62-1.xper>

Xpert MTB/RIF Ultra: innovación en el diagnóstico de la tuberculosis

Xpert MTB/RIF Ultra: Innovation for Diagnosis of Tuberculosis

Recibido: 21/06/2020 | Aceptado: 14/08/2020

Análisis comparativo

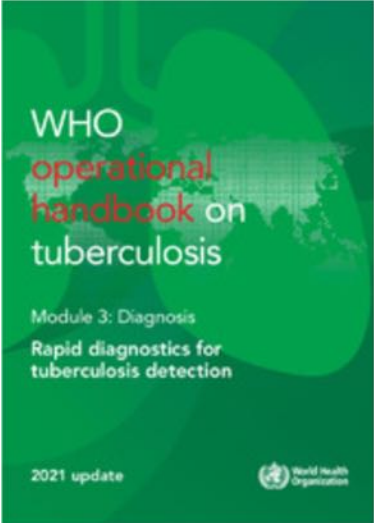
GeneXpert MTB/RIF vs GeneXpert MTB/RIF ULTRA

	GeneXper MTB/RIF	GeneXpert MTB/RIF ULTRA
DIAGNÓSTICO	Complejo MTB	Complejo MTB
DETECCIÓN DE RESISTENCIA	Rifampicina (marcador de MR)	Rifampicina (marcador de MR)
TARGET A AMPLIFICAR	Target único: región core del gene rpoB	Multitarget: región core del gene rpoB más secuencias de inserción IS-6110// IS-1081
MÉTODO DE DETECCIÓN DE RESISTENCIA	5 sondas unen a rpoB. Detección por curvas de fluorescencia	4 sondas se unen a rpoB. Detección por curvas de T° de melting
VOLUMEN MÍNIMO DE MUESTRAS	2 ml	2 ml
VOLUMEN DE LA REACCIÓN DE LA PCR	25 microlitros	50 microlitros
TIEMPO DEL ENSAYO	115 minutos	65 minutos
LIMITE DE DETECCIÓN (SENSIBILIDAD)	131 UFC/mL	16 UFC/mL
COSTO	100 USD	100 USD

Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review)

Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR

		Xpert MTB/RIF		Xpert MTB/RIF ULTRA	
Sensibilidad total		89		99	
Sensibilidad TBP	ZN (+) y CPK (+)	83		88	
	ZN (-) y CPK (+)	46		63	
Especificidad TBP		97.3-100%		98-100%	
		Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
HIV (+)		76.5-89.5	100	88.2-90	94.7
TB EP		67.4	96	93.6	92.5
LCR		71	97	89	91
Liquido pleural		50	99	75	87
Px aguja fina nódulo linfático		82	96	70	100
Resistencia a Rifampicina		95	98	100	98.2

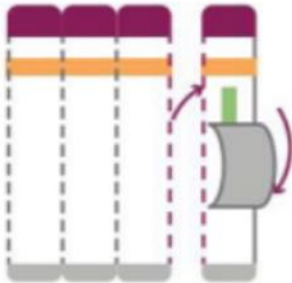


Estudios prospectivos en Sudáfrica (N:516).
TB LAM vs Cultivo.
Sensibilidad 52 %.
Especificidad 98%.
No distingue entre especies de Micobacterias

Figura 4. Procedimiento para la prueba Alere Determine TB LAM

1 Preparar la prueba

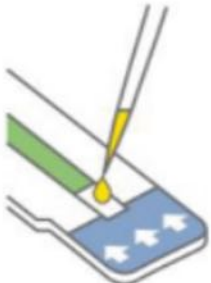
Separar una tira del lado derecho de la tarjeta y retirar la lámina protectora



2

Agregar la muestra

Agregar 60 µl de orina en la almohadilla para la muestra



3

Leer los resultados

Esperar 25 minutos y luego leer los resultados



Línea	Reactiva	No reactiva	Inválida
Control			
Paciente			



4

Verificar los resultados

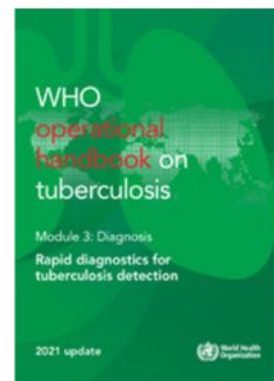
Comparar los resultados con la tarjeta de escala de referencia



Lipoarabinomanan (LAM) en Orina

- LAM: componente de la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* que puede ser encontrado en la orina de pacientes con Tuberculosis
- LAM: Resultados en 25 minutos.
- Uso en países de alta prevalencia
- Puede reducir la mortalidad temprana e 8 semanas en pacientes hospitalizados con severo deterioro inmunológico (CD4 <100 cél/mm)
- CD4 bajo aumenta la sensibilidad y baja la especificidad

		C/SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	S/SÍNTOMAS RESPIRATORIOS
INTERNADOS	SENSIBILIDAD	52 (40-64)	62 (41-83)
	ESPECIFICIDAD	87 (78-93)	31 (18-47)
AMBULATORIOS	SENSIBILIDAD	62 (41-83)	62 (41-83)
	ESPECIFICIDAD	96 (81-96)	95 (87-99)



Uso de la prueba Alere Determine TB LAM (Antígeno) (AlereLAM)

Pacientes Hospitalizados: Adultos, adolescentes y niños con VIH:

- **c/signos y síntomas de TBP o TBEP o**
- **Infección avanzada x VIH o**
- **Enfermos de gravedad o**
- **Independientemente de los signos y síntomas con CD4 < 200 cél.**

Pacientes Ambulatorios: Adultos, adolescentes y niños con VIH:

- **c/signos y síntomas de TBP o TBEP o**
- **Infección avanzada x VIH o**
- **Enfermos de gravedad o**
- **Independientemente de los signos y síntomas con CD4 < 100 cél.**

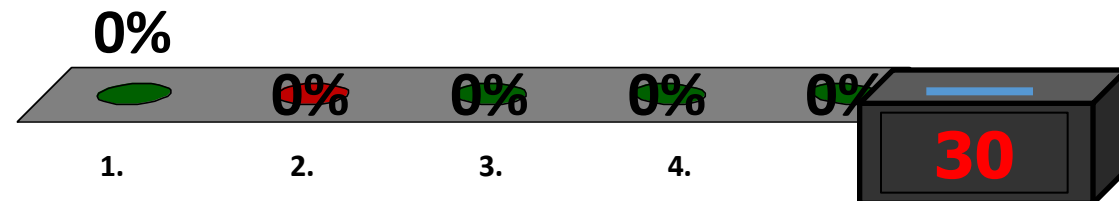
Pacientes Ambulatorios: NO USAR:

- S/ síntomas de TB o
- S/ síntomas de TB o con CD4 desconocido o
- S/ síntomas de TB y con CD4 > 200 cél
- S/ síntomas de TB y con CD4 100-200 cél

Cuales considera que son los nuevos métodos diagnósticos que utilizaría para diagnóstico rápido y fácil de TB, para mayor especificidad, para detectar resistencia para inicio rápido de tratamiento?

1. ZN en esputo
2. Cultivo Lowestein Jensen
3. Gene Xpert MTB/RIF
4. Gene Xpert MTB/RIF Ultra
5. TB LAM: Lipoarabinomanan

Contador
de
contestaci
ones

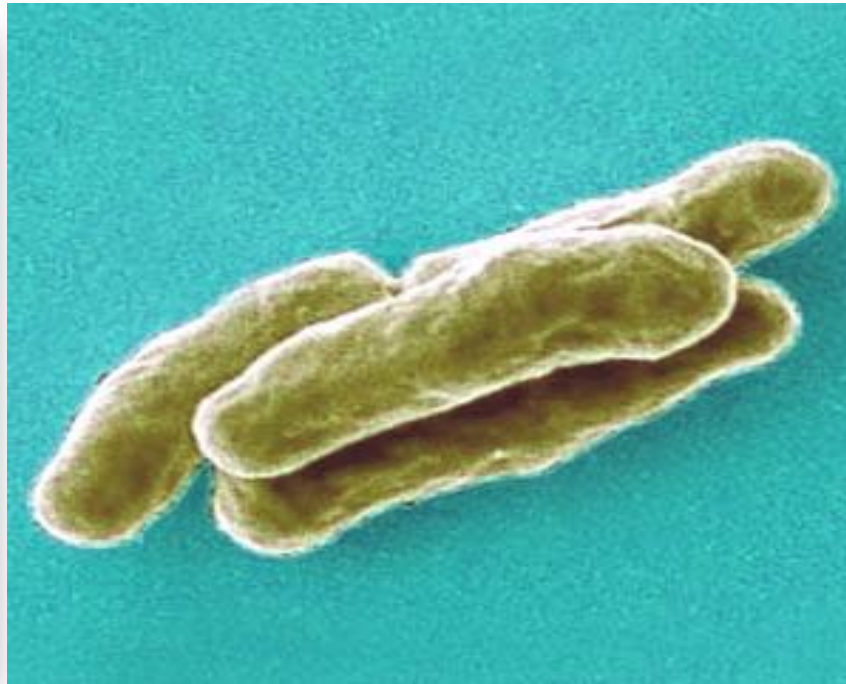
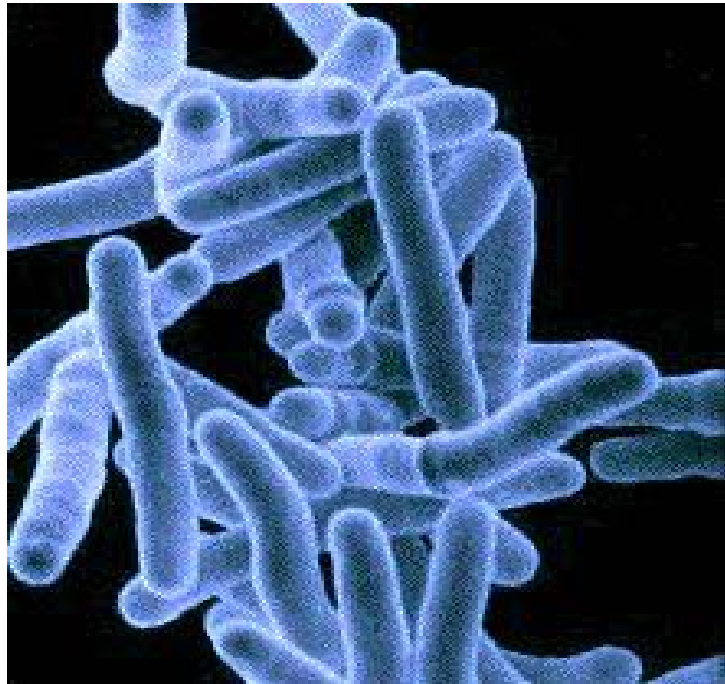


Point of Care: Diagnóstico TB

- **End TB: 2035:**
 - Reducción del 90% de la incidencia
 - Reducción de la Mortalidad: 95%
- **POC: test diagnóstico para realizar, en forma descentralizada, en el lugar donde los pacientes toman contacto inicial con el sistema de salud**
 - Fácil de realizar
 - Resultados Rápidos
 - Especificidad superior a la baciloscopia
 - Capacidad de detectar resistencias
 - Accesibilidad
 - Inicio rápido de tratamiento:
 - **Xpert MTB/RIF**
 - **Xpert MTB/RIF Ultra**
 - **Lipoarabinomanan: LAM: detección de Ag**
 - **LOOP: amplificación isotérmica**
 - **Secuenciación**

Tratamiento Tuberculostático y TARV:

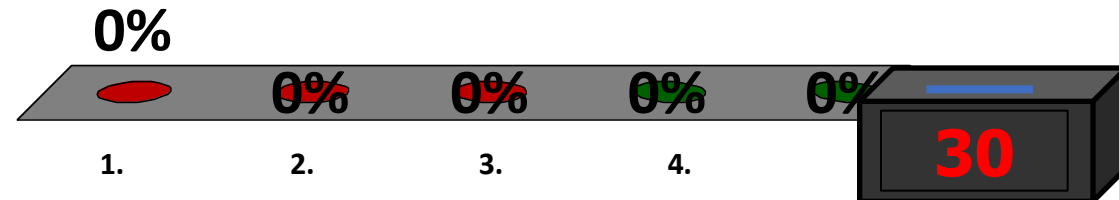
- Inicio
- Interacciones
- Tolerabilidad
- IRIS



TB/VIH: señale los enunciados correctos

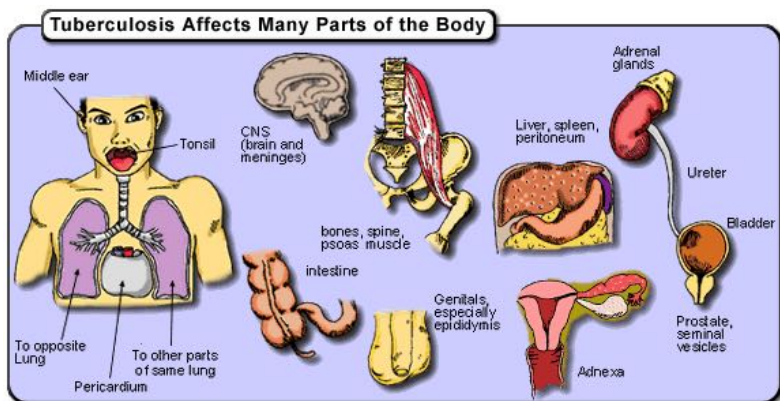
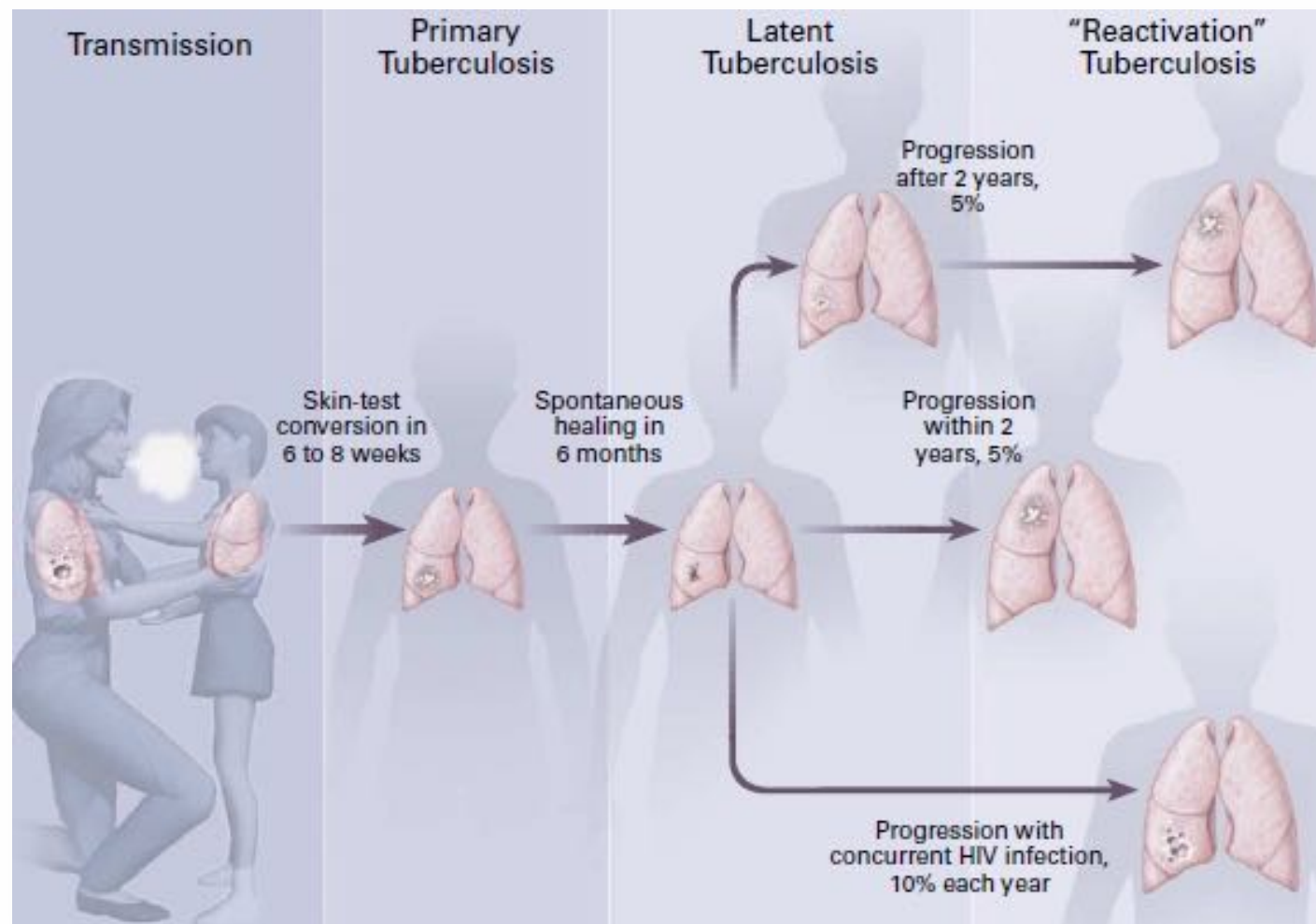
1. El riesgo de TB en VIH es igual a la población general del mismo grupo etario
2. El TARV elimina el riesgo de TB
3. La presentación clínica es similar a los pacientes sin VIH
4. Con CD4 bajos hay mayor probabilidad de formas extrapulmonar y atípicas
5. Tener en cuenta las interacciones entre el TARV y los tuberculostaticos

