# Tuberculosis extremadamente resistente

TB-MDR

XDR-TB

TDR-TB

El Dr. Lalit Kumar

MBBS, MD, DTCD

- **Multirresistente TB (MDR-TB):** **es una forma de TB causada por organismos que son resistentes a al menos los dos fármacos más efectivos contra la tuberculosis , Isoniazida y rifampicina.**

- **Ampliamente resistente a los medicamentos TB (XDR-TB)**

**es una forma de tuberculosis causada por organismos que son resistentes a la isoniazida y la rifampicina (es decir, MDR-TB), así como cualquier fluoroquinolona y cualquiera de la segunda línea antituberculosos medicamentos inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina).**

- **Estas formas de TB no responden al tratamiento estándar de seis meses con fármacos antituberculosos de primera línea y puede tomar dos años o más para tratar con fármacos que son menos eficaces, más tóxicos y más caros.**

World Health Organization

www.who.int/tb/

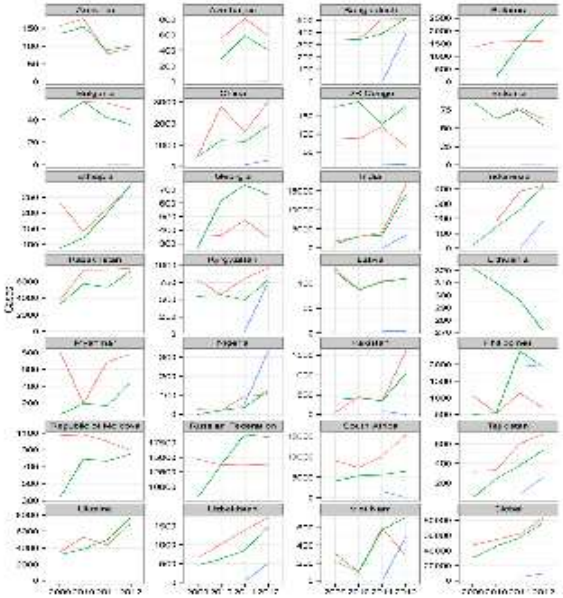
# Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)

## October 2013 Update

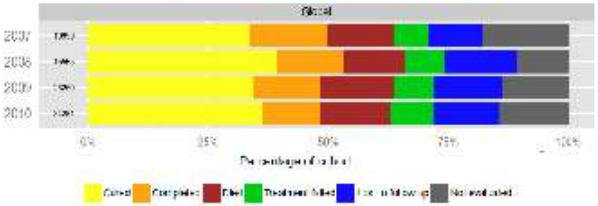
### Key findings:

- **Drug-resistance among TB cases:** about 3.6% of new tuberculosis (TB) patients in the world have multidrug-resistant strains (MDR-TB). Levels are much higher – about 20% - in those previously treated for TB. The frequency of MDR-TB varies substantially between countries. About 10% of MDR-TB cases are also resistant to the two most important second-line drug classes, or extensively drug-resistant TB (XDR-TB). By September 2013, 92 countries had reported at least one XDR-TB case.
- **MDR-TB case-load and deaths:** WHO estimates that there were about 450,000 new (incident) MDR-TB cases in the world in 2012. More than one half of these cases occurred in China, India, and the Russian Federation. About 170,000 MDR-TB deaths are estimated to have occurred in 2012.
- **Detection of MDR-TB patients:** is increasing. Almost 84,000 patients with MDR-TB were notified to WHO globally in 2012, up from 62,000 in 2011. The biggest increases were in India, South Africa and Ukraine. Only about 9% of retreatment TB cases had DST results reported although the proportion was much higher in certain high burden countries.
- **Enrolments on MDR-TB treatment in 2012:** were equivalent to one in four of the MDR-TB cases estimated to occur among pulmonary TB patients notified in the world. The ratio of enrolments to MDR-TB cases detected was about 92% but varied widely by country (upper graphic).
- **Treatment success:** 48% of patients with MDR-TB enrolled on treatment in 2010 were reported to have been successfully treated (lower graphic). More patients have been monitored for outcomes over time but the proportion without outcome data remains high.

**Detection of MDR-TB cases (red line) and additional rifampicin-resistant TB (RR-TB) cases (blue) compared with TB cases enrolled on MDR-TB treatment (green), trends between 2009 and 2012 in the 27 high MDR-TB burden countries and globally**



**Treatment outcomes for MDR-TB patients started on treatment globally, 2007-2010. The number of MDR-TB cases monitored shown beside each bar.**




© WHO October 2013 (GTB number C7)

For more information: www.who.int/tb/challenges/mdr

# EPIDEMIOLOGÍA

- Aproximadamente 3,6% de los pacientes en el mundo tienen múltiples drogas cepas resistentes NUEVO tuberculosis (TB) (MDR-TB)

- Alrededor del 20% de los pacientes tratados previamente DE tuberculosis han MDR-TB

- Acerca de 10% de los casos de tuberculosis MDR son resistentes a los dos más importantes 2 Dakota del Norte Clases de fármacos línea o EXTENSIVAMENTE TB FARMACORRESISTENTE (XDR-TB)

# EPIDEMIOLOGÍA

- La OMS estima que había alrededor de **4,50,000 nuevas (incidentes) casos de MDR-TB** EN EL MUNDO EN 2012.

