

Formación de nuevos investigadores Y fortalecer la investigación en SALUD EN TBC EN EL PERU

EDUARDO GOTUZZO, M.D. ,FACP, FIDSA

- ▶ Chief, Department of Infectious Diseases, Tropical Medicine and Dermatology- HOSPITAL CAYETANO HEREDIA
- ▶ Director, Institute of Tropical Medicine “Alexander von Humboldt” UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Estadísticas de TBC

Sobrevivientes de TBC Pulmonar (UK)

Hombres (21-25)	Muertes en 10 años
B ₁	54/170 (31.8%)
B ₂	339/590 (57.5%)
B ₃	207/322 (64.3%)
Personas sin TBC	27/213 (12.7%)
Mujeres (21-25)	
B ₁	18/77 (23.4%)
B ₂	122/245 (49.8%)
B ₃	119/228 (52.2%)
Personas sin TB	26/250 (12.7%)

Tuberc 1936:17:403

TB The Global Situation (WHO 2014)

	2014	2014 Deaths
New cases	9.6 million	1.5 million
HIV TB	1.2 million	390 000
MDR TB	480 000 (9.7% - XDR)	76 800

Source: WHO, Global Tuberculosis Report 2015

Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes

Dennis Falzon¹, Neel Gandhi², Giovanni B. Migliori³, Giovanni Sotgiu⁴, Helen S. Cox⁵, Timothy H. Holtz⁶, Maria-Graciela Hollm-Delgado⁷, Salmaan Keshavjee⁸, Kathryn DeRiemer⁹, Rosella Centis³, Lia D'Ambrosio³, Christoph G. Lange¹⁰, Melissa Bauer^{7,11} and Dick Menzies⁷ on behalf of the Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB¹²

TABLE 3 Treatment outcomes by multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patient group

Pooled treatment outcomes [#]	MDR-TB only	MDR-TB +INJr	MDR-TB +FQr	XDR-TB	Total
Subjects	4763	1130	426	405	6724
Treatment success	64 (57–72)	56 (45–66)	48 (36–60)	40 (27–53)	62 (54–69)
Treatment failure or relapse	4 (2–6)	12 (9–15)	18 (14–21)	22 (15–28)	7 (4–9)
Died	8 (5–11)	8 (3–14)	11 (3–19)	15 (8–23)	9 (5–12)
Defaulted	18 (12–24)	16 (7–24)	12 (1–23)	16 (8–24)	17 (11–22)

Drug Therapy Available for TB

XDR-TB

First line

50%
Resistance

- Pyrazinamide
- Ethambutol

Bacteriostatic
2nd Line

- Cycloserine
- Prothionamide
- Ethionamide
- Terizidone
- (PAS)

