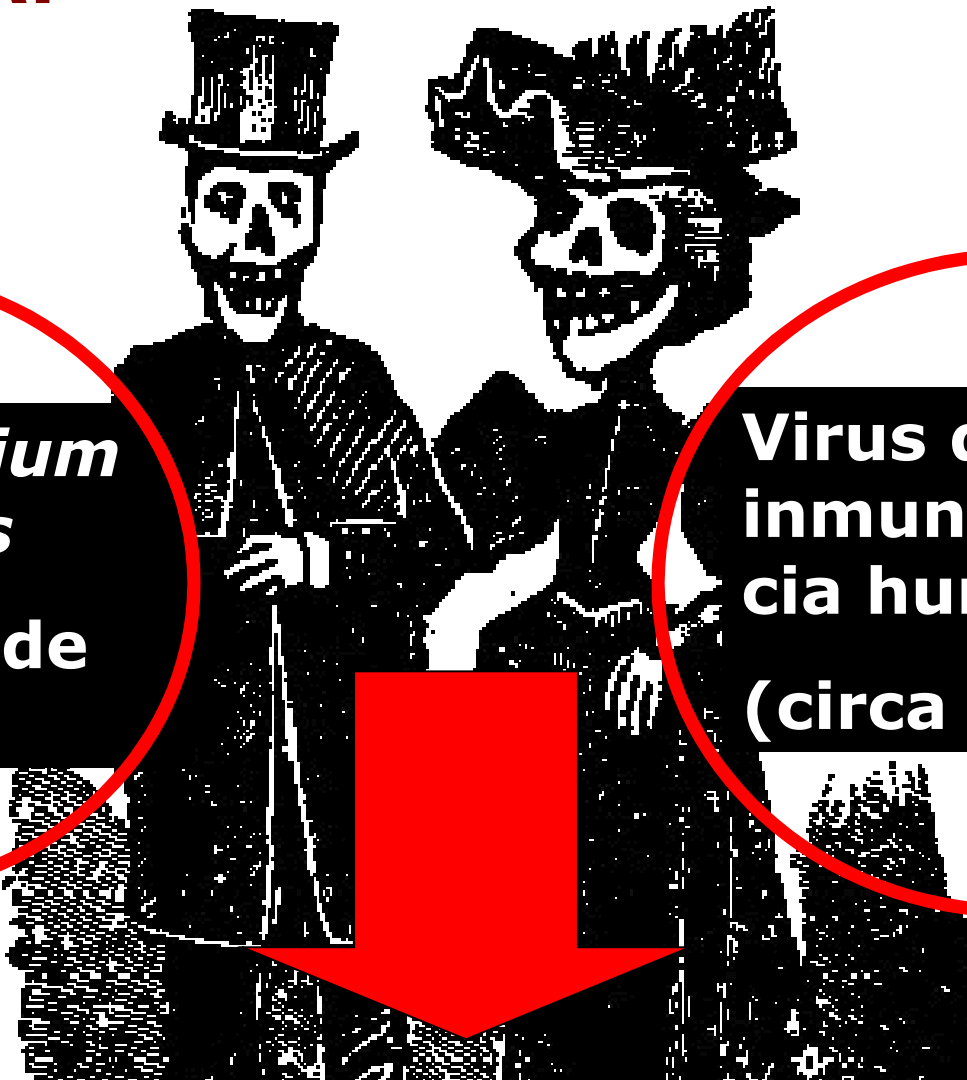




**EXITOS Y FRACASOS EN EL
TRATAMIENTO DE LA TB
ASOCIADA AL SIDA**

**Dr. Domingo Palmero
Hospital Muñiz-OMS**

SINDEMIA:



Mycobacterium tuberculosis
(3 millones de años)

Virus de la inmunodeficiencia humana
(circa 1930)

EXPANSION GLOBAL DE TB Y TBMR/XDR

The Changing Incidence of AIDS Events in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. d'Arminio Monforte A. Arch Intern Med 2005.