Contador
de
contestaci
ones

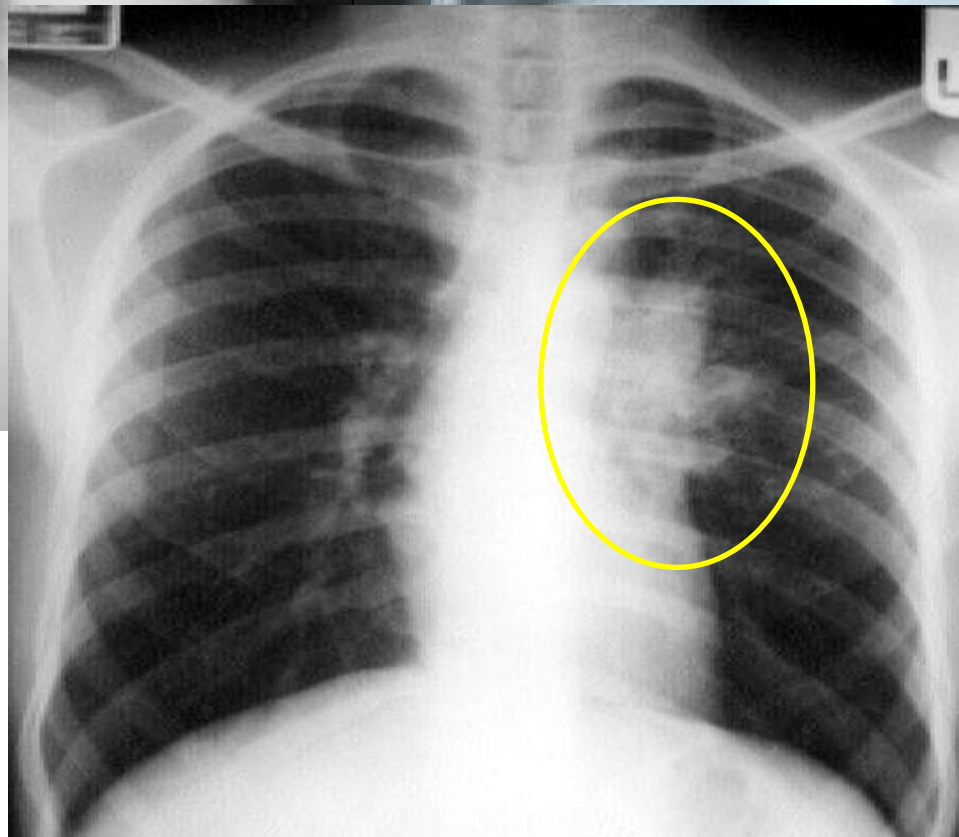
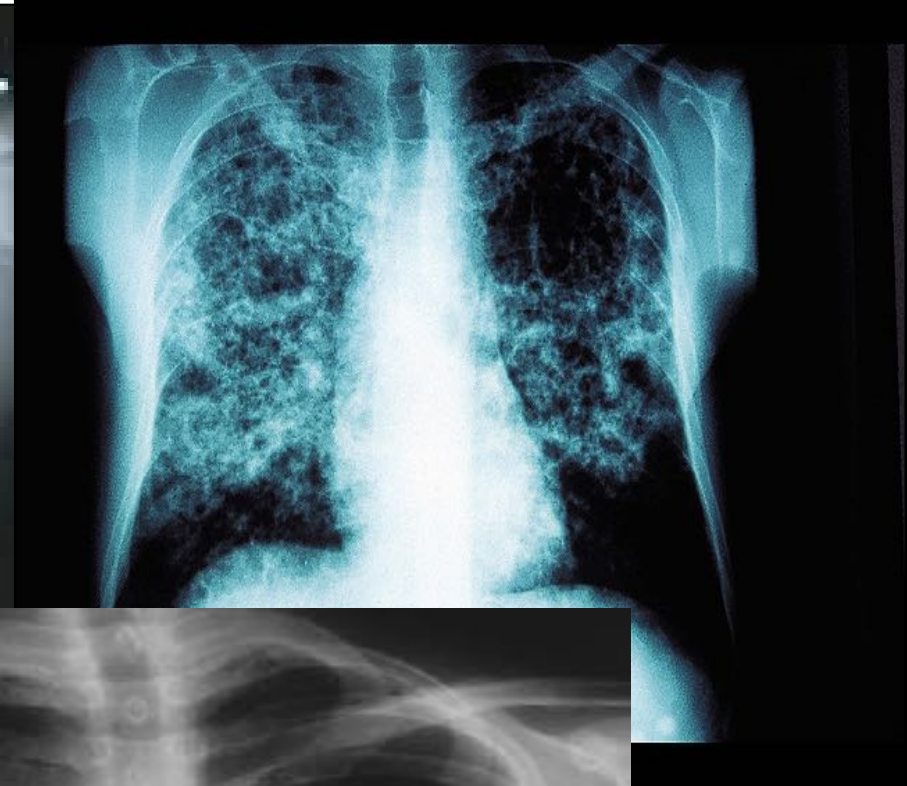
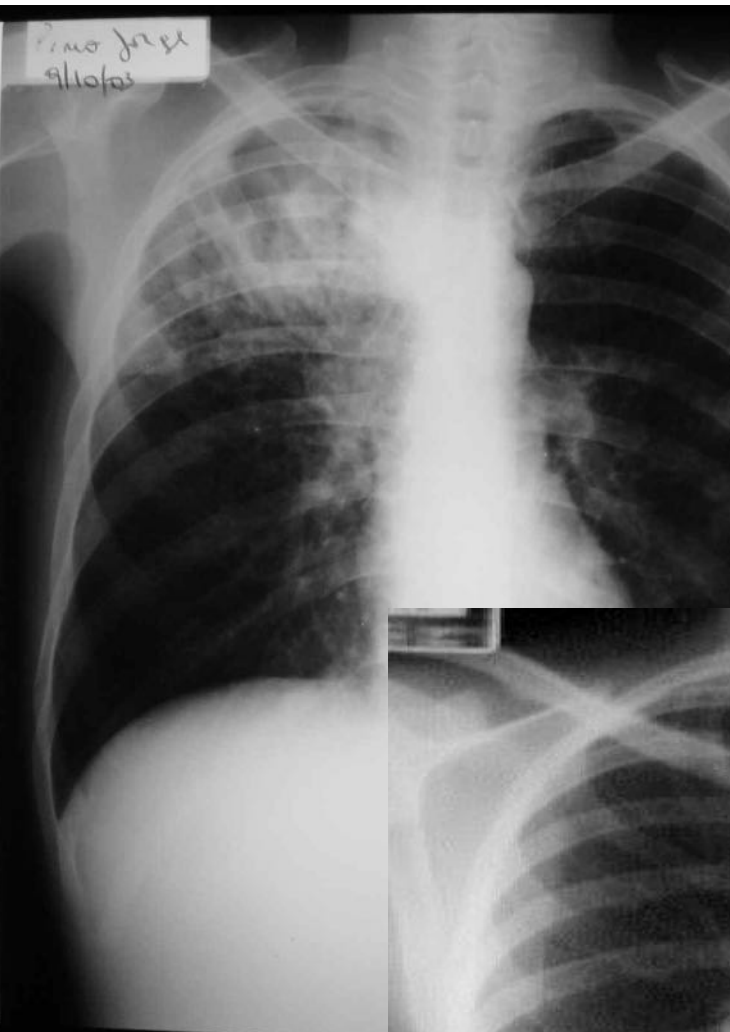


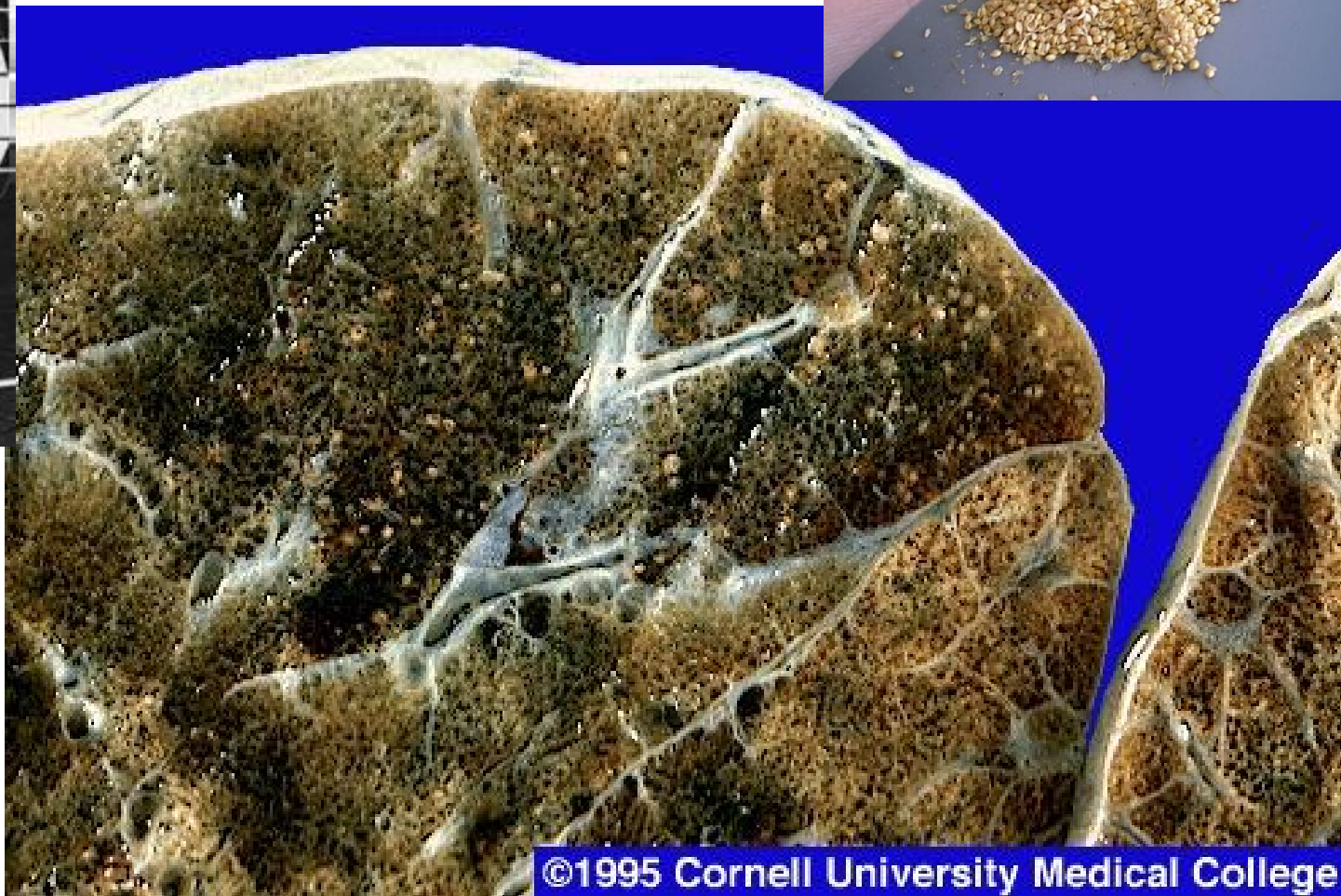
TB/VIH

- VIH riesgo de TB x 3-12 vs población gral
- TARV disminuye el riesgo, no lo elimina
- Clínica es variable según status inmunológico.
- < capacidad de formar granulomas con > inmunocompromiso
- < CD4 > frecuencia de formas extrapulmonares y paucibacilares y presentaciones atípicas

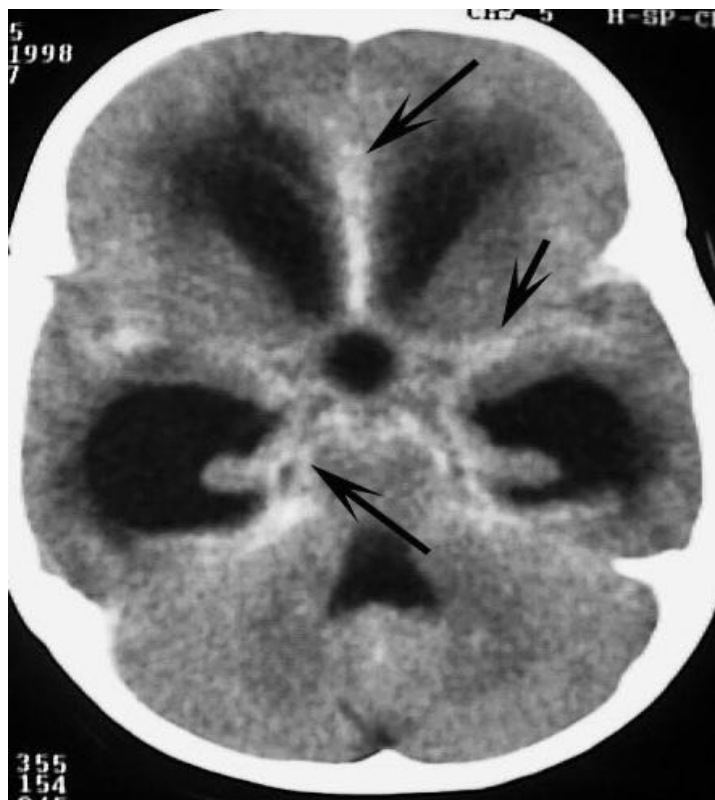
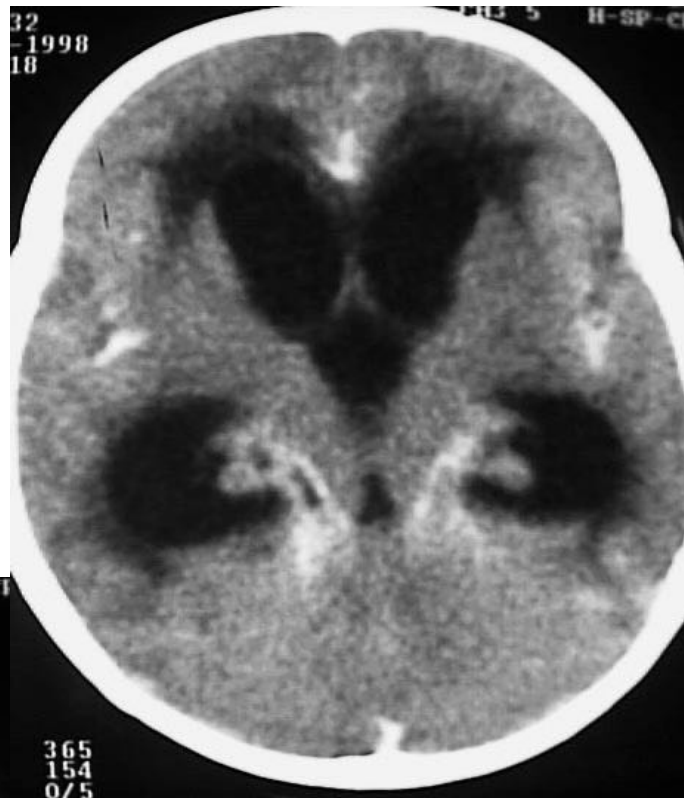


	VIH (+) (%)	VIH (-) (%)
Infección luego de la exposición	10-20	5-10
Progresión luego de la exposición	30-50	5-10
Reactivación de infección latente	5-10% anual	5-10% en toda la vida





MTB
Hidrocefalia
+
Exudados basales



TB/HIV

- ➡ **Rápida progresión**
- ➡ **> Transmisión**
- ➡ **Efectos de la inmunodeficiencia**
 - Incapacidad de formar Granulomas
 - > frecuencia de TB EP
- ➡ **INICIO DE TARV: PRIORIDAD**
- ➡ **Interacciones con RIFAMPICINA**
- ➡ **IRIS**

- ➡ **Infección primaria**
- ➡ **Compromiso basal**
- ➡ **Neumonía TB**
- ➡ **Linfadenopatías miliares o mediastinales**
- ➡ **TB miliar o diseminada**
- ➡ **Rx Tx Normal (8-20%)**

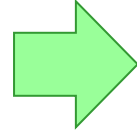
LOCALIZACIÓN EXTRAPULMONAR (53-63%)

- ➡ **Adenopatías**
 - **Periféricas: Cervical > Axilar > Inguinal**
 - **Centrales: Mediastinales > Hiliares, Intra Abdominales**
- ➡ **Enfermedad diseminada**
- ➡ **Serosas: Pleural, Pericárdica > Ascitis**
- ➡ **SNC: Meningitis, Tuberculoma**
- ➡ **Absceso de TCS**

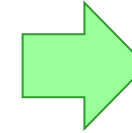
TRATAMIENTO TB/VIH

TB TRATAMIENTO ACTUAL

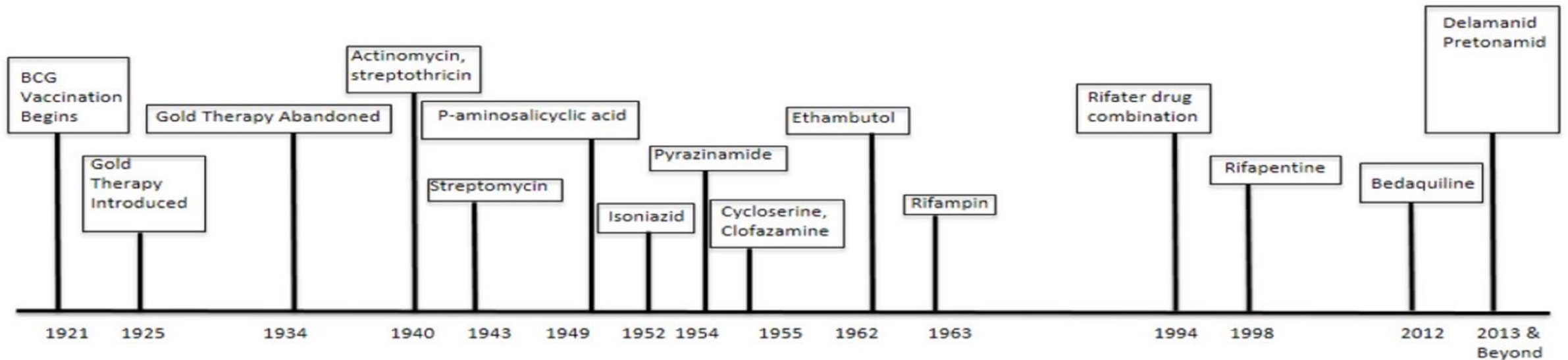
TTO COMBINADO
4HRZE → 2HR



- Posología compleja
- Duración prolongada
- Toxicidad significativa



**MALA ADHERENCIA
y
ABANDONO DEL TTO**



Incurable hasta el descubrimiento y uso de la SM (STR) en 1946.

