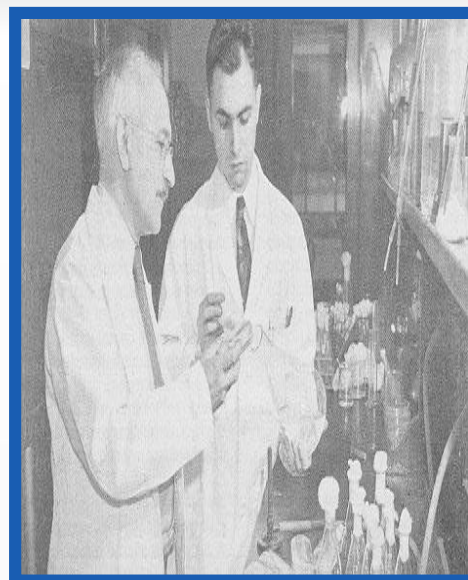
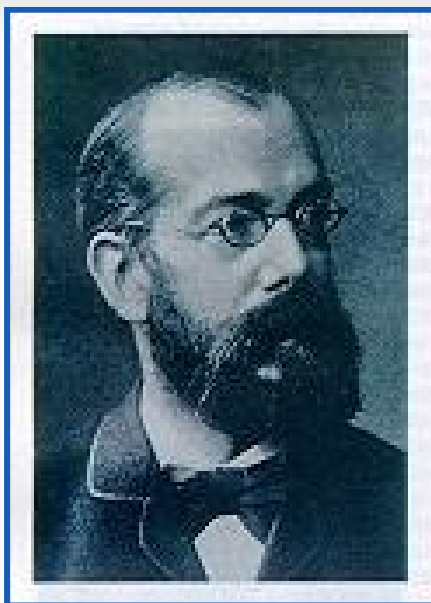




CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN TUBERCULOSIS RESISTENTE.

Los Desafíos en su Control para la Eliminación de la Tuberculosis

12 al 14 de septiembre 2016

Sede: **Auditorio Fernando Rébora Gutiérrez**

Horario:

12 y 13 de septiembre de 08:30 a 18:00 h.

14 de septiembre de 08:30 a 14:00 h.



CENAPRECE

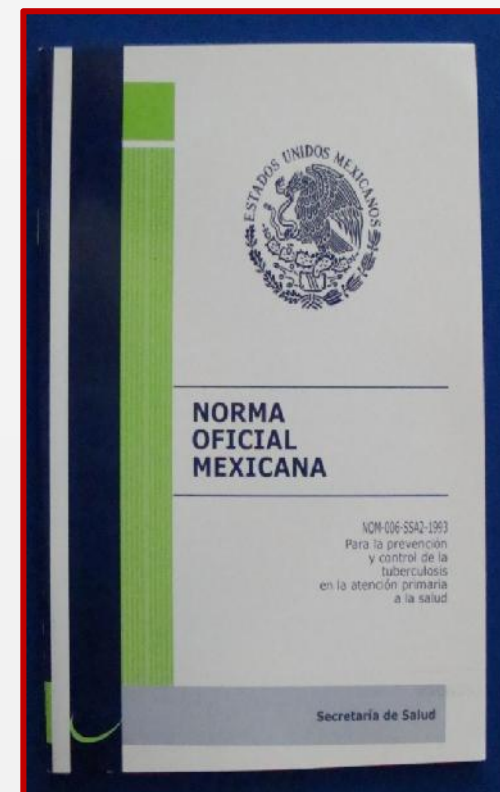


Profesores Titulares:
Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama
Dr. Martín Castellanos Joya

PORQUÉ YA NO RETRATAMIENTO PRIMARIO

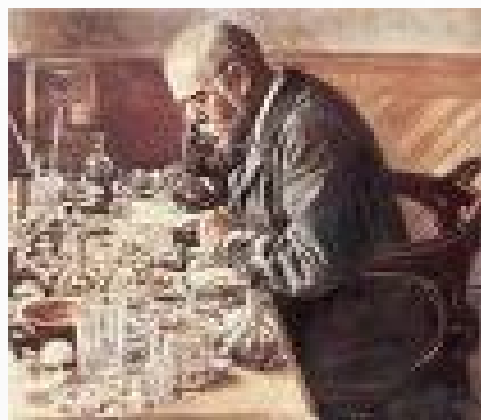
3.53 Retratamiento primario: al esquema de tratamiento que se instituye a los pacientes con recaída o abandono de un tratamiento primario acortado, comprende la administración de 5 fármacos de primera línea durante 8 meses, dividido en 3 fases.

3.54 Retratamiento estandarizado: al esquema de tratamiento que se instituye a un enfermo con fracaso a un esquema de retratamiento primario o con tuberculosis multifarmacorresistente, que no haya recibido fármacos de segunda línea previamente. Que es confirmado por cultivo y pruebas de fármacosensibilidad y es avalado por el Comité Estatal de Farmacorresistencia correspondiente.



Hoy, la mayoría de las herramientas en uso para el control de la TB son viejas o insuficientes para su eliminación

Diagnóstico



Microscopía de esputo
Inventada en **1882**

VACUNA



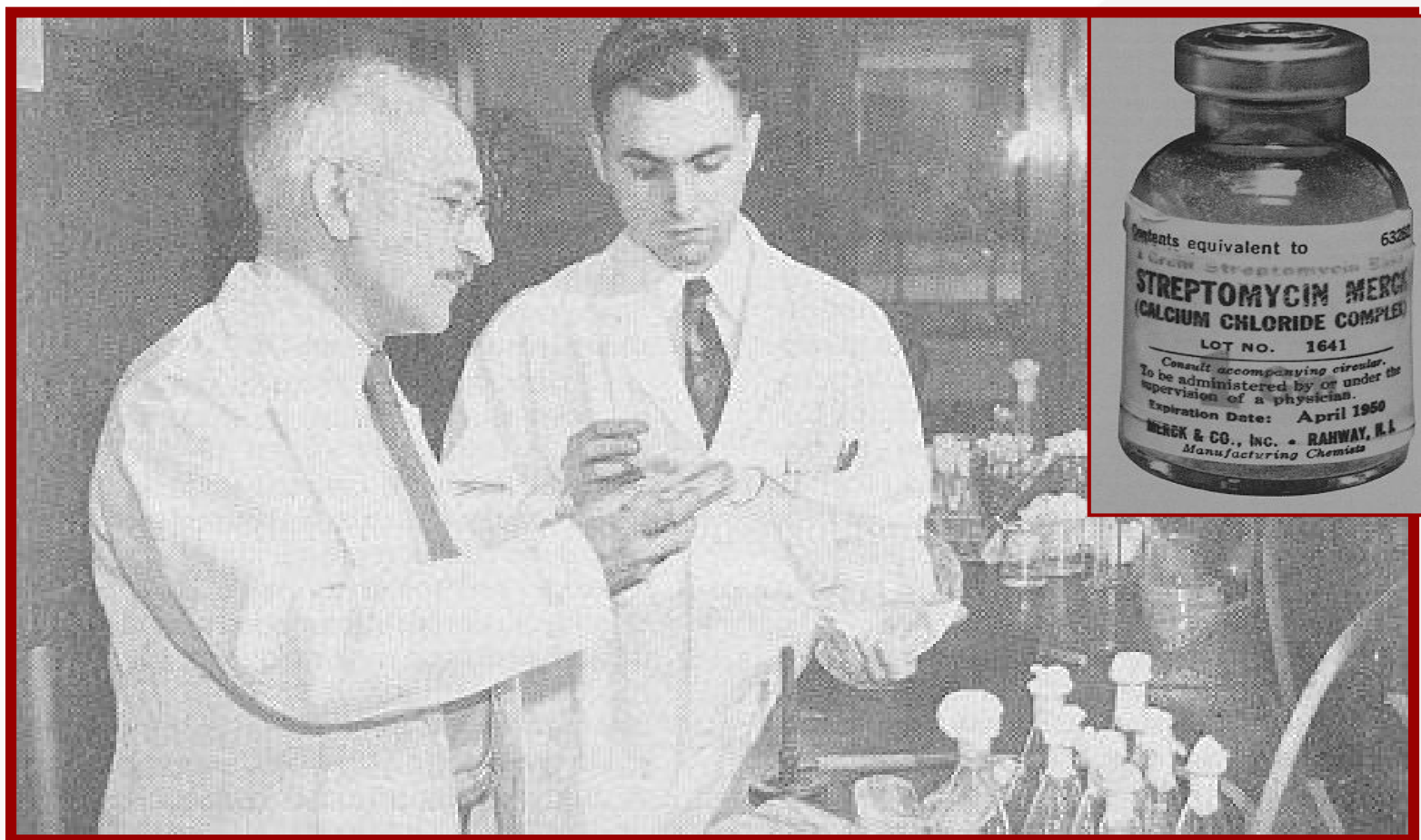
BCG
Desarrollada en **1920s**

Tratamiento



Drogas anti TB descubiertas
1943-1970





Dr. Selman A. Waksman

- Descubrió la ESTREPTOMICINA en 1943
- Junto con su ayudante A. Schatz en el laboratoto

1944	Streptomycin (S)
1945	Para-amino salicylic acid (PAS)
1952	Isoniazid (H)
1954	Pyrazinamide (Z)
1960	Thiacetazone (T) for use in developing world
1962	Ethambutol (E)
1969	Rifampicin
1960s -	Standard treatment: 12-24 months
1970s-	Short course treatment: 6 – 8 months



TUBERCULOSIS

1944: Hinshaw, Pfuetze y Feldman usan la SM para tratar la TB.

1947: René Dubos predice la aparición de R.

1947: Crofton y Mitchison describen R. a SM tras 3 meses de tx: 80% de pacientes.

1967: Canetti calcula que una caverna tiene aprox. 10 a 1000 millones de bacilos, y el foco caseoso 100 a 10000 microorganismos.

TUBERCULOS

1970: David estima la tasa de aparición espontánea de resistencia: INH: $1/10^6$, RIF: $1/10^8$, ambos fármacos: $1/10^{14}$.

Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective

Ioana Diana Olaru¹, Florian von Groote-Bidlingmaier², Jan Heyckendorf¹,
Wing Wai Yew³, Christoph Lange^{1,4,5,6} and Kwok Chiu Chang⁷

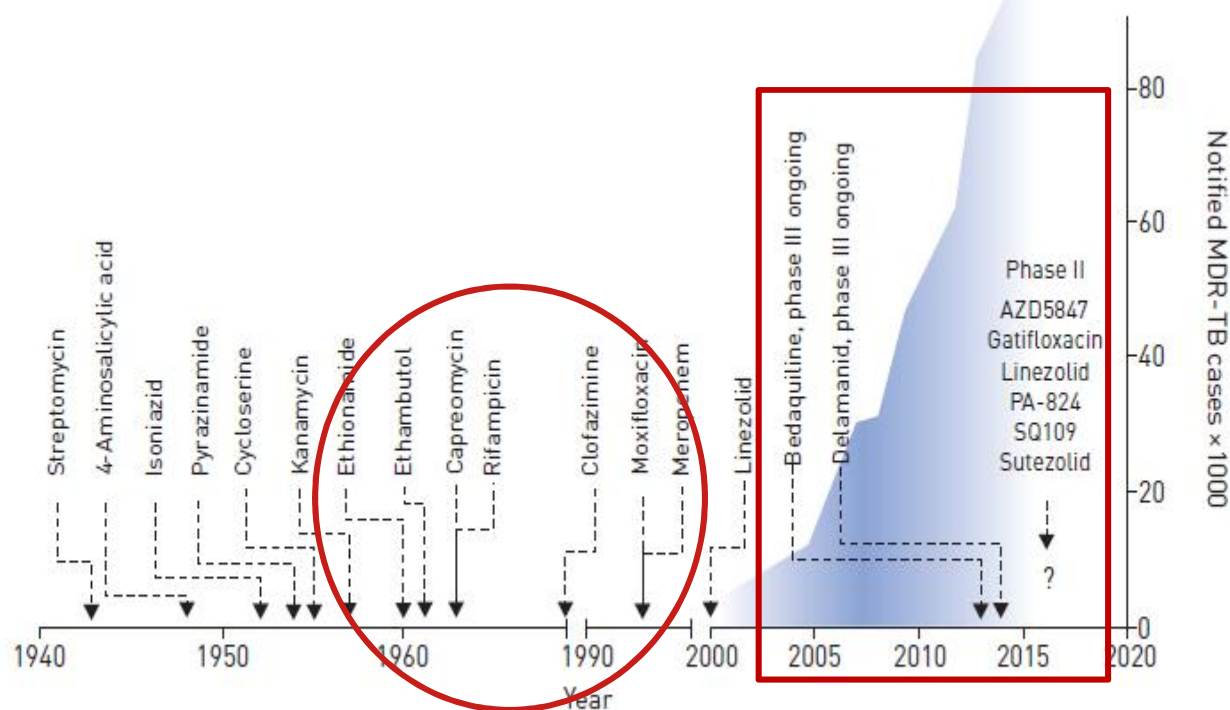
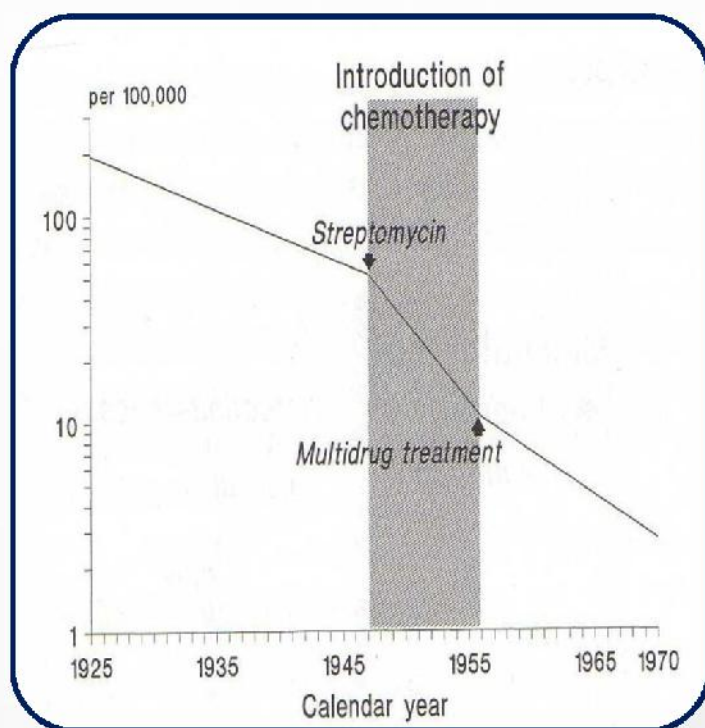
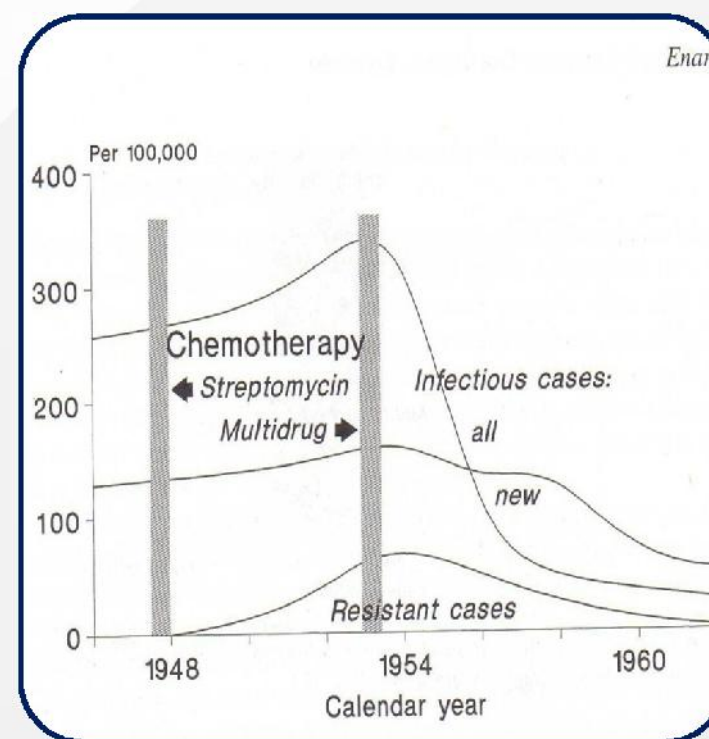


FIGURE 1 Anti-tuberculosis drug development and the increase in number of notified multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases worldwide.

TUBERCULOSIS



NORUEGA



EDINBURGO

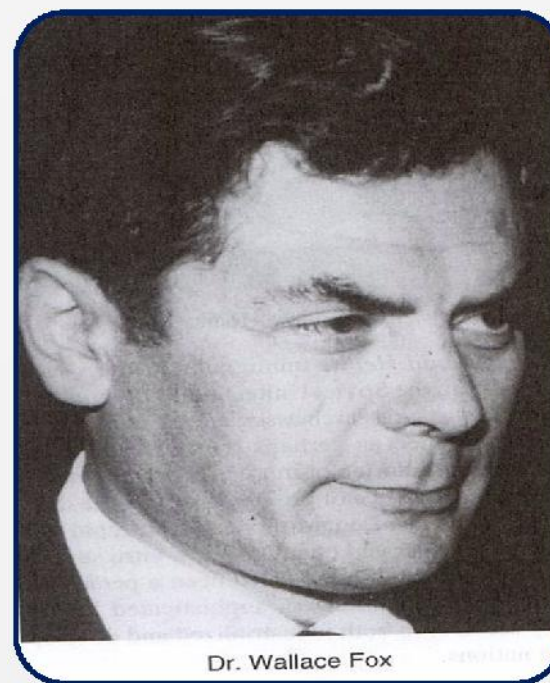
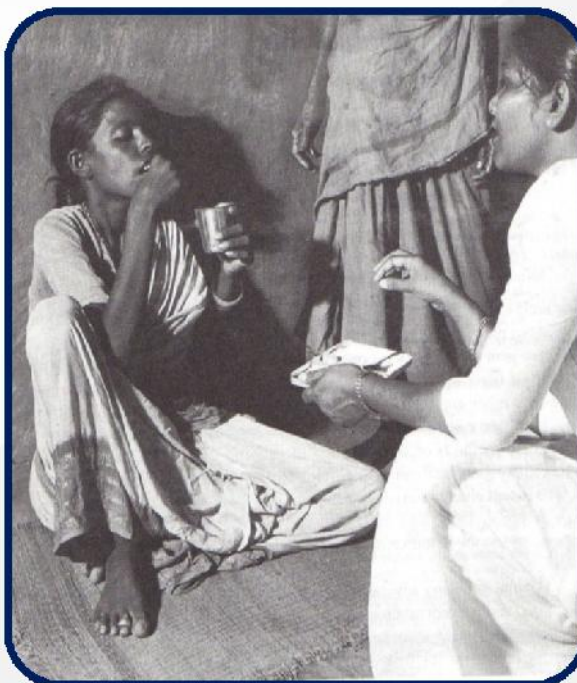
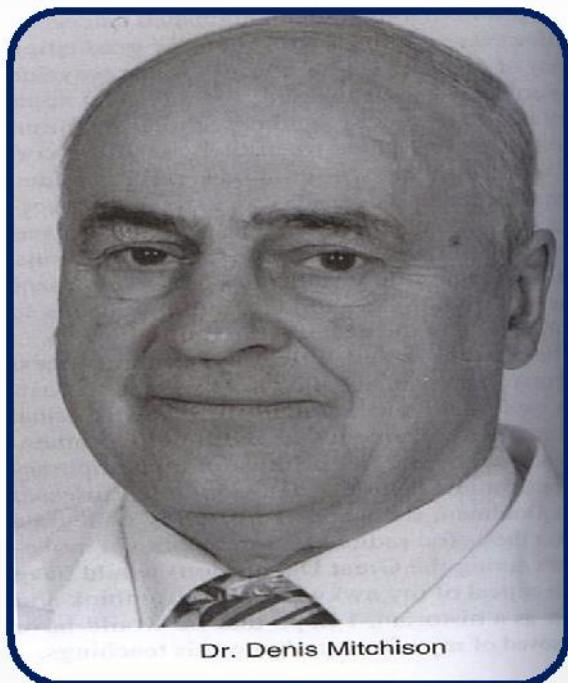


EVALUACIÓN MASIVA RADIOLÓGICA A MEDIADOS DEL SIGLO XX EN ESTADOS UNIDOS



Los países más pobres , en donde la mayoría de los casos vivían, se enfrentaron con marcadas limitaciones. Con infraestructura y servicios de salud prácticamente inexistentes.