Injectable

- ~~• Streptomycin~~
- ~~• Kanamycin~~
- ~~• Amikacin~~
- ~~• Capreomycin~~

Quinolones

- ~~• Levofloxacin~~
- ~~• Ciprofloxacin~~
- ~~• Moxifloxacin~~

Other Drugs

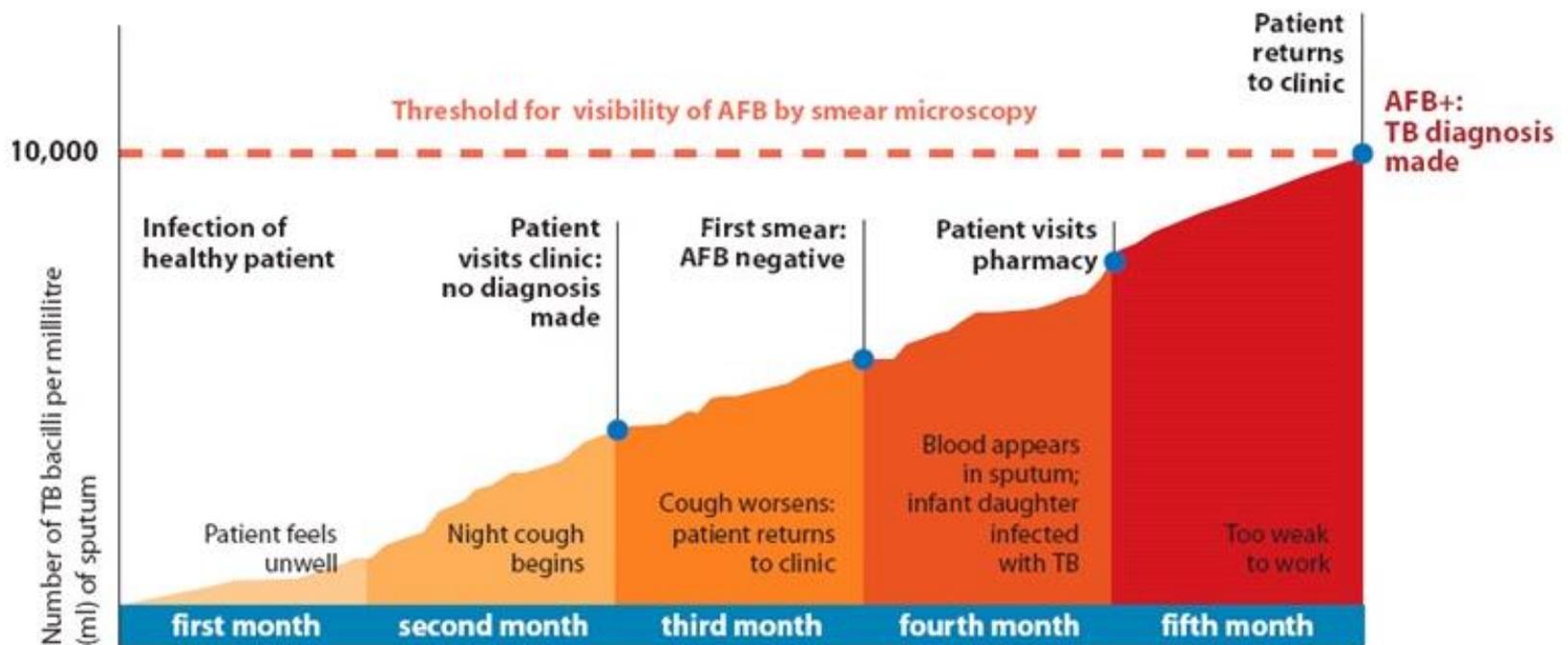
- Amx/Clv
- Clofazamine
- Clarithromycin
- Linezolid
- Imipenem
- Thioacetazone

TB cost of Treatment in Peru

- TB-S
 - 55 USD complete treatment
- TB-MDR
 - 4000 USD/year for 2 years
- TB-XDR
 - 55 000 USD complete treatment
 - In UK £400 000
 - In US \$465 000

WHY NEW METHODS OF DIAGNOSIS?

The slow road to TB diagnosis



GENE XPERT

Workflow: Self contained cartridge – just add sample

Pour Sample Reagent into sample tube.

Incubate for 15 minutes at room temperature.
(Acceptable sample types: unprocessed sputum or sediment from concentrated specimen.)



1

Pipette diluted sample into cartridge.



