

# TUBERCULOSIS

---

PARADIGMA ACTUAL Y  
PROXIMOS AÑOS

CARLOS LORENTE  
LARRANETA

R1 MEDICINA INTERNA



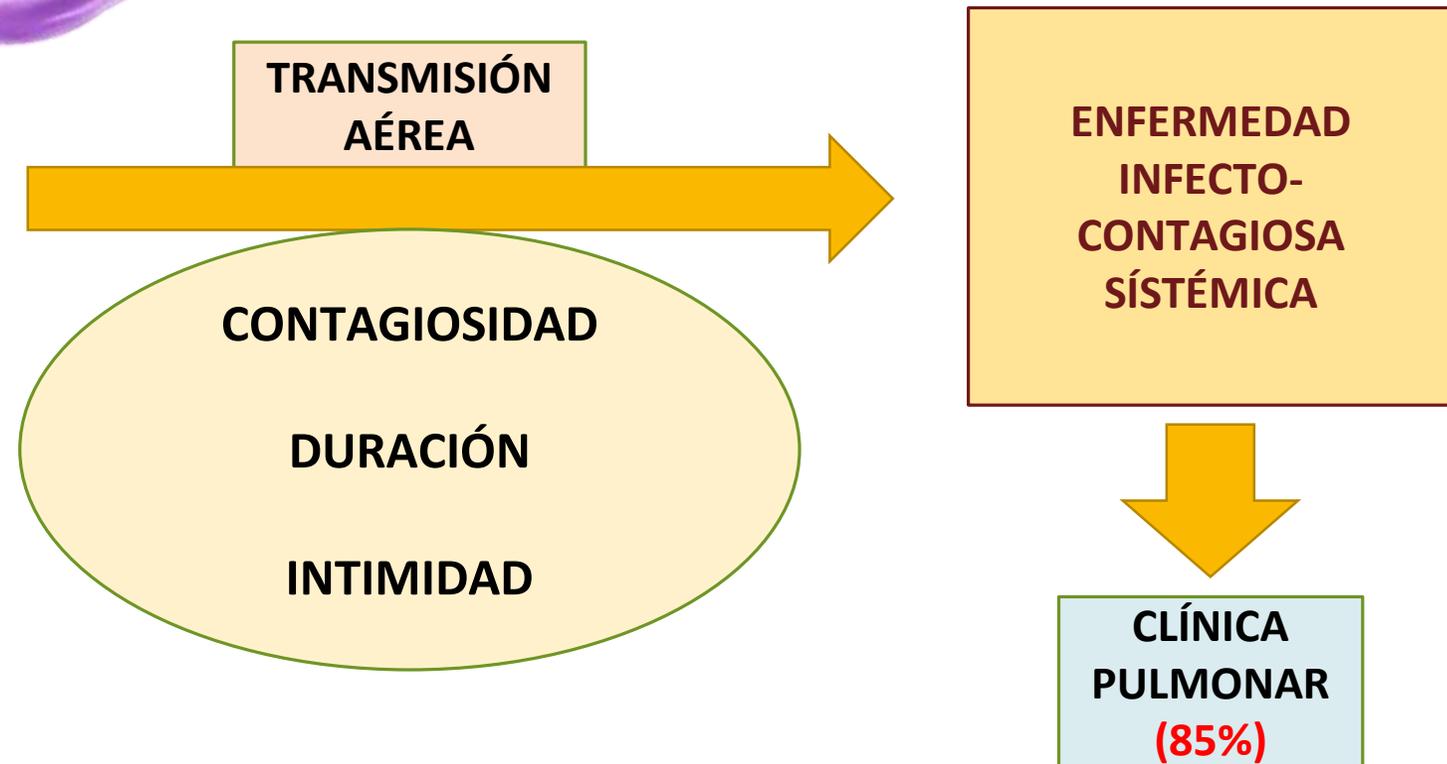
*Complejo Asistencial  
Universitario de León*