Tratamiento estrictamente supervisado





Dr. Karel Styblo
Director of IUATLD

Pioneered the “DOTS” TB
Control Framework in the
1980s in Tanzania,
Malawi, and Mozambique

- **PROYECTO TANZANIA, MALAWI,
MOZAMBIQUE.**
 - **IUATLD**

1977

- ESQUEMA 1: ISONIACIDA, ESTREPTOMICINA, Y TIACETAZONA, DOS MESES; SEGUIDO DE 10 MESES CON ISONIACIDA Y TIACETAZONA.
- **RESULTADOS: 56% CURACIÓN.**

1982

- ESQUEMA 2: ISONIACIDA, RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA Y ESTREPTOMICINA; SEGUIDO DE 6 MESES DE ISONIACIDA Y TIACETAZONA
- **RESULTADOS: 89%**



GUIA DE LA TUBERCULOSIS

para los países
de escasos recursos económicos

Cuarta edición
1996

Unión Internacional contra la Tuberculosis
y Enfermedades Respiratorias

WF200
G85
1996
Ej. 2

Cuadro 2. Número de comprimidos que deben ser tomados cotidianamente por los adultos según el peso corporal y las dosis contenidas en cada comprimido.

Mes de tratamiento	Medicamento	Peso en kg		
		25-39	40-55	> 55
1-2 Fase intensiva	{RH} (R 150 mg H 100 mg) tabletas combinadas	2	3	4
	Z (400 mg)	2	3	4
	E (400 mg)	1,5	2	3
3-8 Fase de continuación	{TH} (T 50 mg H 100 mg) tabletas combinadas	2	-	-
	{TH} (T 150 mg H 300 mg) tabletas combinadas	-	1	1

H = isoniácida ; R = rifampicina ; Z = pirazinamida ; S = estreptomina ; E = etambutol ; T= tioacetazona.

Cuadro 3. Número de comprimidos que deben ser tomados cotidianamente por los adultos en retratamiento según el peso corporal y las dosis contenidas en cada comprimido.

Meses de tratamiento	Medicamentos	Peso en kg		
		25-39	40-55	> 55
1-2 Fase intensiva (todos los días)	{RH} (R 150 mg H 100 mg) tabletas combinadas	2	3	4
	Z (400 mg)	2	3	4
	E (400 mg)	1,5	2	3
	S	0,50 g	0,75 g	1,00 g*
3 Fase intensiva (todos los días)	{RH} (R 150 mg H 100 mg) tabletas combinadas	2	3	4
	Z (400 mg)	2	3	4
	E (400 mg)	1,5	2	3
4-8 Fase de continuación (tres veces por semana) **	{RH} (R 150 mg H 100 mg) tabletas combinadas	2	3	4
	H (100 mg)	1	1	2
	E (400 mg)	2	3	4

H=isoniacida ; R=rifampicina ; Z=pirazinamida ; S=estreptomina ; E=etambutol

* Los pacientes mayores de 45 años deben recibir 0,75 g ; la estreptomina **no debe** ser administrada a las mujeres embarazadas

** Cuando el programa preconiza la utilización de rutina de E durante la fase de continuación del tratamiento de los casos nuevos, el retratamiento debe seguir incluyendo Z (400 mg) en su fase de continuación, a razón de 3 comprimidos para los pacientes de peso inferior a 40 kg, 4 comprimidos para los pacientes que pesan entre 40 y 55 kg y 5 comprimidos para los que pesan más de 55 kg.



1990:

- Global TB incidence
= 8 million
- Global TB deaths
= 1-2 million

1993:

WHO (Dr Arata Kochi)
declared “TB a global
emergency”

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS: DIRECTRICES PARA LOS PROGRAMAS NACIONALES

SEGUNDA EDICIÓN 1997

Comité de redacción:

DERMOT MAHER

PIERRE CHAULET

SERGIO SPINACI

ANTHONY HARRIES

del Programa Mundial contra la Tuberculosis
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza



Organización Mundial de la Salud
1997

WHO/TB/97.220
Original: Inglés
Diseño: General

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS: DIRECTRICES PARA LOS PROGRAMAS NACIONALES

Cuadro 3. Regímenes terapéuticos recomendados en las diferentes

CATEGORÍA DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO	PACIENTES TUBERCULOSOS	RÉGIMENES TERAPÉUTICOS POSIBLES	
		FASE INICIAL (DIARIO O 3 VECES POR SEM.)	FASE DE CONTINUACIÓN
I	Caso nuevo de TB pulmonar con baciloscopia positiva; caso nuevo de TB pulmonar con baciloscopia negativa y afección parenquimatosa extensa; casos nuevos de formas graves de TB extrapulmonar.	2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ)	6 HE 4 HR 4 H ₃ R ₃
II	Caso con tratamiento previo, con esputo positivo; recaída; fracaso terapéutico; tratamiento posterior a interrupción.	2 SHRZE/1 HRZE 2 SHRZE/1 HRZE	5 H ₃ R ₃ E ₃ 5 HRE
III	Caso nuevo de TB pulmonar con baciloscopia negativa (no asignable a la categoría I); casos nuevos de formas menos graves de TB extrapulmonar.	2 HRZ 2 HRZ 2 HRZ	6 HE 4 HR 4 H ₃ R ₃
IV	Caso crónico (sigue teniendo esputo positivo después de un retratamiento supervisado)	NO CORRESPONDE (Consulte las directrices de la OMS sobre el uso de medicamentos de segunda línea en centros especializados.)	

NOTA: Algunos autores recomiendan una fase de continuación de 7 meses con isoniacida y rifampicina diarias (7 HR) para los pacientes de la categoría I afectados por las siguientes formas de TB: meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar, TB raquídea con signos neurológicos.

En el cuadro 2 y en el anexo 3 (cuadros 11 y 12) figuran, para los regímenes terapéuticos actualmente recomendados, las dosis apropiadas para la mayoría de los enfermos de TB.

QUIMIOTERAPIA DE LA TB ESQUEMA ESTÁNDAR DE RETRATAMIENTO

1. Casos Nuevos BK+:

2 HRZE / 4 H₃R₃ (6HE)

2. Retratamiento Estándar:

2 HREZS/1 HRZE/5 H₃R₃E₃

- Curará a:

- Todas las Recaídas
- Todos los Abandonos
- 50-60% de los Fracazos.

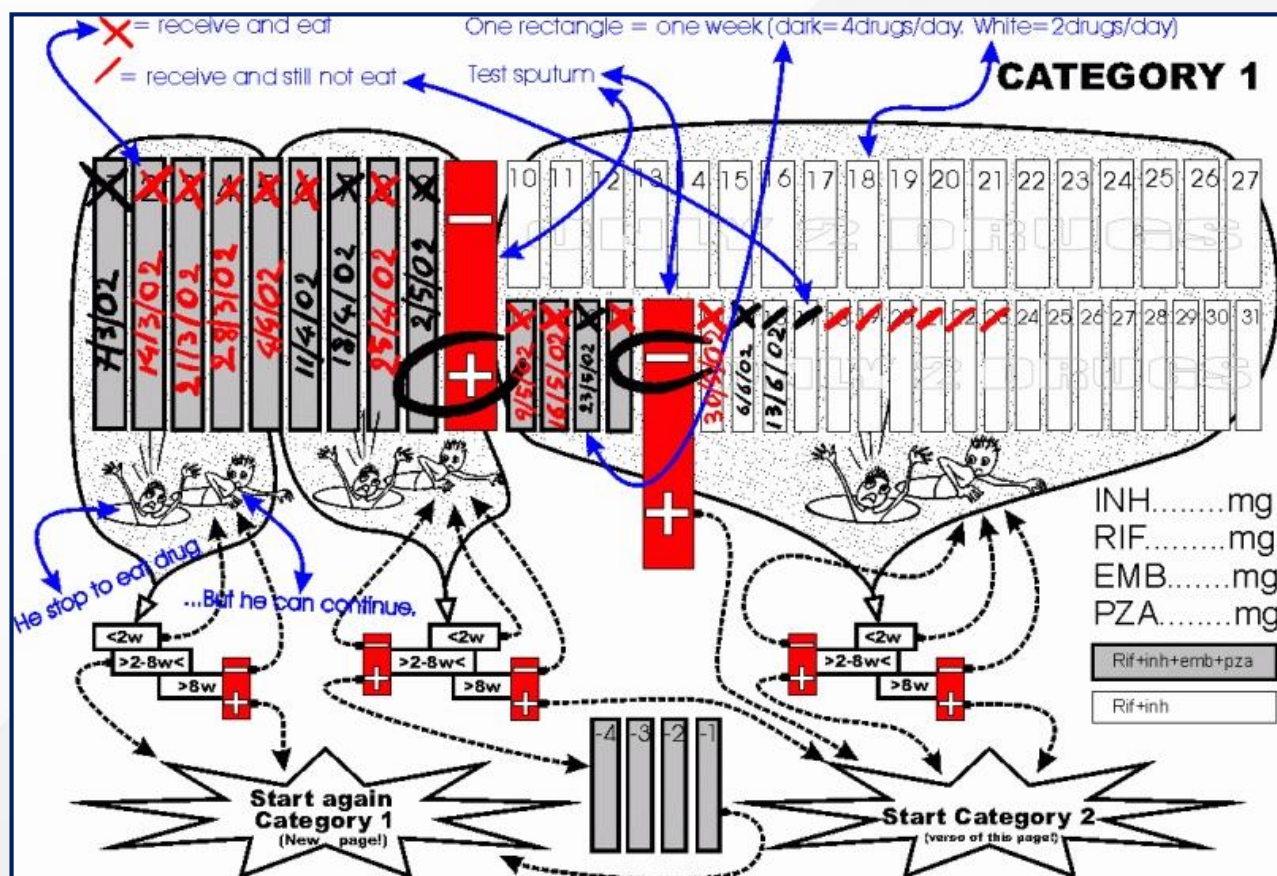
**Tiene el Riesgo de Amplificar
Resistencias en los Fracazos**

Seleccionará, en el Nivel Periférico, los casos Resistentes (<1%), que sí podrán y deberán ser vistos por Especialistas



BACTERIOLÓGICO???

