

Vigencia de esquemas empíricos primarios de la OMS en Lima.

Alberto Mendoza Ticona

SPEIT - INS

Agenda

- Contexto
- Problema
- Propuesta
- Conclusiones



CONTEXTO

El Tísico (vals criollo)

*No me beses, que estoy muy enfermo,
no me beses, te pido por favor;
hace tiempo no como ni duermo,
de pensar en este cruel dolor.*

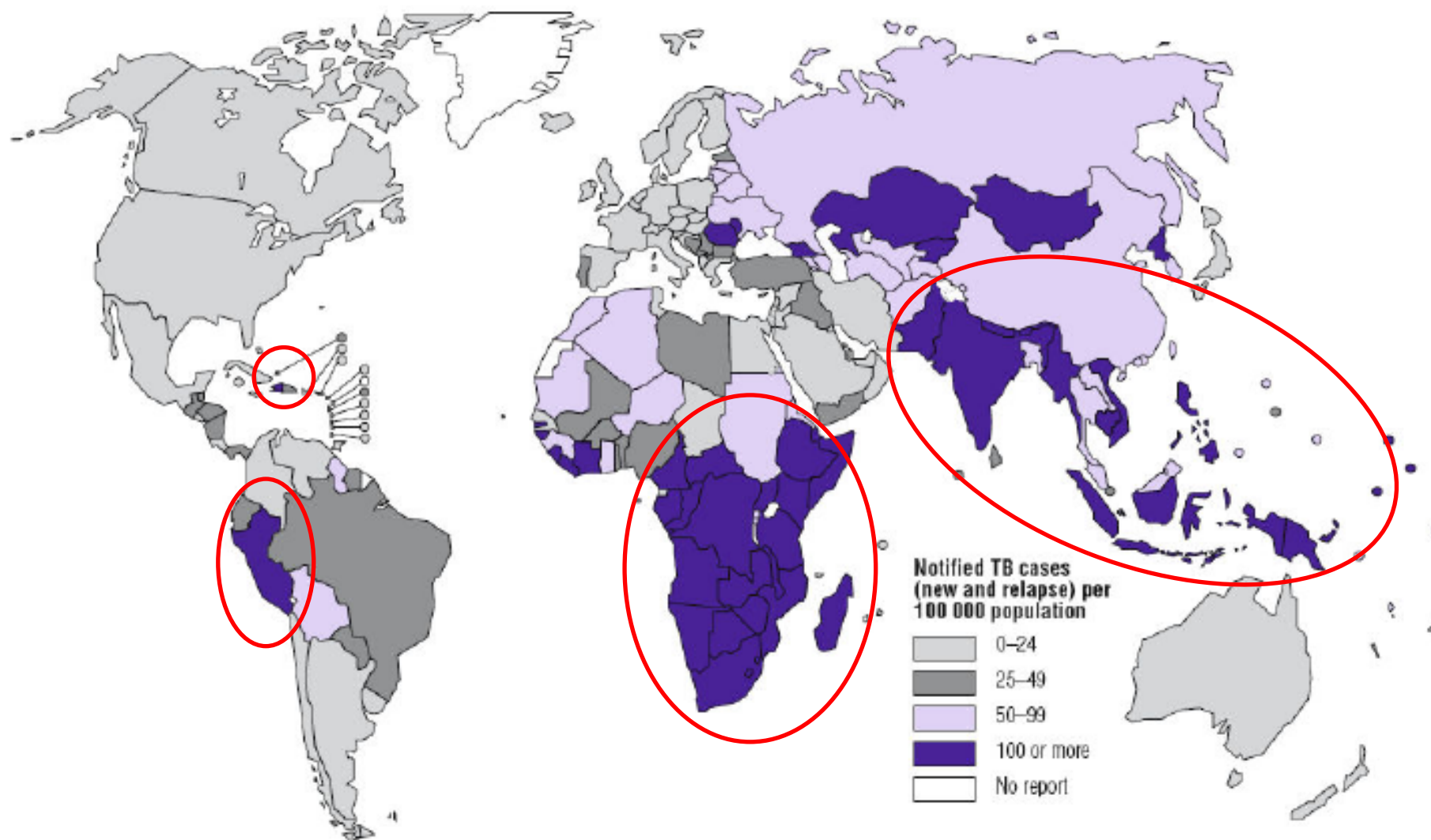
*Mucho tiempo ya llevo postrado,
en la cama de un hospital,
ya la ciencia me ha desahuciado,
contagioso y malo, dicen que es mi mal.*

*Ser tísico es mi mal,
horrible es mi dolor,
la ciencia no puede ya salvarme;
sin saber quién será
el dueño de tu amor,
para poder consolarme.*

*Ya no vengas, no vengas a verme,
hoy siento en el pecho
un fuerte dolor;
ya estoy frío, no puedo moverme...
Tápame la cara... hazme ese favor.*

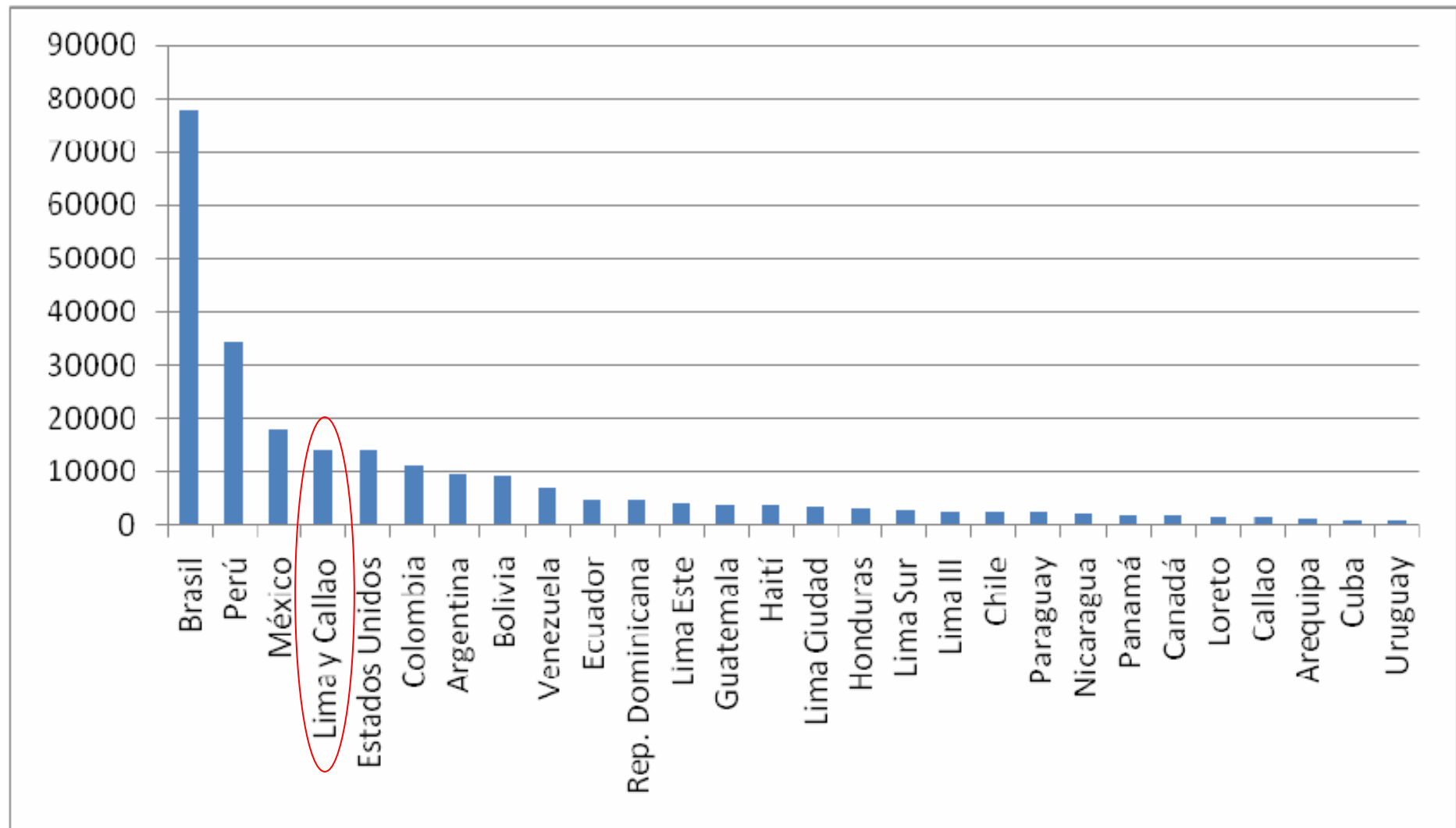
Luis Molina
(peruano)

Figura 1. Tasa de notificación de tuberculosis por país, 2006.