- Más de una mitad de estos casos ocurrieron en CHINA, **INDIA y** LA FEDERACIÓN RUSA.

- SOLO SOBRE **9%** Del retratamiento casos de TB HAD DRUG SENSIBILIDAD TEST ( **el horario de verano** )
  Los resultados reportados TODO EL MUNDO !!

- **INSCRIPCIONES** EN la MDR-TB TRATAMIENTO EN 2012: fueron equivalentes a **UNA DE CUATRO** DE LOS CASOS MDR-TB estima que ocurre entre los pacientes TB pulmonar NOTIFICADOS EN EL MUNDO.

- **El éxito del tratamiento : 48%** de los pacientes con TB-MDR inscribieron en el tratamiento en 2010, se informó que se han tratado con éxito

- La OMS estima que hay cerca de 650.000 casos de MDR-TB en el mundo en un momento dado . Sólo se detectó una pequeña proporción de estos casos y se trató dado apropiadamente que muchos baja y media baja ingresos países todavía carecen de suficiente capacidad de diagnóstico para detectar MDR / XDR-TB.

# escenario de la India

**el perfil de la tuberculosis: la India**

- **Alto** carga de TB
- **Alto** carga de VIH
- **Alto** carga de tuberculosis multirresistente

# MDR-TB (INDIA)

- **2,2%** DE recién diagnosticados casos de tuberculosis se TB-MDR CASOS
- **15 %** DE tratados previamente casos de tuberculosis se CASOS TB MDR.

**(Los casos notificados de tuberculosis MDR 2012)**

- Total de casos probados para la MDR-TB 55 611
- **casos de MDR-TB confirmada por laboratorio 16 588**
- **Los pacientes que iniciaron el tratamiento de TB-MDR 14 143**

# NEGLIGENCIA de casos de TB VIH + EN INDIA

- La tuberculosis es una de las enfermedades oportunistas más tempranas para desarrollar entre las personas infectadas con el VIH. la infección por VIH es el más potente factor de riesgo para la progresión de la infección por tuberculosis a la enfermedad de la tuberculosis. Una persona VIH positiva tiene muchas veces más riesgo de desarrollar la enfermedad en las personas infectadas por el bacilo de la tuberculosis, en comparación con una persona VIH negativa.

- Los pacientes con tuberculosis cuando se conoce la estado- VIH 56% ..... REST 44% ... no saben ??

- Pacientes VIH positivos TB EN ANTI retroviral THERAPY (ART) - 59% !! ..... 61% de los VIH + VE pacientes con TB NO ESTÁN EN ART !!

# ¿Por qué este EMERGENCIA: CAUSAS

- Esquemas de tratamiento INEFECTIVAS MÚLTIPLES
- retraso en el diagnóstico
- dosis equivocada
- INCUMPLIMIENTO
- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO MAL
- MALA CALIDAD DE MEDICAMENTOS
- Contacto con un paciente de TB resistente a los medicamentos
- CO-MORBIDITIES- VIH POSITIVO

MDR-TB es un fenómeno por el hombre - pobre tratamiento, los medicamentos pobres y pobres plomo adhesión al desarrollo de la MDR-TB.

## FACTOR DE RIESGO

- El factor de riesgo más importante para el DESARROLLO DEL DR-TB es el tratamiento previo

# Mecanismo de resistencia DRUG

- En *metro. Tuberculosis,* resistencia a los fármacos adquirida es causada principalmente por **mutaciones espontáneas en genes cromosómicos** , la producción de la selección de cepas resistentes durante la terapia de drogas sub-óptima.

- **La tasa de mutación depende de la naturaleza de la selección de medicamentos** , pero para la mayoría de los principales fármacos anti-TB, esto ocurre a una velocidad de $10^{-9}$ mutaciones por división celular. Esta es la razón principal por la que los fármacos anti-TB se dan como una combinación, ya que el riesgo de un mutante que contiene dos mutaciones de resistencia es $<10^{-18}$

# Drogas y mutaciones asociadas

| DROGA | ASOCIADO mutación genética |
|---|---|
| Isoniazida (H) | *katG, inh A* |
| Rifampicina (R) | *rpoB* |
| PIRAZINAMIDA (Z) | *pncA* |
| Estreptomicina (S) | *RR, rpsl* |
| ETAMBUTOL (E) | *embB* |

# DIAGNÓSTICO

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Tratados previamente-por ejemplo, a un paciente en DOTS

CAT 2 (T / T FALLO, recaída, MOROSO)

Contacto cercano

Paciente con una HISTORIA INDEBIDO DE ATT

TODO ESPUTO + VE EN EL FINAL DE MES DE cuarto

RÉGIMEN DE PUNTOS

# TB MDR criterio sospechoso

**Criterios sospechosos MDR**

**Criterios A -**

Todos los fallos de nuevos casos de tuberculosis

Frotis + ve casos previamente tratados que permanecen frotis + ve al cuarto mes en adelante

*Todos los casos de tuberculosis pulmonar que estén en contacto con los casos conocidos TB MDR*