2

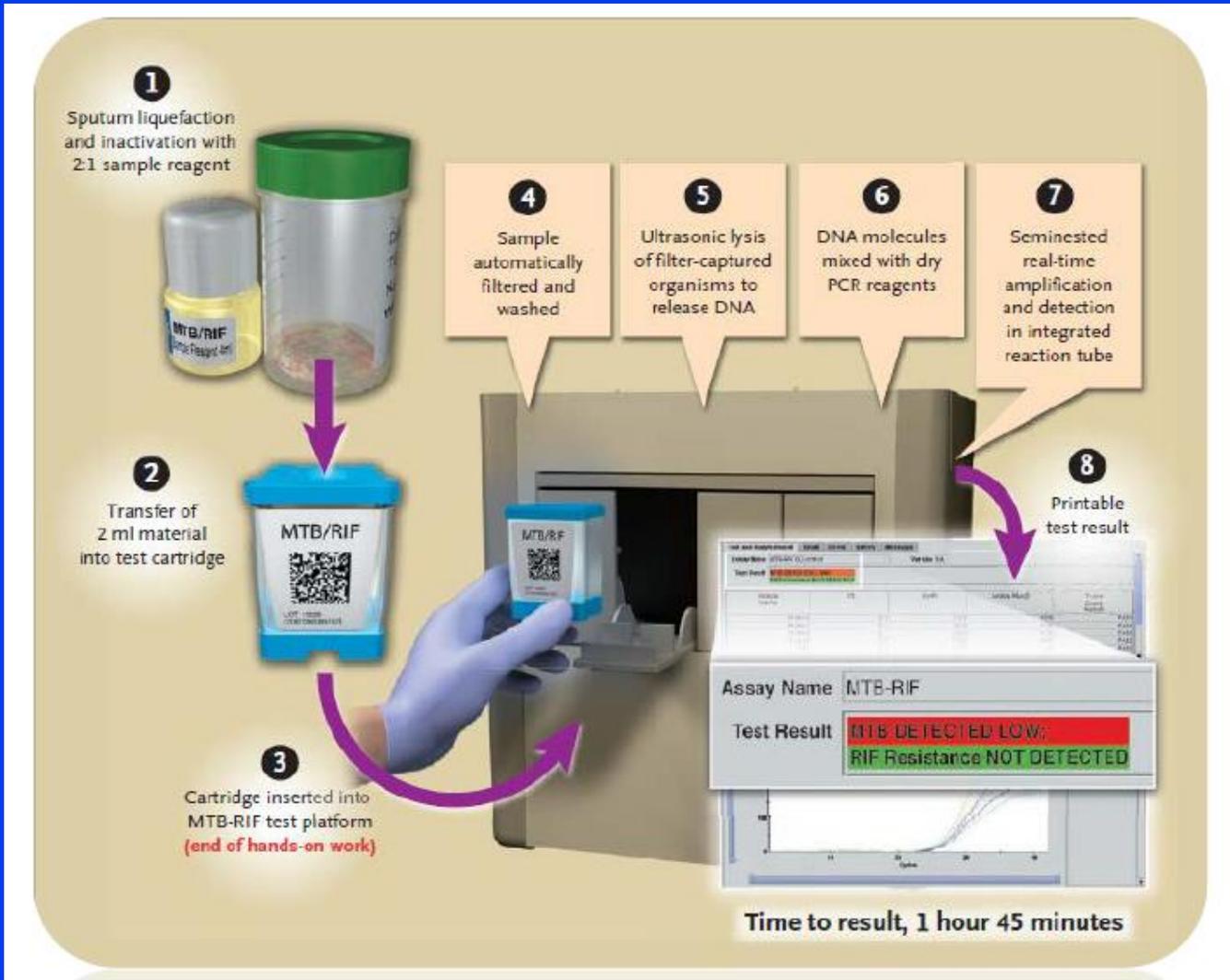
Insert cartridge and start assay.



3

TOTAL HANDS-ON TIME = 2 MINUTES

Xpert MTB/RIF



Time in hands:
15 minutes.