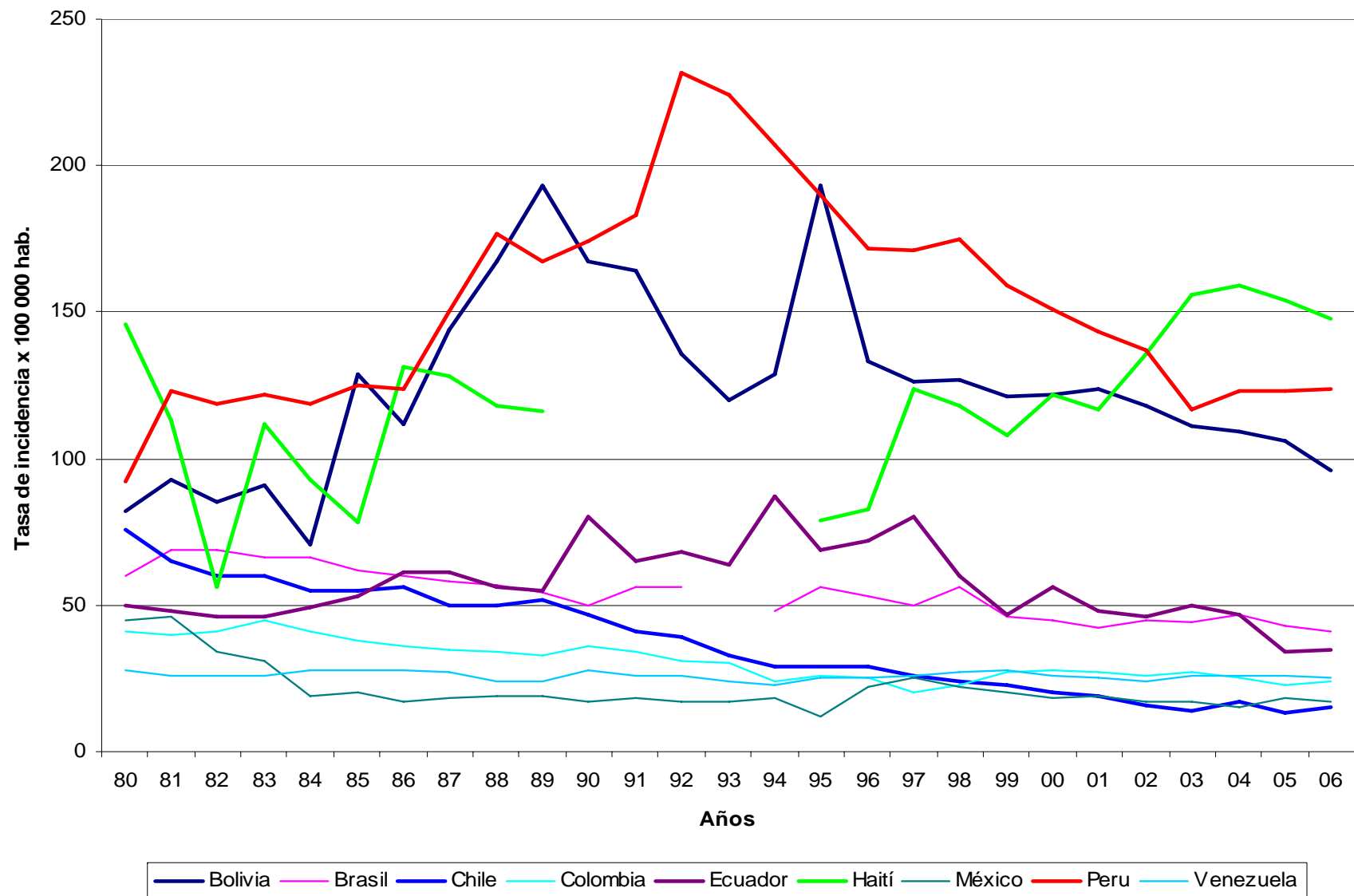
Fuente: Adaptado de WHO REPORT 2008. Global Tuberculosis Control SURVEILLANCE, PLANNING, FINANCING "WHO/HTM/TB/2008.393"

Figura 2. Número absoluto de casos de tuberculosis notificados por países de América y regiones de Perú, 2006.



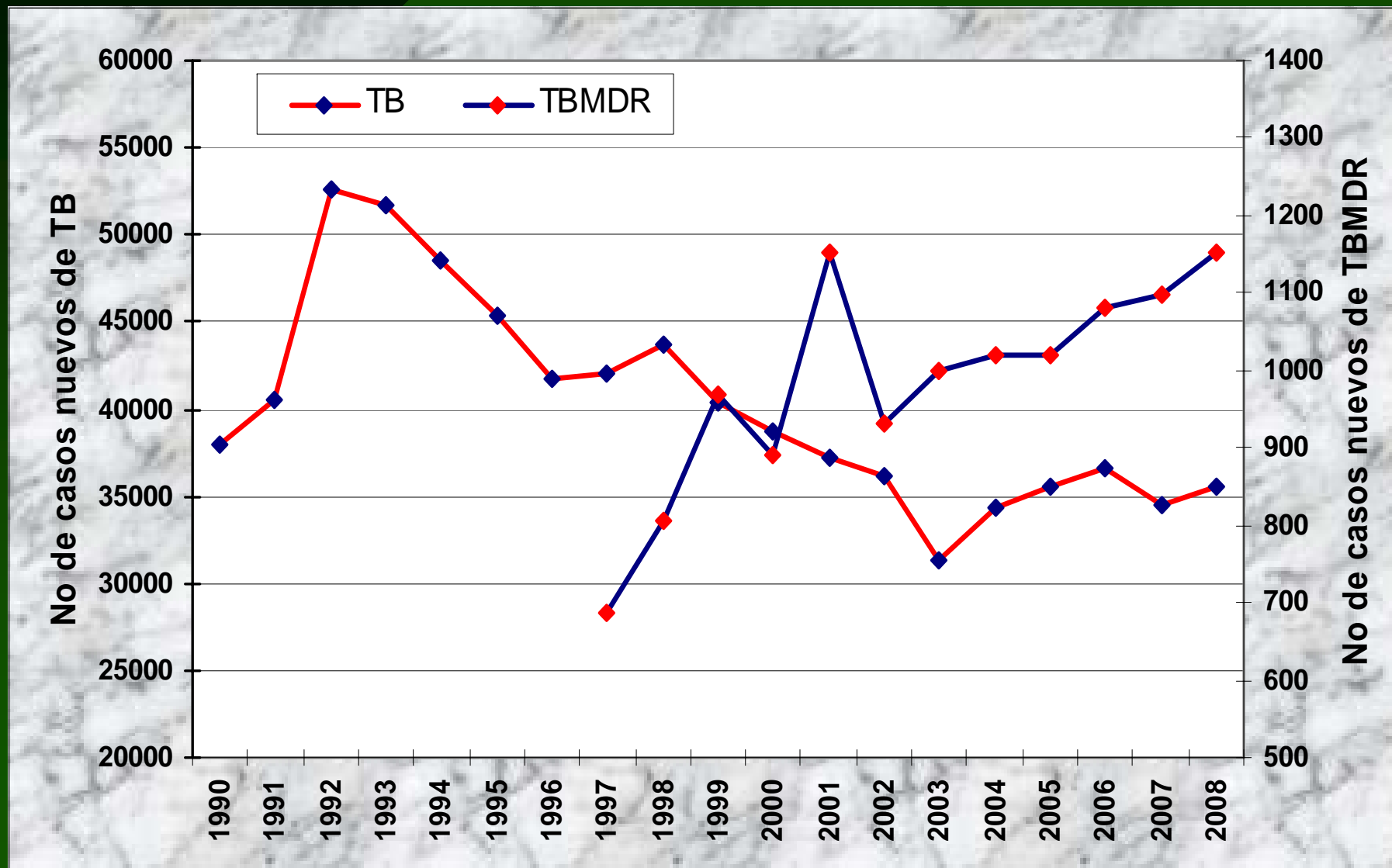
Fuente: Adaptado de: WHO REPORT 2008. Global Tuberculosis Control SURVEILLANCE, PLANNING, FINANCING "WHO/HTM/TB/2008.393" y MINSA. Evaluación de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis Año 2006.