1º ensayo clínico realizado mostró una reducción en la mortalidad, pero muy pronto surgió resistencia

Década de 1960: ensayo de isoniazida (INH)-ácido para-aminosalicílico (PAS): la atención en el hogar era igualmente efectiva y comparable al tratamiento en un hospital

1993: VIH/TB llevó a la declaración de la TB como una emergencia de salud pública mundial OMS

NUEVAS ESTRATEGIAS

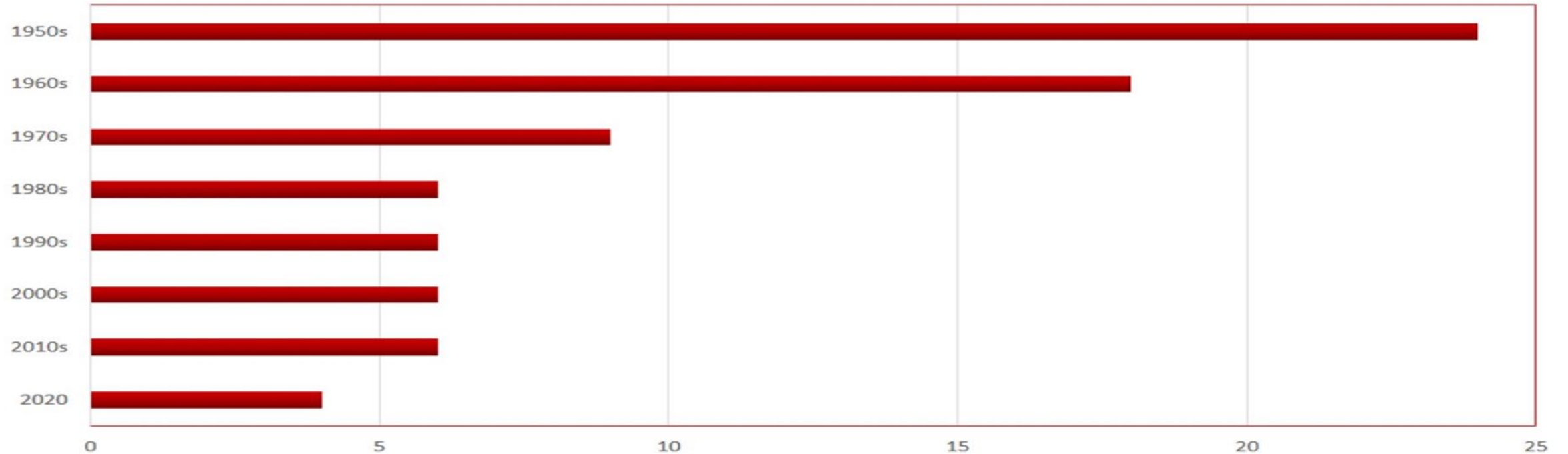
Esquemas con MAYOR POTENCIA podrían ACORTAR EL TIEMPO de tto

Disminuir toxicidad

Mejorar adherencia

Reducir costos

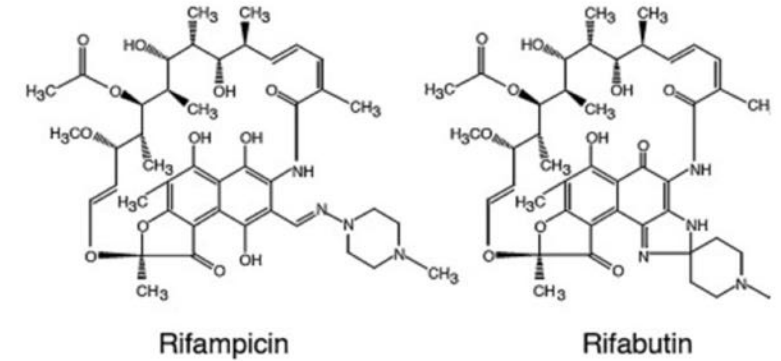
Optimizar recursos



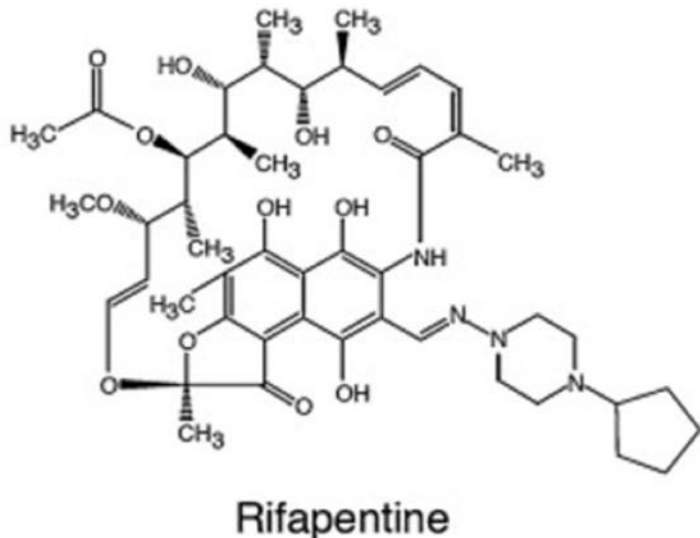
Meses de tratamiento

RIFAMICINAS

- Son la **piedra angular** del tratamiento anti-TB
- Relación entre **exposición** a rifamicinas y **reducción** de carga bacilar
- > **exposición** a rifamicinas: **estrategia para optimizar** el tto anti-TB



RIFAPENTINA (RPT)



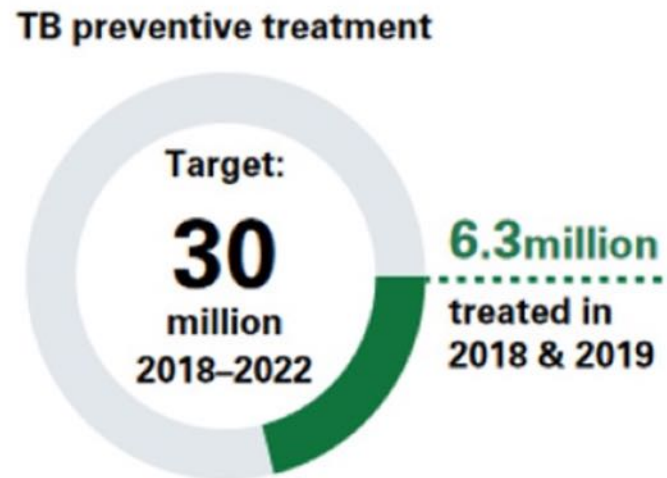
- **Actividad sobre *M. tuberculosis***
- **Perfil de toxicidad similar**
- **Interacciones medicamentosas significativas**
- **Vida media más larga → Opción atractiva para aumentar duración de exposición a rifamicinas**

TB LATENTE

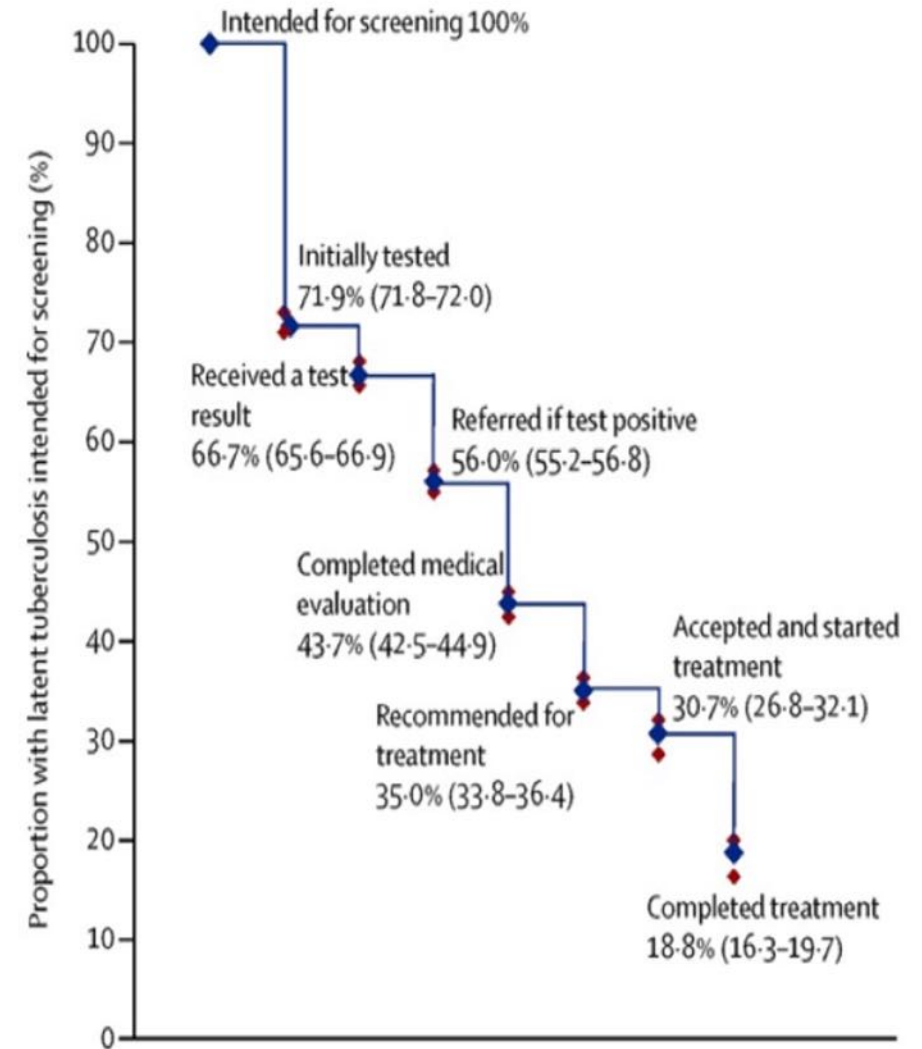
Profilaxis con INH reduce el riesgo de TB activa y de muerte

Problemas asociados:

- Toxicidad
- Resistencia?
- Adherencia subóptima



Solo una pequeña proporción de pacientes en los que estaría indicada la profilaxis la reciben



TB/HIV: LATENTE

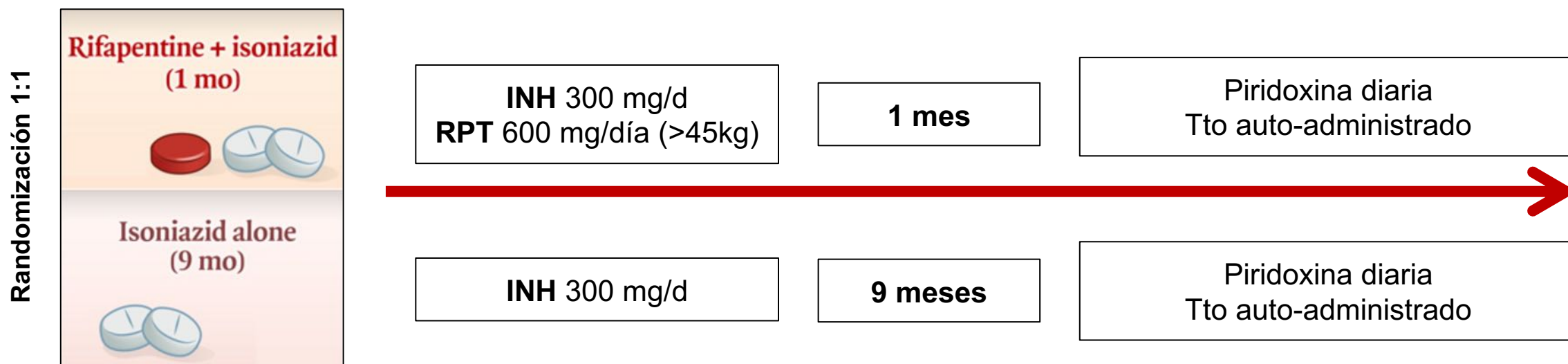
ESQUEMA	DURACIÓN	DOSIS	COMPRIMIDOS	HIV
INH	6 - 9 meses	300 mg Diario	180 - 270 comprimidos 180 - 270 tomas	Recomendado en Pc HIV (AII) Sin interacciones con ARV
RIF	4 meses	600 mg Diario	240 comprimidos 120 tomas	Recomendado en Pc HIV (BI). Menor evidencia Con interacciones con ARV
INH - RIF	3 meses	INH 300 mg RIF 600 mg Diario	270 comprimidos 90 tomas	Recomendado en Pc HIV (AI) Con interacciones con ARV
INH - RPT	3 meses	INH 15 mg/kg (max 900) RFP 900 mg Semanal	108 comprimidos 12 tomas	Recomendado en Pc HIV (AI) Con interacciones con ARV

TB LATENTE

ORIGINAL ARTICLE

One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis

- **Ensayo clínico de fase 3**, aleatorizado, abierto, de no inferioridad
- Comparar eficacia y seguridad de régimen de **1 mes de RPT-INH** vs. **9 meses de INH**
- Pacientes HIV (+) >13 años, en áreas de **alta prevalencia** de TB o con evidencia de **TB latente**



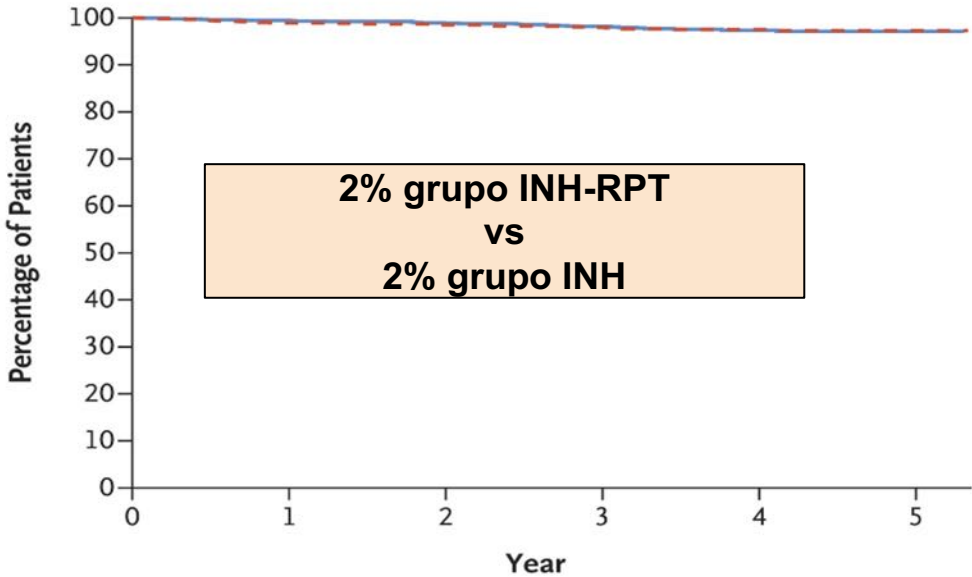
TB LATENTE

- **Periodo:** 05/2012-11/2014 – **Seguimiento:** 3.3 años
- **Lugar:** 45 sitios en Africa (52%), Asia (8%), América del sur (24%) - América del norte (16%)
- **Participantes:** 3000 ptes - 21% dx TB latente - CD4 470 (RIC 346 - 635) - 50% TARV al inicio (+fc EFV)

EFICACIA

— 1-Month - - - 9-Month

A Freedom from Primary End Point in All Patients



No. at Risk		1-Month	1488	1427	1391	1348	1306	1267	999	596	427	235	55
		9-Month	1498	1422	1383	1334	1299	1266	985	580	414	217	56

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factors for the Primary End Point.*

Variable	1-Month Group		9-Month Group		Difference in Incidence Rate (95% CI)†
	no. of events/ person-yr	incidence rate/ 100 person-yr	no. of events/ person-yr	incidence rate/ 100 person-yr	
All patients	32/4926	0.65	33/4896	0.67	−0.02 (−0.35 to 0.30)
Per-protocol analysis	31/4876	0.64	29/4718	0.61	0.02 (−0.30 to 0.34)
Status on tuberculin skin test or IGRA					
Positive	10/1110	0.90	11/1137	0.97	−0.07 (−0.87 to 0.73)
Negative or unknown	22/3815	0.58	22/3759	0.59	−0.01 (−0.35 to 0.34)
Receipt of antiretroviral therapy at entry					
Yes	13/2381	0.55	15/2387	0.63	−0.08 (−0.52 to 0.35)
No	19/2545	0.75	18/2508	0.72	0.03 (−0.44 to 0.50)
Screening CD4+ count					
≤250 cells/mm ³	12/621	1.93	8/628	1.28	0.66 (−0.75 to 2.06)
>250 cells/mm ³	20/4304	0.47	25/4268	0.59	−0.12 (−0.43 to 0.19)
Sex					
Male	11/2303	0.48	15/2293	0.65	−0.18 (−0.61 to 0.26)
Female	21/2623	0.80	18/2603	0.69	0.11 (−0.36 to 0.58)

* The primary end point was a diagnosis of tuberculosis or death from tuberculosis or an unknown cause.

† This difference is the incidence rate in the 1-month group minus the rate in the 9-month group, so negative values indicate a lower risk in the 1-month group.

TB LATENTE

ADHERENCIA

- NH-RPT 1 mes: 97% tto completo
- INH 9 meses: 89.5% tto completo

$p < 0.001$

TOXICIDAD	INH-RPT 1 mes - n (%)	INH 9 meses - n (%)	<i>p</i>
EA grave	83 (6%)	108 (7%)	<i>0.07</i>
EA preespecificado $\geq$ G3	44 (3%)	52 (3%)	<i>0.47</i>
Hepatotoxicidad $\geq$ G3	28 (2%)	42 (3%)	
Neuropatia $\geq$ G3	14 (1%)	30 (2%)	
Discontinuacion por toxicidad	16 (1%)	25 (2%)	OR combinado 2.09 (IC95% 1.32 - 3.33)
Interrupcion >7 dias	11 (1%)	31 (2%)	

TB LATENTE

CONCLUSIONES

ORIGINAL ARTICLE

One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis

- Tto INH-RPT 1 mes fue **no inferior** al tto con INH 9 meses para prevenir la TB activa
- Menor incidencia de efectos adversos y de **discontinuación por toxicidad**
- Mayor **adherencia** y probabilidad de completar el tto
- Tto **auto-administrado**, no requiere tto directamente observado

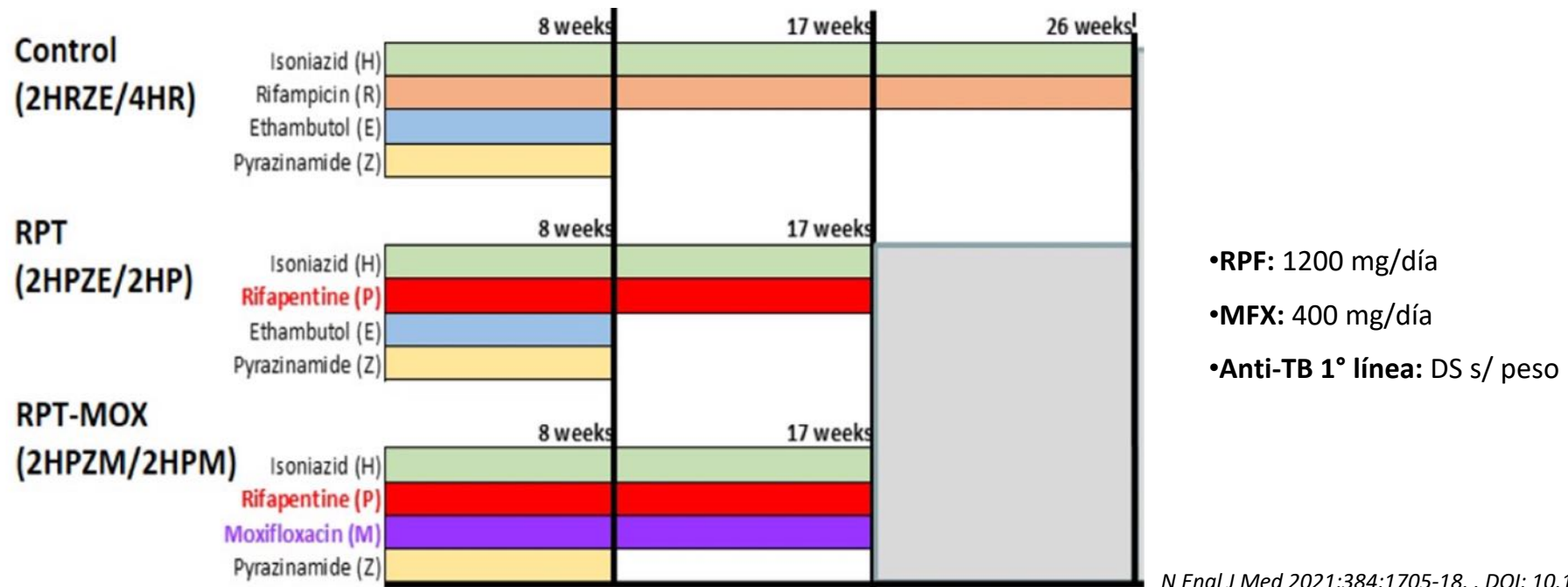
→ Estrategia para ampliar la proporción de PcHIV que reciben tto para TB latente

TRATAMIENTO DE TB SENSIBLE

ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

- **Ensayo clínico de fase 3**, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de no inferioridad
- Comparar eficacia y seguridad de tto **4 meses** con **RPT**, con o sin **MXF** vs tto estandar **6 meses**
- Ptes >12a, **TB pulmonar confirmada**, susceptible INH-RIF-FQ, **con o sin HIV** (CD4 >100, TARV C/EFV)