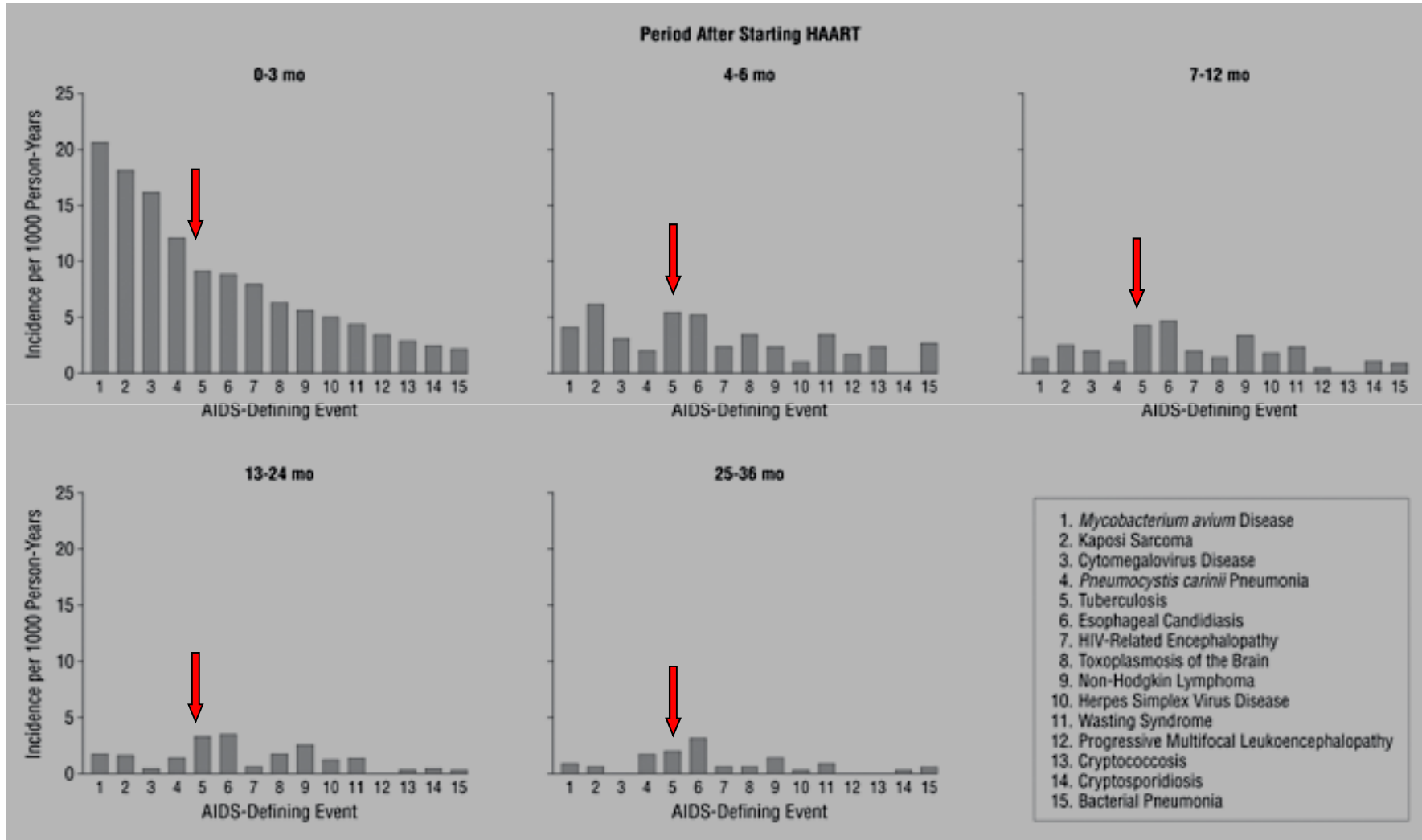
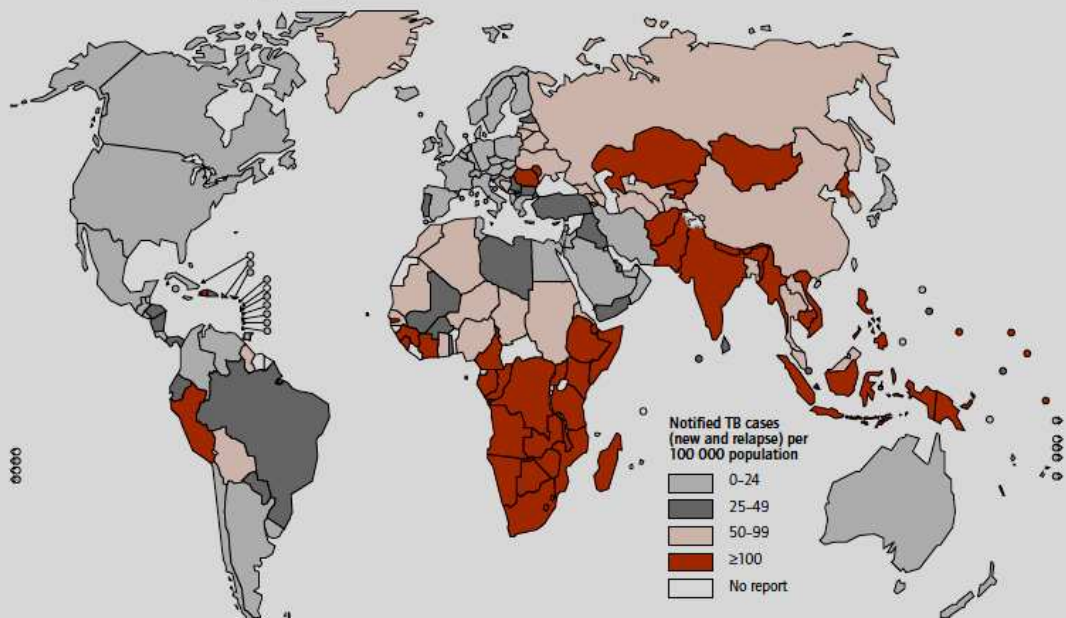