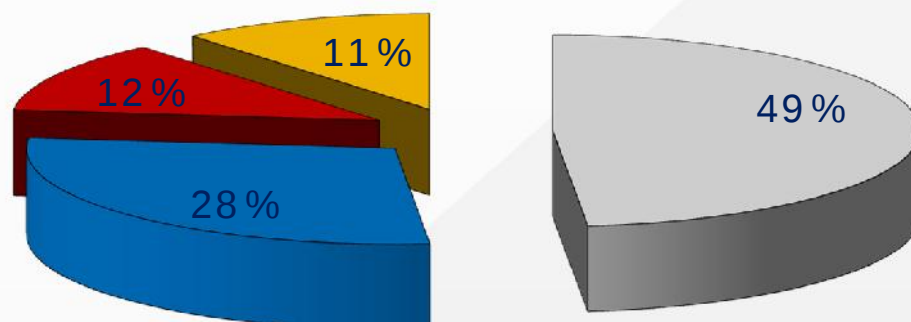
FRACASO



Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru

Pedro G Suárez, Katherine Floyd, Jaime Portocarrero, Edith Alarcón, Elisabetta Rapi, Gilbert Ramos, Cesar Bonilla, Ivan Sabogal, Isabel Aranda, Christopher Dye, Mario Raviglione, Marcos A Espinal

PERÚ



- curados
- no curados
- muertes
- abandonos

***3Cx-Prot-Z-Kn/15Cx-Prot-Z**

Lancet 2002;359:1980-89

Estándares para la atención de la tuberculosis en México

Éxito

35 %

50 %

50 %

95 %

FRACASO AL Tx ESTANDARIZADO

Individualizado 2a línea

FRACASO AL RETRATAMIENTO

Estandarizado 2a línea

1a y 2a. línea, (6 Am o Km o Cr, Eth, Of, Z/18 Eth, Of, Z)

RECAÍDA O RECONQUISTA

Retratamiento

5 fármacos, 1a línea, (2HRZES/1HREZ/6HRE)

CASOS NUEVOS

Tratamiento primario

(4 fármacos, 1a línea: 2 meses HRZE/4 meses HR)

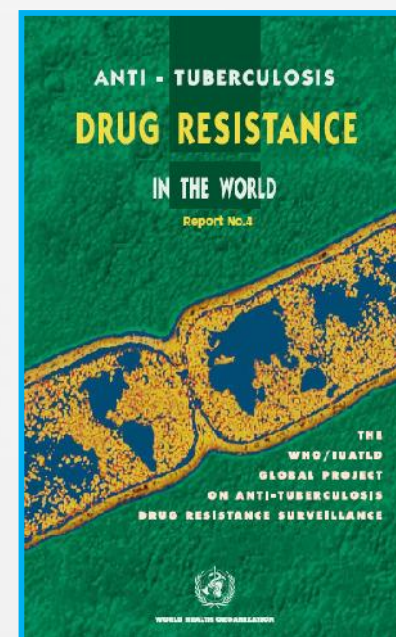
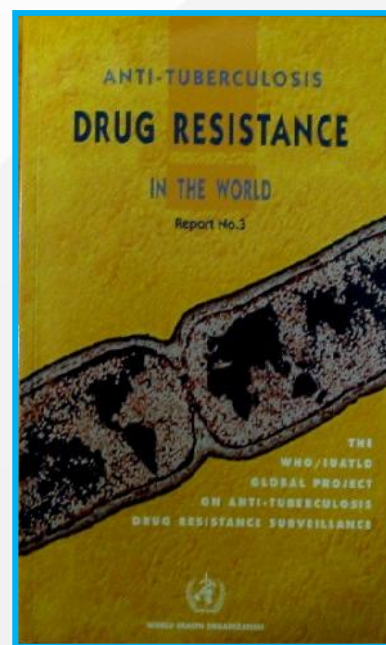
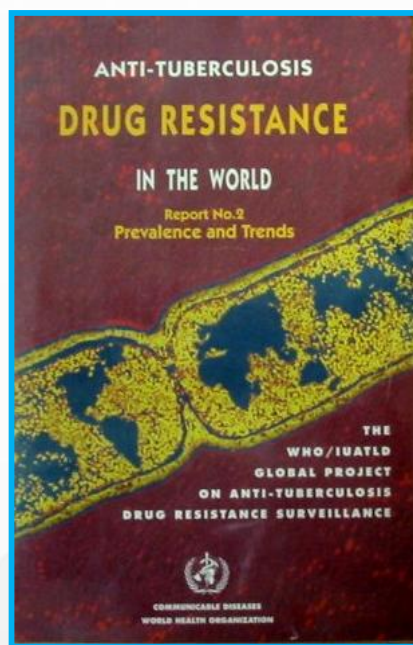
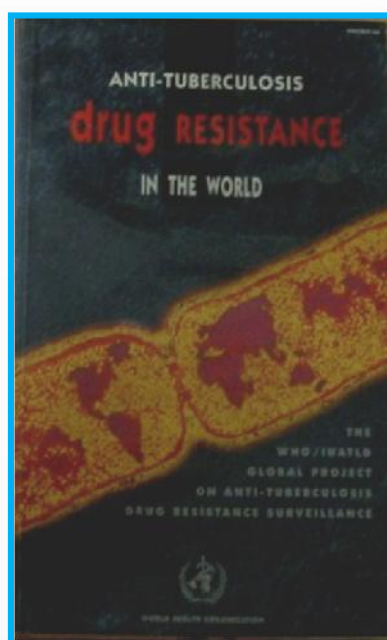
1ª línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomina (S).

2ª línea: amikacina (Am), kanamicina (Km), capreomicina (Cm), etionamida (Eth), protionamida (Pth) ofloxacina (Ofx) y levofloxacino (Lfx).

Figura 1 . Pirámide de tratamiento



PROYECTO OMS-UICTER



CEPAS RESISTENTES A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS FUERON ENCONTRADAS EN TODOS LOS PAISES, SOBRETUDO EN AQUELLOS EN VIAS DE DESARROLLO.

Eur Respir J 2012; 39: 1425–1431

DOI: 10.1183/09031936.00145411

Copyright©ERS 2012

ERJ Open articles are open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence 3.0

Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk

Alena Skrahina*, Henadz Hurevich*, Aksana Zalutskaya*, Evgeni Sahalchyk*, Andrei Astrauko*, Wayne van Gemert[#], Sven Hoffner[†], Valiantsin Rusovich⁺ and Matteo Zignol[#]

ABSTRACT: Resistance to anti-tuberculosis (TB) medicines is a major public health threat in most countries of the former Soviet Union. As no representative and quality-assured information on the magnitude of this problem existed in Belarus, a survey was conducted in the capital city of Minsk.

Between November 2009 and December 2010, 156 consecutively diagnosed new and 68 previously treated culture-positive TB patients residing in Minsk were enrolled in the survey. *Mycobacterium tuberculosis* isolates were obtained from each patient and tested for susceptibility to first- and second-line anti-TB drugs.

Multidrug-resistant (MDR)-TB was found in 35.3% (95% CI 27.7–42.8) of new patients and 76.5% (95% CI 66.1–86.8) of those previously treated. Overall, nearly one in two patients enrolled had MDR-TB. Extensively drug-resistant TB was reported in 15 of the 107 MDR-TB patients (14.0%, 95% CI 7.3–20.7). Patients <35 yrs of age have shown a two times higher odds ratio of multidrug-resistant TB than those aged >35 yrs.

The findings of this survey in Minsk city are alarming and represent the highest proportions of MDR-TB ever recorded in the world. This study greatly contributes to the understanding of the burden of drug-resistant TB in urban areas of Belarus.

**MDR CASOS
NUEVOS= 35.3%
PREVIAMENTE
TRATADOS= 76.5%**

Survey of Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican States, 1997

Reuben M. Granich, MD, MPH; Susana Balandrano, Biol; Adalberto J. Santaella, MD, MPH; Nancy J. Binkin, MD, MPH; Kenneth G. Castro, MD; Alma Marquez-Fiol, MD; Georgina Anzaldo, QFB; Margarita Zarate, MD; Maria Luisa Jaimes, MD; Oscar Velazquez-Monroy, MD; Lourdes Salazar, Enf; Carlos Alvarez-Lucas, DDM; Pablo Kuri, MD, MSc; Ana Flisser, Biol DrSc; Jose Santos-Preciado, MD, MSc; Cuauhtemoc Ruiz-Matus, MD, MPH; Roberto Tapia-Conyer, MD, MPH; Jordan W. Tappero, MD, MPH

Fármaco	Nuevos	ReTx
• Isoniacida	40(12%)	46(43%)
• Rifampicina	10(3.0%)	31(29%)
• Etambutol	10(3.0%)	18(16.8%)
• Estreptomicina	40(12%)	31(29%)
• Cualquiera	43(12.9%)	54(50.5%)
• MDR	8(2.4%)	24(22.4%)

Conclusions: This population-based study of *M tuberculosis* demonstrates moderately high levels of drug resistance. Important issues to consider in the national strategy to prevent *M tuberculosis* resistance in Mexico include consideration of the most appropriate initial therapy in patients with TB, the treatment of patients with multiple drug resistance, and surveillance or periodic surveys of resistance among new TB patients to monitor drug resistance trends.