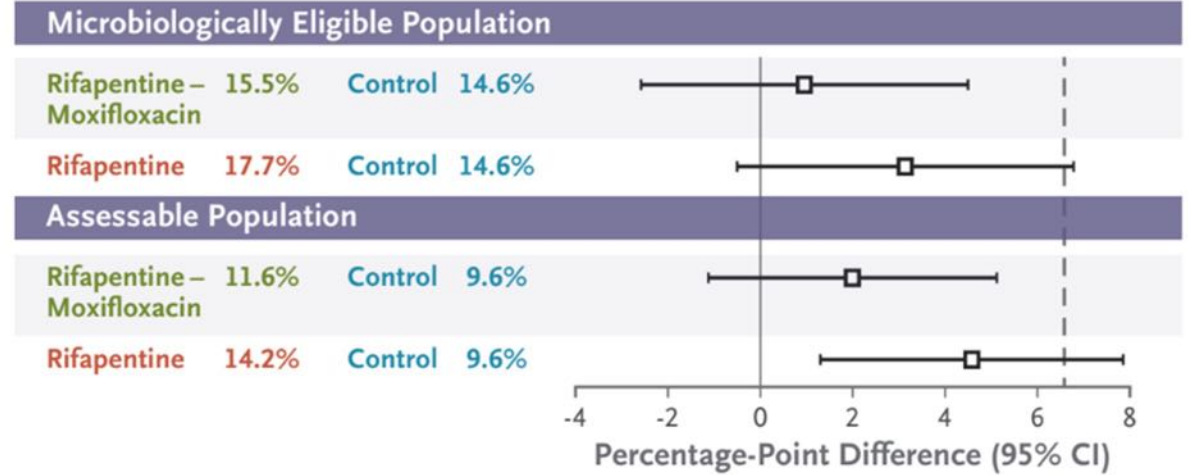
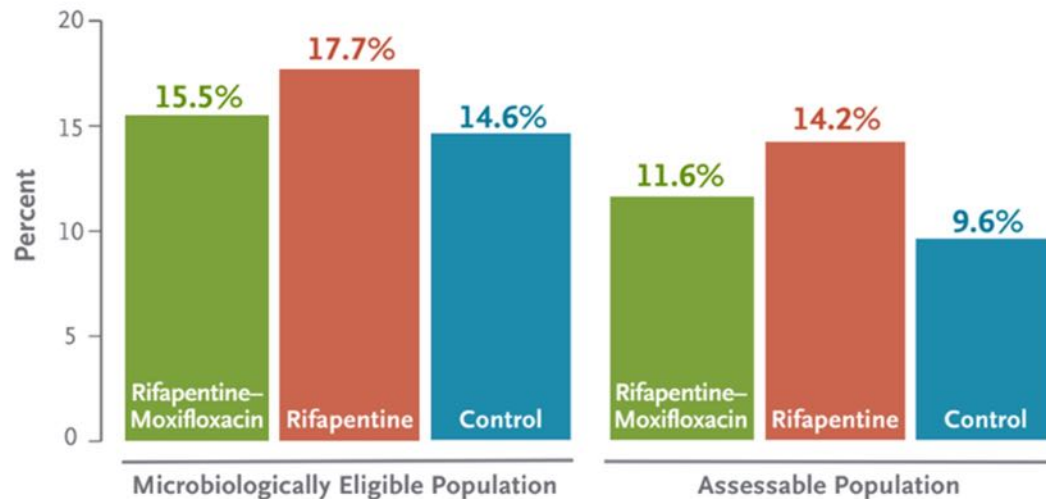


TRATAMIENTO TB SENSIBLE

- **Periodo:** ene/2016 – oct/2018
- **Lugar:** 34 centros Africa – Asia – America (EEUU, Brasil, Peru)
- **Participantes:** 2516 randomizados en 3 grupos → 2343 población microbiológicamente elegible → población evaluable. >95% de retención a los 12 meses de seguimiento. **194 (8%) ptes HIV CD4 344 (RIC 223-455)**

EFICACIA

Absence of tuberculosis disease-free survival at 12 months after randomization

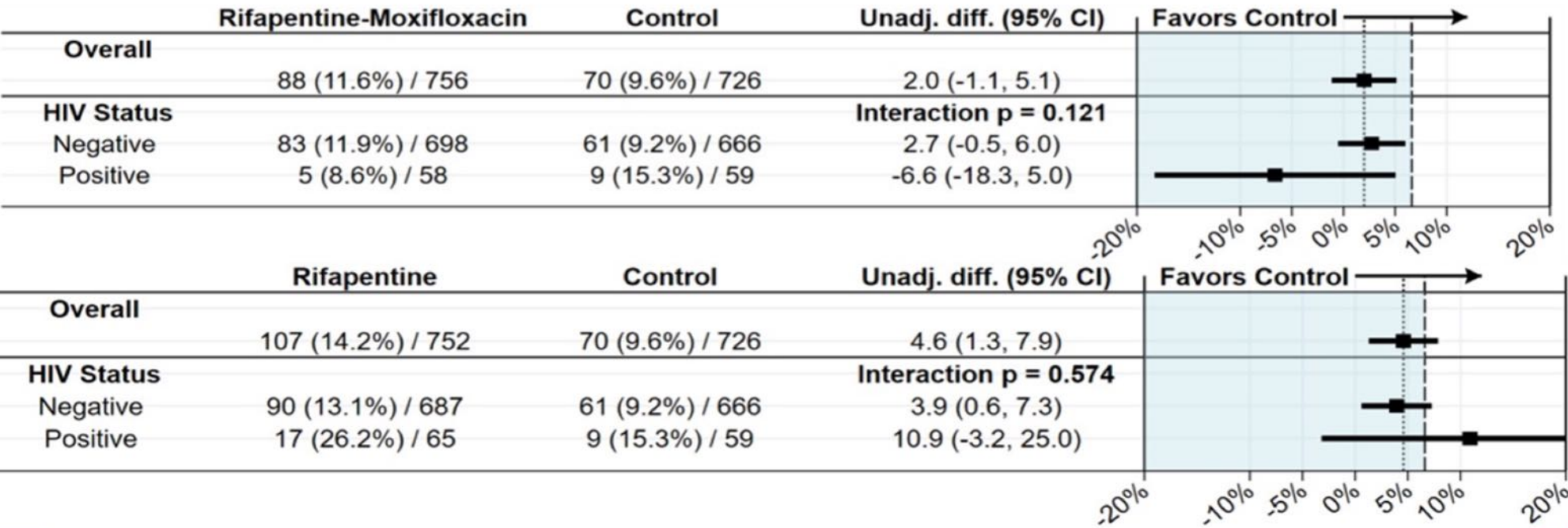


TRATAMIENTO TB SENSIBLE

EFICACIA

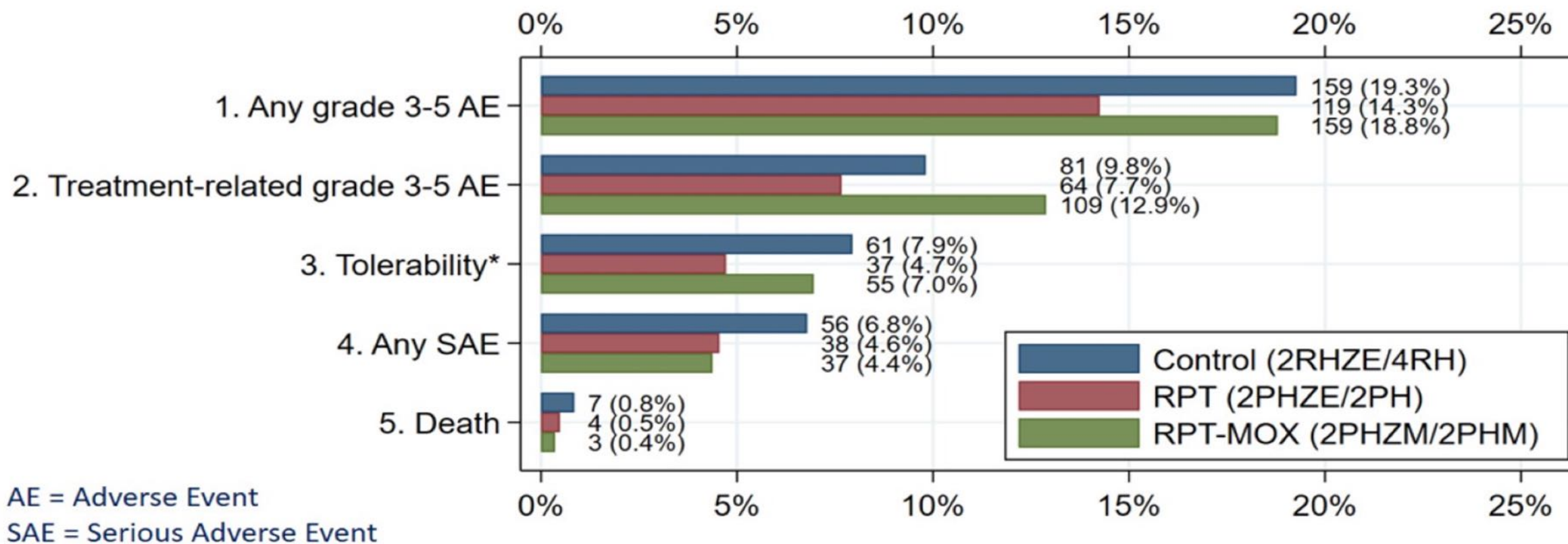
Results by HIV Status

Efficacy outcomes (% favorable)	Control	Rifapentine Moxifloxacin	Rifapentine	Total
Microbiologically eligible	50/64 (78%)	53/62 (85%)	48/68 (71%)	151/194 (78%)
Assessable	50/59 (85%)	53/58 (91%)	48/65 (74%)	151/182 (83%)



TRATAMIENTO TB SENSIBLE

SEGURIDAD



TRATAMIENTO TB SENSIBLE

Comunicación rápida: tratamiento de la tuberculosis sensible a medicamentos

Junio del 2021



La evidencia disponible del tratamiento de TB pulmonar sensible **acortado a 4 meses** respalda su uso como una **posible alternativa** al esquema habitual de 6 meses

- **Desempeño similar al esquema habitual, en términos de eficacia como de seguridad.**
 - Sería el **esquema preferido** para muchos pacientes y para los programas nacionales de TB, ya que permitiría una **curación más rápida** y **aliviaría la carga** tanto sobre los pacientes como sobre el sistema de salud.
-
- El establecimiento y la adopción del nuevo esquema será más factible si se **reduce el costo de la RPT** y se **mejora su disponibilidad**.
 - Requerirá riguroso control para garantizar el **uso adecuado del esquema de 1° línea**, dado que contiene **MFX** (fármaco de elección para TB-DR) → **Pruebas rápidas de resistencia**

RIFAPENTINA Y TARV

- La manitud de la **inducción de CYP3A4** por RPT seria menor que RIFAMPICINA pero mayor que RIFABUTINA
- **Evidencia clínica limitada** en su mayoría para esquemas con **EFV o NVP**
- **Escasos datos** sobre interacciones con otros ARV

ARV	RPT semanal	RPT diaria
TDF - FTC - 3TC	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
TAF	Potencial interacción	Potencial interacción
EFV - NVP	Se puede coadministrar	Se puede coadministrar
DOR - RPV	No coadministrar	No coadministrar
IP	No coadministrar	No coadministrar
RAL	Potencial interacción, no requiere ajuste	No coadministrar
DTG	Potencial interacción, no requiere ajuste	No coadministrar
BIC	No coadministrar	No coadministrar

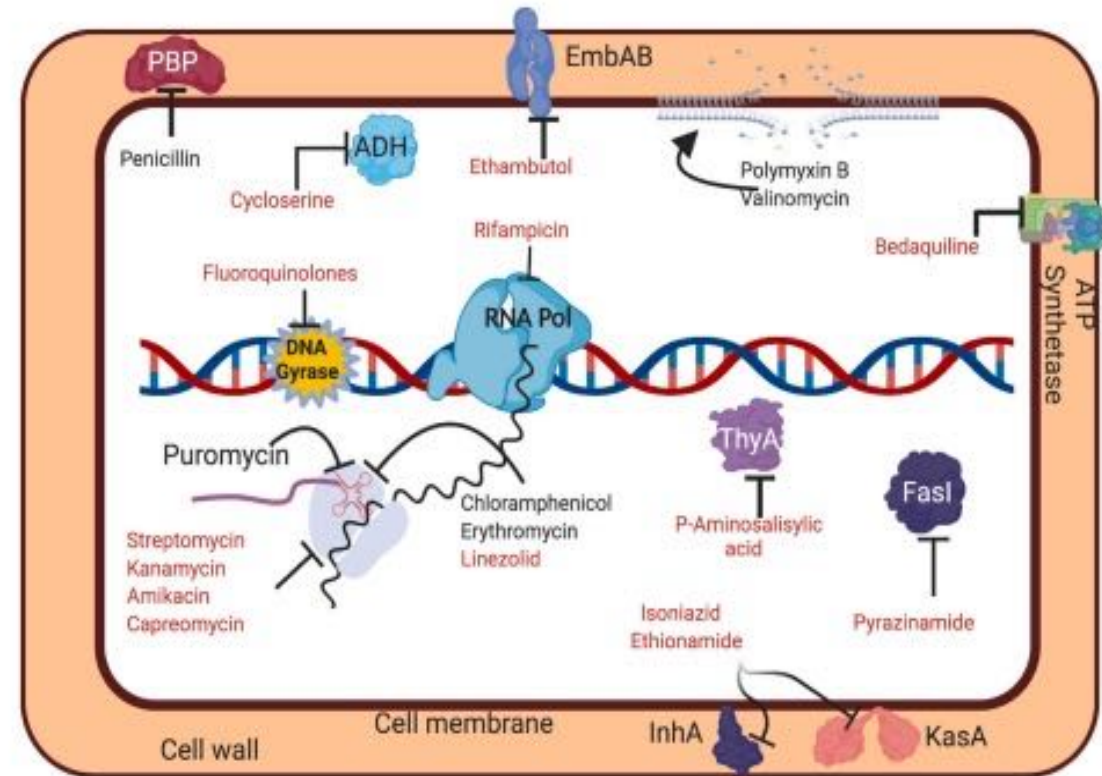
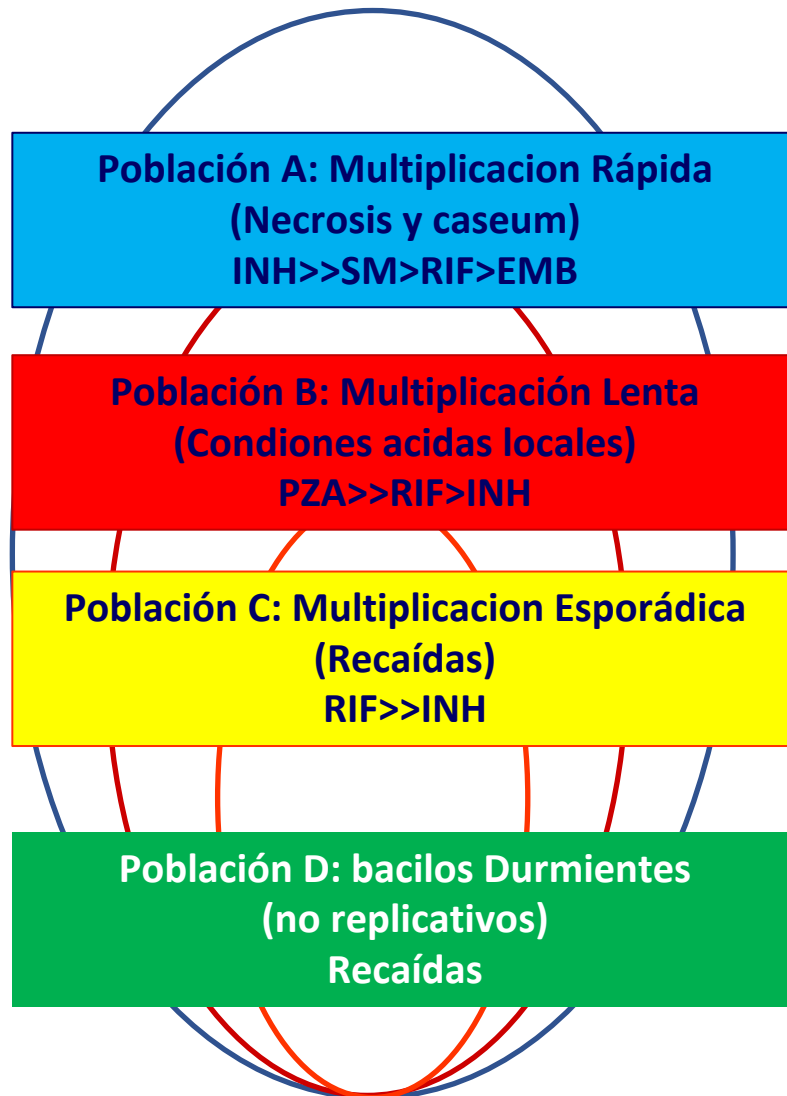
TB RESISTENTE

CATEGORÍA	RESISTENCIA	COMENTARIO
Definiciones clásicas		
TB Monorresistente (TB-MR)	1 solo fármaco	Generalmente resistencia a H (+fc) o R (poco fc, pero predictor de MDR) Preocupacion
TB Polirresistente (TB-PR)	2 o más fármacos, sin resistencia simultánea a H y R	Generalmente resistencia a H y S
TB Multirresistente (TB-MDR)	H y R, c/ o s/resistencia adicional a otros fármacos	Sin resistencia a un inyectable de 2° línea ni a una FQ
TB Pre-XDR	MDR + 1 inyectable de 2° línea o 1 FQ	Sin resistencia a un inyectable de 2° línea y a una FQ simultáneamente.
TB-XDR	MDR + 1 inyectable de 2° línea + 1° FQ	Con resistencia a un inyectable de 2° línea (actualmente se reemplaza x LNZ o BDQ)y a una FQ simultáneamente.
TB Totalmente Resistente o Panresistente (TB-TR)	Todos los fármacos de 1° y 2° línea	

TB RESISTENTE

CATEGORIA	RESISTENCIA	COMENTARIO
Definiciones operativas		
TB resistente a isoniazida (TB-HR)	Isoniazida sin otra resistencia	Sensibilidad confirmada a rifampicina
TB resistente a rifampicina (TB-RR)	Rifampicina con o sin resistencia adicional a otros fármacos	Incluye: TB-MR TB-PR TB-MDR TB-pre XDR TB-XDR TB-TR

Eliminación de población A y B: negativización del cultivo



- Acción sobre la pared celular: I, ETH, BDQ
- Acción sobre la membrana celular
- Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos: DNA girasa: FQ.
- Inhibición de la síntesis de proteínas: S, Kana, AK, Capreomicina, LNZ
- Acción sobre metabolismo: PZA, PAS y cycloserina

Determinantes de Resistencia en TB: compleja

- **Lesiones granulomatosas, cavernas:** concentración subóptima de fármacos
- **Resistencia intrínseca y adquirida. Mutaciones sobre** blanco de acción de las drogas o enzimas activadoras
- **Investigaciones sobre bacterias persistentes, durmientes**
- **Mecanismos moleculares de persistencia/tolerancia**
- **Bombas de eflujo** que transportan fármacos fuera de la micobacteria
- **Interacciones**
- **Tratamiento previo:** falta de adherencia.
- **Mecanismos alternativos en investigación:**
 - Variabilidad farmacocinética
 - Distintos niveles de penetración en meninges, cavernas, pericardio
- **Interrupción en la provisión de drogas**
- **Calidad de las drogas**
- **Bajas dosis x error**
- ***Cepa Beijing*** mayor predisposición a seleccionar R

1.A Actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, expuestos en orden de eficacia^{8,10}

1. Rifampicina (R)
2. Fluoroquinolonas (FQ): moxifloxacino (Mfx) o levofloxacino (Lfx)
3. Isoniacida (H)
4. Linezolid (Lzd)
5. Bedaquilina (Bdq)
6. Clofazimina (Cfz)
7. Nitroimidazopiranos: delamanid (Dlm)/pretomanid (Ptm)
8. Carbapenemas: imipenem, meropenem, ertapenem
9. Pirazinamida (Z)
10. Cicloserina (Cs)/Terizidona
11. Aminoglucósidos/polipéptidos: estreptomcina (Sm), amikacina (Am), kanamicina (Km), capreomicina (Cm).
12. Etambutol (E)
13. Etionamida (Eto)/protionamida (Pto)
14. Ácido para-amino-salicílico (PAS)

1.B Características deseables que deberían tener los fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*^{*,10,11}

Actividad	Bactericida	Esterilizante	Prevención de resistencias	Toxicidad
Alta	Isoniacida Rifampicina Levofloxacino Moxifloxacino	Rifampicina Pirazinamida Moxifloxacino Levofloxacino	Rifampicina Isoniazida Etambutol Linezolid Bedaquilina Delamanid Meropenem/Imipen	Aminoglucósidos Etionamida/Protion PAS
Moderada	Linezolid** Bedaquilina** Delamanid** Meropenem/imipen** Aminoglucósidos	Linezolid** Bedaquilina** Delamanid** Meropenem/imipen**	Aminoglucósidos Moxifloxacino Levofloxacino Clofazimina Etionamida/Protio Cicloserina PAS	Linezolid Pirazinamida Cicloserina
Baja	Clofazimina Pirazinamida Ethionamida/ protionamida		Pirazinamida	Etambutol Rifampicina Isoniacida Levofloxacino Moxifloxacino Bedaquilina Delamanid Meropenem/imipen

* Los fármacos ideales son los que están en la fila de arriba (Alta) en las tres columnas primeras (actividad bactericida, actividad esterilizante y prevención de resistencias) y en la de abajo (Baja) en la última columna (toxicidad).