# INTRODUCCIÓN

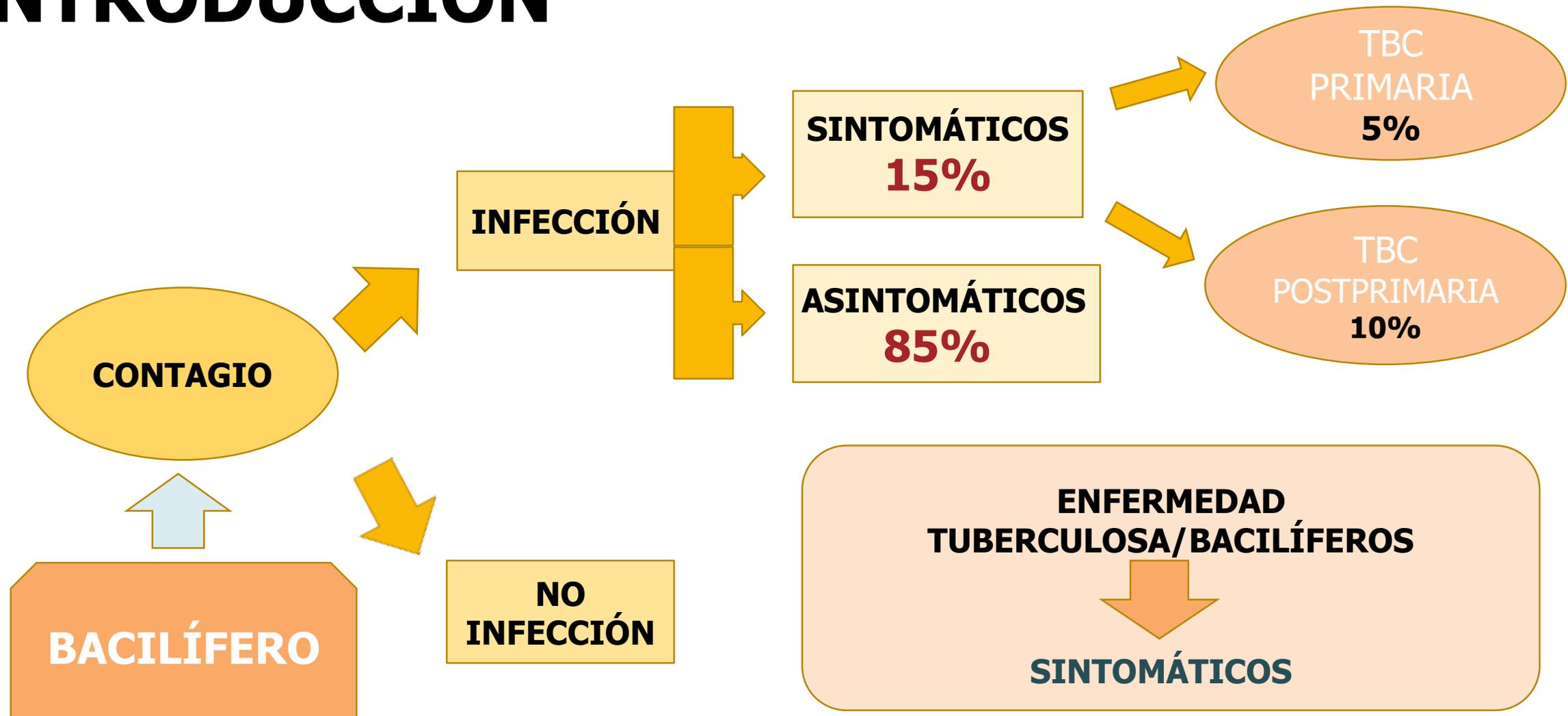
La TBC es la 1<sup>o</sup> causa de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial



*Mycobacterium tuberculosis*



# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## DIAGNÓSTICO

CLÍNICA/  
SOSPECHA



**ANAMNESIS**

Síntomas respiratorios > 3 semanas y/o hemoptisis

**Factores epidemiológicos:**

- Antecedentes TBC
- Contacto con bacilíferos
- Viajes a zonas con alta prevalencia