Tasa de incidencia de TB en Latinoamérica: '80 -'06



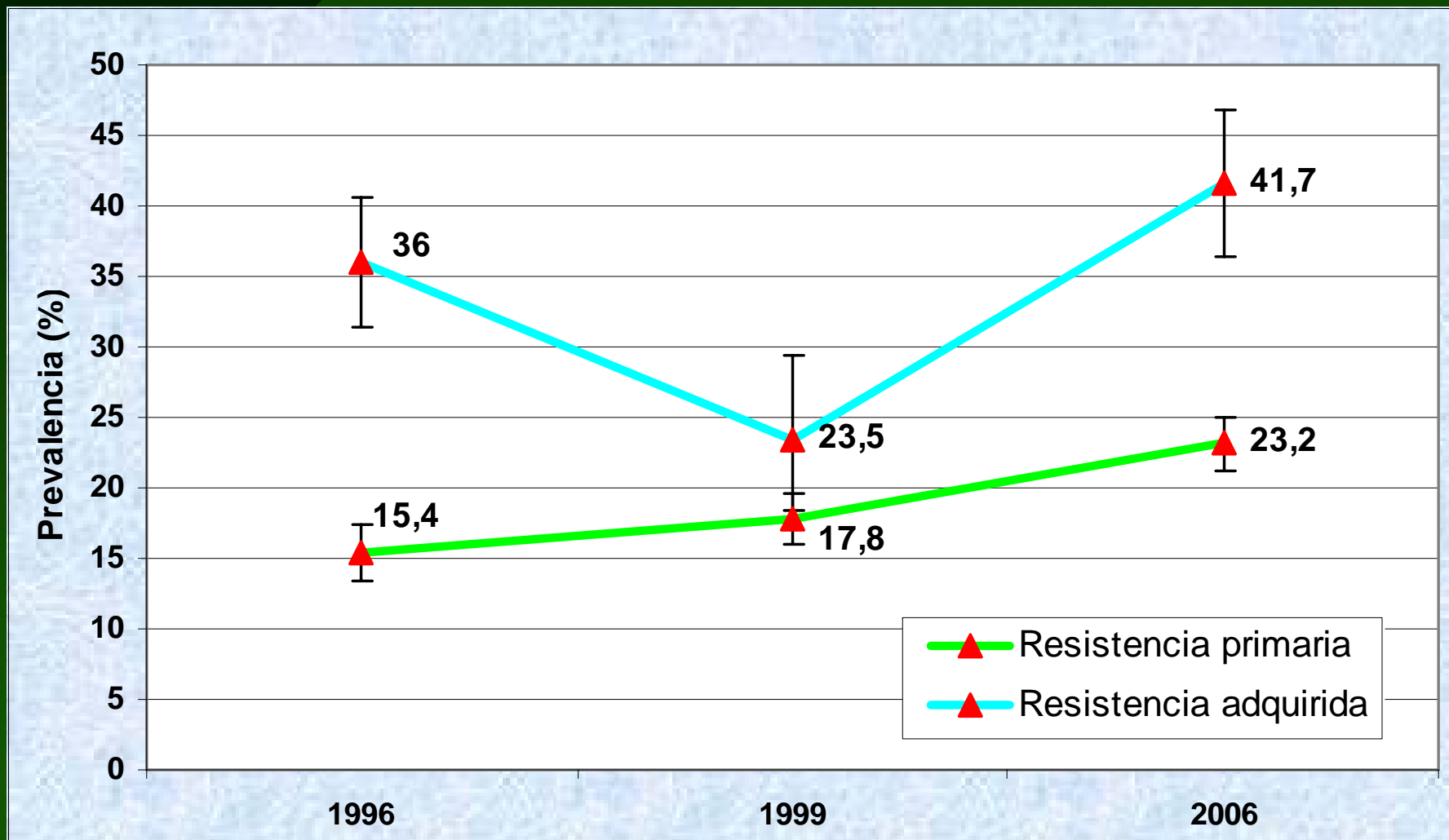
Fuente: Global Tuberculosis Control 2008. WHO

Casos incidentes de TB y TBMDR 1990 - 2006



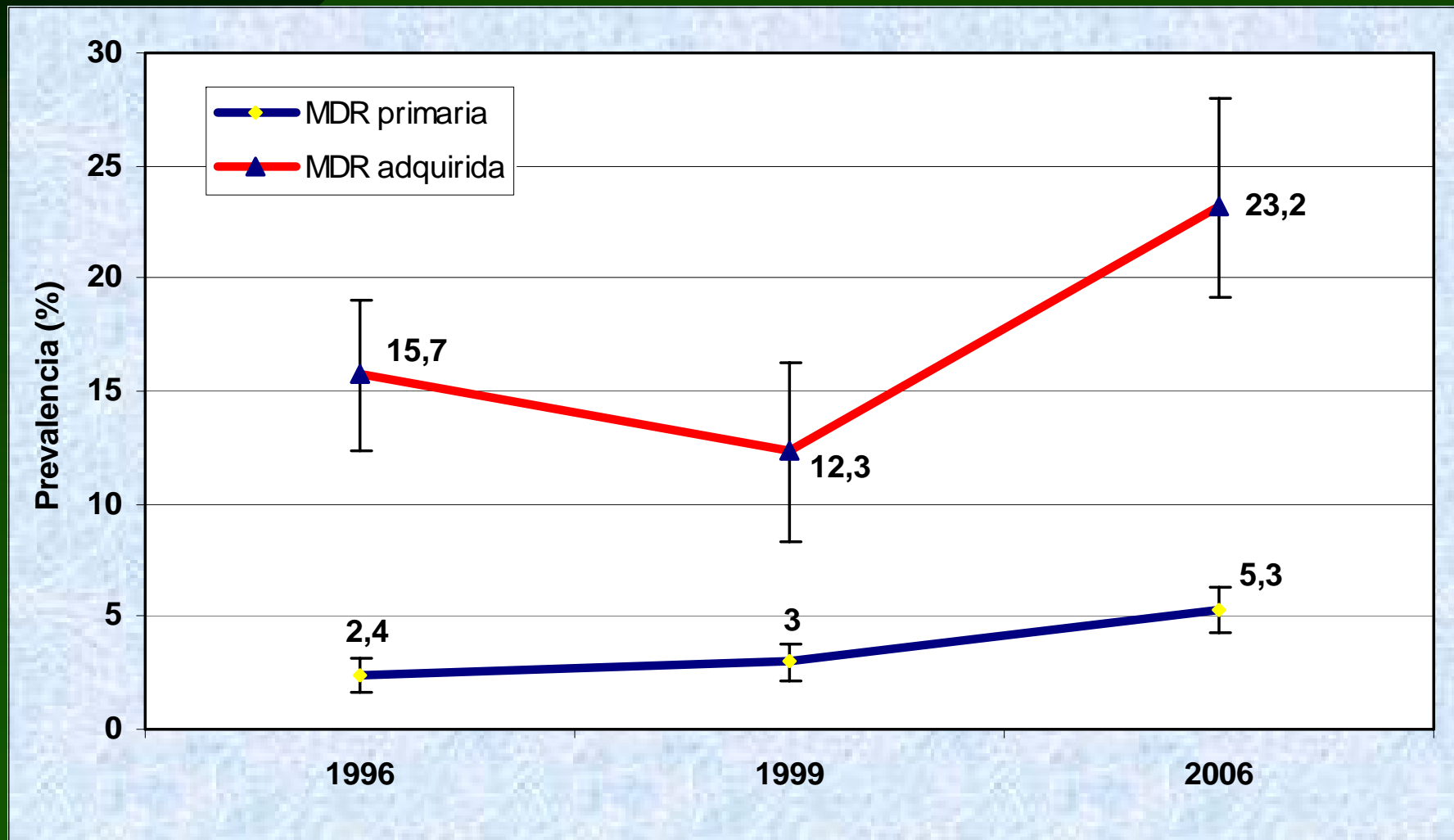
Fuente: Global Tuberculosis Control 2008. WHO y Laboratorio de Micobacterias de INS.

Resistencia global en los tres estudios de vigilancia nacional.