**Criterios B -** ***Además de los Criterios A:***

Todos los frotis + ve casos de TB pulmonar tratados previamente al momento del diagnóstico

Cualquier frotis + ve seguimiento resultado en los casos nuevos o previamente tratados

**Criterio C -** ***Además de los criterios B***

Todos los frotis -ve casos de tuberculosis pulmonar tratados previamente al momento del diagnóstico,

casos coinfectados con TB VIH al momento del diagnóstico

# DIAGNÓSTICO

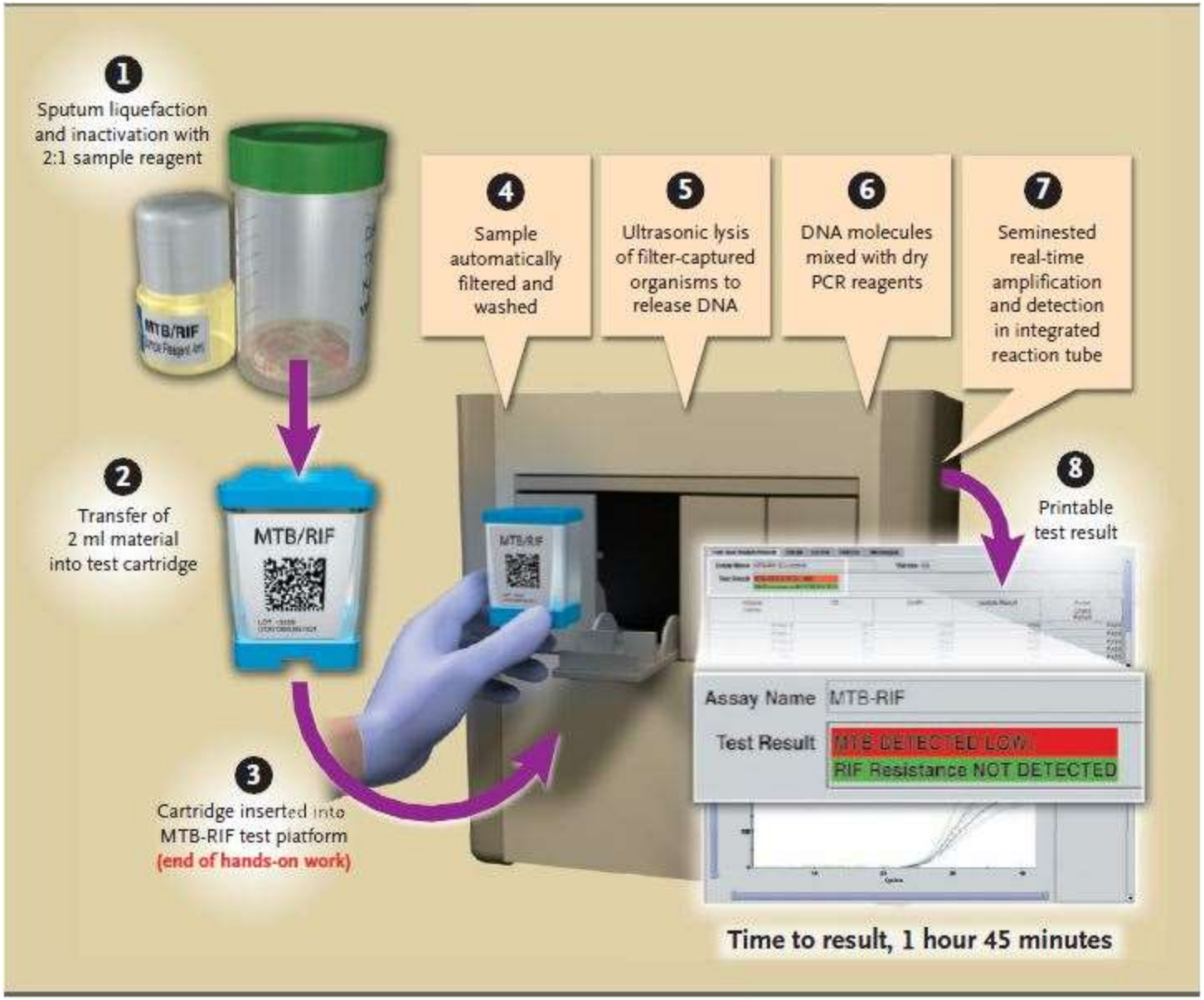
- **Actualmente 3 tecnologías están disponibles para el diagnóstico de la tuberculosis multirresistente a saber.**
- **El basado en huevo sólida convencional Löwenstein (LJ) medios**
- **El cultivo líquido (MGIT),**
- **Los ensayos moleculares rápidos tales como ensayo de sonda de línea (LPA) y similares Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como Xpert MTB / Rif.**