** A estos fármacos se les ha incluido en la fila de actividad moderada porque la evidencia que se tiene sobre los mismos aún es escasa, aunque es muy posible que se pueda subir a la fila de alta a la gran mayoría de ellos.

Estrategias

- **Bangladesh (2010):** tratamiento acortado TB MDR (9 meses)
- **Análisis de una base de datos: 12030 pacientes: evidencio**
 - **Escasa eficacia de drogas de 2° línea:** capreomicina y kanamicina
 - **Éxito terapéutico:** FQ, LZD, Carbapenemes, Clavulanato, BDQ y CFZ
 - **FQ, LZD, BDQ: se asociaron con < mortalidad**
- **OMS 2018: nueva clasificación de fármacos para TB MDR y RR: 3 categorías:**
 - **Grupo A:** > eficacia disminución de la mortalidad (FQ, LZD y BDQ)
 - **Grupo B:** CFZ (Clofazimina) y Cicloserina/terizidona
 - **Grupo C:** fármacos para agregar al grupo A o x Ef. Adv.: E, DLM, Z, Carbapenemes/clavulanato, AK, S
 - **La inclusión de FQ, LZD y BDQ como parte del esquema de tto de TB MDR: fuerte recomendación**
 - **Esquemas orales.** Se desaconseja el uso de inyectables x baja eficacia (capreomicina y kanamicina)
- **OMS 2020: recomendando 2 tipos de de regimenes de para TB MDR:**
 - **Acortado:** . Modalidad Bangladesh, pero s/inyectables. No se aconseja para formas graves ni para pacientes que hayan recibido previamente fármacos de 2° línea x mas de 1 mes
 - **Alargado:** combina 3 fármacos del Grupo A + 1 o 2 del Grupo B (según gravedad de la TB).
Duración total: 18-20 meses o de 15-17 luego de la conversión bacteriológica y añade drogas del grupo C. cuando no es posible usar drogas de los Grupos A y B (resistencia o reacciones adversas).
Estrictamente supervisado

TRATAMIENTO CLASICO: CLASIFICACION

2016

“Recomendaciones clásicas o previas”

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

2016 update

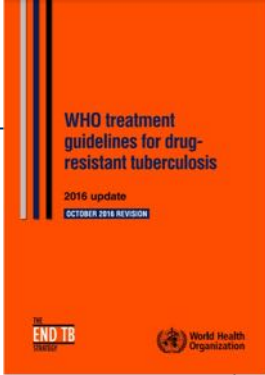
OCTOBER 2016 REVISION

THE
END TB
STRATEGY



Group A. Fluoroquinolones^b	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) ^c	(S)
Group C. Other core second-line agents^b	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H ^h
	D2 Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	D3 <i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem–cilastatin ^d	Ipm
	Meropenem ^d	Mpm
	Amoxicillin-clavulanate ^d	Amx-Clv
	(Thioacetazone) ^e	(T)

TRATAMIENTO CLASICO: ESQUEMA



Al menos 5 drogas efectivas durante la fase intensiva:

- Pirazinamida (si sensible)
- 1 fármaco del grupo A (FQ): LVX o MFX.
- 1 fármaco del grupo B (AMG): AMK, Capreo, Kana o Estreptomicina.
- Al menos 2 fármacos del grupo C: Etionamida – Cicloserina – Linezolid – Clofazimina

Si el n° mínimo de 5 fármacos efectivos no puede componerse como se indicó anteriormente:

- 1 agente del Grupo D2: Bedaquilina – Delamanid
- Otros agentes del Grupo D3 se pueden agregar para llevar el total a 5: PAS – IMI/MER-AMC

Se recomienda que el régimen continúe **reforzado con H a altas dosis y/o E** (si es sensible)

1º FASE 5 FÁRMACOS	4 FÁRMACOS X VO + INYECTABLE	Inyectable diario x 2-3 meses, luego puede ser trisemanal por 6 meses
	6-8 MESES	
2º FASE 4 FÁRMACOS	4 FÁRMACOS X VO	
	12-18 MESES	
Duración total hasta 18-24 meses, según evolución clínica		

NUEVAS RECOMENDACIONES

2019

“Nuevas recomendaciones”

2020

WHO
consolidated
guidelines on
drug-resistant
tuberculosis
treatment

Reclasificación

Tratamiento corto VO

Tratamiento corto VO

Tratamiento largo VO

Tratamiento largo AMG

Tratamiento 3 drogas VO

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

RECLASIFICACIÓN

Groups & steps		Medicine	
Group A: Include all three medicines	PRIORIZAR	levofloxacin OR moxifloxacin	Lfx Mfx
		bedaquiline ^{2,3}	Bdq
		linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	AGREGAR	clofazimine	Cfz
		cycloserine OR terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	COMPLETAR	ethambutol	E
		delamanid ^{3,5}	Dlm
		pyrazinamide ⁶	Z
		imipenem–cilastatin OR meropenem ⁷	Ipm–Cln Mpm
		amikacin (OR streptomycin) ⁸	Am (S)
		ethionamide OR prothionamide ⁹	Eto Pto
		p-aminosalicylic acid ⁹	PAS

TABLA 1.– Clasificación de las drogas anti-TB útiles en TB-drogorresistente según su origen¹⁶

Drogas antiguas	Drogas re-propuestas	Nuevas drogas
Drogas de 1ª línea • Isoniacida en alta dosis • Pirazinamida • Etambutol	Fluoroquinolonas • Levofloxacin • Moxifloxacin • Moxifloxacin en alta dosis	Diarilquinolina • Bedaquilina
Inyectables de 2ª línea Aminoglucósidos • Kanamicina (N.R.) • Amikacina	Oxazolidona • Linezolid	Nitroimidazopiranos (derivados del metronidazol) • Delamanid* • Pretomanid*
Polipeptídico • Capreomicina (N.R.)	Riminofenazina • Clofazimina	
Drogas bacteriostáticas orales • Cicloserina/terizidona • Etionamida/protionamida • PAS (Ácido para-amino salicílico)	Carbapenems + clavulanato • Imipenem-cilastatin • Meropenem • Ertapenem	

*No disponibles aún en Argentina

N.R.: no recomendadas actualmente por su baja eficacia²⁰

RECLASIFICACIÓN

Clasificación según eficacia y seguridad

GRUPO A

→

Priorizar

- Alta eficacia con mayor disminución de mortalidad
- Recomendación para su inclusión siempre salvo CI.

GRUPO B

→

Agregar

- Buena eficacia con disminución de mortalidad
- Recomendación condicional como agentes de 2° elección.

GRUPO C

→

Completar

- Fármacos que se pueden utilizar cuando un esquema no se puede completar con agentes del Grupo A y B.
- Se clasifican en orden decreciente de preferencia

TABLA 3.— Nueva clasificación de drogas para el tratamiento de la TB-multidrogorresistente y su uso recomendado

Grupo	Droga
A (incluir las 3 drogas, excepto que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia)	Levofloxacin o moxifloxacin Bedaquilina Linezolid
B (incluir una o ambas drogas, excepto que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia)	Clofazimina Cicloserina o terizidona
C (agregar para completar el régimen si una o más de las drogas de grupos A y B no pueden ser administradas)	Etambutol Delamanid* Pirazinamida Carbapenemes/clavulanato Amikacina (o estreptomicina) Etionamida o protionamida Ácido p-amino salicílico

BEDAQUILINA (BDQ): DIARILQUINOLINA

- **Inhibidor de la ATP sintetasa de MTB**
- **Vida media:** promedio de eliminación 5.5 meses
- **Riesgo de seleccionar mutantes resistentes**
 - C/ resistencia a otras drogas acompañantes
 - C/ abandono de tratamiento
- 6 meses de tto podría considerarse fase inicial del tto para TB MDR/XDR
- **Interacciones con ARV:** mediadas x distintas isoenzimas del Citocromo P450
- **Metabolizado x CyP3A4. Inhibición del CyP3A4:** aumenta la exposición a BDQ: aumenta riesgo de prolongación del QTc
- **TB XDR:** DDQ x 12 meses (seguida x 6 meses de poliquimioterapia): no aumento la toxicidad
- **Con DELAMANID (DLM) x 6-12 meses:** para múltiples resistencias y/o efectos adversos
- **Monitoreo con drogas que prolongan QTc:**
 - Clofazimina
 - FQ: especialmente Mxf
 - DLM
- **Monitoreo hepatograma**

DELAMANID (DLM): NITROIMIDAZOPIRANO

- **Altera la síntesis de la pared y la respiración celular bacteriana**
- **Actividad bactericida precoz con conversión bacteriológica a los 2 meses de tratamiento**
- **Buena tolerancia**
- **Alto perfil de seguridad**
- **No presento interacciones significativas con ARV**
- **Unión a proteínas:** > 99%. (hipoalbumineia: >2.5 g/dL: desaconsejado)

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Establecimiento de 2 tipos de tratamiento

PROLONGADO / LARGO

- 18-20 meses
- Individualizado
- Drogas todas VO
- Para todos los casos

ACORTADO / CORTO

- 9-11-12 meses
- Estandarizado
- Droga EV (2019) → Todo VO (2020)
- Para casos seleccionados

TRATAMIENTO PROLONGADO

Esquema individualizado

Al menos 4 fármacos efectivos desde el inicio

Incluir **3 agentes Grupo A + al menos 1 agente Grupo B**

Garantizar el tto con al menos 4 agentes de TB que probablemente sean eficaces y se incluyen al menos 3 agentes durante el resto del tratamiento

Si solo se utilizan **1 o 2 agentes del Grupo A**, se incluirán **ambos agentes del Grupo B**.

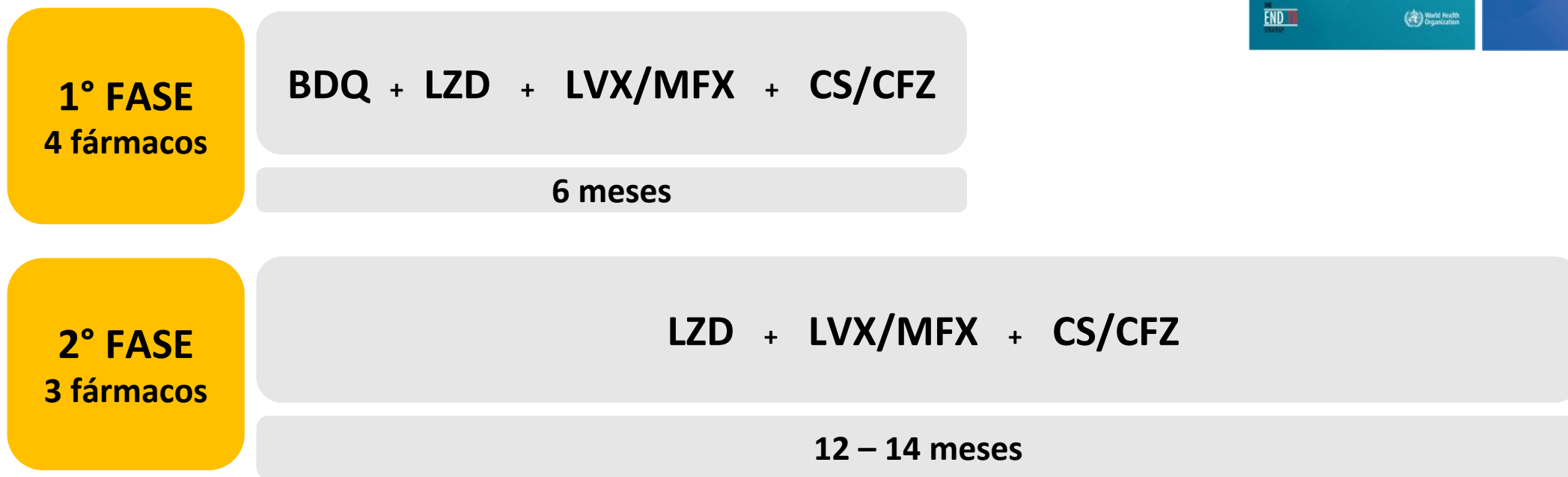
Si el régimen no se puede componer con agentes de los Grupos A y B solos, **se agregan agentes del Grupo C para completarlo.**



TRATAMIENTO PROLONGADO ESQUEMA

Esquema individualizado

Fases de un **esquema recomendado ideal** con 3 drogas del grupo A y 2 del grupo B



- Se recomienda duración total de 18-20 meses
- **BDQ**: duración máxima recomendada de **24 semanas (6 meses)**.
- **TBEP**: misma duración de 18-20 meses.



TRATAMIENTO CORTO

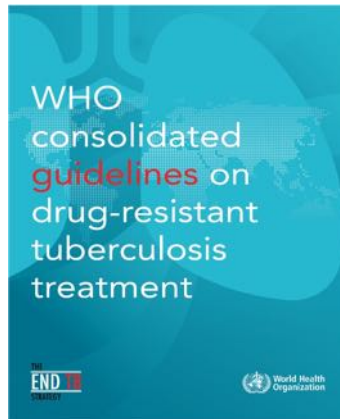
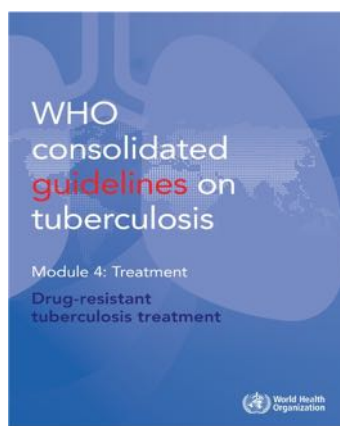
TB-RR y S/ninguna de las siguientes condiciones

- **Resistencia o sospecha de ineficacia de un droga del tto corto**
(excepto resistencia de bajo nivel a H)
- **Exposición previa a 1 o más drogas de 2° línea del tto corto durante > 1 mes**
(a menos que se confirme la susceptibilidad a los mismos)
- **Intolerancia a cualquier droga del tto corto o riesgo de toxicidad** (ej. interacciones medicamentosas).
- **Embarazo o lactancia.**
- **No disponibilidad de uno o más drogas del tto corto:**

TB extensa (2020) (enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima pulmonar) o

TBEP grave (TB miliar, meníngea o del SNC) (2019-2020) o

TBEP en paciente HIV (2019)



TRATAMIENTO CORTO: ESQUEMA

Esquema estandarizado

2019

1° FASE
7 fármacos

AMK

+

MFX AD + CFZ + Z + E + H AD + ETO

4 a 6 meses

2° FASE
4 fármacos

MFX AD + CFZ + Z + E

5 meses

- Duración total de 9-12 meses
- No hay evidencia para el uso de un tratamiento acortado con esquema modificado, ej. reemplazar AMG x BDQ, o reemplazar MFX AD x LVX.
- **Altas dosis (AD):** >45kg usar H 600 mg/día - MFX 800 mg/día.

WHO
consolidated
guidelines on
drug-resistant
tuberculosis
treatment



TRATAMIENTO CORTO: ESQUEMA

Esquema estandarizado

2020

1° FASE
7 fármacos

BDQ



LVX/MFX DS + CFZ + Z + E + H AD + ETO

6 meses

4 meses (extensible a 6 meses)

2° FASE
4 fármacos

LVX/MFX DS – CFZ – Z – E

5 meses

- Duración total de 9-11 meses
- Se reemplaza el **AMG x BDQ** con el objetivo de optimizar su administración/adherencia y evitar EA
- Se utilizó **LVX (83%) y MFX (17%)** a dosis estándar, con eficacia similar.
- Se esta evaluando el reemplazo de **ETO x LNZ**.