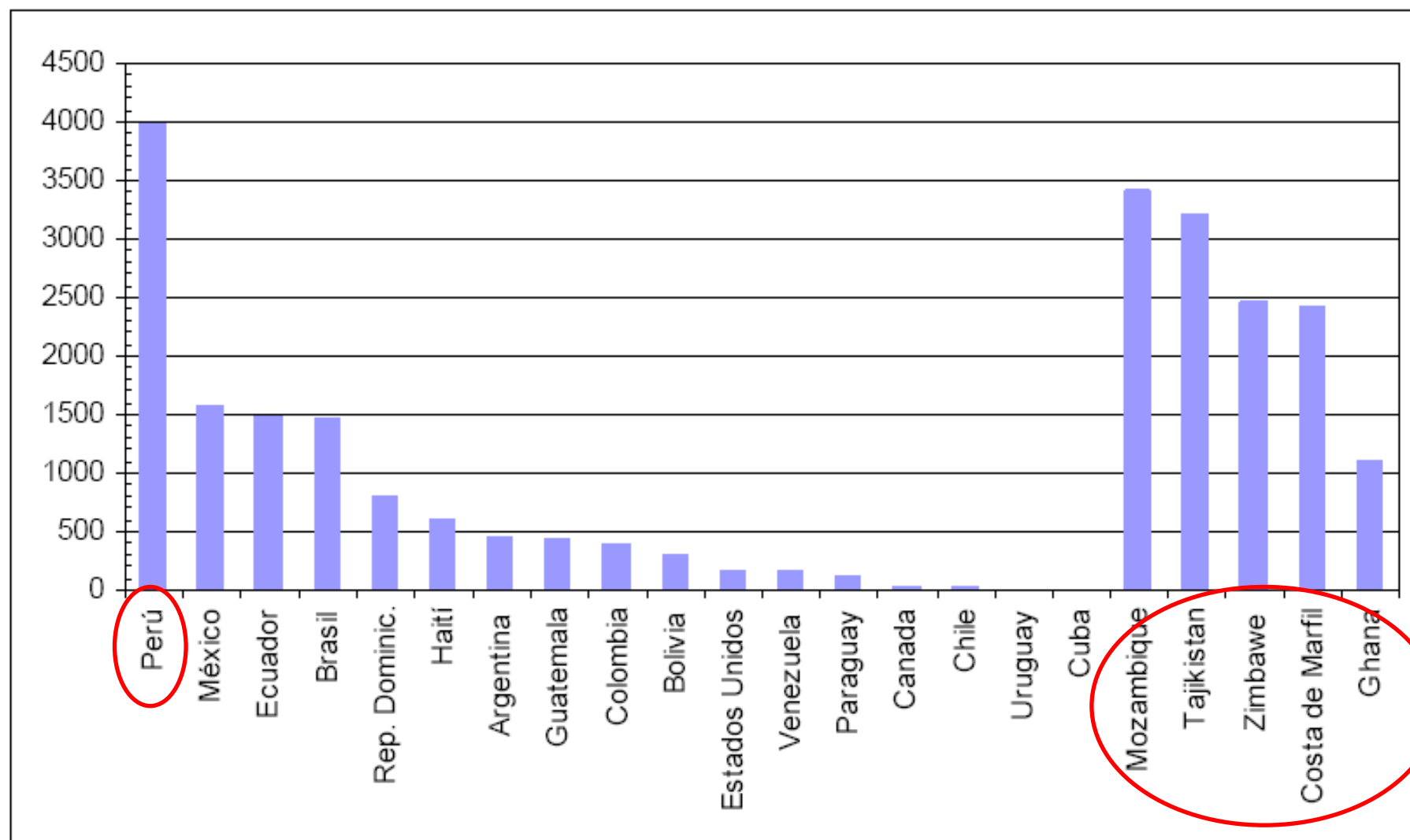
Fuente: Laboratorio de Micobacterias de INS.

Resistencia MDR en los tres estudios de vigilancia nacional.



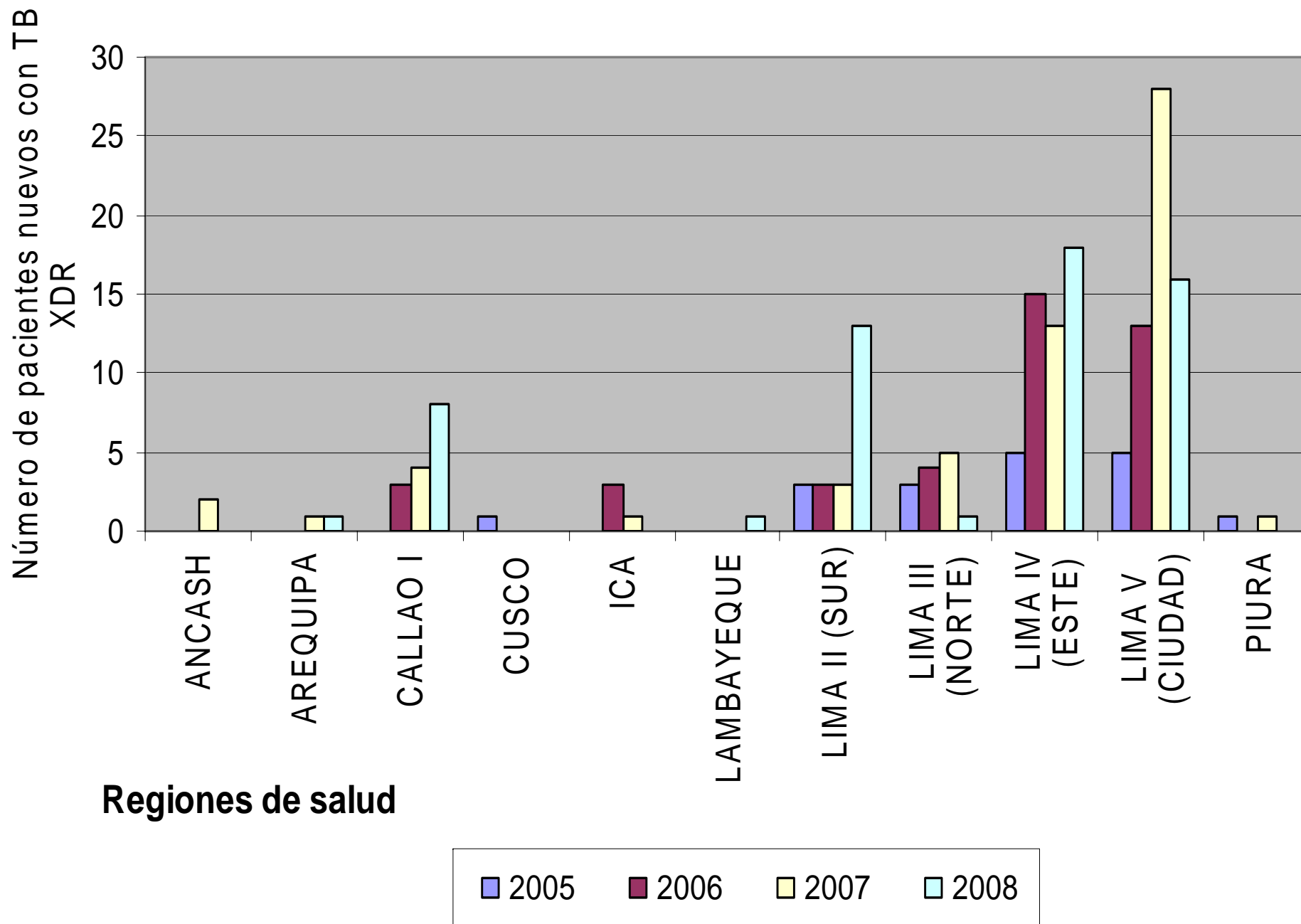
Fuente: Laboratorio de Micobacterias de INS.

Figura 4. Pacientes estimados con tuberculosis MDR en países de América y otras latitudes, 2006.



Fuente: Adaptado de: WHO. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD. Fourth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394.