Table 2 Prevalence of patterns of resistance to first-line anti-tuberculosis drugs, ENTB, México, 2008*

	Total % (95%CI)	Previous history of treatment % (95%CI)	No previous history of treatment % (95%CI)
Monoresistance	11.6 (9.6–13.8)	16.8 (8.3–31.2)	11.2 (9.1–13.7)
H	3.7 (2.6–5.1)	6.2 (2.6–14.0)	3.5 (2.4–5.1)
R	0.6 (0.2–1.6)	4.4 (1.3–14.5)	0.1 (2.4–5.1)
E	0.0 (0.0–0.1)	—	0.0 (0.0–0.2)
S	3.9 (2.7–5.7)	3.6 (1.5–8.8)	4.0 (2.8–5.6)
Z	3.4 (2.3–4.8)	2.5 (0.4–14.0)	3.6 (2.4–5.3)
MDR-TB	2.8 (1.9–4.0)	7.2 (3.2–15.3)	2.3 (1.4–3.9)
H+R	0.6 (0.2–1.4)	1.4 (0.5–4.3)	0.5 (0.2–1.6)
H+R+E	0.4 (0.1–1.6)	2.9 (0.5–14.1)	0.1 (0.0–0.5)
H+R+S	0.6 (0.3–1.5)	0.7 (0.2–2.8)	0.7 (0.3–1.9)
H+R+Z	0.2 (0.1–0.4)	0.8 (0.2–2.8)	0.1 (0.0–0.5)
H+R+E+S	0.3 (0.1–0.2)	—	0.4 (0.1–1.5)
H+R+E+Z	0.1 (0.0–0.3)	0.5 (0.1–2.6)	—
H+R+S+Z	0.4 (0.1–1.5)	0.4 (0.1–3.1)	0.4 (0.1–2.2)
H+R+E+S+Z	0.1 (0.0–0.4)	0.4 (0.1–1.7)	0.1 (0.0–0.6)
Polysensitivity	3.5 (2.5–4.8)	3.0 (1.5–5.9)	3.3 (2.2–4.8)
H+E	0.0 (0.0–0.2)	—	0.0 (0.0–0.2)
H+S	2.2 (1.4–3.3)	2.0 (0.8–4.8)	1.9 (1.2–3.1)
H+Z	0.7 (0.4–1.4)	0.2 (0.0–1.5)	0.8 (0.4–1.6)
H+E+S	0.1 (0.0–0.3)	0.2 (0.0–1.2)	0.1 (0.0–0.3)
H+E+Z	—	—	—
H+S+Z	0.1 (0.0–0.4)	0.3 (0.0–2.0)	0.1 (0.0–0.5)
R+E	—	—	—
R+S	—	—	—
R+Z	0.0 (0.0–0.1)	0.1 (0.0–1.1)	—
R+E+S	—	—	—
R+E+Z	—	—	—
R+S+Z	0.0 (0.0–0.2)	—	0.0 (0.0–0.2)
R+E+S+Z	0.0 (0.0–0.1)	—	0.0 (0.0–0.1)
E+S	—	—	—
S+Z	0.3 (0.1–0.6)	0.2 (0.0–1.3)	0.3 (0.1–0.7)
Susceptible	82.2 (79.4–84.7)	73.0 (56.8–84.7)	83.2 (80.1–85.9)

* All percentages in the table correspond to weighted values.

ENTB = Encuesta Nacional de Tuberculosis (National Survey on TB Drug Resistance); CI = confidence interval; H = isoniazid; R = rifampicin; E = ethambutol; S = streptomycin; Z = pyrazinamide; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.

Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis

I. Bojorquez-Chapela,* C. E. Bäcker,[†] I. Orejel,[‡] A. López,[§] A. Díaz-Quinonez,^{†¶}
M. I. Hernández-Serrato,[#] S. Balandrano,[†] M. Romero,[#] M. M. Téllez-Rojo Solís,[#]
M. Castellanos,[‡] C. Alpuche,[#] M. Hernández-Ávila,[#] H. López-Gatell[#]

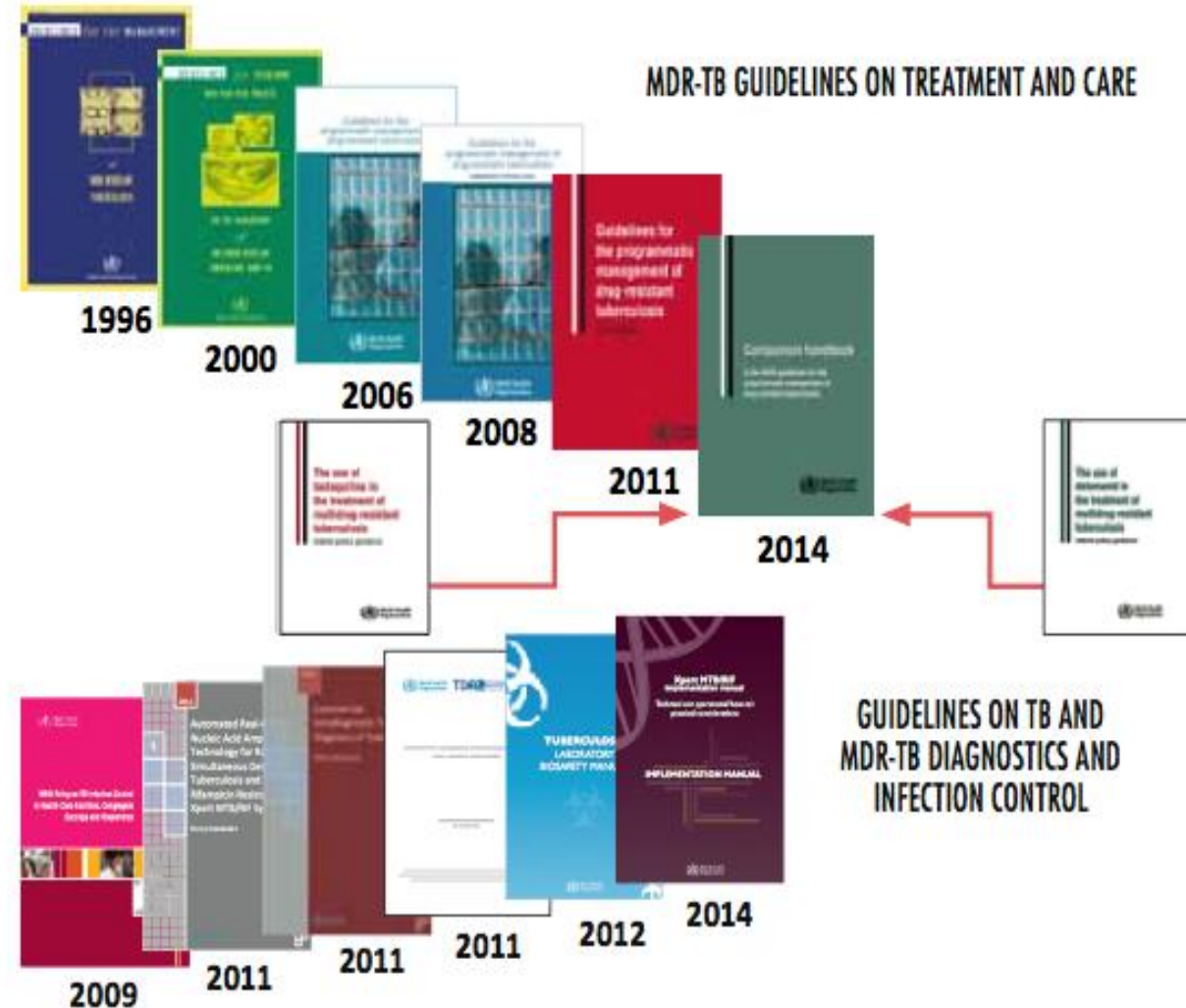
	TOTAL % (IC 95%) (n = 2,121)*	Con tx previo %(IC 95%) (n = 202)*	Sin tx previo %(IC 95%) (n = 1,727)*
Sensible a todos los fármacos (9,577 total ponderado)	82.0 (79.4, 84.7)	73.0 (56.8, 84.7)	83.2 (80.1, 85.9)
Resistente a un fármaco (1347 total ponderado)	11.6 (9.6, 13.8)	16.8 (8.3, 31.2)	11.2 (9.1, 13.7)
Resistente a dos o más fármacos, pero no MDR (409 total ponderado)	3.5 (2.5, 4.8)	3.0 (1.5, 5.9)	3.3 (2.2, 4.8)
MDR (322 total ponderado)	2.8 (1.9, 4.0)	7.2 (3.2, 15.3)	2.3 (1.4, 3.9)

CONCLUSIONS: The prevalence of drug resistance is relatively low in Mexico. ENTB-2008 can be used as a baseline for future follow-up of drug resistance.

MDR-TB RESPONSE IS GUIDED BY EVIDENCE-BASED POLICIES

WHO GUIDANCE FOR DIAGNOSIS AND CARE OF DRUG-RESISTANT TB HAS BEEN AVAILABLE SINCE 1996

Surveillance data compiled since 1994 have been essential to inform and guide the response to MDR-TB. The first guidance on MDR-TB treatment and care was issued in 1996. Since then updated guidance has been issued, including guidelines on laboratories, diagnostics and infection control.



El Cambio que ha podido ocurrir en el Patrón de Resistencias de las **Recaídas** en los últimos 20-30 años

- Hace 20-30 años, cuando la mayoría de los Casos de TB en la Comunidad eran **susceptibles** a los fármacos anti-TB, habitualmente las Recaídas venían de los **Bacilos Durmientes** que no fueron matados por estos.
- Sin embargo, actualmente, cuando la Resistencia Inicial a **INH** es bastante elevada en muchos países, muchos fracasos están viniendo de estos casos con Resistencia Inicial a INH → **selección Resistencia a RIF** en la Fase de Continuación

Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis

M. C. Becerra,^{*†‡§} J. Freeman,^{*} J. Bayona,^{‡§} S. S. Shin,^{‡§} J. Y. Kim,^{‡§} J. J. Furin,^{‡§} B. Werner,[†] A. Sloutsky,[†] R. Timperi,[†] M. E. Wilson,^{**†} M. Pagano,^{**} P. E. Farmer^{‡§}

Departments of ^{*}Epidemiology, and [†]Population and International Health, Harvard School of Public Health, [‡]Department of Social Medicine, Harvard Medical School, [§]Socios En Salud—Sucursal Peru/Partners In Health, ^{††}Massachusetts State Laboratory Institute, ^{**}Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

SUMMARY

SETTING: Public ambulatory care centers in three districts of northern metropolitan Lima, Peru.