Figure 1. Incidences of 15 AIDS-defining events in 5 time periods after initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART).

FIGURE 1.15
Tuberculosis notification rates, by country, 2007

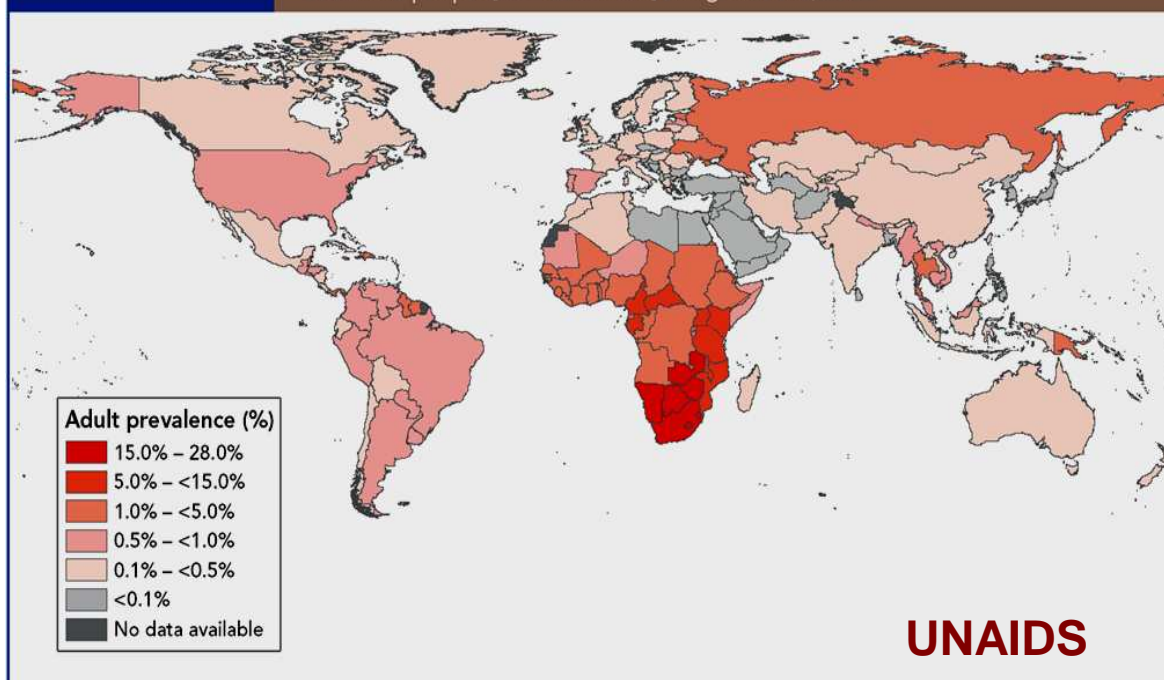


(WHO/HTM/TB/2009.411)

2007: 33 millones (30-36) personas viviendo con VIH. 2,7 (2,2-3,2) millones de nuevos infectados.