PRUEBAS DE  
IMAGEN



- RX
- TC



PRUEBAS DE  
LABORATORIO

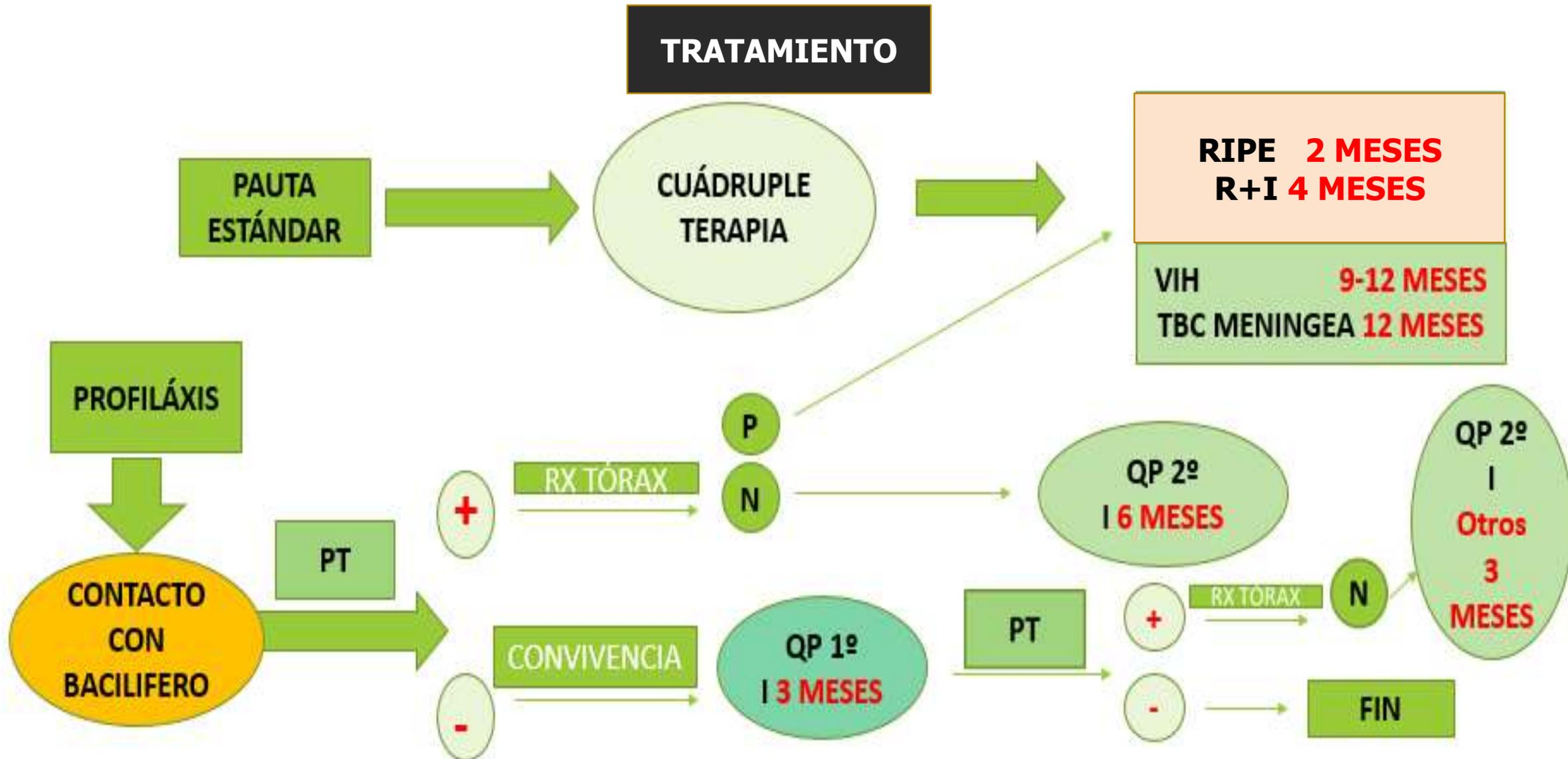


**Baciloscopia de esputo**  
Ziehl-Neelsen / Auramina-rodamina

**Cultivo**  
Löwenstein-Jensen

**Otras pruebas:**  
PCR, PT, IFN $\gamma$  y ADA

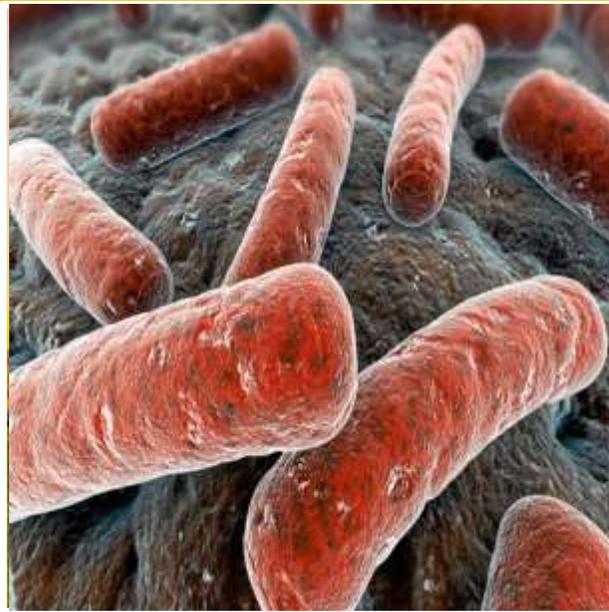
# INTRODUCCIÓN



# TBC

## PARADIGMA ACTUAL Y PRÓXIMOS AÑOS

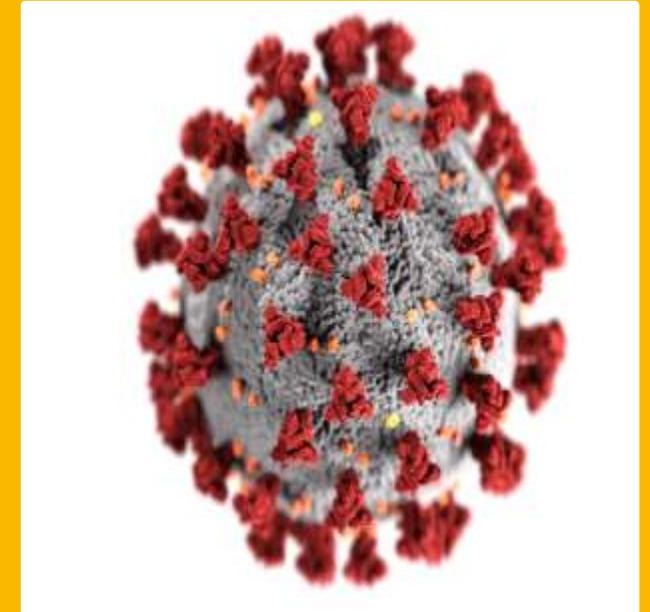
### TBC RESISTENTE



### VACUNAS



### PANDEMIA COVID-19





---

# TBC RESISTENTE



# TIPOS DE RESISTENCIAS

TBC MONORESISTENTE → 1 FÁRMACO

TBC POLIRESISTENTE → >1 FÁRMACO  
(NO I + R)