175 Casos Nuevos de TB XDR por año y Región de Salud, Perú 2005 -2008.



2005 : 18 casos TBXDR



2006 : 54 casos TBXDR



2007: 102 casos TBXDR



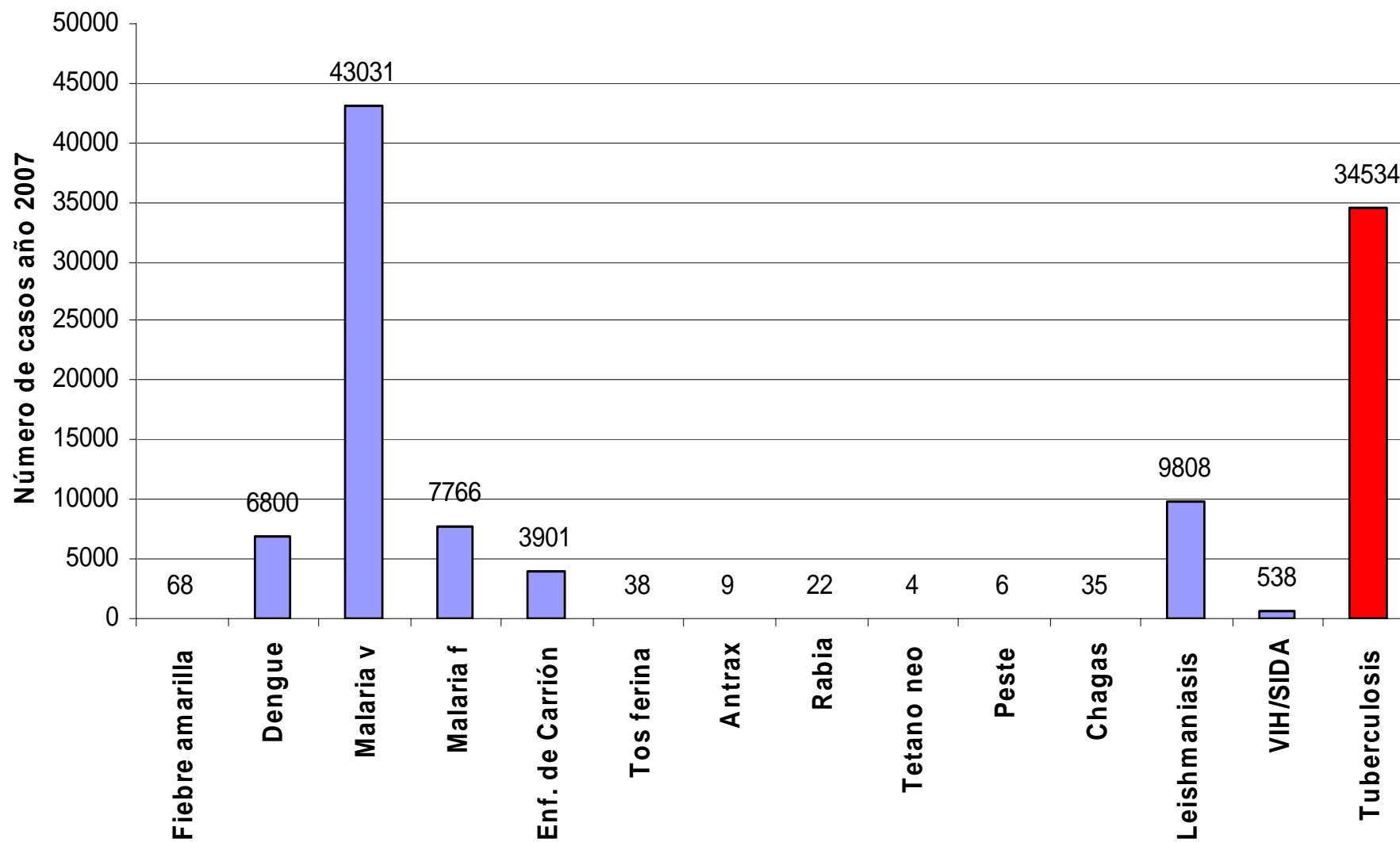
JULIO 2008: 126 casos TBXDR



Contexto

- 35000 casos nuevos de TB reportada por año.
- 44815 casos de TB estimada por año según OMS.
- 1200 casos MDR nuevos por año reportados.
- 3000 casos nuevos de TBMDR esperados (8,3% (tercer estudio nacional 2006))
- 4000 casos nuevos de TBMDR estimados por año según OMS.
- 60 casos nuevos de TBXDR reportados.
- 156 casos de TBXDR esperados (5,3% de TBMDR son XDR, estudio nacional 2006 y detección del INS en 2008)
- TB NO ES DE NOTIFICACION OBLIGATORIA

Casos reportados de enfermedades de notificación obligatoria y tuberculosis, Perú - 2007.



Fuente: DGE, Boletín 52 – 2007.

EL PROBLEMA

Historia

- Desde 1990, se implementa el PCT
- Propugna el sistema DOTS de OMS:
 - Compromiso político.
 - Detección de casos con baciloscopía (70%).
 - Tratamiento supervisado directamente.
 - Sistema eficaz de suministro de drogas.
 - Sistema de vigilancia y de información.
 - Asistencia social, económica y mental del afectado.
 - Empoderamiento de la sociedad civil (educación).
 - Propugnar la investigación: operativa, clínica y tecnológica.
 - Manejo de la TB resistente y la co-infección TB-VIH.

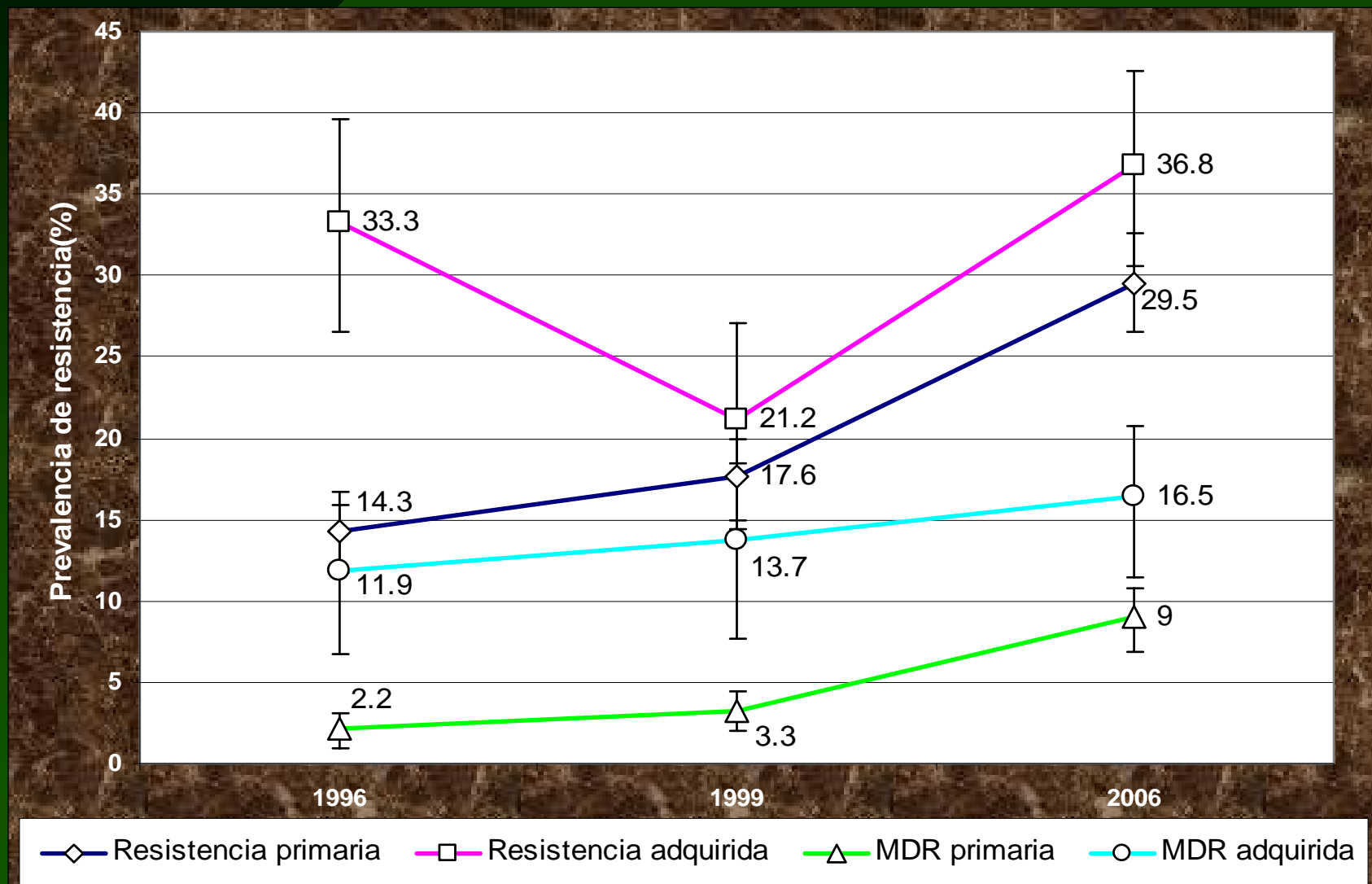
...más historia

- Detectar al 70% y curar al 85%.
- 1993 Premiación del PCT como programa modelo en el mundo.
- Denuncia de TB MDR.
- Preocupación por manejar a los pacientes con TBMDR o sospecha de TBMDR:
 - Esquema DOS reforzado
 - Esquema estandarizado 5 drogas
 - Esquemas estandarizado con 7 drogas
 - Esquemas individualizado
- PERO ...

Pero...

- La TBMDR es producto una mal manejo de la TB Sensible.
- No se puede hablar un programa exitoso de TB, pero pésimo para TBMDR.
- Para pasar de TB sensible a TB MDR hay etapas: TB pre - MDR.

Tendencia de la resistencia global y MDR primaria o adquirida en Lima y Callao.



Fuente: Laboratorio de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud

- Existe una heterogénea población afectada, producto de la evolución de la resistencia y la adherencia al tratamiento.

Antecedente de tratamiento previo:

- Nunca tratados
- Antes tratados:
 - Fracasos
 - Abandonos
 - Recaída:
 - Precoz
 - Tardía



Factores de riesgo de TB resistente:

- Contacto de TBMDR.
- Contacto de paciente fallecido.
- Trabajador de salud.
- VIH y otras inmunodeficiencias.
- Privados de su libertad

Resistencia: pansensible, mono-resistente a INH o RIF, poli-resistente no MDR (pre-MDR: INH o RIF resistente), MDR, pre XDR y XDR.

El actual PARADIGMA

- Caso 1.