Global view of HIV infection, 2007

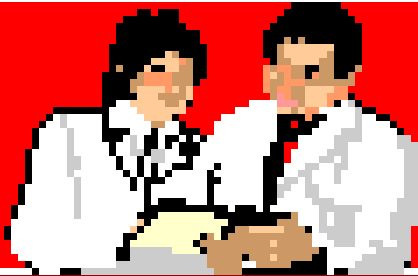
33 million people [30 – 36 million] living with HIV, 2007



UNAIDS

TB: 9,5 millones de casos nuevos. 1,8 millones de muertes, de las cuales 23% son TB/VIH

TB Infection Control Hierarchy



Administrative
Controls

¡Preocupación por la bioseguridad!

Engineering
Controls



Personal
Respiratory
Protection



DIAGNÓSTICO DE LA TB/SIDA:

- Es más elusivo: formas diseminadas (en el pulmón intersticiales) pueden no tener esputo + al directo, extrapulmonares.
- Es mucho más urgente obtenerlo que en inmunocompetentes por la evolutividad de la TB en inmunodeprimidos severos.
- Es necesario conocer si la muestra BAAR + es *M. tuberculosis* o una micobacteria ambiental (MAC, el más frecuente) = cultivo o identificación genética.
- Es necesario conocer a la brevedad si el *M. tuberculosis* es pansensible o presenta fármacorresistencias = antibiograma convencional o por sondas de ADN.
- Debemos tener un diagnóstico social del paciente: adherencia, control de foco.

NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS:

NAAT: amplificación de ácidos nucleicos. En esputo deben considerarse solamente si la baciloscopía es +. Dan diagnóstico de género y especie.

CULTIVOS AUTOMATIZADOS EN MEDIO LÍQUIDO: MGIT960, en 15-30 días (según abundancia de bacilos en la muestra) proporciona dg. por cultivo de *M. tuberculosis* y sensibilidad a SHRE.

Es caro.



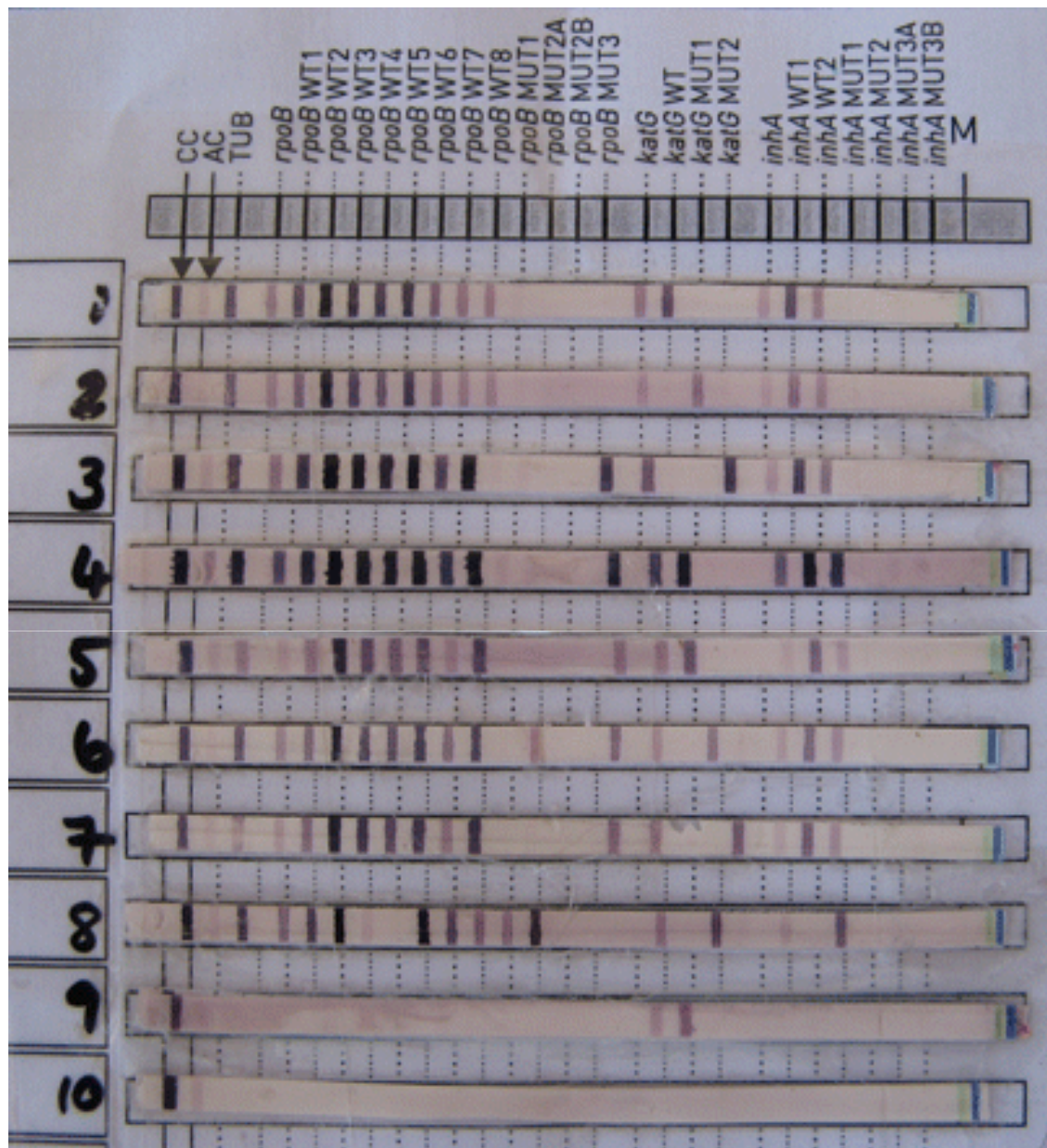
DETECCIÓN POR PCR- HIBRIDACIÓN DE SONDAS DE ADN:

En horas y a partir de esputos o cultivos se obtiene diagnóstico de género, especie y sensibilidad a H y R. Está en validación la prueba para ofloxacino-kanamicina.



GenoType[®] MTBDRplus

Molecular Genetic Test System for the Detection of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex and its Resistance to Rifampicin and/or Isoniazid from Culture Samples or pulmonary smear-positive patient material



1-S a R e H

2-R a H

3-R a R e H (KatG)

4-R a R e H (Kat G e inhA)

5-R a R

6-R a R e H

7-R a R eH (KatG)

8-R a R e H (Kat G e inhA)

9-No interpretable: MOTT

10-Control negativo.

METODOS COLORIMETRICOS:

- Basados en indicadores redox reducidos por el metabolismo micobacteriano. Económicos.
- Detectables visualmente.
- Azul de alamar
- Nitrato reductasa* (Griess).
- Resazurina*
- Alta sensibilidad y especificidad, especialmente para R e H

*Validados recientemente por OMS



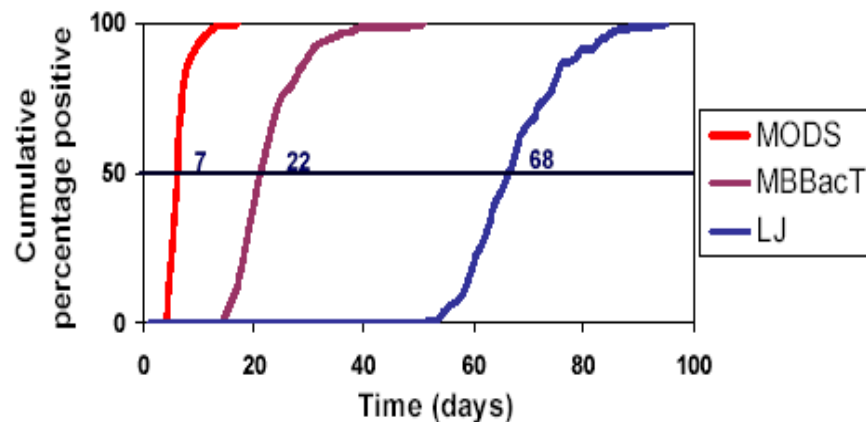


MODS:

- observación microscópica + pruebas de sensibilidad a drogas.
- Desarrollo en medio líquido es más rápido que en sólido.

- Observación microscópica del desarrollo bacteriano: 7 días (contra los 20-30 de aparición de colonias en el LJ).

- Sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para R, menor para SHE.