TBC MDR → I + R

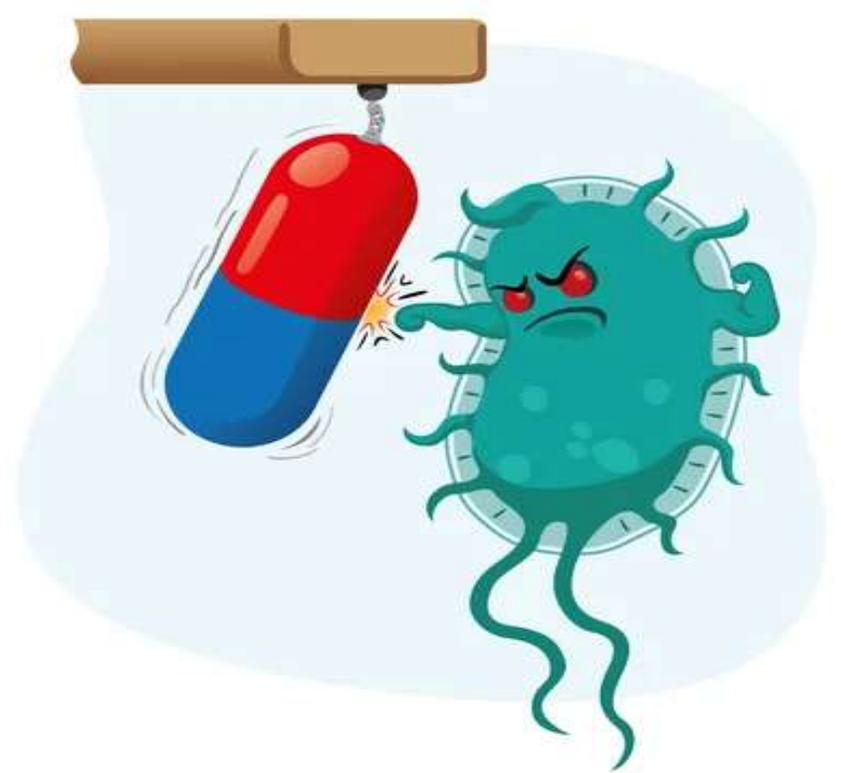
TBC XDR → I + FQ +  
1 o > INY / BED o LIN

FARMACORESISTENCIA 1º  
FARMACORESISTENCIA 2º

P aislada



*M. Bovis*



- **FACTORES DE RIESGO**

**ANTECEDENTES DE TBC**

- Hallazgos clínicos y/o radiográficos persistentes o progresivos durante el tto
- Falta de conversión de cultivos a negativos durante los primeros 3 m de tto
- Adherencia incompleta al tto
- Fracaso documentado del tratamiento o recaída
- Historial de un régimen de tratamiento inapropiado

**SIN ANTECEDENTES DE TBC**

- Exposición a un individuo con TBC resistente
- Residencia o viaje a una región con alta prevalencia de TBC farmacorresistente
- Residencia o trabajo en entorno con TBC farmacorresistente
- Nacidos en el extranjero: Emigración dentro de los 2 años anteriores de una región con TBC resistente

- **EPIDEMIOLOGÍA**

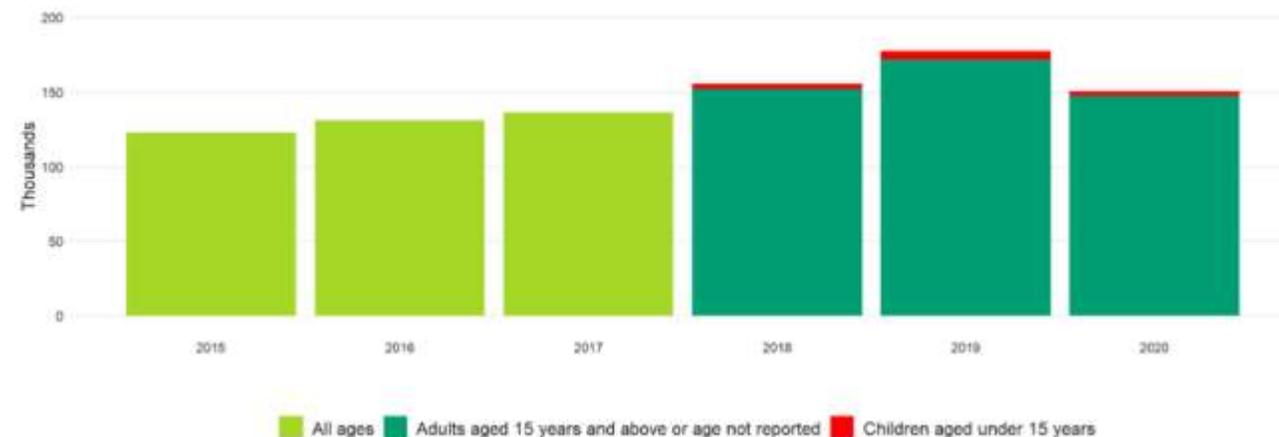
**Reducción del 15% de casos respecto a 2019**

**Adultos en tto de TBC resistente 32 % del objetivo de 5 años de 1,5 millones .**

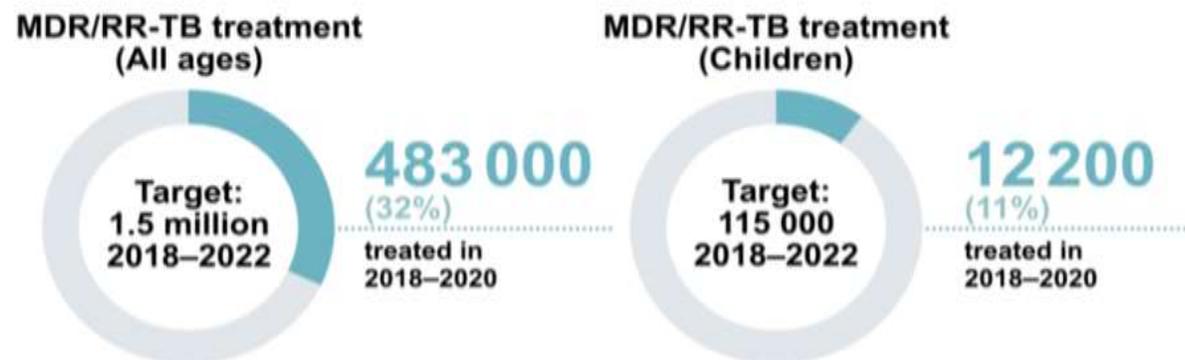
**En niños solo el 11 % del objetivo de 115.000 a 5 años.**

**Fig. 3.4.1** Número global de personas notificadas que se han inscrito en el tratamiento de la TB-RR/MDR, 2015-2020

Los datos globales desglosados por edad no están disponibles para los años anteriores a 2018.