Juanito 18 años de Chorrillos, sin antecedente de contacto familiar, solo que desde hace 4 meses asiste a academia preuniversitaria en la Av. Arequipa. Tiene tos y flema por 4 semanas, y empezó a tener sudoración por las noches. Ha sido visto en servicios médicos municipales, le han hecho espirometría y usa inhaladores hace una semana sin mejoría.

No tiene placa de tórax.

Le pide una placa y baciloscopía:

Rx: lesión cavitaria en ápice derecho.

Baciloscopía: BK +++

El actual PARADIGMA

- Caso 2.
- Beatriz, 33 años, madre de 2 niños de 4 y 6 años, procede de Lince. Tuvo TB hace 5 años, curada con esquema 1.
- Presenta de nuevo tos, baja de peso y fiebre desde hace 2 meses, no contactos con TB o TBMDR.
- Placa de tórax: anormal con signos de actividad.
- BK: +++

El actual PARADIGMA

- Caso 3: TB pulmonar BK + en técnica del PCT de 38 años.
- Caso 4: varón de 23 años con VIH/SIDA (CD4 120) que presenta TB pulmonar, BK -
- Caso 5. mujer de 19 años contacto con TB MDR (hermana) fallecida, con placa anormal y BK +.

El actual PARADIGMA

- Caso 1: Esquema UNO empírico de OMS.
- Caso 2: Esquema DOS empírico de OMS.
- Caso 3: Esquema UNO más prueba de sensibilidad desde el inicio.
- Caso 4: Esquema uno más prueba de sensibilidad desde el inicio.
- Caso 5: Esquema empírico con drogas de segunda línea, basado en PS de hermana y PS.

Table 4.3 Recommended treatment regimens for each diagnostic category

TB diagnostic category	TB patients	TB treatment regimens ⁱ	
		Initial phase	Continuation phase
I	New smear-positive patients; new smear-negative PTB with extensive parenchymal involvement; concomitant HIV disease or severe forms of extra-pulmonary TB ⁱⁱ	Preferred 2 HRZE ⁱⁱⁱ	Preferred 4 HR 4 (HR) ₃
		Optional 2 (HRZE) ₃ or 2 HRZE ^{iv}	Optional 4 (HR) ₃ or 6 HE ^v
II	Previously treated sputum smear-positive PTB: - relapse; - treatment after default	Preferred 2 HRZES / 1 HRZE ^{vi}	Preferred 5 HRE ^{vi}
		Optional 2 (HRZES) ₃ /1 HRZE ₃	Optional 5 (HRE) ₃

Sobre factores de riesgo, ayudan pero...

- 50% de pacientes con TBMDR no tienen los factores de riesgo convencionales.
- De 390 pacientes con TB y contacto de TBMDR, solo el 30,6% tuvo TB MDR.
- De 159 personas con VIH y TB, tuvieron TB MDR: 35,2%
- De 114 personas trabajadores o estudiantes de salud con TB, tuvieron TBMDR: 21%
- De 4690 antes tratados, el 39,3% tuvo TBMDR

Otras premisas con evidencias:

- Los esquemas primarios no sirven si existe resistencia a INH o RIF o a ambas en una gran proporción, por el alto riesgo de FRACASO

Standard Short-Course Chemotherapy for Drug-Resistant Tuberculosis

Treatment Outcomes in 6 Countries

Marcos A. Espinal, MD, DrPH

Sang Jae Kim, ScD

Pedro G. Suarez, MD

Kai Man Kam, MB

Alexander G. Khomenko, MD

Giovanni B. Migliori, MD

Janette Baéz, MD, MPH

Arata Kochi, MD, PhD

Christopher Dye, DPhil

Mario C. Raviglione, MD

Context No large-scale study has investigated the impact of multidrug-resistant tuberculosis (TB) on the outcome of standard short-course chemotherapy under routine countrywide TB control program conditions in the World Health Organization's (WHO) directly observed treatment short-course strategy for TB control.

Objective To assess the results of treatment with first-line drugs for patients enrolled in the WHO and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease's global project on drug-resistance surveillance.

Design and Setting Retrospective cohort study of patients with TB in the Dominican Republic, Hong Kong Special Administrative Region (People's Republic of China), Italy, Ivanovo Oblast (Russian Federation), the Republic of Korea, and Peru.

Patients New and retreatment TB cases who received short-course chemotherapy with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and either ethambutol or streptomycin between 1994 and 1996.

Espinal y col.

- 6 países: Perú, Italia, Rep. Dominicana, Italia, Hong Kong, Ivanovo, Oblast y Korea.
- 6402 Casos de TB con cultivo positivo:
nuevos casos: 5526 (86%) y 876 (14%)
antes tratados.
- Perú: 1344 pacientes nuevos y 378 antes
tratados.

% CURA EN PERU	Nuevos	Antes tratados
Pansensible	89%	75%
Cualquier resistencia a INH no MDR	80%	67%
Cualquier resistencia a RIF no MDR	80%	77%
MDR	58%	36%

RR e IC 95% FRACASOS ESQUEMAS I o II	Nuevos	Antes tratados
Pansensible	1	1
Cualquier resistencia a INH no MDR	3,1 (1,8 - 5,1)	2,1 (1,3 - 3,4)
Cualquier resistencia a RIF no MDR	5,5 (3 -9,9)	2,0 (1 - 3,9)
MDR	15,4 (10,6 - 22,4)	5,0 (3,4 - 7,6)

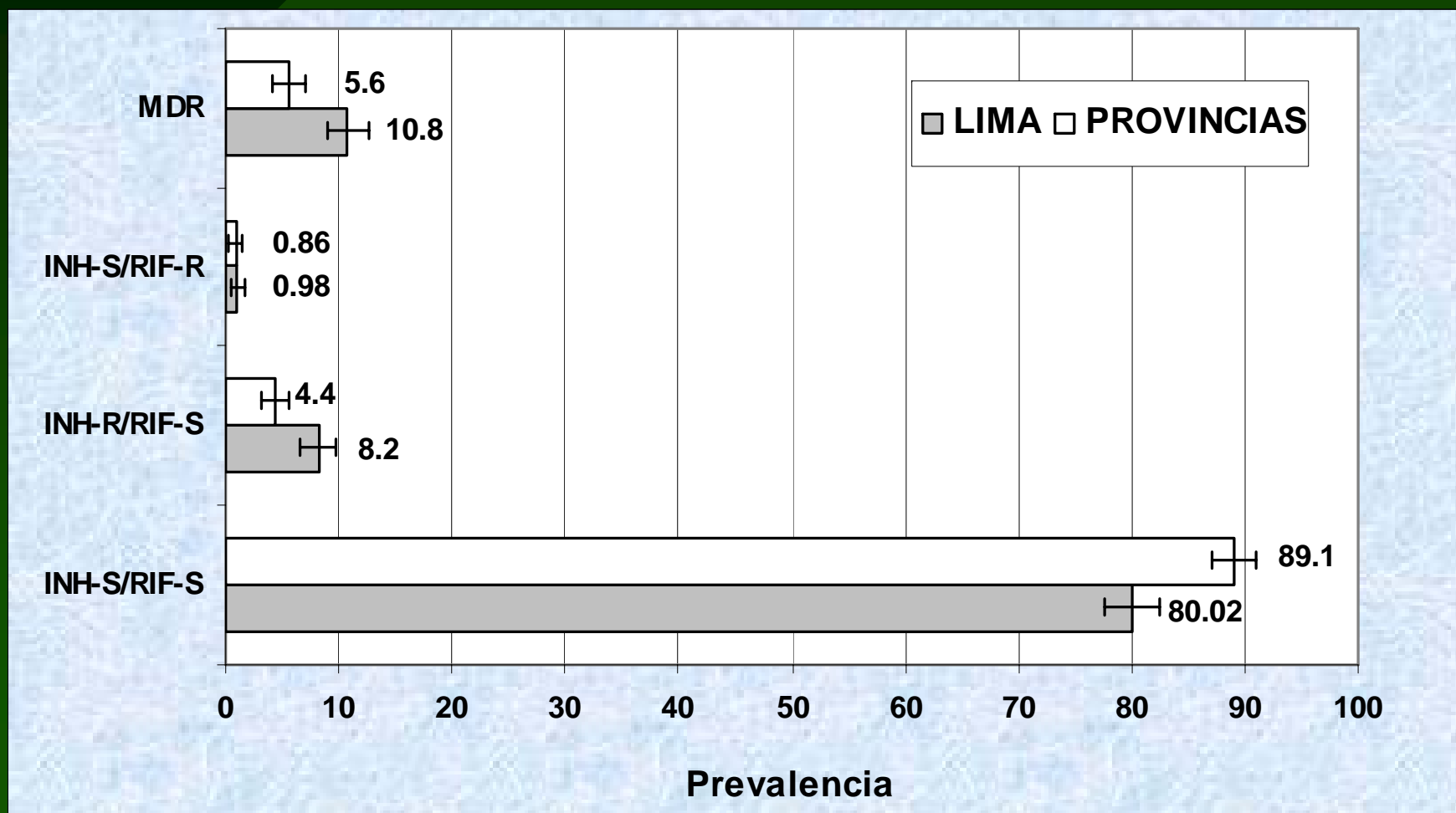
These findings suggest that in settings with high rates of multidrug-resistant TB, the current WHO policy of administration of the 5 first-line drugs as standard retreatment regimens needs to be revised according to the availability of resources and DST, the prevalence of multidrug-resistant TB, and the prevailing quality of TB control. In every country facing the problem of multidrug-resistant TB, the first priority is to establish best-practice SCC. In countries with high