OBJECTIVE: To document drug resistance patterns of isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from patients identified as treatment failures under a model tuberculosis (TB) control program based on directly observed, short-course chemotherapy (DOT-SCC).

DESIGN: Case series.

RESULTS: In a referred, consecutive sample of 173 patients identified as treatment failures on DOT-SCC, 160 (92.5%) had culture-positive TB. Of those 160, 150 (93.8%) had active, pulmonary multidrug-resistant TB (MDR-TB, resistance to at least isoniazid [INH] and rifampicin [RIF]). Sixty of the 150 (40.0%) had isolates resistant to at least INH, RIF, ethambutol (EMB) and pyrazinamide (PZA), the initial first-line empiric treatment regimen used locally. Forty-four (29.3%) had isolates resistant to at least INH, RIF, EMB, PZA and streptomycin (SM), the first retreatment regimen. This series of patients had isolates resistant to a mean of 4.5 of the ten drugs tested. The local profile of multidrug resistance is very different from that obtained from national data from Peru.

CONCLUSION: In this setting, treatment failure on DOT-SCC is strongly predictive of active MDR-TB. Because of existing local drug resistance patterns in northern Lima, 89.3% of MDR-TB patients identified as treatment failures will receive ineffective therapy with two or fewer secondary TB drugs if they are given the five-drug empiric retreatment regimen endorsed by the World Health Organization. Further short-course chemotherapy for these patients would only serve to amplify ominous existing drug resistance patterns.

KEY WORDS: treatment failure; directly observed therapy; tuberculosis; multidrug resistance; Peru; DOTS-Plus

93.8% de los Fracazos al Cat. I son MDR → Alto Riesgo Amplificación con Cat. II

Identifying early treatment failure on Category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Peru

A. M. Chavez Pachas,* R. Blank,†‡ M. C. Smith Fawzi,†‡ J. Bayona,†‡§ M. C. Becerra,†‡ C. D. Mitnick†‡

* Programa de Control de Tuberculosis, Dirección de Salud V Lima Ciudad, Lima, Peru; † Partners In Health, Boston,

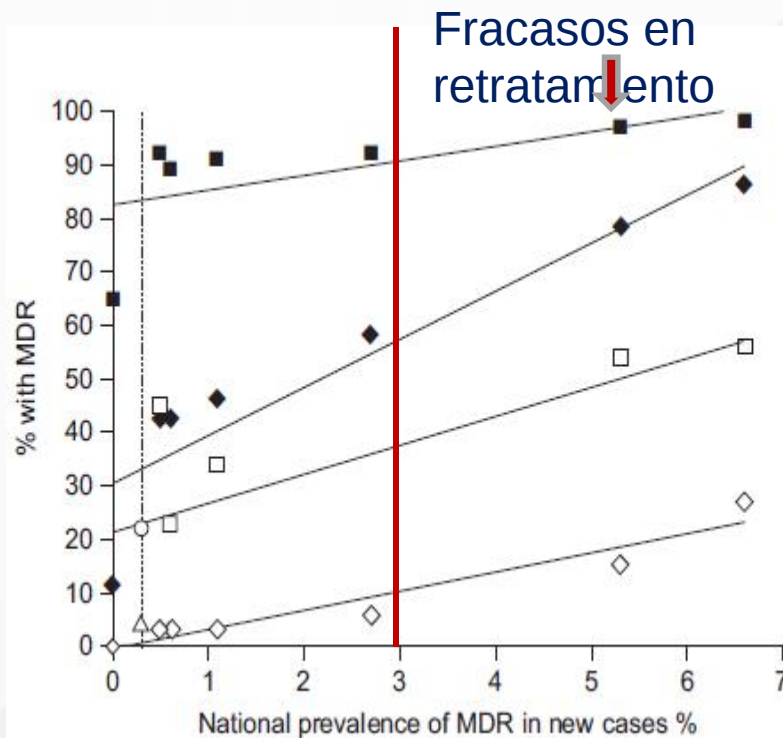
‡ Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; § Socios En Salud—Sucursal Peru, Lima, Peru

0.01). Smear positivity at 2 months of therapy was strongly associated with failure (OR 11.7; 95%CI 2.4–57.5). No controls had positive smears at or after 3 months of therapy (OR [corrected] 144.9; 95%CI 8.4–2500). Nearly 75% of cases with isolates tested for susceptibility to first-line drugs had multidrug-resistant TB (MDR-TB).



Predicting outcomes and drug resistance with standardised treatment of active tuberculosis

O. Oxlade^{*,#}, K. Schwartzman^{*,#}, M. Pai^{*,#}, J. Heymann[†], A. Benedetti^{*,#},
S. Royce⁺ and D. Menzies^{*}



MODELO USADO PARA
PREDECIR PERFILES DE
RESISTENCIA ENTRE
FRACASOS Y RECAÍDAS EN
PAÍSES QUE NO TIENE
DATOS DE VIGILANCIA EN
PACIENTES EN
RETRATAMIENTO.

INT J TUBERC LUNG DIS 7(7):607-608
© 2003 IUATLD

EDITORIAL

Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment

MARCOS A. ESPINAL
World Health Organization
Stop Tuberculosis Strategy
and Operations

Quy HTW, et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003
7(7):631-36

Saravia JC, et al. *Int J Tuberc Lung
Dis* 2005,9: 421-9.

Grupo Pacientes	Porcentaj e de MDR- TB	Número de Pacientes	Grupo Retratamient o	Porcentaje MDR-TB	Número Pacientes
Fracasos Categoría I	80%	32/40			
<u>Recaídas</u> Categoría I	8%	3/39	Fracasos Categoría I (H ₂ R ₂ en 2 ^a fase)	88%	125 fracasos consecutivo s Cat. I, 91 con TS, y 80/91 tenían MDR-TB

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

Multidrug-resistant tuberculosis: standardized or individualized treatment? The question has already been answered

Expert Rev. Resp. Med. 4(2), 143–146 (2010)



Rafael Laniado-
Laborín, MD, MPH,
FCCP

Emiliano Zapata 1423,
Zona Centro, Tijuana, Baja
California, CP 22000,
Mexico
Tel.: +52 664 686 5626
rafaellaniado@gmail.com

“Multidrug-resistant TB, defined as TB resistant to at least isoniazid and rifampin, represents a serious obstacle to TB control, especially in areas where its prevalence is high.”

Despite global control efforts, drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* remain a public-health challenge, infecting millions of people worldwide [1]. Multidrug-resistant TB (MDR-TB),

trained healthcare worker monitors the patient's taking of each and every dose of medication [1].

In most low- and middle-income countries, drug sensitivity testing is not per-

Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation

J. A. Caminero

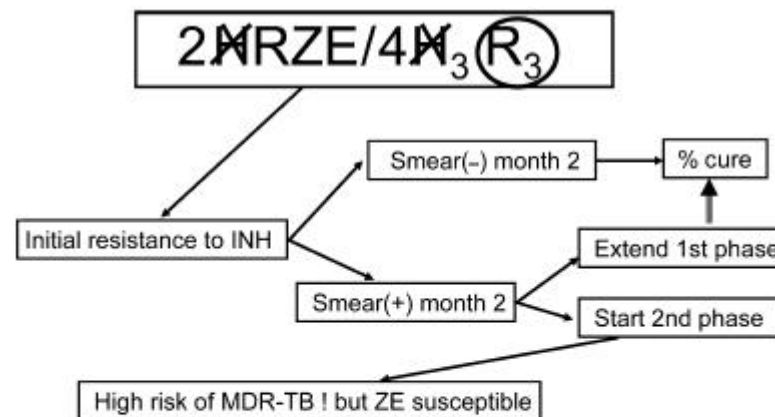


Figure 3 Model for selecting MDR- and XDR-TB under NTP conditions. Category I treatment in patients with initial resistance to INH. H, INH = isoniazid; R, RMP = rifampicin; Z = pyrazinamide; E = ethambutol; MDR = multidrug-resistant; XDR-TB = extensively drug-resistant; NTP = National TB Control Programme.

¡ Alto Riesgo *MDR-TB* !, pero Sensible *ZE*

Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation

J. A. Caminero

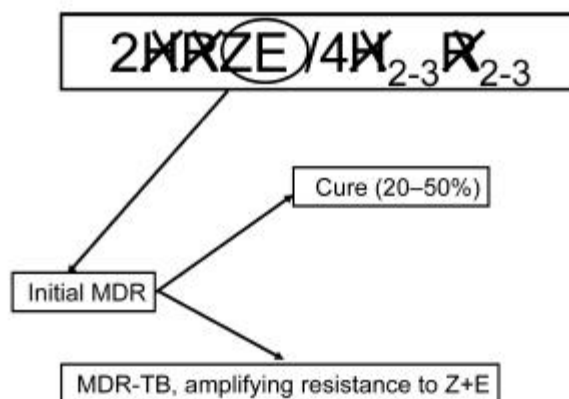


Figure 4 Model for selecting MDR- and XDR-TB under NTP conditions. Category I treatment in patients with initial MDR. H, INH = isoniazid; R, RMP = rifampicin; Z = pyrazinamide; E = ethambutol; MDR = multidrug-resistant; XDR-TB = extensively drug-resistant; NTP = National TB Control Programme.