- **FENOTÍPICA el horario de verano : DST convencional (C-DST)**
- **MOLECULAR el horario de verano : LPA, AEAC**

| C-DST | MOLECULAR / GENOTÍPICA el horario de verano |
|---|---|
| Prueba de sensibilidad PARA MUCHOS 1 S T LÍNEA DE ATT PUEDE HACER | Las pruebas de sensibilidad PARA RIFAMPICINA son fiables |
| RESULTADOS muy lento | RESULTADOS RÁPIDOS |
| | |

| MEDIOS DE COMUNICACIÓN | tiempo de respuesta |
|---|---|
| C-DST (SOLID LJ MEDIA) | 84 DÍAS |
| C-DST (líquido MEDIA MGIT) | 42 DÍAS |
| MOL / GENO el horario de verano | LPA-72 HORAS<br>CBNAAT-2 HORAS |

| MDR diagnóstico Tecnología Elección | |
|---|---|
| DST Molecular (por ejemplo, LPA DST) | primero |
| aislamiento en cultivo líquido y LPA DST Segundo | |
| aislamiento en cultivo sólido y DST LPA | Tercero |
| aislamiento en cultivo líquido y líquido DST Cuarto | |
| aislamiento en cultivo sólido y el horario de verano | Quinto |


1
Sputum liquefaction and inactivation with 2:1 sample reagent
MTB/RIF
2
Transfer of 2 ml material into test cartridge
MTB/RIF
3
Cartridge inserted into MTB-RIF test platform
(end of hands-on work)
4
Sample automatically filtered and washed
5
Ultrasonic lysis of filter-captured organisms to release DNA
6
DNA molecules mixed with dry PCR reagents
7
Seminested real-time amplification and detection in integrated reaction tube
8
Printable test result
Assay Name
MTB-RIF
Test Result
MTB DETECTED LOW
RIF Resistance NOT DETECTED
Time to result, 1 hour 45 minutes

INNO-LiPA Rif.TB

# Liquid culture

- Mycobacterial growth indicator tube MGIT
- Detects reduction in oxygen concentration
- Flourescence with low oxygen
- Average time to positive is 4 to 14 days

**UN ENFOQUE barato y eficaz NUEVOS EN DIAGNÓSTICO La tuberculosis es la MODS**

**(observación microscópica sensibilidad a los fármacos de ensayo)**

**VENTAJA---**

- **más barato,**
- **Requiere un entrenamiento mínimo de personal**
- **Considerablemente más rápido COMPARADO CON PRUEBAS DE LÍQUIDO cultura basada convencional,**
- **Se puede implementar a mayor escala muy rápida en comparación con el EQUIPOS MUY muy costoso UTILIZADOS PARA LPA O AEAC**

TRATAMIENTO

DOTS PLUS (CAT 4) RÉGIMEN DE TB MDR

DOTS CAT 5 régimen para TB XDR

# EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

**La evaluación pre-tratamiento incluirá lo siguiente:**

1. Historia detallada (incluyendo la detección de la enfermedad mental, abuso de drogas / alcohol, etc.)
2. Peso
3. Altura
4. Recuento sanguíneo completo con recuento de plaquetas
5. El azúcar en sangre para detectar diabetes mellitus
6. Pruebas de función hepática
7. urea sanguínea y S. creatinina para evaluar la función renal
8. niveles de TSH para evaluar la función de la tiroides
9. Examen de orina - La rutina y microscópica
10. Prueba de embarazo (para todas las mujeres del grupo de edad de procrear)
11. Chest X Ray

An “MDR-TB suspect” confirmed by an RNTCP-certified C-DST laboratory to have MDRTB, or any rifampicin resistance, will be treated with the RNTCP Regimen for MDR TB.Similarly, a patient confirmed as XDR TB by an RNTCP-certified C-DST laboratory for second line DST, will be treated with the RNTCP Regimen for XDR TB.

## AGRUPAMIENTO de los fármacos anti-TB

**Grupo 1: agentes antituberculosos de primera línea orales**

**La isoniazida (H); Rifampicina (R); Etambutol (E); Pirazinamida (Z)**

**agentes antituberculosos inyectable: Grupo 2**

**Estreptomicina (S); Kanamicina (Km); Amikacina (Am); Capreomicina (Cm); Viomicina (Vm).**

**Grupo 3: Las fluoroquinolonas**

**Ciprofloxacina (CFX); Ofloxacina (Ofx); Levofloxacino (lvx); moxifloxacino (MFX); Gatifloxacina (Gfx)**

**Grupo 4: agentes antituberculosos de segunda línea Oral**

**Etionamida (Eto); Protionamida (Pto); Cicloserina (Cs); Terizadone (TRD); *ácido para-aminosalicílico (PAS)***

**Grupo 5: Los agentes con eficacia incierta (no recomendado por la OMS para el uso rutinario en pacientes con TB-MDR)**

**Clofazimina (ZLC); Linezolid (LZD); La amoxicilina / clavulanato (Amx / Clv); tioacetazona (Thz); imipenem / cilastatina (Ipm / Cln), altas dosis de isoniazida (dosis altas de H); Claritromicina (CLR)**

# DOTS PLUS régimen para la MDR-TB

**[6 (9) KM LFX ETO CS ZE / 18 LFX ETO CS E]**

- **SEGUIMIENTO frotis y examen del cultivo DURANTE EL TRATAMIENTO**

- La evidencia objetivo más importante de la respuesta al tratamiento M / XDR es la conversión de cultivo de esputo a negativo. conversión de frotis es menos fiable que la conversión del cultivo, lo que refleja la viabilidad del bacilo de la tuberculosis y es un reflejo más exacto de la respuesta al tratamiento.
- Esputo buena calidad es esencial para obtener resultados adecuados.
- Se consideró que los pacientes **cultura convierte después de tener dos negativo consecutivo** culturas toman al menos un mes de diferencia.
- Tiempo para la conversión del cultivo se calcula como el intervalo entre la fecha de inicio del tratamiento MDR-TB y la fecha de la primera de estas dos culturas consecutivos negativos (la fecha en que las muestras de esputo se recogen para el cultivo debe ser usado).