Full training: 2
days

Time to results:
less than 2
hours

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 9, 2010

VOL. 363 NO. 11

Rapid Molecular Detection of Tuberculosis
and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehme, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillemann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D.,
Shubhada Shenai, Ph.D., Fiorella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Rasim Tahirli, M.D., Robert Blakemore, B.S.,
Roxana Rustomjee, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D.,
David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D.,
David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

Elementos clave en la formación de investigadores

1. Entornos estimulantes para investigación
2. Identificación proactiva de potenciales investigadores
3. Mentoría
4. Trabajo en redes (*networking*)

- La calidad y cobertura de la atención primaria predicen el estado de salud de una población
- La atención primaria de salud es esencial para proporcionar atención médica eficaz y eficiente
 - Mejorar los servicios de salud es mejorar la equidad en salud
- Necesidad de investigación no solo acerca, sino dentro de, la atención primaria de salud

Aportes de investigación a los modelos de formación médica

1. Aprendizajes (informativo, formativo, transformativo).
2. Fortalecimiento institucional
 - 2.1 Competencias
 - 2.2 Recursos (humanos, técnicos, financieros)
 - 2.3 Producción científica
3. Fortalecimiento de redes entre investigadores y sus instituciones
4. Canales de retroalimentación con la comunidad

¿Por qué investigar TBC?

- A nivel mundial afecta 9 millones de personas cada año. Fallecen más de 1.5 millones
- En el Perú afecta 35,000 personas cada año y se estima que fallen 3000-5000 con TB y fallecen 300 de TB-MDR y TB-XDR por año
- Somos el 2º. país con mayor incidencia en las Américas
- Somos el país que más TB-MDR reporta a OPS.

¿Por qué investigar TBC?

- Usamos un método de diagnóstico de más de 100 años como eje del programa
- Usamos drogas descubiertas hace más de 50 años y esquemas estudiados en las décadas de 1960-1970.
- No hay drogas con mecanismo específico contra M. TBC en últimos 50 años (en SIDA/VIH hay 29 drogas y 6 familias para atacar el virus)
- Usamos métodos de tratamiento comunitario desarrollado en 1970

¿Por qué investigar TBC?

- Existe el compromiso mundial de uno de los 8 objetos del milenio y reduce la TBC para 2015. Para el 2050 se espera tener 1 por 1 millón de personas.
- Existen acuerdos que el Perú ha suscrito y apoya como la - Alianza-STOP-TB
 - - Actividades de OMS
- Existe el compromiso del gobierno actual firmado por el Presidente y 8 ministros en Cerro San Cosme 2011
- Es declarada una prioridad nacional

¿Por qué investigar TBC?

- La prevención con INH cuesta 4US\$/paciente
- El tratamiento de TB-S cuesta 100US\$/paciente
- El tratamiento de TB-MDR cuesta 4000US\$/paciente por 2 años
- El tratamiento de TB-XDR cuesta 40,000US\$/paciente

¿Por qué investigar TBC?

- Un paciente no tratado contagia de 20-30 personas/año
- Un paciente con tratamiento tardío queda con secuelas más severas
- Un paciente con 2º. TBC (recaída) en los primeros 5 años tiene una 2ª. Cepa. Probablemente adquiera de otro paciente mal tratado (o tratamiento tardío)
- “La tasa de TB-MDR en recaída en el Perú es 15-20% y de 40-50% en pacientes con VIH
- En el Perú en 2011
 - Pérdidas de seguimiento al 10% en TB primaria (informe técnico de Expertos de OPS)
 - Tiempo de inicio adecuado a TB-MDR desde la 1ª. Consulta en aproximadamente 3 meses

Recomendaciones de investigación de STOP-TB, OMS y CDC (2011)

- Buscar métodos de diagnósticos rápidos y eficaces.
- Buscar nuevos métodos de diagnóstico de resistencia
- Investigar nuevos esquemas acortados y potentes con dosis ad-hoc.
- Investigar nuevas drogas para TBs y para TB-Resistencia.
 - Rápidamente evaluar esquemas cortos, múltiples drogas eficientes
- Investigar nuevos regímenes para la infección latente.