TERAPÉUTICA (1):

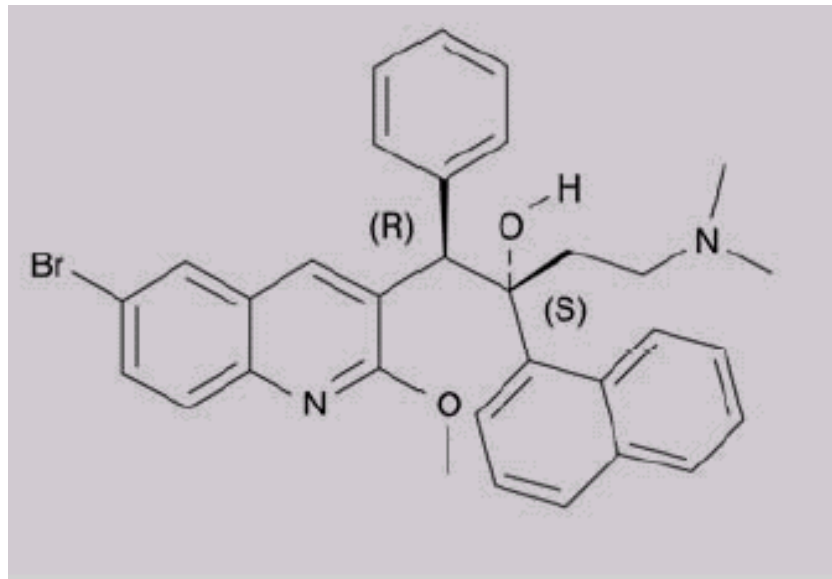
- TB pansensible: tratamiento estandarizado, 6 meses como mínimo, asociaciones en dosis fijas de fármacos (2HRZE/4HR o 4H₃R₃).
- Recordar utilizar estreptomicina en lugar de etambutol en la meningitis (tratamiento más prolongado: 9 meses). Corticoides iniciales.
- Interacciones rifampicina-ARV (IP).
- Esquemas de tratamiento sin R presentan mayor mortalidad VIH/SIDA.

TERAPÉUTICA (2):

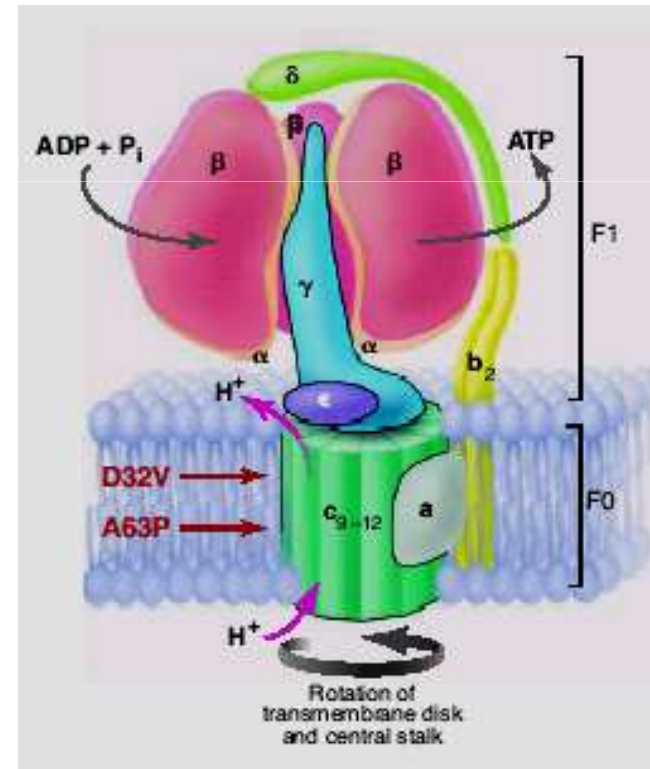
- TB fármaco resistente: multidrogorresistente (a H y R como mínimo) y `extensamente resistente (TBMDR + resistencia a por lo menos un inyectable de segunda línea y una fluoroquinolona).
- TBFR: esquemas de 18 a 24 meses de duración, drogas de segunda línea de difícil obtención, mayor toxicidad y menor eficacia. Uso de inyectables en la fase inicial (6 a 8 meses).
- TB/SIDA: iniciación del TARGA dentro del mes del tratamiento anti-TB (si el recuento de CD4+ lo justifica).
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

R207910, TMC-207

(antiinflamatorio
derivado de
antipalúdicos)



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



THE DIARYLQUINOLINE TMC207 FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. Diacon AH et al. N Engl J Med 2009.