- Se consideró que los pacientes **frotis convierte después de tener dos consecutivo negativo** frotis tomados al menos un mes de diferencia.

Para el seguimiento de examen será recogido y examinado por frotis y cultivo al menos 30 días aparte de la tercio-septimo meses de tratamiento, el número necesario de muestras de esputo (es decir, al final de los meses 3, 4, 5, 6 y 7) y en intervalos de 3 meses a partir del mes noveno

en adelante hasta que la finalización del tratamiento (es decir, al final de los meses 9, 12, 15, 18, 21 y
24).

## RÉGIMEN DE RNTCP XDR-TB

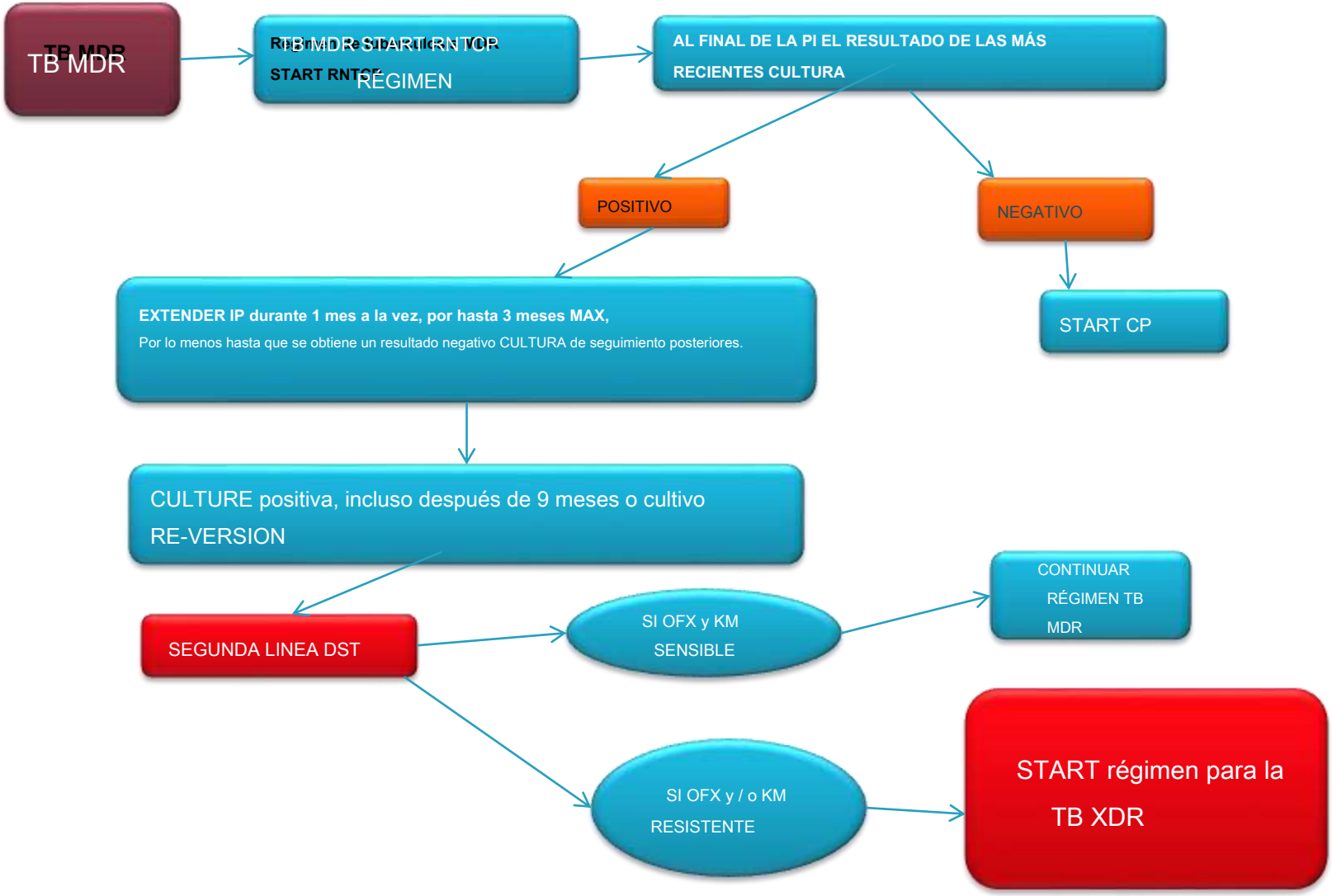
- **fase intensiva (6-12 meses ) Constan de 7 drogas -**