Beneficios extracientíficos de la investigación

1. Desarrollo de recursos humanos
2. Promueve el prestigio académico de las instituciones
3. Obtención de capitales para mejora de laboratorios y bibliotecas
4. Gestión de capitales adicionales
5. Fortalecimiento de laboratorios de rutina
6. Oportunidades laborales

7. Profundiza el conocimiento de la enfermedad y su impacto en la sociedad.
8. Fortalece la relación de los pacientes con sus instituciones.
9. Aumenta la adherencia en tratamientos crónicos y prolongados.
10. Favorece el desarrollo de la farmacología clínica
11. Puede potenciar programas educativos de capacitación y estrategia nacionales

12. Trae recursos para el estado Peruano
13. La OMS propicia la colaboración pública y privada como una de las mejores armas de control de enfermedades y mejoras de la salud de los países (la investigación cumple también este rol)

- 1.1 ¿Qué factores limitan la administración de quimioprofilaxis con INH en los casos que cumplen con la indicación?
- 1.2 ¿Se podrían plantear estrategias de intervención sobre los factores identificados? ¿Cuál sería su efectividad?
- 1.3 ¿Qué estrategias de prevención podrían ser útiles en escolares y adolescentes?
- 1.4 ¿Qué intervenciones pueden contribuir a mejorar el control nosocomial de TB en establecimientos de salud de distintos niveles?

- 1.5 ¿Cómo intervenir preventivamente en poblaciones que no acuden a servicios de salud?
- 1.6 ¿Cómo desarrollar prevención de formas que reduzcan el estigma?
- 1.7 ¿Cómo aumentar la proporción de gestantes evaluadas para VIH?
- 1.8 ¿Cómo proceder para que todos los diagnósticos de gestantes con VIH desencadenen una acción inmediata en el servicio de salud?

2. ¿Cómo mejorar el acceso, disponibilidad y uso de servicios de diagnóstico (para TB sensible, MDR, XDR, VIH, TB/VIH) de forma que:

- Se favorezca una mayor y más temprana detección de casos
- Se reduzca la transmisión de ambas infecciones
- Se reduzca la morbilidad y mortalidad
- Se facilite el uso de tratamientos apropiados
- Se promueva la retención de los pacientes en los sistemas de salud
- Se promueva la participación de la comunidad
- Se asegure una mejora continua de la calidad de atención con criterios de equidad y respeto a los derechos humanos
- MEDICINA PRIVADA Y LA TBC

Investigación en TBC

- 1.** Aprobación ética del Comité del Hospital
- 2.** Aprobación por Departamento
- 3.** Aprobación por la Dirección del Hospital
- 4.** Aprobación por un comité de ética de la red nacional
- 5.** Estudios Comunitarios: Aprobación del Comité de Ética de la red y/o de la Dirección de la DISA
- 6.** Aprobación en los Centros de Salud u Hospital
- 7.** Aprobación por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis
- 8.** Aprobación por el INS
- 9.** Aprobación por DIGEMID
- 10.** Lo más valioso, aprobación del paciente con el Consentimiento Informado

Problemas actuales

1. Retardo en aprobaciones
2. Repetición de aprobaciones por numerosas instancias
3. No se cumplen los tiempos regulatorios
4. Los expertos de la Estrategia no se reúnen con los investigadores para que se plantee el estudio: ventajas y desventajas
5. El INS evalúa asuntos éticos cuando ya fue aprobado por otro Comité de Ética del mismo INS

6. Los estudios de TBC serán mayoritariamente comparativos con los tratamientos estándares actuales.

No se puede tratar INH, RIF, ETB, Py2, etc. y otros como drogas de investigación pidiendo documentos que no existen ni que tengan importancia.