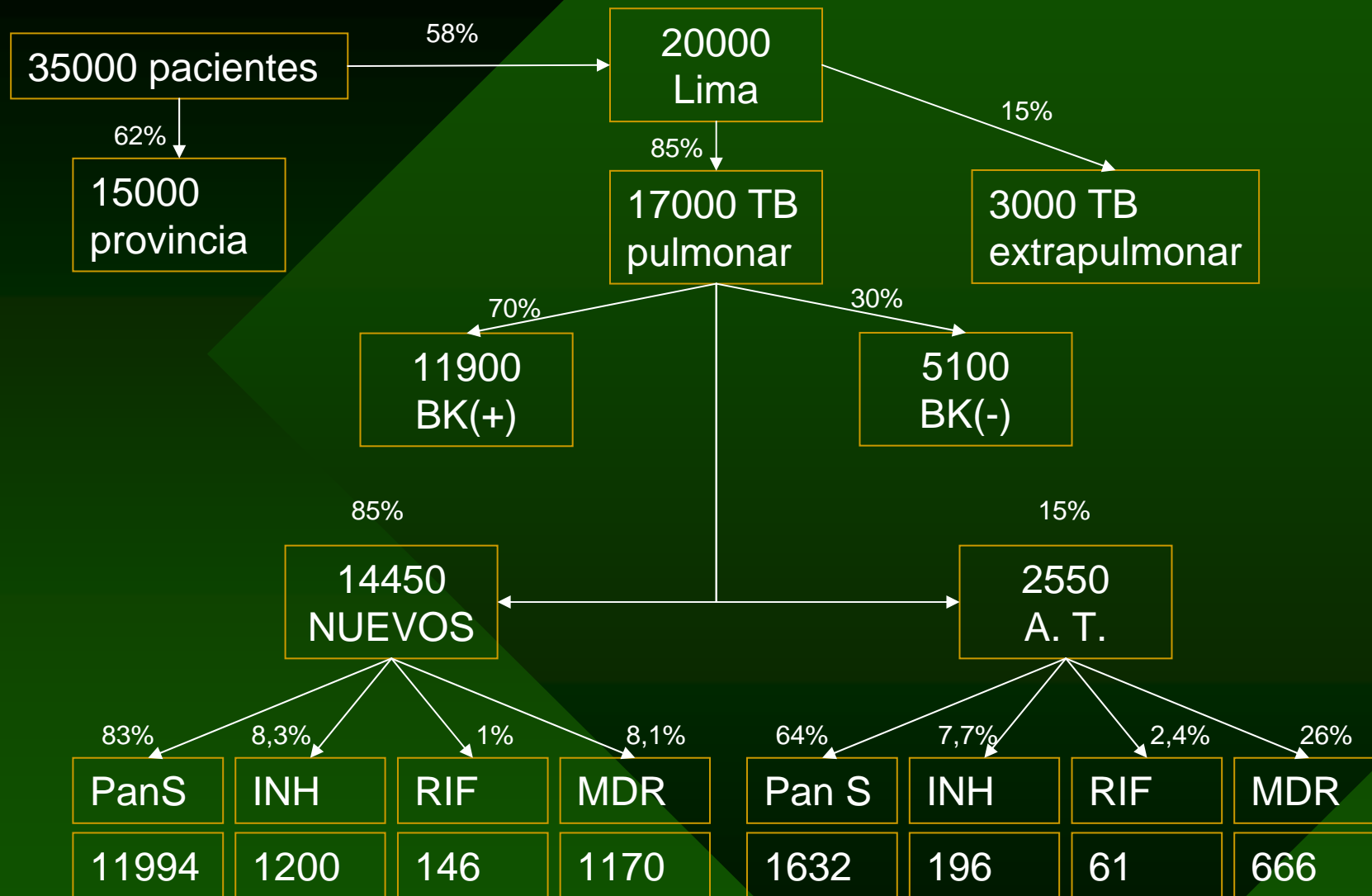
Conclusions These data suggest that standard short-course chemotherapy, based on first-line drugs, is an inadequate treatment for some patients with drug-resistant TB. Although the directly observed treatment short-course strategy is the basis of good TB control, the strategy should be modified in some settings to identify drug-resistant cases sooner, and to make use of second-line drugs in appropriate treatment regimens.

JAMA. 2000;283:2537-2545

www.jama.com

Proporción de pacientes según resistencia a INH y RIF en el tercer estudio de vigilancia de la resistencia 2005 -2006





PanS: Pansensible

RIF: Resist. global a rifampicina no MDR

INH: Resistencia global a isoniacida no MDR

MDR: resistencia INH y RIF

Fuente: Tercer estudio de vigilancia de resistencia 2006 – INS e informe de la ESN-PCT

En Lima:

- Cada año el 20,2% (3500 pacientes) de los pacientes con TB recibirían esquemas empíricos, con elevado riesgo de fracaso:
 - INH mono o poliresistente no MDR: 8,2%
 - RIF mono o poliresistente no MDR: 1%
 - MDR: 10,8%



META al 2005 de OMS: Detectar el 70% de los nuevos casos infecciosos y tratar con éxito el 85% de los detectados. NO CUMPLIMOS, ESTO NO CONTROLAMOS.



El cambio científico es de carácter revolucionario, la ciencia no progresa por simple acumulación de conocimientos; las revoluciones científicas son momentos de desarrollo no acumulativo en los que un viejo paradigma es sustituido por otro distinto e incompatible con él.

LA PROPUESTA

Nuevo Paradigma

Tratamiento individualizado precoz consecuente con una prueba rápida de sensibilidad a INH y RIF, e independiente a factores de riesgo e historia de tratamiento.

- Universalización de pruebas rápidas a INH y RIF: MODS, GRIESS; MDRTBplus, Fagos D- 20, InoLIPA,
- Sistema de notificación inmediata de afectados con TB diagnosticados.
- Sistema informático de laboratorio y clínico: NETLAB, Noti, Smeii
- Fortalecimiento de la baciloscopía, y gastos operativos.
- Capacitación y monitoreo
- Más Estrategia Alto a la TB.

Pruebas rápida

- Alto rendimiento con respecto a una prueba de oro del país:
- Lo más rápida posible: MDRTB plus molecular.
- Sistema de aseguramiento de la calidad.
- Tanto para BK positivos y BK negativos: MODS.
- Económica: GRIESS, MODS.
- Transferible fácilmente: GRIESS, MODS.

Notificación obligatoria e inmediata de afectados con TB

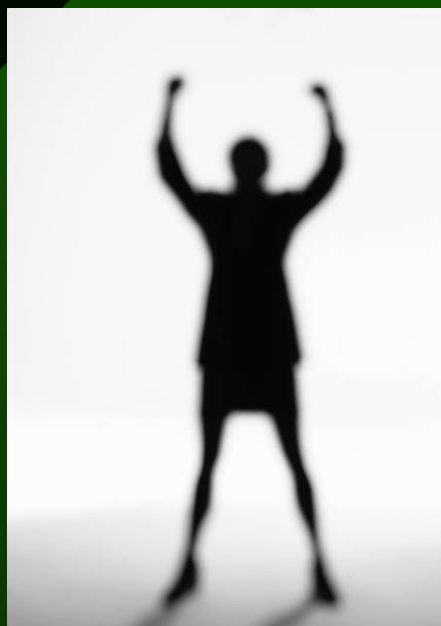
- Inclusión del sistema de Epidemiología a la ESN PCT.
- Uso de código único de pacientes por año. (DNI o número correlativo.)

Sistema informático

- INS: NETLAB único sistema de la red de laboratorios de salud pública.
- Interfase con el Noti, Smeii.

Fortalecimiento de la baciloscopía y gastos operativos.