  **capreomicina (cm), PAS, moxifloxacino (MFX), alta dosis-inh, clofazimina, linezolid, y amoxyclav**

- **Fase de continuación (18 meses) consistir de 6 drogas -**

  **PAS, moxifloxacino (MFX), alta dosis-inh, clofazimina, linezolid, y amoxyclav**

# Algoritmo de tratamiento de fármaco TB resistente



# M / XDR TB DEFINICIONES resultado del tratamiento

**Cura : Un paciente que ha completado el tratamiento y ha sido consistentemente cultivo negativo (con al menos 5 resultados negativos consecutivos en los últimos 12 a 15 meses). Si un cultivo positivo de seguimiento se informó en los últimos tres trimestres, todavía se considera paciente curado proporcionado este cultivo positivo es seguido por al menos 3 cultivos negativos consecutivos, tomarse por lo menos 30 días de diferencia, siempre que exista evidencia clínica de mejoría .**

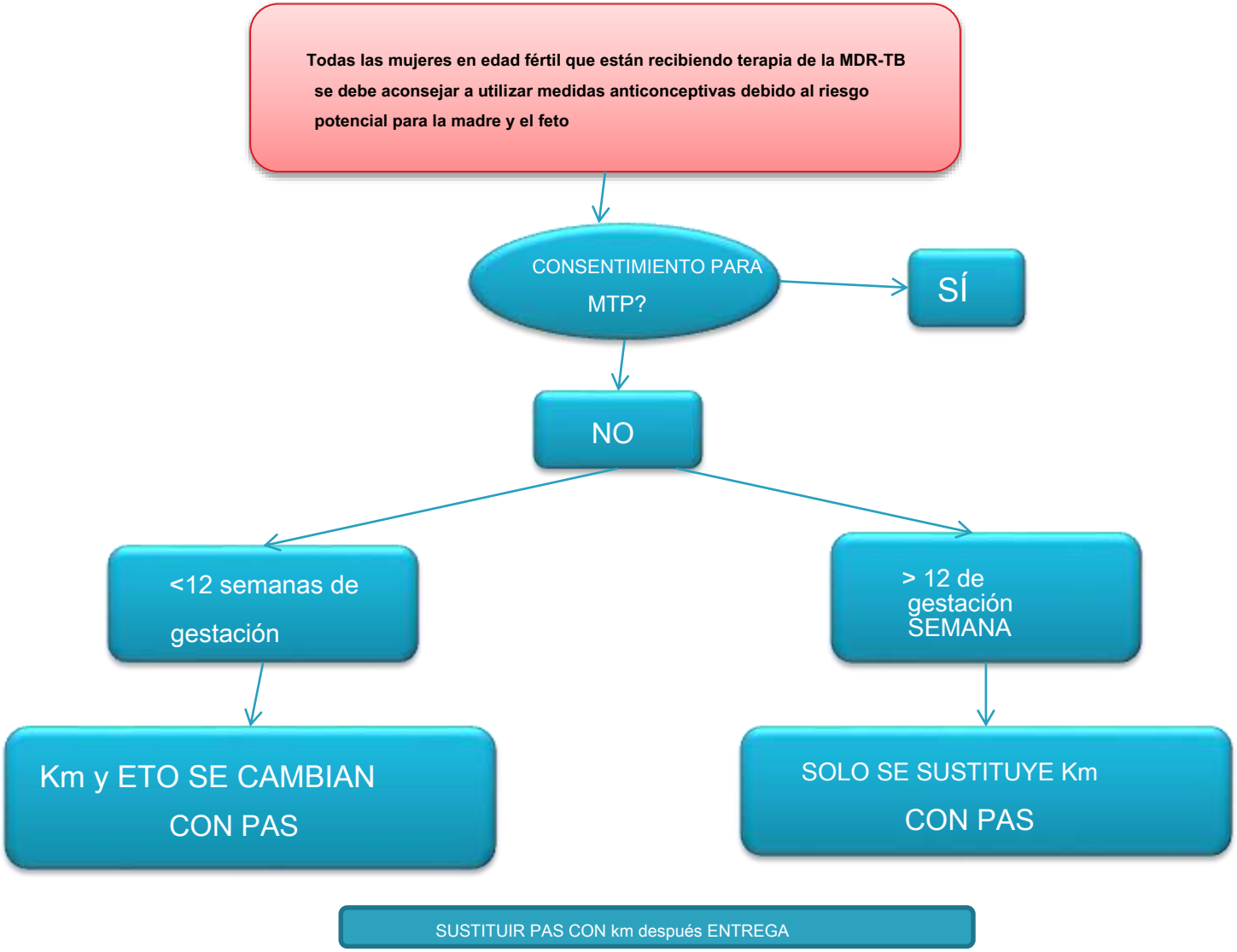
**tratamiento completado : Un paciente que ha completado el tratamiento según las directrices pero no cumple con la definición de curación o fracaso del tratamiento debido a la falta de resultados bacteriológicos.**

**El fracaso del tratamiento : Se considerará el tratamiento ha fallado si dos o más de los cinco cultivos registrados en los últimos 12-15 meses son positivas, o si alguno de los tres últimos cultivos son positivos**

**el abandono del tratamiento : Un paciente cuyo tratamiento fue interrumpido durante dos o más meses consecutivos por cualquier razón.**

# MDR-TB en situaciones especiales

## EL EMBARAZO



# VIH positivos y MDR TB

La presentación clínica ES PROPORTIONELY MÁS DIAGNÓSTICO MAKING extrapulmonares de TB más difícil.