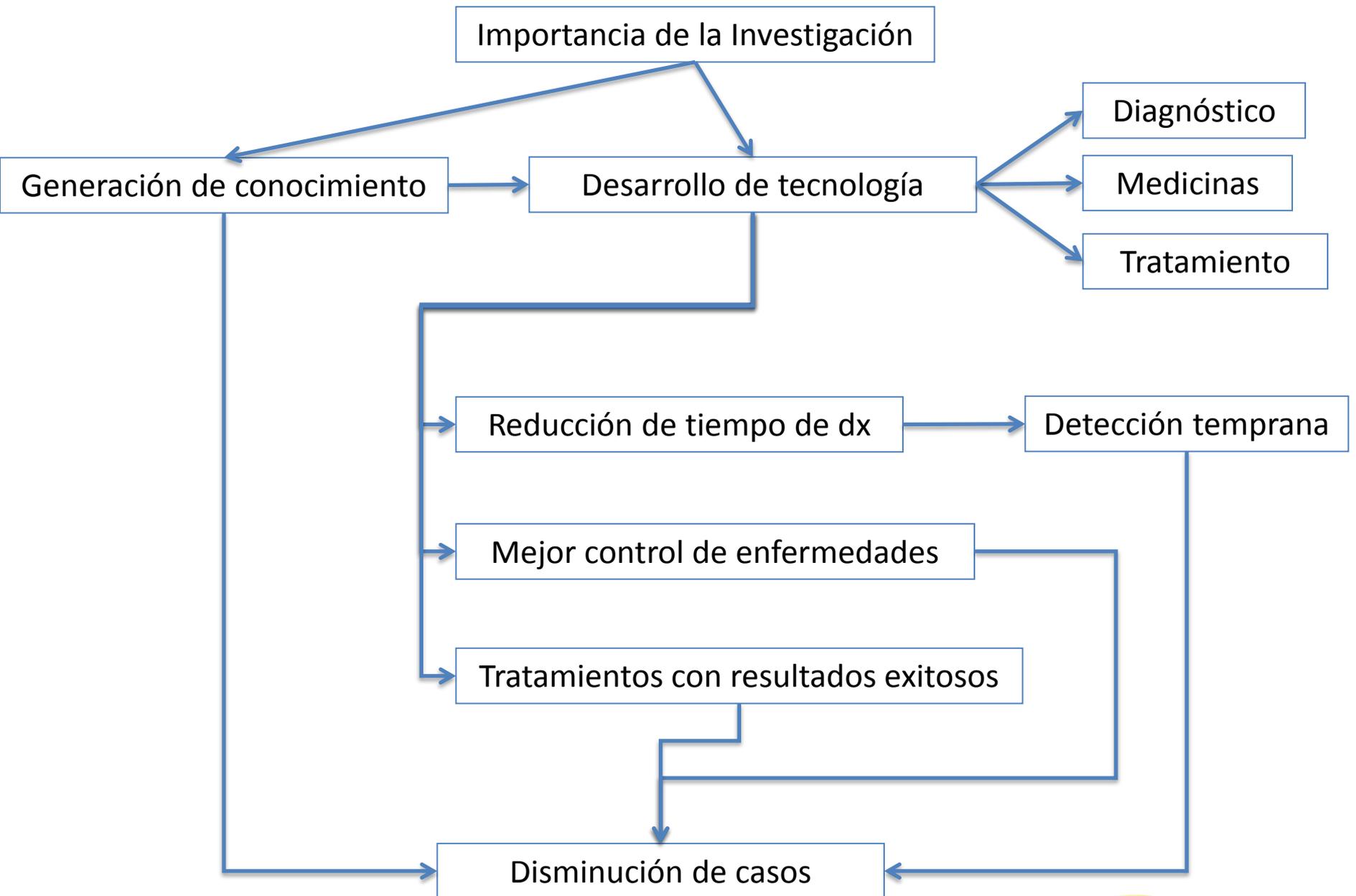
7. No se puede hacer estudios clínicos en la comunidad