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment
Drug-resistant
tuberculosis treatment



Fig. 1.— Regímenes recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

Esquema acortado estándar^{20, 42, 43}, durante 9-11 meses (TB-RR o MDR sin resistencia o exposición >1 mes a drogas de segunda línea):

- Fase inicial: 6 Bdq* + 4-6 Lfx/Mfx + Cfz + Z + E + H altas dosis** + Eto
- Fase de continuación: 5 Lfx/Mfx + Cfz + Z + E

Esquema alargado^{20, 42, 43}, individualizado según resistencias o reacciones adversas, durante 18-20 meses o 15-17 meses luego de la conversión bacteriológica. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Este esquema incluye 3 drogas del grupo A (Lfx/Mfx + Bdq* + Lzd) asociadas a 1-2 del grupo B (Cfz + Cs). Las drogas del grupo C se indican si hay resistencia o intolerancia a alguna o algunas de las anteriores

TB-RR: TB resistente a rifampicina; TB-MDR: TB multidrogorresistente; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacina; Mfx: moxifloxacina; Cfz: clofazimina; Z: pirazinamida; E: etambutol; Eto: etionamida; Cs: cicloserina

*Bedaquilina se indica en forma fija por 6 meses

**Isoniacida en alta dosis: 10-15 mg/kg/d (máx: 600 mg/d) en adultos, 15-20 mg/kg/d en niños, asociarla a piridoxina.

Fig. 2.– Tratamiento de las dos principales monorresistencias

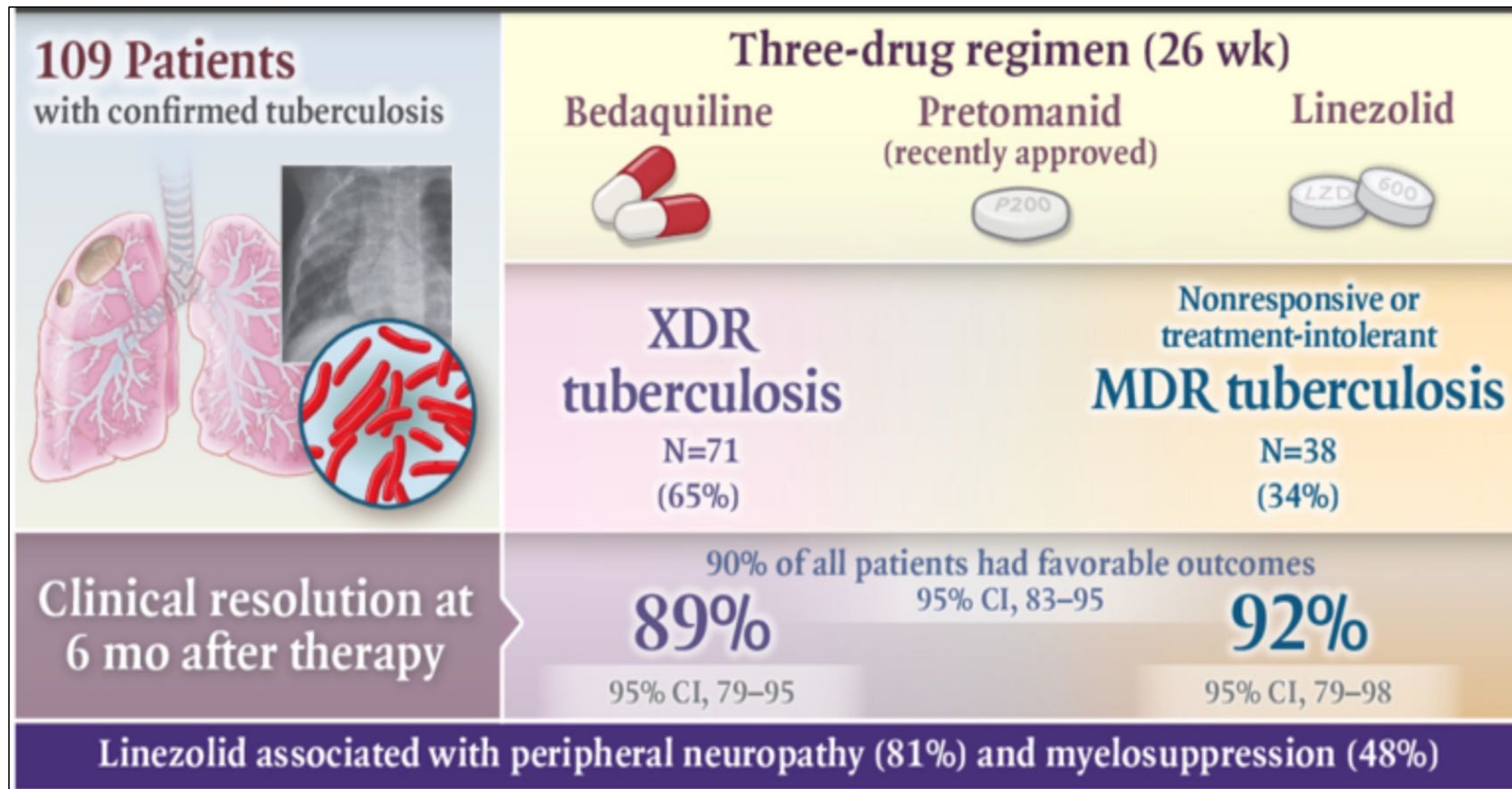
- TB monorresistente a H (rH): R, Z, E, Lfx durante 6 meses
- TB monorresistente a R (RR): tratamiento como la TB-MDR + H hasta disponer del antibiograma completo

H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; Lfx: levofloxacina; TB-MDR: TB multidrogorresistente

3 DROGAS: Esquema BPaL

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis



3 DROGAS: Esquema BPaL

TB-MDR



Resistencia a FQ



**Sin exposición previa a BDQ y LNZ o
exposición < 2 sem**

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment
Drug-resistant
tuberculosis treatment



- Recomendado por **OMS 2020** en **TB pre-XDR/XDR**
- Debe estar demostrada la **resistencia a FQ**.
- En entornos en los que la evaluación rápida de susceptibilidad a FQ no esta disponible será difícil su uso.
- **No se recomienda de rutina en TB-MDR**, hasta que no haya evidencia adicional de eficacia y seguridad.
- **Recomendación incluye a pacientes con HIV.**

3 DROGAS: Esquema BPaL

Esquema estandarizado

BEDAQUILINA

400 mg/día x 2 sem ?
200 mg/trisemanal x 24 sem

+

PRETOMANID

200 mg/día x 26 semanas

+

LINEZOLID

1200 mg/día x 26 semanas

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment
Drug-resistant
tuberculosis treatment



- **BDQ/Pretomanid:** no se permitieron modificaciones de la dosis de estos fármacos en el protocolo. En caso de suspensión → **cambiar a un tto prolongado.**
- **LNZ:** La dosis utilizada en el estudio Nix-TB fue de **1200 mg/día**, posible **reducción a 300-600 mg/día**. En caso de suspensión → **cambiar a un tto prolongado.**
- **Duración al menos 6 meses.** Segun evolucion clinica posible extensión a 9 meses.

	TB-HR	TB-RR			
TIPO	Con FQ	Largo	Corto (2019)	Corto (2020)	BPaL
INDICACIÓN	HR confirmado Todos	RR confirmado Todos	RR confirmado Condiciones	RR confirmado Condiciones	RR confirmado Resistencia FQ
ESQUEMA	Estandarizado	Individualizado (A → B → C)	Estandarizado	Estandarizado	Estandarizado
DROGAS	4	4 (5) → 3 (4)	7 → 4	7 → 4	3
AMG	No	3° línea	Si	No	No
DURACION	6 meses	18-20 meses	9 – 12 meses	9 – 11 meses	6 – 9 meses
HIV	Si	Si	Si (no TBEP)	Si	Si
TBEP	Si?	Si	No TBEP grave No TBEP HIV	No TBEP grave	No
EMBARAZO - LACTANCIA	FQ CI	Si	No	No	No



Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study



Norbert Ndjeka, Jonathon R Campbell, Graeme Meintjes, Gary Maartens, H Simon Schaaf, Jennifer Hughes, Xavier Padanilam, Anja Reuter, Rodolfo Romero, Farzana Ismail, Martin Erwerem, Hanneli Ferreira, Francesca Conradie*, Kogieleum Naidoo*, Dick Menzies*

Summary

Background There is a need for short and safe all-oral treatment of rifampicin-resistant tuberculosis. We compared outcomes up to 24 months after treatment initiation for patients with rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa treated with a short, all-oral bedaquiline-containing regimen (bedaquiline group), or a short, injectable-containing regimen (injectable group).

Methods Patients with rifampicin-resistant tuberculosis, aged 18 years or older, eligible for a short regimen starting treatment between Jan 1 and Dec 31, 2017, with a bedaquiline-containing or WHO recommended injectable-containing treatment regimen of 9–12 months, registered in the drug-resistant tuberculosis database (EDRWeb), and with known age, sex, HIV status, and national identification number were eligible for study inclusion; patients receiving linezolid, carbapenems, terizidone or cycloserine, delamanid, or para-aminosalicylic acid were excluded. Bedaquiline was given at a dose of 400 mg once daily for two weeks followed by 200 mg three times a week for 22 weeks. To compare regimens, patients were exactly matched on HIV and ART status, previous tuberculosis treatment history, and baseline acid-fast bacilli smear and culture result, while propensity score matched on age, sex, province of treatment, and isoniazid-susceptibility status. We did binomial linear regression to estimate adjusted risk differences (aRD) and 95% CIs for 24-month outcomes, which included: treatment success (ie, cure or treatment completion without evidence of recurrence) versus all other outcomes, survival versus death, disease free survival versus survival with treatment failure or recurrence, and loss to follow-up versus all other outcomes.

Findings Overall, 1387 (14%) of 10152 patients with rifampicin-resistant tuberculosis treated during 2017 met inclusion criteria; 688 in the bedaquiline group and 699 in the injectable group. Four patients (1%) had treatment failure or recurrence, 44 (6%) were lost to follow-up, and 162 (24%) died in the bedaquiline group, compared with 17 (2%), 87 (12%), and 199 (28%), respectively, in the injectable group. In adjusted analyses, treatment success was 14% (95% CI 8–20) higher in the bedaquiline group than in the injectable group (70% vs 57%); loss to follow-up was 4% (1–8) lower in the bedaquiline group (6% vs 12%); and disease-free survival was 2% (0–5) higher in the bedaquiline group (99% vs 97%). The bedaquiline group had 8% (4–11) lower risk of mortality during treatment (17·0% vs 22·4%), but there was no difference in mortality post-treatment.

Interpretation Patients in the bedaquiline group experienced significantly higher rates of treatment success at 24 months. This finding supports the use of short bedaquiline-containing regimens in eligible patients.

Funding WHO Global TB Programme.

Lancet Infect Dis 2022;
22: 1042–51

Published Online
May 2, 2022
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00811-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2)

See [Comment](#) page 923

For the French translation of this abstract see Online for appendix 1

*Senior co-authors

National Department of Health, Tuberculosis Control and Management Cluster, Pretoria, South Africa (N Ndjeka MMed); Nelson R Mandela School of Medicine, University of KwaZulu Natal, Durban, South Africa (N Ndjeka, Prof K Naidoo PhD);

Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health and the McGill International TB Centre, McGill University, and The Montreal Chest Institute, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada (J R Campbell PhD, Prof D Menzies MD);

Department of Medicine and Wellcome Centre for Infectious Diseases Research in Africa, Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town,

Tratamiento acortado c/BDQ: 688

vs

DR Inyectables: 699

BDQ: 400 mg Una vez al día o 2 veces x semana seguido x 3 veces x semana x 22 semanas

1387/10152 (14%): TB RR

Altas tasas de éxito de tto en el grupo de BDQ (70% vs 57%)

Sobrevida: mas alta en el grupo de BDQ y < riesgo de mortalidad



Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study

Tratamiento acortado c/BDQ: 688 vs drogas Inyectables: 699

BDQ: 400 mg Una vez al día o 2 veces x semana, seguido x 3 veces x semana x 22 semanas
1387/10152 (14%): TB RR

Altas tasas de éxito de tto en el grupo de BDQ (74% vs 60%)

Sobrevida: mas larga en el grupo de BDQ y < riesgo de mortalidad

En el grupo de BDQ se prefirió asociar con LVX x < efecto sobre el intervalo QTc

Medicion del QTc: BSL, cada 15 días y luego mensualmente

	Bedaquiline group (n=688)	Injectable group (n=699)	p value
Patient characteristics			
Median age	42 (33–51)	34 (28–42)	<0.0001
Sex			
Male	423 (61%)	389 (56%)	0.032
Female	265 (39%)	310 (44%)	–
PLHIV	493 (72%)	474 (68%)	0.13
On antiretroviral therapy	478/493 (97%)	440/474 (93%)	0.0054
Microbiological findings at baseline*			
AFB smear positive	297/604 (49%)	286 (41%)	0.72
Culture positive	342/470 (73%)	–	–
Culture, AFB, or Xpert positive	602/661 (91%)	605/663 (91%)	0.99
Previous treatment			
Previously treated for drug susceptible tuberculosis†	274 (40%)	286 (41%)	0.72
Treatment received			
Moxifloxacin or Levofloxacin	688 (100%)	699 (100%)	–
Bedaquiline	688 (100%)	0 (0%)	–
Clofazimine	688 (100%)	699 (100%)	–
Injectable	–	699 (100%)	–
Amikacin	–	106 (15%)	–
Kanamycin	–	595 (85%)	–
Capreomycin	–	1 (<1%)	–
Streptomycin	–	0	–
Mean number of other drugs received (SD)	3.0 (0.2)	2.9 (0.2)	–
End-of-treatment outcomes			
Treatment success	507 (74%)	421 (60%)	–
Failure	5 (1%)	14 (2%)	–
Died during treatment	117 (17%)	159 (23%)	–
Lost to follow-up	59 (9%)	105 (15%)	–
Post-treatment outcomes			
Returned for treatment (recurrence after success)	1 (<1%)	4 (1%)	–
Post-treatment deaths	45 (7%)	40 (6%)	–
Final treatment outcomes 24 months post-initiation‡			
Treatment success	478 (69%)	396 (57%)	–
Treatment failure and recurrence	4 (1%)	17 (2%)	–
Died	162 (24%)	199 (28%)	–
Lost to follow-up	44 (6%)	87 (12%)	–

Data are median (IQR), n (%), n/N (%), or mean (SD). AFB=acid fast bacilli. PLHIV=people living with HIV. *Percentages calculated based on the number of patients with a result at baseline (baseline refers to 4 weeks before or 2 weeks after treatment initiation). †Among patients in the bedaquiline group, 209 were treated for recurrence, 42 previous treatment failures, 21 retreatments due to loss to follow-up, and two unknown reasons; among patients in the injectable group, 201 were recurrences, 43 previous treatment failures, 36 retreatments due to loss to follow-up, and six unknown reasons. ‡Events are classified as following: all people dying in the post-treatment follow-up period up to 24 months after treatment initiation were reclassified as deaths, regardless of other post-treatment outcomes (ie, recurrence).

Table 1: Patients’ demographic and clinical characteristics

BDQ

INJECTABLES

p

493 (72%)

474 (68%)

0.13

478/493 (97%)

440/474 (93%)

0.0054

PLHIV

On antiretroviral therapy

	Survived (n=1026)	Died during treatment (n=276)	Died after treatment (n=85)	Adjusted risk difference, % (95% CI)		
				Death at any timepoint versus survival	Death during treatment versus survival	Death post- treatment versus survival
Regimen						
Injectable group (n=699)	500 (72%)	159 (23%)	40 (6%)	0 (ref)	0 (ref)	0 (ref)
Bedaquiline group (n=688)	526 (76%)	117 (17%)	45 (7%)	-8% (-11 to -5)	-8% (-11 to -4)	0% (-1 to 2)
Age*	36 (29 to 46)	40 (33 to 51)	35 (29 to 45)	5% (3 to 6)	4% (3 to 5)	1% (0 to 2)
Sex						
Female (n=575)	431 (75%)	108 (19%)	36 (6%)	0 (ref)	0 (ref)	0 (ref)
Male (n=812)	595 (73%)	168 (21%)	49 (6%)	0 (-3 to 4)	0 (-3 to 3)	-1% (-2 to 0)
AFB smear at baseline						
Negative (n=629)	474 (75%)	118 (19%)	37 (6%)	0 (ref)	0 (ref)	0 (ref)
Positive (n=545)	410 (75%)	104 (19%)	31 (6%)	2% (-2 to 5)	2% (-2 to 5)	-2% (-3 to 0)
Unknown (n=213)	142 (67%)	54 (25%)	17 (8%)	6% (1 to 11)	4% (-1 to 8)	2% (-2 to 6)
Culture at baseline						
Negative (n=254)	204 (80%)	42 (17%)	8 (3%)	0 (ref)	0 (ref)	0 (ref)
Positive (n=676)	507 (75%)	119 (18%)	49 (7%)	7% (3 to 10)	4% (1 to 7)	4% (3 to 5)
Unknown (n=457)	315 (69%)	115 (25%)	27 (6%)	9% (3 to 15)	5% (1 to 9)	2% (0 to 4)

SOBREVIDA

MURIERON
DURANTE
EL TTO

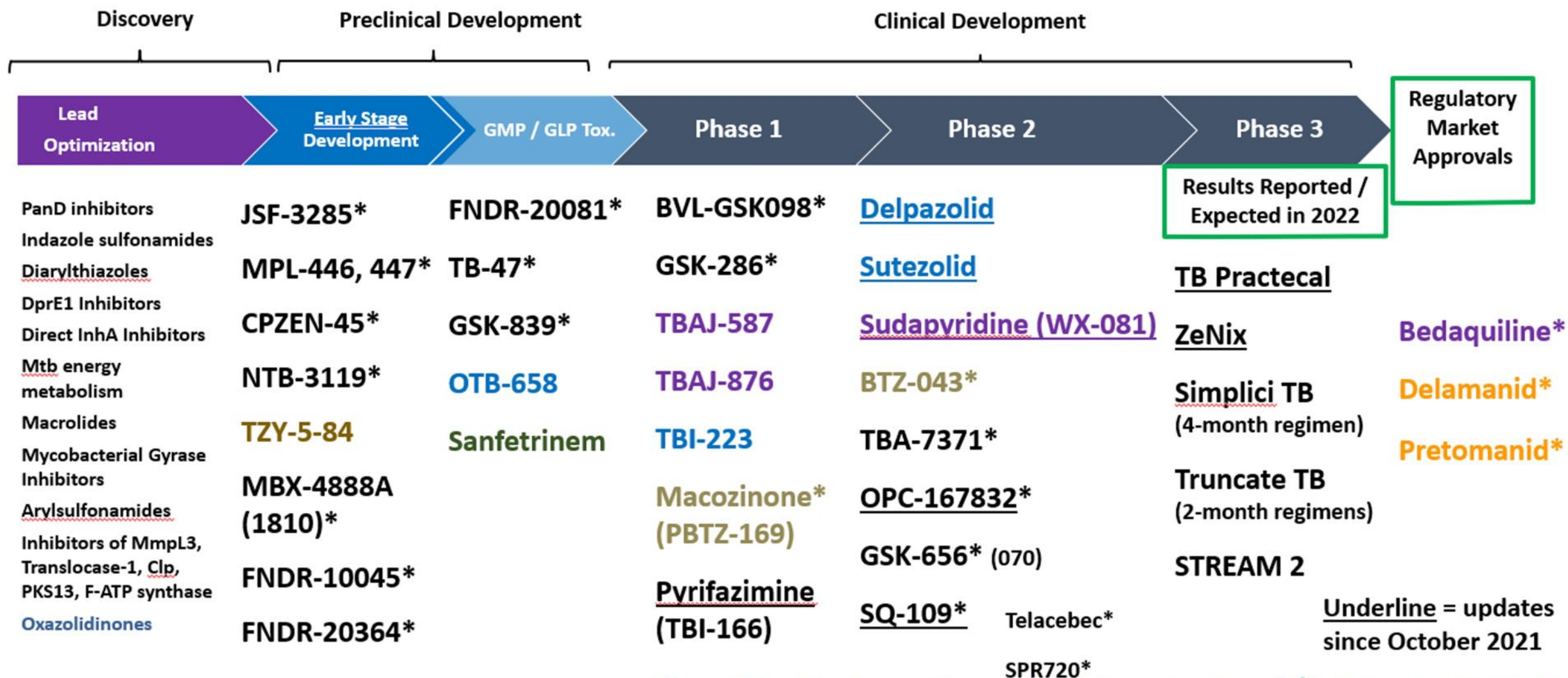
MURIERON
DESPUES
DEL TTO

HIV status						
Negative (n=420)		326 (78%)	74 (18%)	20 (5%)	0 (ref)	0 (ref)
Positive on antiretroviral therapy (n=918)		674 (73%)	182 (20%)	62 (7%)	6% (3 to 10)	2% (-1 to 5)
Positive not on antiretroviral therapy (n=49)		26 (53%)	20 (41%)	3 (6%)	22% (6 to 38)	18% (2 to 34)
Drug resistance (n=510)						
Resistant (n=553)	430 (78%)	86 (16%)	37 (7%)	-4% (-8 to 1)	-3% (-6 to 1)	0% (-2 to 1)
Unknown (n=316)	219 (69%)	82 (26%)	15 (5%)	2% (-4 to 9)	3% (-3 to 8)	-1% (-2 to 1)

Data are n (%), unless indicated otherwise. Comparisons were done only on patients who were alive during the analytical period (eg, analyses of post-treatment death versus survival were only done on patients who were alive at their treatment end date). Percentages are calculated by row, not by column; percentages might not sum up to 100% due to rounding. Model is adjusted for all factors listed in this table, including the province in South Africa where the patient initiated treatment. AFB=acid fast bacilli. *In this row, data are median (IQR) or risk difference (95% CI) per 10-year increase in age.