**Fig. 3.4.3** Progreso mundial en el número de personas tratadas por MDR/RR-TB entre 2018 y 2020, en comparación con los objetivos acumulativos establecidos para 2018-2022 en la reunión de alto nivel de la ONU sobre TB



## • DIAGNÓSTICO TBC RESISTENTE

**FENOTÍPICO**

Requieren micobacterias en fase de crec. Activo

Resultados:

- M.Líquido → 2-3 sem
- M.Sólido → 4-8 sem



Pueden realizarse en muestra directa, sin esperar al crecimiento en el cultivo.  
Resultados en 24-48 h

**GENOTÍPICO**

**Xpert MTB/RIF** (Cepheid) puede detectar resistencia a R en 2h  
S 95% ( >S que baciloscopia),  
E 98%

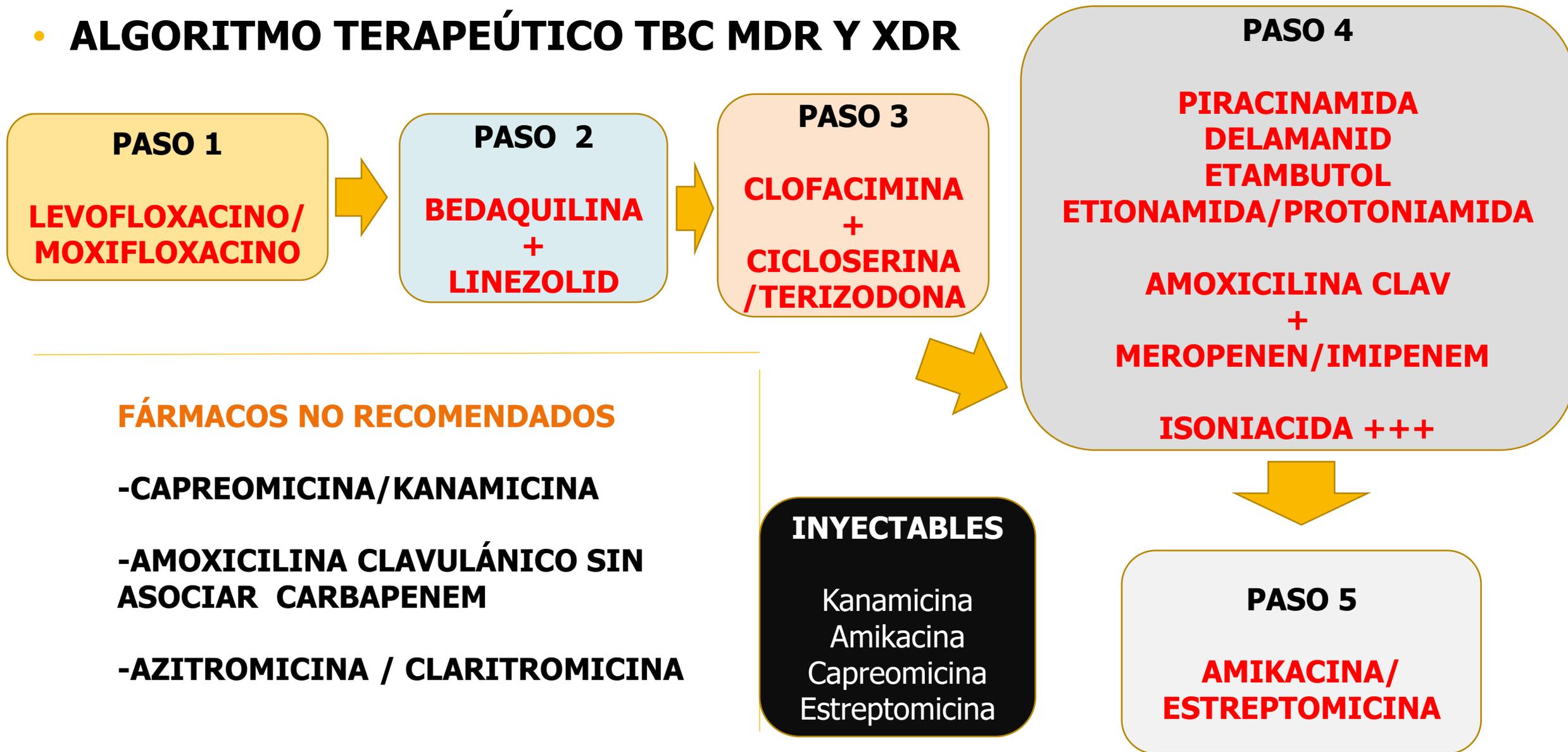
**GenotypeMDRplus (Hain)** puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a I (katG e inhA) y R (rpoB) en 6-24h.  
Alta S para FQ y FISL.