8. Los estudios en TBC son de mucho tiempo para probar eficacia y seguridad

9. No hay recursos nacionales para hacer investigaciones; sólo se consigue con cooperación internacional

10. .NO SE PUEDEN HACER ESTUDIOS EN NIÑOS EN EL PERU MAS DE 18 MESES

10. Existe una imagen negativa sobre la Investigación en el Perú y de los Investigadores



Hay atraso en el desarrollo de nuevas drogas

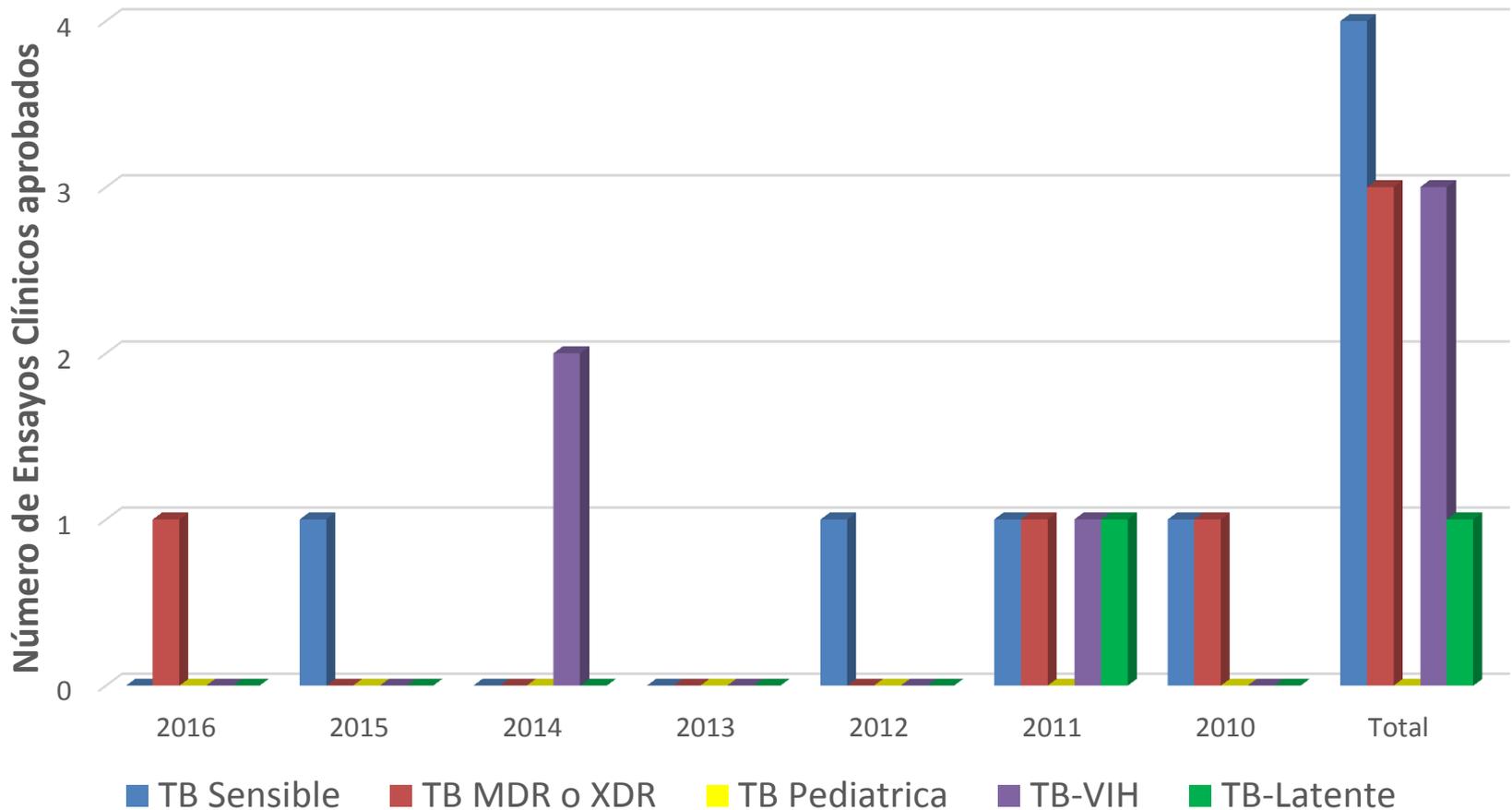
TB Drugs R&D Progress Report

2011–2015 <i>Global Plan</i> Indicators of Success	Target (2015)	Reality (2015)
Number of new and/or repurposed drugs in phase I trials	21	2
Number of single or combination phase II trials investigating new and/or repurposed drugs	34	17
Number of new regimens for DS-TB in phase III trials	3	8
Number of new regimens for DR-TB in phase III trials	2	5
Duration of treatment of LTBI	2–3 months	3 months