Table 3: Risk factors for death during treatment versus post-treatment from multivariable analysis of the entire population (n=688 bedaquiline group; n=699 injectable group)

2022 Global New TB Drug Pipeline¹



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

¹ New 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: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>



www.newtbdrugs.org

Updated: March 2022

Fase I ^a	Fase II ^a	Fase III ^a
Macozinona ^b	BTZ-043 ^b	Bedaquilina-delamanida-linezolid-levofloxacino-clofazimina (régimen oral de 6 meses para la RR-TB) o bedaquilina-delamanida-linezolid-clofazimina (régimen oral de 6 a 9 meses para la pre-XDR y la XDR-TB) (ensayo BEAT TB)^g
BVL-GSK098 ^b	GSK-3036656 ^b	Bedaquilina-pretomanida-moxifloxacino-pirazinamida (BPamZ) (ensayo SimpliCiTB)
GSK-286 (GSK 2556286) ^b	OPC-167832 ^b	Bedaquilina con dos OBRs ^c (totalmente oral, 9 meses; con inyectable, 6 meses) (STREAM Etapa 2)
TBAJ-587 ^b	SPR720 (Fobrepodacina) ^b	Bedaquilina y delamanid con varios regímenes existentes para la MDR-TB y XDR-TB (ensayo endTB)
TBAJ-876 ^b	Telacebec-(Q203) ^b	Bedaquilina-delamanid-linezolid-clofazimina para la MDR-TB resistente a las fluoroquinolonas (endTB-Q)

TBI-166^b	TBA-7371^b	Rifampicina Dosis altas de rifampicina y linezolid para reducir la mortalidad entre los pacientes con meningitis tuberculosa (INTENSE-TBM)⁹ Rifampicina en dosis altas para acortar el tratamiento de la tuberculosis sensible a los fármacos (Hi-DoRi-3) Rifampicina en dosis altas con régimen estándar para pacientes susceptibles a los fármacos Tratamiento de la TB (RIFASHORT)
TBI-223^b	Delpazolid^b Dosificación de delpazolid en combinación con bedaquilina, delamanid y moxifloxacino (PanACEA-DECODE-01) EBA, Seguridad y PK de delpazolid	Varios regímenes de 2 meses para la TB susceptible a los medicamentos (TRUNCATE-TB)
Dosis altas de isoniazida para la tuberculosis resistente a la isoniazida o sensible a los fármacos (ACTG A5312)	SQ109^b	Tratamiento intensivo corto para niños con meningitis tuberculosa (6 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y levofloxacino (SURE) ^{e,f,g}
	Sutezolid^b	Tratamiento ultracorto para la MDR-TB sensible a fluoroquinolonas (TB-TRUST)
	Sudapiridina (WX-081)^b	

	Sudapiridina (WX-081)^b	
	Bedaquilina PK, seguridad y tolerabilidad de bedaquilina con OBR ^c en niños infectados y no infectados por VIH con MDR-TB (IMPAACT P1108) ^{e,f,g} PK y seguridad de bedaquilina con OBR ^c en niños no infectados por VIH con MDR-TB (TMC207-C211) ^{e,f,g}	
	Delamanid PK, seguridad y tolerabilidad de delamanid con OBR ^c en niños infectados y no infectados por el VIH con MDR-TB (IMPAACT 2005) ^{e,f,g}	
	Rifampicina Rifampicina en dosis altas para la tuberculosis sensible a los fármacos (PanACEA-MAMS-TB-01) Rifampicina en dosis altas para la meningitis tuberculosa (ReDEFINE)	
	Linezolid Eficacia y tolerabilidad de dos dosis de linezolid, combinadas con bedaquilina, delamanida y clofazimina (dosificación de linezolid)	

	Clofazimina PK, seguridad, tolerabilidad y aceptabilidad de formulaciones adaptadas para niños de clofazimina y moxifloxacino para tratar a niños con RR-TB (CATALYST)^{e,f,g} PK, seguridad y aceptabilidad de clofazimina en niños con RR-TB(Clofazimine Kids Study)^{e,f,g}	
	Bedaquilina y pretomanida con medicamentos antituberculosos existentes y reutilizados para la MDR-TB (ensayo TB PRACTECAL Fase II/III)	
	Eficacia y tolerabilidad de bedaquilina, delamanid, levofloxacina, linezolid y clofazimina (DRAMATIC)^{f,g}	
	Regímenes más cortos que incluyen clofazimina y rifapentina para la TB sensible a los fármacos (ensayo CLO-FAST/A5362)	

	Regímenes que contienen pretomanida para acortar el tratamiento de la TB susceptible a los fármacos (ensayo APT)	
	Delamanid-linezolid-levofloxacin-pirazinamida para la MDR-TB susceptible a fluoroquinolonas (ensayo MDR-END)	
	Levofloxacin con OBR ^c para MDR-TB (Opti-Q)	
	Tratamiento de 4 meses para la tuberculosis sensible a los medicamentos (ensayo Predic TB)	
	Pravastatina ^d	
	Imatinib ^d	
	Metformina ^d	
	Múltiples terapias adyuvantes dirigidas al huésped contra la TB para la TB sensible a los medicamentos (TBHD T) ^d	

Reposicionamiento de viejas drogas: Estrategia para descubrir y desarrollar acorta los tiempos y procesos	
Metformina	Induce autofagia. Inhibe el crecimiento de la cel bacteriana x inh enzimática. Función lisosoma. Aumenta el stress oxidativo y la fagocitosis.
ibuprofeno	Inh síntesis de vasoconstrictores (prostaglandinas y tromboxanos). Modifican sist inflamatorio. Inhibe TNF y previene la formación de granulomas. Sinergia con PZA
Oxyphenbutazona	Actua sobre durmientes y en replicación. Sinergia con PZA
Diclofenac	Inh dela incorporación de thymidina durante la replicación de DNA. Sinergia con SM
Colecoxib, enterocoxib y meloxicam	Inh enzimas
Dexametazona y prednisolona	Modula la rta inflamatoria del huesped, la rta humoral e inh la infiltración de leucocitos en el sitio de infeccionregula IL6, IL8, MCP-1 Y TNF
N acetyl cisteina	Efecto inmunomodulador, inh TNF, migración de neutrofilos
AAS	Efecto inmunomodulador, inh TNF, alt migración neutrófilos. Sinergia con PZA
Sulfas, fenotiazinas, metronidazol, doxi, tige	Inh síntesis ac folinico. Previene enf pulmonar
D3	Regulacion met lipidico, acción antiinflamatoria
Estatinas	Reduccion col, efecto antiinflamatorio. Simvastatina sinergia con INH-RIF-PZA. Atorvastatina y simvastatina efecto aditivo con RIF
Etanercept (Anti TNF)	Disrupcion del granuloma, clearence bact y reducción de patología pulmonar. Aumento de CD4
Mefloquina	Actividad bactericida en condiciones aerobias y anaerobias. Efectiva sola o con INH y SM

Use of integrase inhibitors in HIV-associated tuberculosis in high-burden settings: implementation challenges and research gaps

Anushka Naidoo, Kogileum Naidoo, Nesri Padayatchi, Kelly E Dooley

Lancet HIV 2022; 9: e130–38

Center for the AIDS Program of Research in South Africa (CAPRISA), Nelson R Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa (A Naidoo PhD, K Naidoo MScChD, N Padayatchi MScChD); Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (K E Dooley MD)

Correspondence to: Dr Anushka Naidoo, Center for the AIDS Program of Research in South Africa (CAPRISA), Nelson R Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban 4001, South Africa (anushka.naidoo@caprisa.org)

People living with HIV have a higher risk of developing tuberculosis, and tuberculosis is one of the leading causes of death among people living with HIV globally. Treating HIV and tuberculosis concurrently has morbidity and mortality benefits. However, HIV and tuberculosis co-treatment is challenging due to drug–drug interactions, overlapping toxicities, tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome, and concerns for treatment failure or drug resistance. Drug–drug interactions between antiretrovirals and tuberculosis drugs are driven mainly by the rifamycins (for example, the first-line tuberculosis drug rifampicin), and dose adjustments or drug switches during co-treatment are commonly required. Several implementation challenges and research gaps exist when combining the integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), highly potent antiretroviral drugs recommended as first-line treatment of HIV, and drugs used for the treatment and prevention of tuberculosis. Ongoing and planned studies will address some critical questions on the use of INSTIs in settings with a high tuberculosis burden, including dosing of dolutegravir, bictegravir, and cabotegravir when used with the rifamycins for both tuberculosis treatment and prevention. Failure, in the past, to include people with tuberculosis in HIV clinical treatment trials has been responsible for some of the research gaps still evident for informing optimisation of HIV and tuberculosis co-treatment.

Introduction

Second-generation integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) have high antiviral potency, favourable safety and tolerability profiles, and a high barrier to the development of HIV-1 resistance. Further, many INSTIs are available as single tablet fixed-dose combinations, suitable for once-daily administration.^{1,2} For years, the USA and Europe have recommended INSTI-based treatment as preferred regimens for the treatment of HIV.³ In 2018, WHO, for the first time, recommended an INSTI-based regimen—namely dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors—as first-line therapy for the treatment of HIV-1 infection in adults, adolescents, and children in low-income and middle-income countries and regions, such as southern and eastern Africa, where pre-treatment drug resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors reaches 10%.^{4,5} In many settings where HIV prevalence is high, tuberculosis is common and must be treated alongside HIV. Many research and implementation gaps remain for the successful use of INSTIs among people with HIV-associated tuberculosis in high-burden settings.

Status of INSTI use in low-income and middle-income countries

Approximately 40 million people live with HIV worldwide, and about half of them live in eastern and southern Africa. By the end of 2019, an estimated 25 million people were accessing antiretroviral therapy (ART) globally.⁶ By mid-2020, about 100 low-income and middle-income countries had adopted or were planning to incorporate dolutegravir into their national treatment guidelines, including countries in sub-Saharan Africa.⁷ INSTIs have the potential to change the outcomes of HIV treatment

programmes, given their improved tolerability profile, high barrier to drug resistance, availability of cost-effective single tablet co-formulations, and robustness in settings where stockouts might occur with the need to stop and restart drug regimens.^{8,9} Data from a retrospective cohort study in Botswana suggest better tuberculosis treatment outcomes in people on dolutegravir-based versus non-dolutegravir-based regimens; however, this needs further investigation.⁹ In the INSPIRING study, tuberculosis treatment success rates were high in both the efavirenz (91%) and dolutegravir (88%) groups, with no tuberculosis treatment failures in the dolutegravir group.¹⁰ Despite emerging findings from studies in sub-Saharan Africa related to weight gain and previous concerns for congenital anomalies,^{11,12} recent modelling studies found that a policy of ART initiation with a dolutegravir-based regimen in low-income and middle-income countries, including in women intending pregnancy, was predicted to bring net population health benefits and to be cost-saving.¹¹ Although dolutegravir is increasingly available, usually in combination with tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine, other INSTIs (table) are not readily available in most low-income and middle-income countries. The first-generation INSTIs, raltegravir and cobicistat-boosted elvitegravir, are not part of the recommended first-line or second-line drug regimens in adults, adolescents, or children in low-income and middle-income countries. Bictegravir (marketed in a single tablet combination pill with tenofovir alafenamide and emtricitabine, as Biktarvy) is among the most heavily prescribed ART regimens in the USA, but it is not yet registered in African settings. Cabotegravir, given via oral lead-in and then as a long-acting injectable together with rilpivirine, shows promise for both HIV treatment and prevention. For most

- DTG? Dosis? Niños?
- Interacciones con RIF/RIB/RFP
- DTG 100 mg: c/24 hs o C/12 hs?
- Interacciones con drogas para TBR
- BIC/TAF/FTC: uso con rifamicinas?
- Cabotegravir + Rilpivirina?
- Riesgo de SIRS con CD4 bajos y enfermedad avanzada?

		Puede administrarse con Rifamicinas?		
	Metabolismo	Rifampicina	Rifabutina	Rifapentina
1° generación INSTIs				
RAL 400 mg + 2 INTRs	UGT1A1 (glucoroni ltransferasa)	SI. Disminuye las concentraciones en plasma de RAL, aumentar la dosis a 800 mg c/12 hs	Si. No se ajusta dosis. RAL 400 mg c/12 hs	Si. No se ajusta dosis con RPT 1200 mg semanales + I para prevención de TB Se necesitan más estudios para RFP diaria
Elvitegravir + coBI + FTC + TDF o Elvitegravir + coBI + FTC +TAF	UGT1A1 CyP3A4	No No administrar	No No administrar	No No administrar
2° generación INSTIs				
DTG + 1 o 2 NRTIs	UGT1A1 CyP3A4	SI Disminuye las concentraciones de DTG. Aumentar a 50 mg c/12 hs	Si No se necesita ajustar dosis	No No administrar
Bictegravir + FTC + TAF	UGT1A1 CyP3A4 P-glicoproteína transportadora	No Gran disminución de la concentración de BIC	No Gran disminución de la concentración de BIC	No S/D
Cabotegravir Comp 30 mg o inyectable (cabotegravir 200 mg/ml+ rilpivirina 300 mg/ml)	UGT1A1 CyP3A4 P-glicoproteína	No Gran disminución de la concentración de cabotegravir y rilpivirina	No Gran disminución de la concentración de cabotegravir y rilpivirina	No S/D

Fisiopatología

Respuesta Inmune

Inadecuada

- Intensidad: débil
- Calidad: deficiente

Progreso
de la
enfermedad

Adecuada

- Intensidad: moderada
- Calidad: eficiente

Control
de la
enfermedad

Excesiva

- Intensidad: exagerada
- Calidad: hiperactiva

Síndrome de
Reconstitución
Inmune

SIRS: Epidemiología

<i>Uncontrolled studies</i>	
<i>Retrospective studies</i> [27]	
Any type of IRIS	16.1%
Cytomegalovirus retinitis	37.0%
Cryptococcal meningitis	19.5%
Tuberculosis	15.7%
Progressive multifocal leukoencephalopathy	16.7%
Kaposi sarcoma	6.4%
Varicella zoster virus	12.2%
PCP [25]	4%

Incidencia 3-39% en pacientes que inician TARV

(Lancet Infect Dis. Apr; 2010 10(4):251–61)

<i>Prospective studies</i>	
Cryptococcal meningitis [29–31]	13–17%
Kaposi sarcoma [32,33]	
Overall [†]	8–20%
Unmasking IRIS [‡]	18.3%
Paradoxical IRIS [‡]	7.3%

Controlled studies (RCTs)	
<i>Non-TB opportunistic infections (mainly PCP, ACTG5461) [21]</i>	
Any type of IRIS	7.6%
Early treatment arm	6.3%
Deferred treatment arm	10.4%
PCP	8%
Bacterial infections	5%
Non-PCP fungal infections	15%
Nontuberculous mycobacteria	13%
<i>Cryptococcal meningitis [39,40]</i>	
Overall (see TABLE 3 for details)	11.4–26%
<i>Tuberculosis</i>	
SapiT Trial [35,36]	
Overall	14.2%
Early treatment arm	20.1%
Deferred treatment arm	8.3%

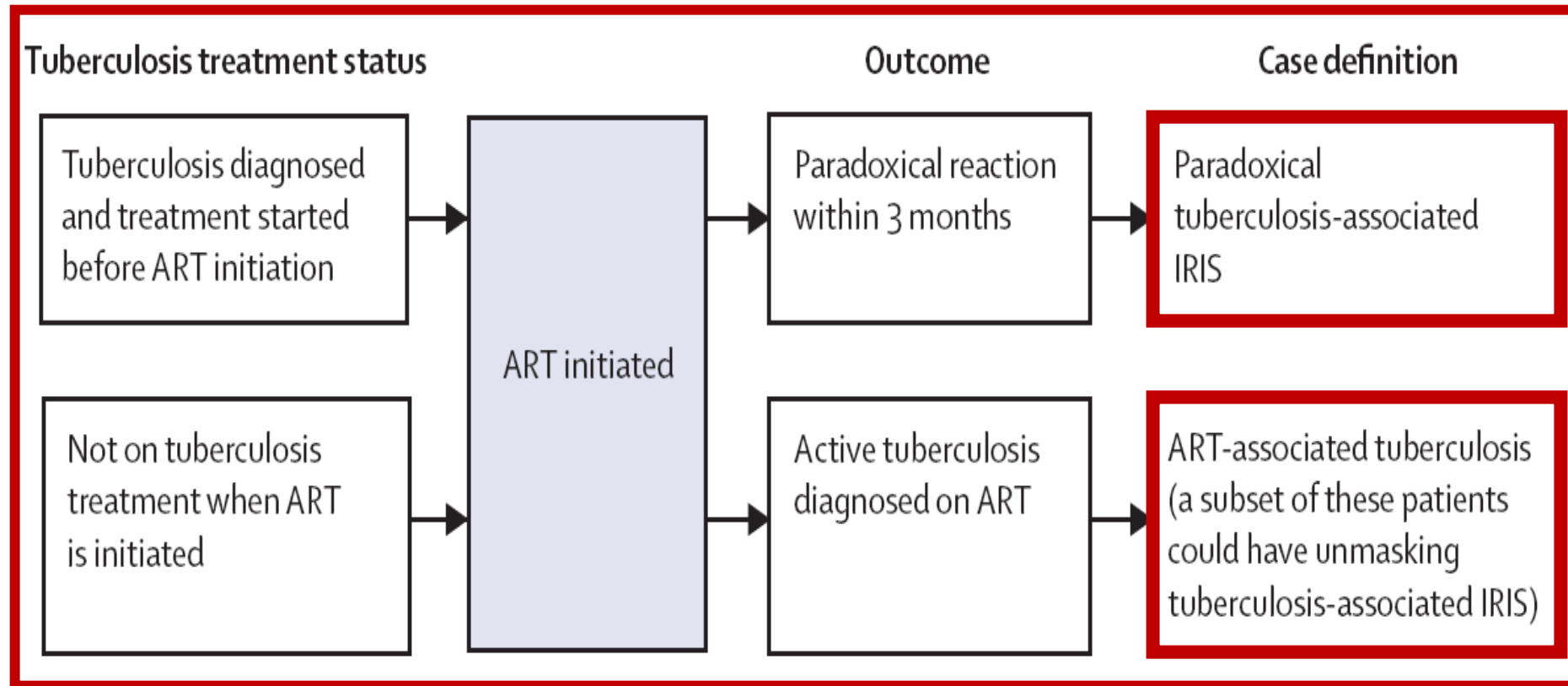
<i>Tuberculosis</i>	
STRIDE trial [37]	
Overall	8%
Early treatment arm	11%
Deferred treatment arm	5%
CAMELIA trial [38]	
Overall	Not analyzed
Early treatment arm ^s	3.76/100 persons/month
Deferred treatment arm ^s	1.53/100 persons/month

Terminología

- **IRIS:** respuesta inflamatoria gatillada por la recuperación de la respuesta inmunológica generada por el TARV
- **IRIS PARADOJAL:** empeoramiento de una enfermedad diagnosticada antes del inicio del TARV
- **IRIS EMASCARADO:** aparición de una enfermedad no diagnosticada antes del inicio del TARV

Diferentes Formas de SRI asociado a TB (Paradojal) y TARV

Meintjes G et al. Lancet Infect Dis 2008



TB: IRIS Paradojal y Enmascarado

Incidencia: >50% (<12 semanas luego de iniciar TARV)

Síntomas Clínicos

- ➡ Fiebre
- ➡ Linfadenopatía
- ➡ Empeoramiento de la Rx. Tx.
- ➡ Otras (abscesos fríos)

Factores predisponentes

- ➡ Inicio TARV (<2 meses)
- ➡ TB extra pulmonar
- ➡ CD4 bajo
- ➡ Disminución >2 log CV con TARV

TRATAMIENTO

- ➡ MODERADO: anti inflamatorios no esteroideos
- ➡ SEVERO: Corticosteroides

IRIS y Tuberculosis

➡ Clínica:

- Fiebre
- Mayor extensión de infiltrados pulmonares
- Linfadenopatías
- Granulomas intracraneales.