TBMDR, AMPLIFICANDO RESISTENCIA A Z Y E

TUBERCULOSIS EN MÉXICO

Resultados de la Cohorte de Retratamiento (recaídas, abandonos, fracasos) TBP BK+, México 2008-2014

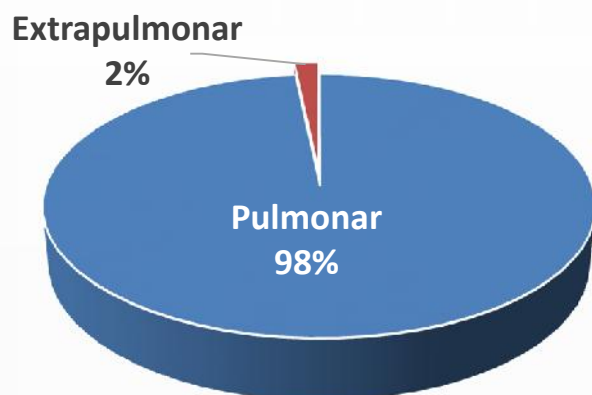
COHORTE CASOS NUEVOS TBP BK+	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CASOS NOTIFICADOS	1,655		1,244		1,281		1,339		1,270		1,186		961	
CASOS EVALUADOS	1,338	80.8	1,229	98.7	1,264	98.7	1,320	98.6	1,258	99.1	1,174	99.0	943	98.0
CURADOS	554	41.4	685	55.7	662	52.3	594	45.0	622	49.4	608	51.8	427	45.3
TERMINO DE TX	50	3.7	64	5.2	62	4.9	182	13.8	132	10.5	134	11.4	70	7.4
ÉXITO TERAPÉUTICO	604	45.0	749	60.9	724	57.3	776	58.8	754	59.9	742	63.2	497	52.7
DEFUNCIONES	91	6.8	111	9.0	113	8.9	120	9.0	89	7.0	86	7.3	74	7.9
FRACASOS	39	2.9	68	5.5	70	5.5	71	5.4	75	6.0	67	5.7	65	6.9
ABANDONOS	124	9.3	125	10.2	142	11.2	132	10.0	141	11.2	127	10.8	69	7.3
NO EVALUADO	480	35.8	176	14.3	215	17.0	221	16.7	201	16.0	152	12.9	238	25.2

TUBERCULOSIS EN MÉXICO

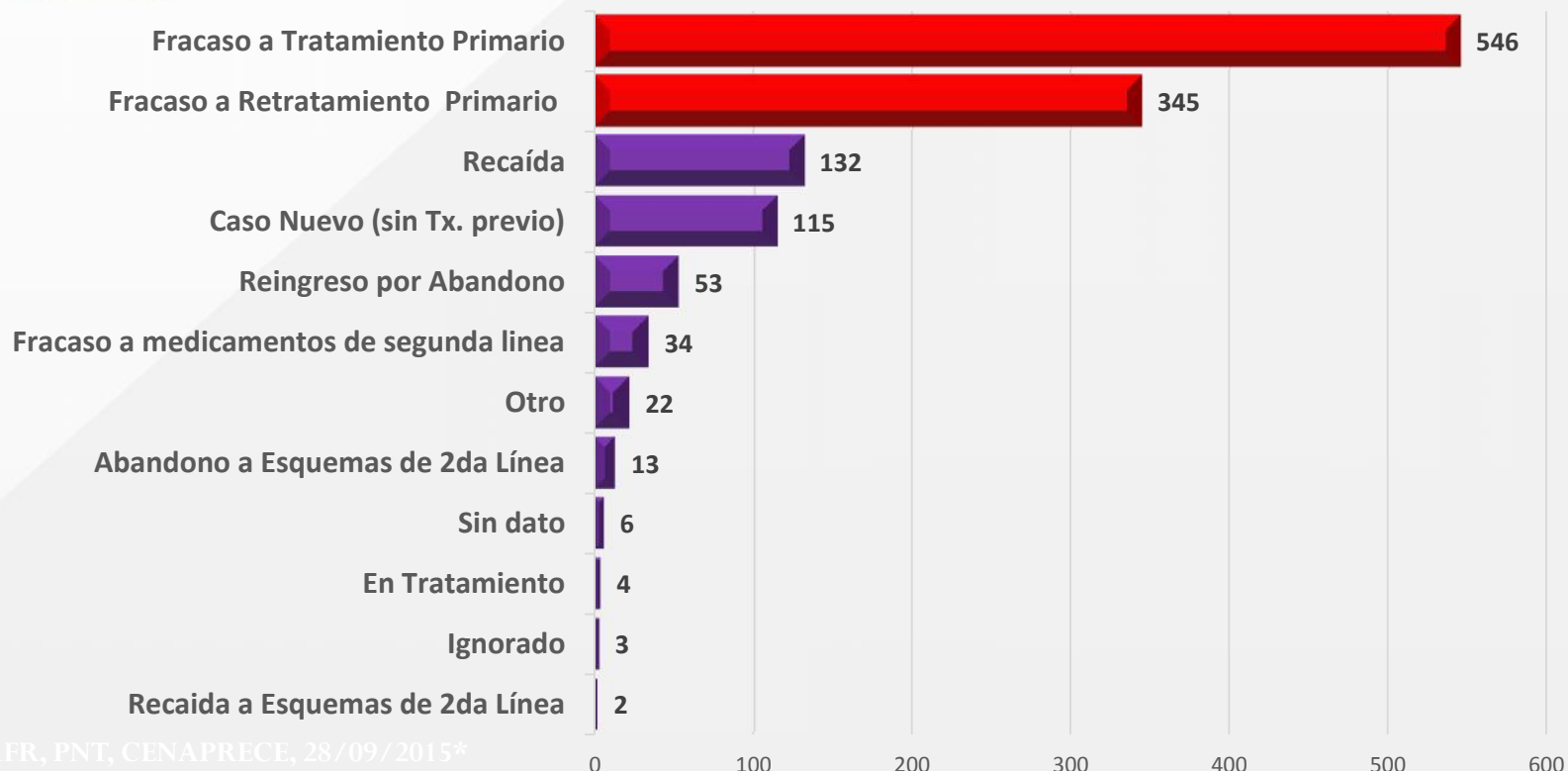
CLASIFICACIÓN INICIAL DE CASOS DE TUBERCULOSIS CON RESISTENCIA A FÁRMACOS 2010-2014

Clasificación Inicial	MONORRESISTENCIA		POLIRRESISTENCIA		RR/MFR		XDR	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
1.Caso Nuevo (sin Tx. previo)	34	27.4	21	12.0	50	5.4	1	5.3
2.Caso Nuevo (Contacto con TB-FR)	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0
3.Fracaso a Tratamiento Primario	36	29.0	79	45.1	422	45.2	3	15.8
4.Fracaso a Retratamiento Primario	10	8.1	26	14.9	283	30.3	3	15.8
5.Fracaso a Tratamiento de Segunda Línea	2	1.6	1	0.6	25	2.7	9	47.4
6.Recaída a Tratamiento Primario	20	16.1	21	12.0	60	6.4	1	5.3
7.Recaída a Retratamiento Primario	6	4.8	7	4.0	24	2.6	0	0.0
8.Recaída a Tratamiento de Segunda Línea	0	0.0	1	0.6	3	0.3	0	0.0
9.Reingreso por Abandono Tratamiento Primario	7	5.6	13	7.4	19	2.0	0	0.0
10.Reingreso por Abandono Retratamiento Primario	2	1.6	2	1.1	11	1.2	0	0.0
11.Reingreso por Abandono Tratamiento de Segunda Línea	0	0.0	0	0.0	11	1.2	2	10.5
12.Otro	3	2.4	3	1.7	25	2.7	0	0.0
13.Sin Clasificación	4	3.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
Total	124	9.9	175	14.0	934	74.6	19	1.5

Localización y Clasificación inicial de casos tratados con TB FR, México 2010-2015*



**1,275 casos con tratamiento
para TB-FR**

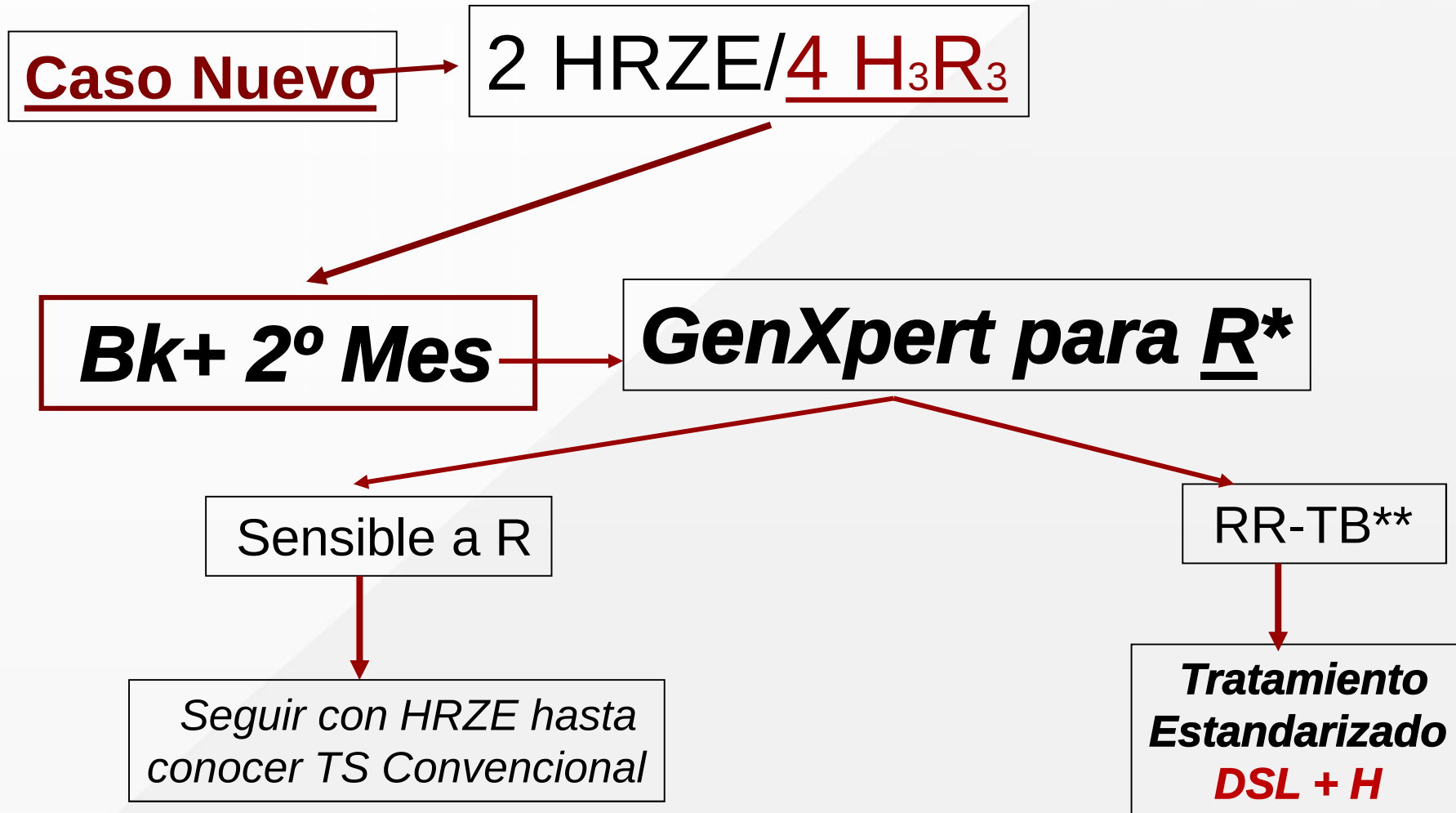


Fuente: MACROTB-MFR, PNT, CENAPRECE, 28/09/2015*

QUE HACER ENTONCES???????