El arte debe iniciarse tan pronto POSIBLE

Independientemente de los recuentos de CD4

ART se inicie dentro de 8 semanas del inicio del ATT

Profilaxis con cotrimoxazol

PREDNISONE terapia si 'IRIS' aparece.

# INSUFICIENCIA RENAL

- Las drogas, que podrían requerir dosis o ajuste del intervalo en presencia de leve a moderada insuficiencia renal, son: etambutol,
  quinolonas, cicloserina y pas Además de los aminoglucósidos
- La sangre y la creatinina sérica cada mes durante los primeros 3 meses y luego cada 3 meses

# impairement hígado

- En el RNTCP Regimen para MDR TB, pirazinamida, etionamida PAS y son fármacos potencialmente hepatotóxicos.
- La gestión más debe estar en las mismas pautas que en pacientes no de MDR-TB
- Pirazinamida debe evitarse en estos pacientes.

# Trastorno convulsivo

- Entre los medicamentos de segunda línea, cicloserina, etionamida y fluoroquinolonas se han asociado con convulsiones, y por lo tanto deben usarse con cuidado entre los pacientes con TB-MDR con antecedentes de convulsiones
- La piridoxina se debe administrar con cicloserina para prevenir las convulsiones
- Cicloserina sin embargo debe evitarse en pacientes con trastornos convulsivos activos que no están bien controlados con la medicación.
- cuando convulsiones presentes por primera vez durante la terapia anti-TB, que es probable que sean el resultado de un efecto adverso de uno de los fármacos anti-TB.

# psicosis

- **Las fluoroquinolonas, cicloserina y Ethionomide se han asociado con la psicosis.**
- **Cicloserina puede causar psicosis y la depresión severa que conduce a tendencias suicidas.**
- Si el paciente en terapia cicloserina desarrolla la psicosis, el tratamiento anti-psicótico debe ser iniciado y terapia cicloserina debe suspenderse temporalmente.

- la profilaxis de piridoxina pueden minimizar el riesgo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas reacciones adversas.

# Extra TB MDR pulmonar

- Régimen de tratamiento y programa de casos de tuberculosis MDR EP seguirá siendo el mismo que para la tuberculosis MDR pulmonar.

# Contactos de TB MDR

- Si no se encuentra el contacto que sufre de la enfermedad de TB pulmonar con independencia de los resultados del frotis, él / ella se le identifica como un “sospechoso de la MDR-TB”

- El paciente se inició el régimen para el caso del nuevo tratamiento o previamente tratados con base en su historia de tratamiento previo anti-TB. Simultáneamente dos muestras de esputo serán transportados por la cultura y DST a un laboratorio C & DST certificado por RNTCP.

# DE RÉGIMEN DE TB MDR

| s.no | drogas | 16-25 Kg | 26-45 Kg | 46-70 Kg | > 70 kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kanamicina (500 y 1G) (IP) | 500 mg | 500 mg | 750 mg | 1000mg |
| 2 | Levofloxacino (250 y 500 mg) (IP / CP) | 250 mg | 750 mg | 1000mg | 1000mg |
| 3 | Etionamida (250 mg) (IP / CP) | 375 mg | 500 mg | 750 mg | 1000mg |
| 4 | Etambutol (200 y 800 mg) (IP / CP | 400 mg | 800 mg | 1200mg | 1600mg |
| 5 | Pirazinamida (500 y 750 mg) (IP) | 500 mg | 1250mg | 1500mg | 2000mg |
| 6 | Cicloserina (250 mg) (IP / CP) | 250 **mg** | 500 mg | 750 mg | 1000mg |
| 7 | PAS (80% de biodisponibilidad) | 5mg | 10mg | 12mg | 12mg |
| 8 | La piridoxina (100 mg) (IP / CP) | 50mg | 100 mg | 100 mg | 100 mg |

## Fármacos utilizados para la TB-XDR

| MEDICAMENTOS | Dosis / día <= | |
|---|---|---|
| | 45 kg | > = 45 kg |
| Inj. Capreomicina (cm) | 750 mg | 1g |
| PAS | 10gm | 12gm |
| El moxifloxacino (MFX) | 400 mg | 400 mg |
| Altas dosis de INH (dosis alta-H) | 600 mg | 900 mg |
| Clofazimina (ZLC) | 200 mg | 200 mg |
| Linezolid (LZD) | 600 mg | 600 mg |
| Amoxyclav (Amx / Clv) | 875 / 125mg bd | 875/125 mg bd |
| piridoxina | 100 mg | 100 mg |

# Papel de la cirugía

Cuando la enfermedad resecable unilateral está presente, la cirugía se debe considerar para los siguientes casos:

- La ausencia de respuesta clínica o bacteriológica a la quimioterapia a pesar de seis a nueve meses de tratamiento con fármacos antituberculosos eficaces;

- Alto riesgo de fracaso o recaída debido al alto grado de resistencia o extensa afectación del parénquima;
- complicaciones morbosos de enfermedad parenquimatosa por ejemplo, hemoptisis, bronquiectasias, fístula broncopleural, o empiema;
- La recurrencia de la condición de cultivo positivo durante el curso del tratamiento; y

- Recaída después de la finalización del tratamiento contra la tuberculosis.
- Si la opción quirúrgica es objeto de examen en menos de seis a nueve meses de quimioterapia se recomienda antes de la cirugía.