**Test S  
I y R**

**RESISTENCIA**

**TEST S  
FQ Y FISL**

## • ALGORITMO TERAPEÚTICO TBC MDR Y XDR



## • RÉGIMEN LARGO VS RÉGIMEN CORTO

TTO de continuación >6 M tras cultivo –  
>3 M cultivos + tras tto → Estudio  
adherencia y resistencias

### LARGO

>18  
MESES

- Enfermedad **diseminada, meníngea o del SNC.**
- Infección avanzada por **VIH (CD4 < 50 células/microL) y enfermedad extrapulmonar**
- **Embarazo.**
- Enfermedad TBC con **gran afectación radiológica**
- **Contraindicación a uno o más medicamentos**

### CORTO

9-12  
MESES

- **VIH avanzado sin enfermedad extrapulmonar** pueden tratarse con **BPaL ( Bedaquilina, protionamida y linezolid)**
- **Enfermedad TBC no complicada**

- **EFFECTOS SECUNDARIOS**

EFFECTO ADVERSO	FÁRMACOS
ARRITMIA/PROLONGACIÓN DEL QT	Bedaquilina, delamanid, clofacimina
NEFROTOXICIDAD	Aminoglucósidos , capreomicina
HEPATOTOXICIDAD	Isoniacida, piracinamida, etionamida, ácido p-aminosalicilico , clofacimina
INDUCCIÓN CYP 450	Bedaquilina, delamanid
CITOPENIAS	Linezolid
ERUPCIÓN CUTÁNEA	Todos . Evitar Tioacetazona en VIH → Erupción grave
NEUROPATÍA/ ALT NRL	Cicloserina, Isoniacida, fluorquinolonas, aminoglucósidos, etionamida, capreomicina.

- **NIÑOS**



**NIÑOS**

**EVITAR  
INYECTABLES**

**PROHIBIDO  
FLUORQUINOLONAS Y ETAMBUTOL  
HASTA ADOLESCENCIA**

- **EMBARAZADAS**



**EMBARAZO**

**EVITAR  
PIRIZINAMIDA**

**PROHIBIDO  
FLUORQUINOLONAS  
ETIONAMIDA  
PROTIONAMIDA**

- **COINFECCIÓN VIH**



ENSAYO STREAM:

**TERAPIA CONVENCIONAL >>> TERAPIA ACORTADA**



**DOLUTEGRAVIR >>> EFAVIRENZ**

- No interacción con Bedaquilina
- Mejor adherencia (1 comp) → tenofovir-lamivudina-dolutegravir

- **CIRUGÍA EN TBC MDR Y XDR**

**INDICACIONES**

**CULTIVOS DE ESPUTO + TRAS  
4/6 MESES DE TTO**

**TBC-XDR COMPLICADA**

**-Hemoptisis masiva**

**-Fístula broncopleurual persistente**



**RESECCIÓN PARCIAL >>> NEUMECTOMÍA**

**CICLO COMPLETO DE TTO TRAS CIRUGÍA**

- **TIPOS DE VACUNAS**

**SUBUNIDADES**

**VIVAS  
ATENUADAS**

**CÉLULAS  
INACTIVADAS**

**VACUNAS  
TBC**

---

**BCG  
Y NUEVAS**

- **TIPOS DE ESTUDIOS DE VACUNAS**

**P. INFECCIONES**

**P. ENFERMEDAD**

**P. RECURRENCIAS**

Fig. 4.10 Prácticas de vacunación con BCG por país

- **BCG**

- **Única vacuna aprobada**
- Efectividad limitada a **protección de formas graves en niños pequeños**, sin capacidad para modificar el impacto global de la TBC
- La OMS continúa recomendando la vacuna BCG neonatal en **países o entornos con una alta incidencia de tuberculosis**



# Vacunas frente a la tuberculosis en investigación

Según tipo de vacunas, usos, población diana y fase de desarrollo (octubre de 2020)

Preclínica	Fase 1	Fase 2a	Fase 2b	Fase 3
BCG-zmp1 (Zurich, Suiza) NL / AA	Ad5 Ag85A McMaster, CanSino AA	MTBVAC (Zaragoza, España) NL / AA	M72 + AS01 GSK, Aeras AA	VPM1002 (Max Planck I., SI India) NL / AA / TE
H107 (Statens Serum Institut) AA / TE	ChadOx1.85A MVA 85A aerosol/IM (Oxford) AA	TB/Flu04L RIBSP AA / TE	DAR-901 Dartmouth University, Aeras AA	MIP Cadila Pharma AA / TE
BCG-ChAdOx1.PPE15-85A (Oxford) AA	GamTBVac MoH Russia AA	BCG Revaccination Aeras AA	H56:IC31 SSI, Valneva, Aeras AA	M. Vaccae Anhui Zhifei Longcom AA
CMV-6Ag Aeras, Vir Biotech, OHSU AA	ID93/GLA-SE IDRI / WT TE	ID93/GLA-SE IDRI/WT AA		
CysVac2/Advax (Sindey) AA	H56:IC31 SSI, Valneva TE	RUTI (Archivel Pharma) TE		
MVA (Transgene) TE				

Vivas atenuadas
Vectores  
Subunidades
Células completas

NL: destinada a neonatos y lactantes  
AA: destinada a adolescentes y adultos  
TE: vacuna terapéutica

Fuente: adaptado de TBVI, octubre de 2020. <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/> modificado <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/tbc-informe-OMS-2019>

## M72/AS01E – M72/AS01E

Vacuna de refuerzo de subunidades con 2 prot de subunidades de *M.tuberculosis* (Mtb32A y Mtb39A) y un adyuvante (AS01E). En un ensayo aleatorizado (n=3500 VIH – y BCG)

Casos de TBC (0,3 vs 0,6 casos 100 años/p)  
 Efectividad 49,7% ( IC 95% (2,1-74, 2)  
 <25 y hombres → +++ protec

## SRL-172 y DAR-901 – SRL-172

Vacuna de refuerzo de células enteras inactivadas derivada de una micobacteria no tuberculosa.