- Acreditar a baciloscopistas en el Perú.
- Nuevo sistema de control de calidad de la baciloscopía.
- Fortalecimiento de laboratorios locales: microscopios (mantenimiento)
- Fortalecimiento del sistema de transporte de muestras.
- Entrega pronta de de resultados (NETLAB: Web)



PRUEBA RAPIDA
A INH Y
RIFAMPICINA

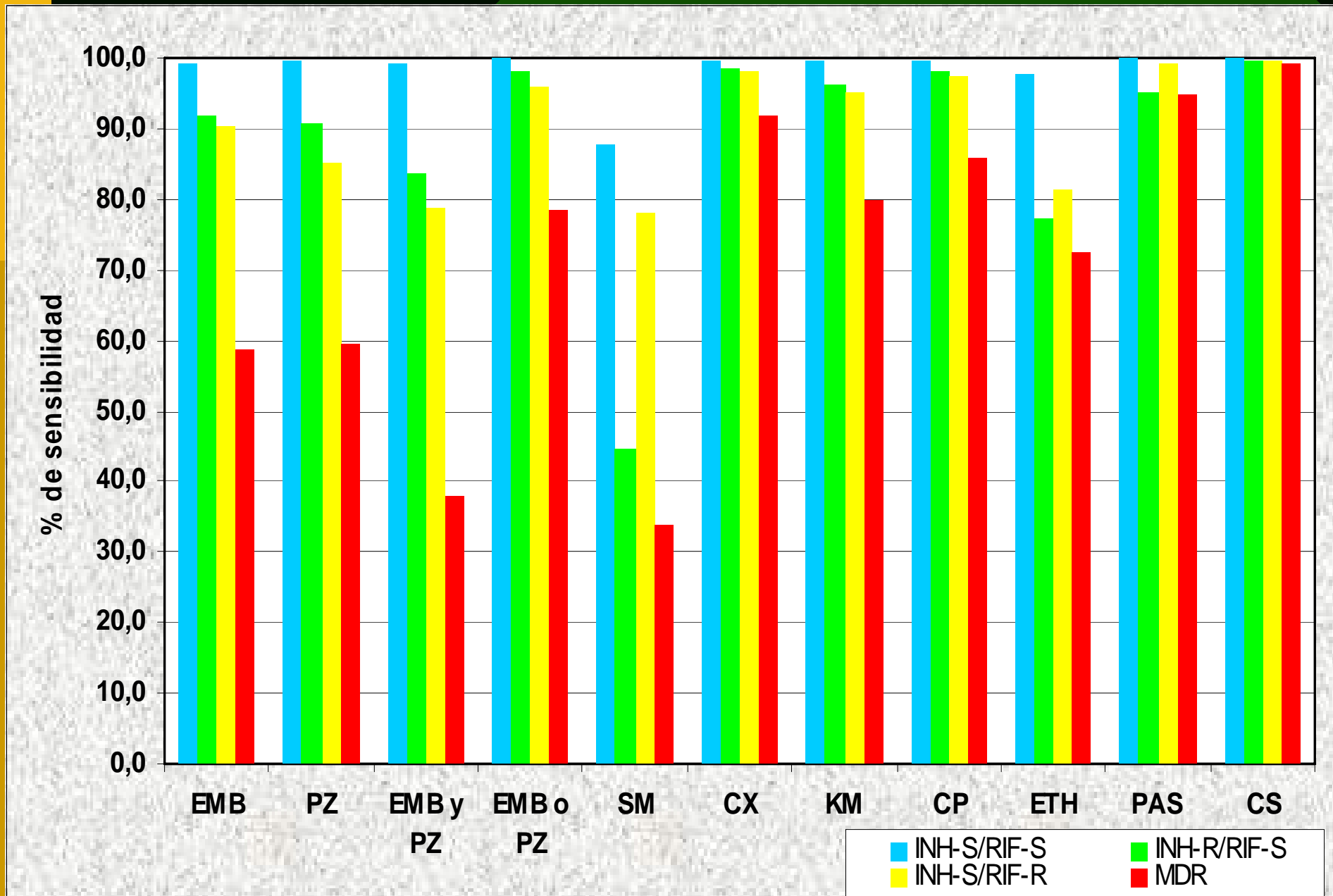


Sensibilidad a drogas de primera y segunda línea de acuerdo a los cuatro fenotipos de resistencia a INH y RIF en 17022 pruebas de sensibilidad del Laboratorio de Micobacterias del INS, 2005 – 2008.

	INH-S/RIF-S	INH-R/RIF-S	INH-S/RIF-R	MDR
EMB	99,4	91,8	90,5	58,6
PZ	99,7	90,8	85,0	59,3
EMB y PZ	99,1	83,8	78,9	37,9
EMB o PZ	100,0	98,3	96,0	78,3
SM	87,8	44,7	78,0	33,9
CX	99,7	98,5	98,0	92,0
KM	99,6	96,4	95,3	80,0
CP	99,8	98,2	97,5	86,0
ETH	97,8	77,2	81,3	72,5
PAS	99,9	95,1	99,3	94,7
CS	99,9	99,5	99,7	99,1

EMB: Etambutol; PZ: Pirazinamida; SM: Estreptomina; Cx: Ciprofloxacina, KM: Kanamicina; CP: Capreomicina; ETH: Etionamida; PAS: Ac. para amino salicilico y CS: Cicloserina

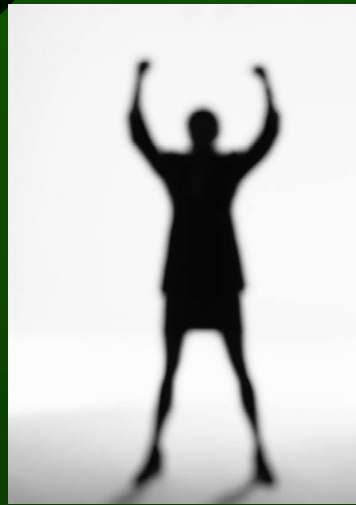
Sensibilidad de acuerdo a los 4 fenotipos en 17022 aislamientos de M. tuberculosis



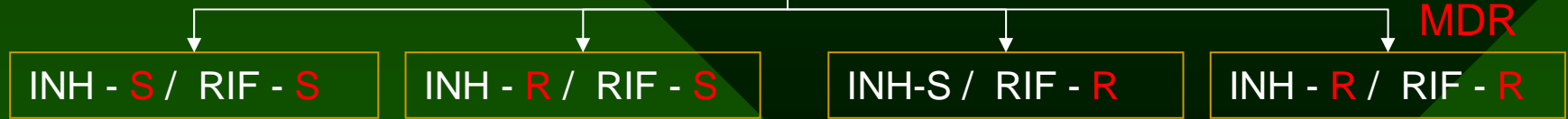
Fuente: Sistema NETLAB y PHLIS del INS

Esquema individualizado precoz

1. Si se tiene sensibilidad a INH y RIF, la resistencia a EMB y PZ es menor del 1%.
2. EMB y PZ debe usarse juntos siempre en todos los casos.
3. Estreptomina y Etionamida son la drogas con mayor resistencia en el Perú.
4. Capreomicina es más sensible que Kanamicina en Perú.
5. La ciprofloxacina aún conserva sensibilidad de 92% en MDR.
6. Cicloserina es la droga con mayor sensibilidad en el Perú.
7. Se requiere por lo menos tres drogas efectivas.
8. Se debe usar el mayor número de drogas de primera línea.
9. Si se usa drogas de segunda línea siempre se debe usar una quinolona y una droga parenteral.
10. TODO esquema individualizado precoz debe ser modificado con un **ESQUEMA INDIVIDUALIZADO** definitivo que sucede a una prueba de sensibilidad convencional a 11 drogas anti-tuberculosas.



PRUEBA RAPIDA
A INH Y
RIFAMPICINA



RIF/INH/EMB/PZ

Esq.1: 6 m.



RIF/EMB/PZ/
CX (CP)

Esq. 2: 6 – 8 m.



INH/EMB/PZ/
CX/CP

Esq. 3: 12 m.



CX/CP/CS/PAS
EMB/PZ

Esq. 4: 18 – 24 m

Conclusiones:

- Lima tiene una gran proporción (20%) de personas con TB resistente a INH o RIF.
- Los esquemas empíricos usados para su tratamiento no garantizan la cura de más del 85% y se tiene más riesgo de estos esquemas fracasen, ergo **NO SE VA A CONTROLAR LA TB**.
- Los factores de riesgo asociados a TB resistente para decidir terapias no miden realmente el riesgo y pueden ser difíciles de definir.
- Urge un cambio del modelo.
- Se propone un modelo basado en la universalización de la susceptibilidad a INH y RIF para tratar con esquemas individualizados precoces, según los cuatro fenotipos posibles.
- Los esquemas individualizados precoces deben ser reemplazados por esquemas individuales **DEFINITIVOS** secundarios a una PS convencional.
- Este modelo debe ser evaluado prospectivamente (ensayos clínicos y costo efectividad).

Muchas gracias

Alberto Mendoza Ticona

Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y
Tropicales

Instituto Nacional de Salud

mendozalberto@hotmail.com