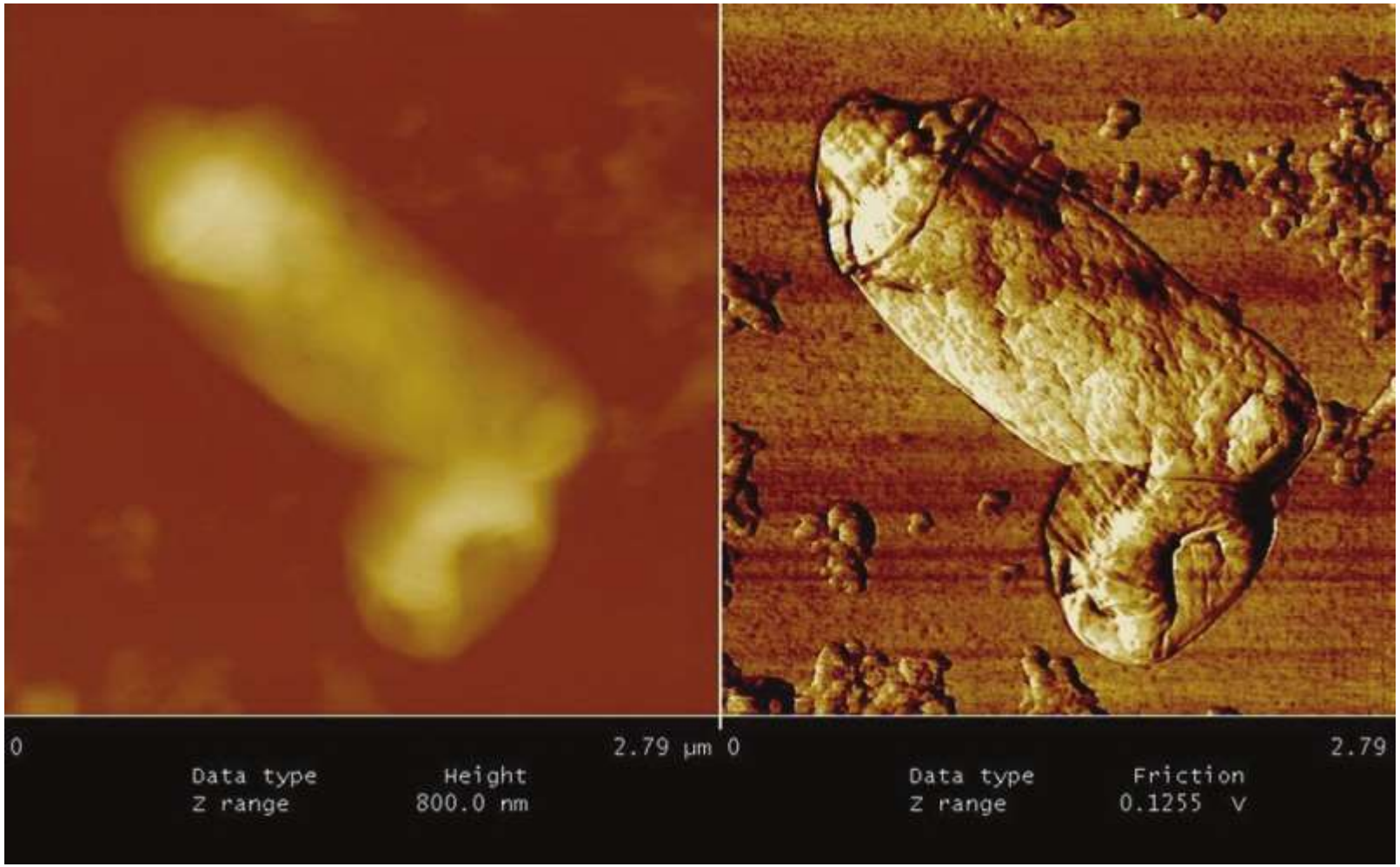
## TUBERCULOSIS TOTALMENTE FARMACORRESISTENTE / súper ampliamente tb dr

Tdr-tb es el término usado para las cepas de TB que mostraban resistencia in vitro a todos los fármacos primera y segunda línea probadas.

Incluso cambiar el tratamiento con medicamentos de reserva ácido clavulánico decir, en coordinación y claritromicina mostraron poca o ninguna mejora en un estudio

Centro para el Control y Prevención de Enfermedades denomina la enfermedad “incurable”

Además de la mutación en las cepas TDR, muchos cambios morfológicos se han encontrado como incipiente o ramificación formas de MTB, MTB con paredes más gruesas etc.


0
2.79 µm
Data type Height
Z range 800.0 nm
0
2.79
Data type Friction
Z range 0.1255 V

# THANK YOU