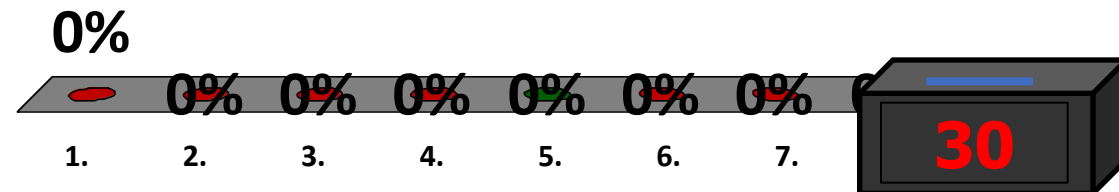
➡ Dificultad en la documentación microbiológica

➡ Presencia de granulomas en AP

Cuando iniciar TARV en pacientes que inician tratamiento tuberculostático?

1. Con CD4 <50 cél.: a las 2 semanas del inicio de tuberculostáticos
2. Con CD4 >50 cél antes de las 12 semanas del inicio de tuberculostáticos
3. Con CD4 >50 cél: a las 2 semanas del inicio de tuberculostáticos
4. Con CD4 <50 cél antes de las 12 semanas del inicio de tuberculostáticos
5. 1 y 2 son correctas
6. 3 y 4 son correctas
7. Todas son correctas
8. Ninguna es correcta

Contador
de
contestaci
ones



TB: Cuando iniciar TARV ?

Recomendaciones:

- **CD4 $\geq$ 50 cél/mm³:** pacientes clínicamente estables y antes de 12 semanas del inicio del tratamiento tuberculostático (AI)
- **CD4 < 50 cél/mm³:** dentro de las dos primeras semanas dentro del inicio del tratamiento tuberculostático (AI)
- *Para pacientes con TBP naive de TARV, con CD4 <100 cél/mm³, e inicio del tratamiento tuberculostático dentro de los 30 días, iniciar prednisona 40 mg/día x 14 días, seguidos por 20 mg/día x 14 días en el inicio del TARV (BI)*
- *Meintjes: 2017. 240 pacientes que recibieron prednisona, IRIS-TB se redujo en un 30% (47 vs 28, RR 0.7, p: 0.02). Se redujeron efectos adversos de 45 a 29% (p: 0.01)*

OTRAS NOVEDADES

Y

PERSPECTIVAS A FUTURO

Tuberculous meningitis: progress and remaining questions

Julie Muynh*, Joseph Donovan*, Nguyen Hoan Phu, Ho Dang Trung Nghia, Nguyen Thuy Thuong Thuong, Guy E Thwaites

Lancet Neurol 2022; 21: 450–54

*Contributed equally
Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, Oxford University, Oxford, UK (J Muynh MD, J Donovan PhD, N H Phu PhD, NTT Thuong PhD, Prof G E Thwaites FMedSci); Oxford University Clinical Research Unit, Centre for Tropical Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam (J Muynh, J Donovan, NTT Thuong, Prof G E Thwaites); Vietnam National University School of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam (N H Phu); Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam (HDT Nghia PhD); Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam (HDT Nghia)
Correspondence to: Prof Guy Thwaites, Oxford University Clinical Research Unit, Centre for Tropical Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam gthwaites@oucr.ox.ac.uk

See Online for appendix

Tuberculous meningitis is a devastating brain infection that is caused by *Mycobacterium tuberculosis* and is notoriously difficult to diagnose and treat. New technologies characterising the transcriptome, proteome, and metabolome have identified new molecules and pathways associated with tuberculous meningitis severity and poor outcomes that could offer novel diagnostic and therapeutic targets. The next-generation GeneXpert MTB/RIF Ultra assay, when used on CSF, offers diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis of approximately 70%, although it is not widely available and a negative result cannot rule out tuberculous meningitis. Small trials indicate that clinical outcomes might be improved with increased doses of rifampicin, the addition of linezolid or fluoroquinolones to standard antituberculosis therapy, or treatment with adjunctive aspirin combined with corticosteroids. Large phase 3 clinical trials are underway worldwide to address these and other questions concerning the optimal management of tuberculous meningitis; these studies also form a platform for studying pathogenesis and identifying novel diagnostic and treatment strategies, by allowing the implementation of new genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic technologies in nested substudies.

Introduction

Tuberculosis affects 10 million people globally each year,¹ of which an estimated 2–5% have tuberculous meningitis.² The true incidence of tuberculous meningitis is unknown; however, tuberculous meningitis is the leading cause of bacterial brain infections in settings with a high tuberculosis burden, disproportionately affecting young children and individuals with HIV.³ Here, we review advances made in the past 7 years concerning the pathogenesis, diagnosis, and treatment of tuberculous meningitis, emphasising areas of uncertainty and updating Reviews published in *The Lancet Neurology* in 2005 and 2013.^{4,5} This Review focuses mainly on adult tuberculous meningitis and briefly emphasises novel research advances in paediatric tuberculous meningitis, including important clinical trials on its management. Management recommendations and research published before July 1, 2015, are discussed elsewhere and are not included.⁶

Global burden of tuberculous meningitis

In retrospective region-specific studies, 0.3–4.9% of all people with tuberculosis have tuberculous meningitis (appendix p 1). Applying these proportions to the WHO global estimate of 10 million tuberculosis cases suggests that 30 000–490 000 people are diagnosed with tuberculous meningitis each year. The variable geographical distribution of key tuberculous meningitis risk factors—eg, prevalence of pulmonary tuberculosis, age, and HIV infection—probably contributes to regional variation in incidence of the disease. Furthermore, global shortages in *Bacillus Calmette-Guérin* vaccine, which reduces the risk of tuberculous meningitis in young children, have been linked to rising tuberculous meningitis cases in settings with a high tuberculosis burden.⁷ Tuberculous meningitis is likely to be substantially under-reported, given the difficulties confirming microbiological diagnosis and inadequate surveillance.

Pathogenesis

Brain injury and death

Inflammation and damage of brain tissue (ie, encephalitis) and the meninges (ie, meningitis) in patients with tuberculous meningitis is predominantly driven by an aberrant host-immune response, triggered by *Mycobacterium tuberculosis* (*M tuberculosis*) invading the CNS. Although *M tuberculosis* causes direct damage to microglia, neurons, and astrocytes through antigen recognition,⁸ the host-immune response ultimately determines the nature of disease.

Investigations of biomarkers of neuronal excitotoxicity and cerebral damage have advanced understanding of brain injury associated with tuberculous meningitis. Concentrations of S100B, ENO2, and GFAP were significantly higher in the ventricular CSF of 23 children with tuberculous meningitis-associated hydrocephalus compared with in 11 healthy controls.⁹ In seven children with tuberculous meningitis-associated hydrocephalus who died, markers of cerebral injury increased over time, whereas inflammatory markers decreased,⁹ suggesting that brain injury mechanisms might be independent from inflammation.

Other molecules might play a role in pathogenesis. Specialised proresolving mediators counter-regulate the production of proinflammatory mediators to promote repair and regeneration of damaged tissues.¹⁰ Increased concentrations of specialised proresolving mediators in the CSF have been associated with reduced severity of disease and improved chance of survival from tuberculous meningitis.¹¹ These molecules might represent a novel therapeutic target: a phase 2 trial of adjunctive aspirin in adults with tuberculous meningitis reported upregulation of specialised proresolving mediators in CSF and improved survival for patients taking aspirin and dexamethasone compared with placebo and dexamethasone.^{12,13}

Immune-mediated tissue destruction in patients with tuberculous meningitis is characterised by a disequilibrium of proinflammatory and anti-inflammatory

- 10 millones de personas x año: 2 a 5% tienen MTB: 30.000-490.000
- **Verdadera incidencia?:** Causa principal de infecciones cerebrales c/alta prevalencia: > niños pequeños y VIH.
- **Distribución geográfica:** variable
- **Factores de riesgo de MTB:** prevalencia de TBP, edad y VIH
- **Escasez mundial de la vacuna Bacillus Calmette-Guérin**, que reduce el riesgo de MTB en niños, se ha relacionado con el aumento de los casos de MTB en entornos con una alta prevalencia de TB.
- **Infección cerebral devastadora, difícil de diagnosticar y tratar.**
- **Nuevas tecnologías:** nuevas moléculas y vías asociadas con la gravedad
- **GeneXpert MTB/RIF Ultra en LCR: sensibilidad: 70-90 %**
- **Ensayos clínicos:**
 - Dosis más altas de RIF
 - Agregar linezolid o FQ al TTO estándar
 - TTO con AAS adyuvante combinada con corticosteroides.
 - Nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento con la implementación de nuevas tecnologías.



In-Person vs Electronic Directly Observed Therapy for Tuberculosis Treatment Adherence: A Randomized Noninferiority Trial

Joseph Ilczyski, MD, MPH; Joan M. Mangen, MST, PhD; Chae Kim Lam, MS, MPH; Michelle Macanigg, DrPH; Marco M. Salerno, MPH; R. Roy de Castro, ScD; Neela G. Gossain, MD, MPH; Carol Y. Lin, MPH, PhD; Neil W. Schlager, MD; Andrew Vernon, MD, MHS, for the eDOT Study Team

Abstract

IMPORTANCE Electronic directly observed therapy (DOT) is used increasingly as an alternative to in-person DOT for monitoring tuberculosis treatment. Evidence supporting its efficacy is limited.

OBJECTIVE To determine whether electronic DOT can attain a level of treatment observation as favorable as in-person DOT.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This was a 2-period crossover, noninferiority trial with initial randomization to electronic or in-person DOT at the time outpatient tuberculosis treatment began. The trial enrolled 316 participants with physician-suspected or bacteriologically confirmed tuberculosis from July 2017 to October 2019 in 4 clinics operated by the New York City Health Department. Data analysis was conducted between March 2020 and April 2021.

INTERVENTIONS Participants were asked to complete 20 medication doses using 1 DOT method, then switched methods for another 20 doses. With in-person therapy, participants chose clinic or community-based DOT; with electronic DOT, participants chose live video-conferencing or recorded videos.

MAIN RESULTS AND MEASURES Difference between the percentage of medication doses participants were observed to completely ingest with in-person DOT and with electronic DOT. Noninferiority was demonstrated if the upper 95% confidence limit of the difference was 10% or less. We estimated the percentage of completed doses using a logistic mixed effects model, run in 4 modes: modified intention-to-treat, per-protocol, per-protocol with 85% or more of doses conforming to the randomization assignment, and empirical. Confidence intervals were estimated by bootstrapping (with 1000 replicates).

RESULTS There were 133 participants in each crossover period (median age, 40 years [range, 16–86 years]); 140 (55%) men; 80 (31%) Asian and Pacific Islander, 43 (20%) Black, and 71 (30%) Hispanic individuals) evaluated with the model in the modified intention-to-treat analytic mode. The percentage of completed doses with in-person DOT was 87.2% (95% CI, 84.6%–89.8%) vs 89.8% (95% CI, 87.5%–92.1%) with electronic DOT. The percentage difference was –2.6% (95% CI, –4.8% to –0.3%), consistent with a conclusion of noninferiority. The 3 other analytic modes yielded equivalent conclusions, with percentage differences ranging from –4.9% to –1.9%.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this trial, the percentage of completed doses under electronic DOT was noninferior to that under in-person DOT. This trial provides evidence supporting the

Key Points

Question Is electronic directly observed therapy (DOT) noninferior to in-person DOT in supporting medication adherence for tuberculosis treatment?

Findings In this randomized, 2-period crossover noninferiority trial of 316 patients with tuberculosis, the modified intention-to-treat analysis estimate of the percentage of medication doses staff observed patients ingest with in-person DOT was 87.2% vs 89.8% with electronic DOT. The percentage difference between DOT methods was –2.6%, which was less than the noninferiority margin of 10% at a statistically significant level.

Meaning These findings suggest that electronic DOT was noninferior to in-person DOT when employed by a tuberculosis program that has historically implemented in-person DOT successfully.

+ Visual Abstract

+ Supplemental content

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

- 216 participantes con sospecha o TB confirmada desde 07/2017-10/2019 en 4 clínicas del Departamento de Salud de la CNY. Análisis: 03/2020-04/2021
- Se pidió a los participantes que completaran 20 dosis de medicación utilizando 1 método DOT, luego cambiaron de método para otras 20 dosis.
- Los participantes eligieron el DOT en la clínica o en la comunidad; con el DOT electrónico, los participantes eligieron videoconferencias en vivo o videos grabados
- 173 participantes en c/ período cruzado (mediana de edad, 40 años [16-86 años]; 140 [66 %] hombres
- El porcentaje de dosis completadas con
 - **DOT presencial: 87,2%** (IC 95%, 84,6%-89,9%)
 - **DOT electrónico: 89,8%** (IC 95%, 87,5%-92,1%)
- El DOT electrónico fue tan efectivo como el DOT en persona para asegurar altos niveles de cumplimiento del tratamiento de TB
- Los hallazgos de este ensayo respaldan la adopción del DOT electrónico como una opción de atención estándar para los programas que utilizan con éxito el DOT en persona, una práctica adoptada por NYC BTBC al comienzo de la pandemia de COVID-19.

TUBERCULOSIS: UNA HISTORIA DE 3 SIGLOS...

Siglo XIX

- ➡ Es la 1° causa de muerte de las enfermedades infecciosas. No hay drogas efectivas disponibles

Siglo XX

- ➡ Drogas para el TTO, no están disponibles para la mayoría de los pacientes
- ➡ TB MDR: resistente a las dos drogas de 1° línea más efectivas: I y R
- ➡ La TB causa > 27% de las muertes prevenibles en adultos en el mundo

Siglo XXI:

- ➡ 10 millones de casos nuevos. 1,3 millones murieron (320000 HIV +). Mueren 5000 personas x día
- ➡ 450000 casos de TB MDR. 170000 murieron.
- ➡ TB XDR
- ➡ TB TR
- ➡ Mayor deterioro de los sistemas de salud
- ➡ Marginación y pobreza
- ➡ Epidemia de HIV/SIDA

“La pobreza y la TB están asociadas, particularmente en las grandes ciudades, donde el hacinamiento de vivir en 1 ó 2 cuartos eleva al doble la mortalidad respecto de las casas donde las familias viven en 4 o más cuartos”

William Osler

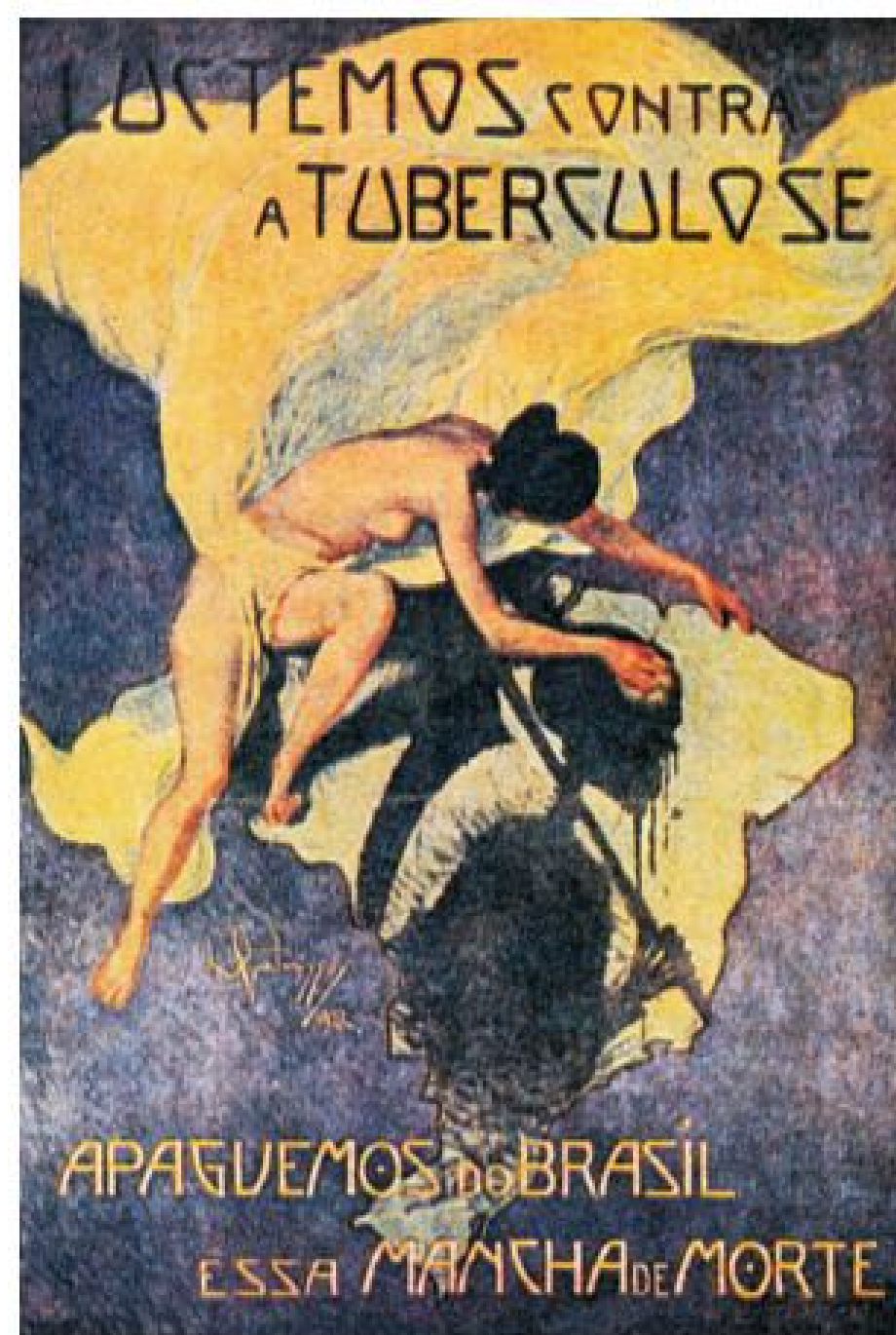


Fig. 2: poster of the campaign against tuberculosis.