- Sudáfrica, 47 pacientes con TBMDR sin tratamiento previo.
- Regimen estándar de 5 drogas para TBMDR + TMC207 (24 pacientes).
- Regimen estándar de 5 drogas para TBMDR + placebo (23 pacientes).
- 400 mg/d x 2 semanas, luego 200 mg trisemanal x 6 semanas.
- Punto final para análisis: conversión del cultivo del esputo a negativo.
- 43% vs 9% (p=0.003)
- Interacciones medicamentosas: rifampicina, PAS, capreomicina.

INFECCIÓN LATENTE EN TB/VIH-PREVENCIÓN CON ISONIACIDA:

PPD 2UT:

- Alta sensibilidad, baja especificidad (BCG, micobacterias).
- Medición transversal del nódulo (sesgo del observador)
- Línea de corte para positivos (especificidad): $5 < 10 < 15$ mm.
- Inmunodeprimidos: 5 mm.



48-72 hs.



IGRA's (Ensayos de liberación de interferón gamma)



Quantiferon gold (aprox.\$30):

- ESAT-6 (early secreted antigen target-10) y CFP-10 (culture filtrated protein)
- Fitohemaglutinina
- Solución salina.
- **Resultados: positivo, indeterminado o negativo.**
- **Especificidad**



Tratamiento de la Infección Latente Tuberculosa (TILT) en HIV + (Johnson J y col AIDS 2001)

- ✓ Tres regímenes en 2.736 personas:
 - PPD + : 6 H; 3 HR; 3 HRZ; 6 placebo.
 - PPD - : 6H o placebo

- ✓ Resultados: 6H protegen PPD + por 1 año.

- ✓ En cambio 3HR o 3 HRZ protegen hasta 3 años.

- ✓ En PPD - : escasa protección con 6H.

The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. Golub J E y col. AIDS 2007.

- 11.026 pacientes VIH + del Sistema Público de Salud, 2003-2005.
- Estudio retrospectivo de la incidencia de TB (no. de casos/personas/años)
- TARGA sin TPH: 1,90 c.p.a.
- TPH sin TARGA: 1,27 c.p.a.
- TARGA + TPH: 0,80 c.p.a. (76% de reducción en la incidencia de TB)
- El uso de TARGA + TPH (sin PPD): podría mejorar el control de la TB en áreas de alta carga.

Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Akolo C y col. Cochrane Database Syst Rev 2010. .

- El TILT reduce el riesgo de TB activa en pacientes VIH +, especialmente en los que tienen PPD +.
- La elección del régimen depende de disponibilidad, costo, efectos adversos, adherencia y prevalencia de drogorresistencia.
- Son necesarios estudios que evalúen los efectos a largo plazo de la quimioprofilaxis, su duración óptima, la influencia del nivel de inmunodepresión en su eficacia y los efectos de combinar quimioprofilaxis con TARGA.

Isoniazid preventive therapy for people living with HIV: public health challenges and implementation issues

Aït-Khaled N, Int J Tub Lung Dis 2009.

- La OMS y UNAIDS recomiendan que se prescriba TPH en forma autoadministrada por 6 meses a las personas viviendo con VIH.
- El único ensayo que comparó duraciones de 3, 6 y 12 meses en pacientes con lesiones fibróticas inactivas y PPD + (1982) mostró una reducción del riesgo de desarrollar TB del 69% para 6 meses de TPH y del 93% para 12 meses.
- Se recomiendan 6 meses de H por su efecto protector y la mejor adherencia que regímenes de mayor duración.

CONCLUSIONES:

- La profilaxis con H nunca llegó a ser popular en personas VIH + como la de TMS para *P. jiroveci*.
- El blanco ideal son los pacientes VIH + PPD +.
- Existe el riesgo de generar la emergencia de monorresistencia a H usando tratamiento preventivo. Especialmente si no se cumple el punto siguiente.
- Es necesario excluir estrictamente TB activa antes de la TPH. Ante la duda (FOD, por ejemplo) es preferible administrar tratamiento completo.

djpalmero@intramed.net

¡Gracias por su atención!