En un ensayo aleatorizado de fase 3 (n=2000 ; VIH + y BCG)

Casos de TBC (RR 0,61 / IC 95% (0,39-0,96)

**TBC Y  
PANDEMIA  
SARS-COV2**

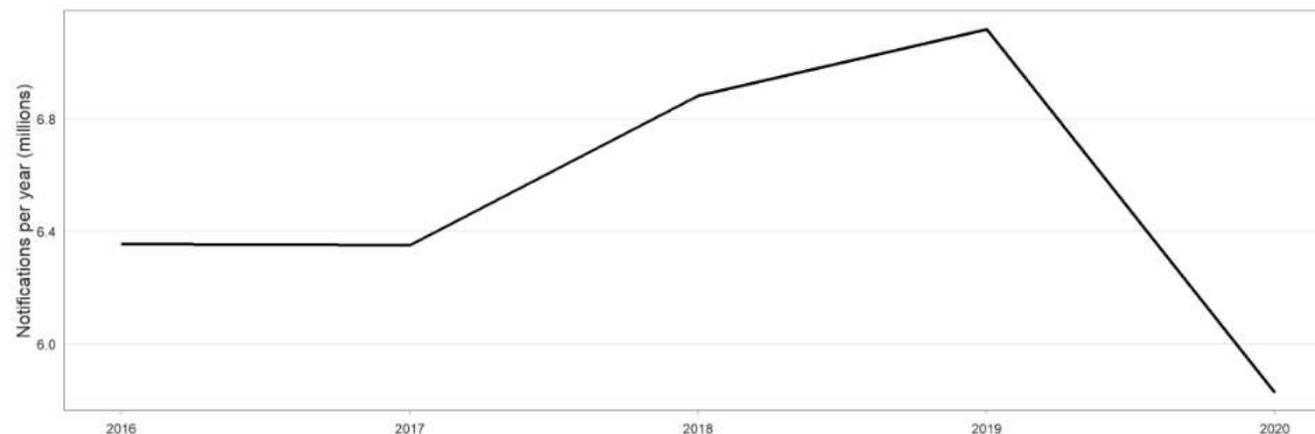


## • EPIDEMIOLOGÍA

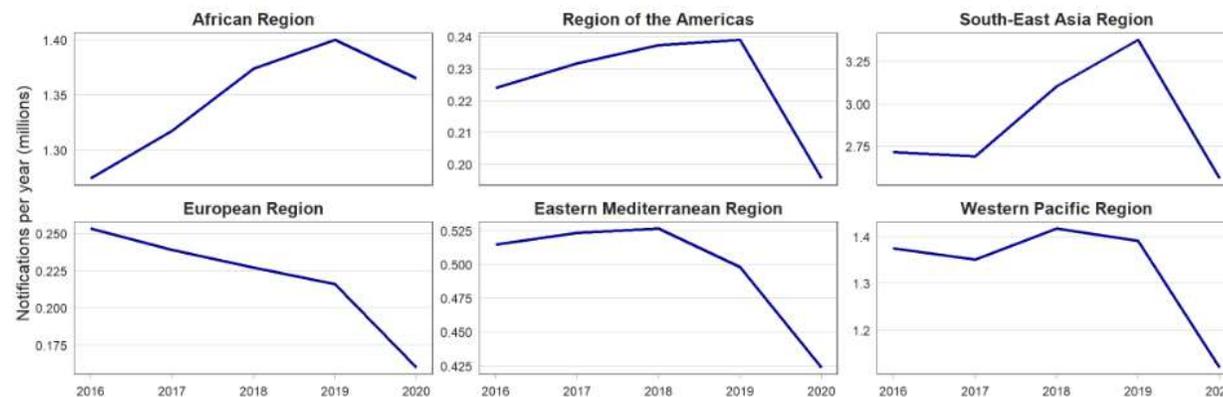
**Caída sustancial del 18 % entre 2019 y 2020, de 7,1 millones a 5,8 millones**

**Caída global de notificaciones >notable en regiones con alta prevalencia (Sudamérica, Asia y África)**

**Fig. 1.1** Tendencia mundial en las notificaciones de casos de personas recién diagnosticadas con TB, 2016-2020



**Fig. 1.2** Tendencias en las notificaciones de casos de personas recién diagnosticadas con TB por región de la OMS, 2016-2020