2016 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005–2015: No Time to Lose

Estado de la investigación en TB en Perú 2010-2016

¡Ningún ensayo clínico en población pediátrica!



Fuente: INS (<http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe>)

Necesidad de responder a problemas locales

- La situación de la TB tiene que ser abordada localmente basando en la evidencia que se está generando globalmente
- Las características de la TB en Perú requiere generación de evidencia local para su control y potencialmente en su eliminación

Preguntas locales a problemas locales 1/2

- ¿Cuál es la dosis adecuada para niños con tuberculosis?
- ¿Cuál debe ser el manejo de profilaxis en personas con TB latente con contacto TB-MDR? ¿y con contacto TB-XDR?
- ¿A quienes más se deberían dar profilaxis en personas con TB latente?

Preguntas locales a problemas locales 2/2

- ¿Qué método de Dx. molecular es el más costo-efectivo en el país?
- ¿Cómo debe ser el manejo terapéutico en pacientes con comorbilidades? Ej.: DM2, Enfermedad renal, etc.

Dificultades en hacer investigación en el Perú 2/2

- Falta de comunicación entre entes supervisores
 - DIGEMID, INS, MINSA - coordinación entre entes necesario para evitar demoras en los permisos
- Necesidad de aumentar masa crítica científica local
 - Entrenamientos en ensayos clínicos, diseños de estudios, reglamentación internacional en investigación, Ética

Beneficios de la investigación

- *Se benefician pacientes y familiares con tratamientos rápidos, eficientes y educación como prevención.*
- Se fortalece liderazgo de las instituciones del MINSA (Estrategia, INS, DIGEMID) y las instituciones académicas.
- Se traen recursos técnicos y científicos para modernizar nuestros programas y estrategias
- Se tienen recursos económicos (estado, instituciones, profesionales, etc.)
- Se fortalece la información científica local y nacional
- Se crean nuevas posiciones laborales Directas (médicos, enfermeras, técnicos de enfermería, biólogos, laboratoristas, etc.) e indirectos (personal administrativo, transportistas, etc.)

Recomendaciones para Promover la Investigación en TBC

1. La TBC es de prioridad nacional y es urgente hacerlo.
2. Se modifiquen los reglamentos (así lo permite el mismo reglamento para prioridades nacionales) para promover las investigaciones , tanto en INS como en DIGEMID.
3. Crear un proceso rápido (fast-track) como hay en otros países por situaciones de prioridades.

En este Comité debe estar INS, DIGEMID, la Estrategia Nacional, Colegio Médico, Academia Nacional de Medicina, Instituto de Medicina Tropical “Daniel A. Carrión”-UNMSM, Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt”-UPCH, Socios en Salud, Sociedad de Neumología, Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Los objetivos son: una vez aprobado por este Comité, todas las otras instituciones deben aprobar rápido por ser Prioridad Nacional.

- 4.** Debe promoverse la cooperación multidisciplinaria en el Perú, entre todas las instituciones que desarrollen investigaciones sobre TBC.
- 5.** Debe promoverse y facilitar la cooperación internacional en investigaciones de TBC
- 6.** Desarrollar una reunión anual en el Perú sobre Investigaciones en TBC.
- 7.** Fortalecer investigaciones en diversas áreas: básicas, clínicas, epidemiológicas, familiares, operacionales, de control y de determinantes sociales, etc. en diversos niveles de sistemas de salud, Público-Privado