- **La pandemia COVID-19 amenaza seriamente con revertir avances logrados**

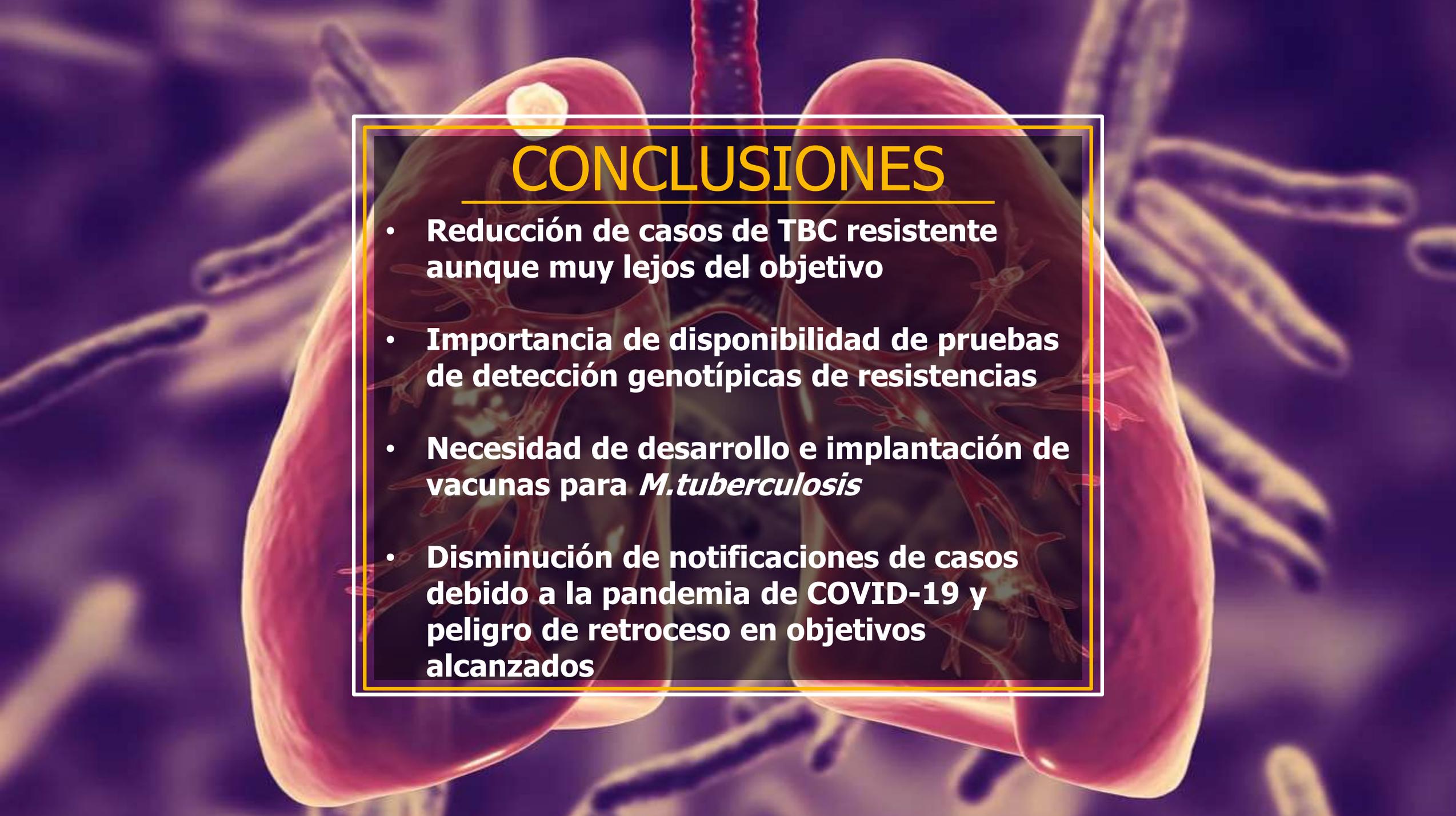
- **Estudio Stop TB Partnership** → **1,4 millones muertes adicc. 2020-2025**

- **Países más afectados** → **Países con > prevalencia casos**

- **Cifras de mortalidad esperadas** → **Cifras de 2012 (1,6-1,8 millones)**

- **Aumento de casos** → **> Hacinamiento ( clases bajas / +afectadas)  
< Condiciones sociosanitarias**

- **Disminución de diagnóstico de casos** → **< Recursos sanitarios y diagnósticos  
Confusión síntomas con COVID 19  
Colapso de sistema sanitario**



## **CONCLUSIONES**

- **Reducción de casos de TBC resistente aunque muy lejos del objetivo**
- **Importancia de disponibilidad de pruebas de detección genotípicas de resistencias**
- **Necesidad de desarrollo e implantación de vacunas para *M.tuberculosis***
- **Disminución de notificaciones de casos debido a la pandemia de COVID-19 y peligro de retroceso en objetivos alcanzados**

# BIBLIOGRAFÍA

- Global Tuberculosis Report 2021

<https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>

UpToDate

<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-resistant-pulmonary-tuberculosis-in-adults>

UpToDate

[https://www.uptodate.com/contents/vaccines-for-prevention-of-tuberculosis?search=tuberculosis%20vacunas&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank](https://www.uptodate.com/contents/vaccines-for-prevention-of-tuberculosis?search=tuberculosis%20vacunas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank)

Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores.

Harrison: Principios de Medicina Interna. 19ª Edición. Mc Graw Hill; 2016. p. 1102-1122.

Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ª Edición. Elsevier; 2016. Vol 2. Tuberculosis

Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos

¡MUCHAS GRACIAS POR LA  
ATENCIÓN!