**Una Mejor Propuesta previo al Fracaso para Evitar la posible
Amplificación de Resistencia a RIF, en un PNT con Amplio acceso a
TSD Moleculares**



* Realizar simultáneamente T.S. Convencional a H+R

** Realizar TS a Fq+Inyect..

A poor drug-resistant tuberculosis programme is worse than no programme: time for a change

C-Y. Chiang,^{**} A. Van Deun,^{**} D. A. Enarson^{*}

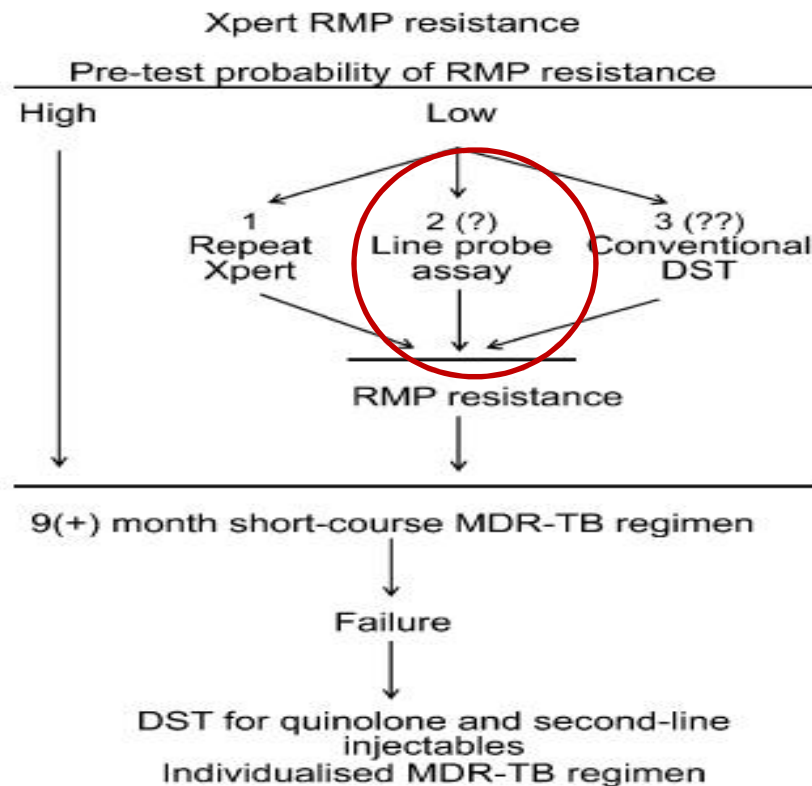


Figure 3 Practical algorithm for the use of Xpert® MTB/RIF and short MDR-TB regimen. RMP = rifampicin; DST = drug susceptibility testing; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.

Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

Am J Respir Crit Care Med Vol 182. pp 684–692, 20

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damien Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

- **Bangladesh**: 427 MDR-TB (1997-2007) no habían recibido previamente DSL

- **206** (4 Kn-Gx-Cfz-E-Z-H-Pth / 5 Gx-Cfz-E-Z) → **CURADOS 87.9%** (libre de recaídas) (95% CI, 82.7–91.6)

- **Reacciones adversas severas fueron infrecuentes y manejables.**

- **Comparados con 221 enfermos tratados con regímenes basados en Ofloxaxina y comúnmente protionamida durante todo el tratamiento, la probabilidad de efectos adversos (hazard ratio) fue 0.39 (95% intervalo de confianza, 0.26–0.59).**

INT J TUBERC LUNG DIS 18(10):1180-1187
© 2014 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>

Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients

K. J. M. Aung,* A. Van Deun,^{††} E. Declercq,[‡] M. R. Sarker,* P. K. Das,* M. A. Hossain,* H. L. Rieder^{†¶}

*Damien Foundation, Dhaka, Bangladesh; [†]Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; [‡]International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; [§]Damien Foundation, Brussels, Belgium; [¶]University of Zürich, Zürich, Switzerland

- **RESULTADOS** : De los 515 pacientes que llenaron los criterios de inclusión en el estudio de 2005 to 2011, **84.4%** tuvieron un favorable término de tratamiento bacteriológico. Debido a la extensión de la enfermedad, y a la conversión tardía, únicamente la mitad de los pacientes completó el tratamiento dentro de los 9 meses; sin embargo, **95% completaron tratamiento a los 12 meses.**

High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses

A. Piubello,* S. Hassane Harouna,* M. B. Souleymane,* I. Boukary,* S. Morou,* M. Daouda,*
Y. Hanki,[†] A. Van Deun^{‡§}

*Damien Foundation, Niamey, [†]National Hospital of Niamey, Niger; [‡]International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; [§]Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

- La curación fue obtenida en **58 patients (89.2%, 95%CI 81.7–96.7)**, 6 murieron y 1 abandonó. 49 pacientes valorados en 24 meses de seguimiento, permanecieron BAAR y cultivo negativos. Los principales eventos adversos fueron **vómito (26.2%) y disminución de la agudeza auditiva (20%)**, pero ningún tratamiento fué suspendido.

High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon

C. Kuaban,^{*,†} J. Noeske,[‡] H. L. Rieder,^{§¶} N. Aït-Khaled,[§] J. L. Abena Foe,[#] A. Trébucq[§]

Table 2 Binary treatment outcome and patient characteristics at intake, univariate and multivariate analysis (the latter for age, sex and HIV infection only), Cameroon, treatment of patients with MDR. Odds ratios refer to non-success

Patient characteristic	Outcome				Total		Crude OR		Adjusted OR			
	Non-success	Success		n	Column %	Point	P value	Point	95%CI		P value	
		n	Row %						Low	High		
Total	16	134	89.3	150	100.0	—	—	—	—	—	—	—
Age quartiles, years												
17–24	1	31	96.9	32	21.3	1		1				
25–29	2	36	94.7	38	25.3	1.7	0.660	1.6	0.14	35.3	0.713	
30–40	6	34	85.0	40	26.7	5.5	0.091	2.2	0.23	48.6	0.520	
41–68	7	33	82.5	40	26.7	6.6	0.054	2.2	0.25	47.4	0.515	

CONCLUSIONES: Estos resultados añaden evidencia sobre la utilidad de regímenes estandarizados más cortos en pacientes **SIN RESISTENCIA A FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA.**



THE SHORTER MDR-TB REGIMEN



International Union Against
Tuberculosis and Lung Disease
Health solutions for the poor

foundation
damien
Tuberculosis kills. Damien Foundation doesn't.



Embargoed: 12 May - 1130 hrs CEST

WORLD HEALTH ORGANIZATION RECOMMENDS SHORTENED NINE-MONTH TREATMENT REGIMEN FOR MDR-TB PATIENTS

Research from The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Damien Foundation and Institute of Tropical Medicine in Antwerp proves decisive in ground breaking announcement

12 May 2016 (Paris, France) – Today the World Health Organization (WHO) in Geneva announced new recommendations for a shortened treatment regimen for multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients – just nine months compared to the current 24-month treatment standard used worldwide.

The announcement is in response to the pressing need to improve treatment

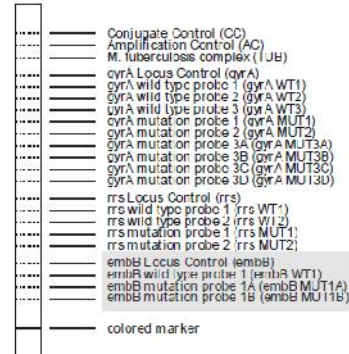
Countries using the shorter MDR-TB regimen
(in addition, Ethiopia, South Africa, Viet Nam and Mongolia
are participating in the clinical trial)



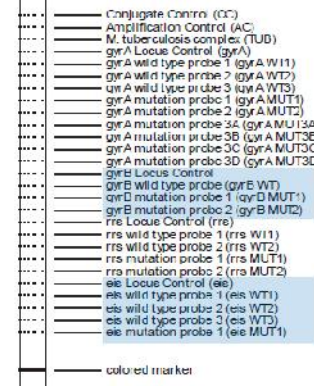
TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS

MOLECULAR LINE-PROBE ASSAY FOR THE DETECTION OF RESISTANCE TO SECOND-LINE ANTI-TB DRUGS (SL-LPA)

GenoType MTBDRsl 1.0 vs. GenoType MTBDRsl 2.0



21 positions
GenoType MTBDRsl 1.0



27 positions
GenoType MTBDRsl 2.0

Courtesy of Hain Lifesciences



THE 46TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH

CAPE TOWN, SOUTH AFRICA
2-6 DECEMBER 2015

A NEW AGENDA

LUNG HEALTH BEYOND 2015

The Union

Update from **STREAM** randomised clinical trial

The STREAM trial, sponsored by The Union and implemented with support the Medical Research Council (UK) and USAID, is also testing the efficacy of a 9-month MDR-TB treatment regimen. The first phase of the trial is ongoing in Ethiopia; in this trial, sites are also located in South Africa – Durban, Sizwe and Pietermaritzburg; Vietnam and Mongolia. STREAM is the first randomised clinical trial of this scope being conducted in Mongolia for any disease. Patient enrolment has completed with 420 patients included in the study. Results are anticipated in 2017.

STREAM is now expanding to test another 9-month MDR-TB treatment regimen using bedaquiline, a novel medicine produced by Janssen Pharmaceuticals. This expanded arm of the STREAM trial will test two additional MDR-TB treatment regimens: a 9-month all-oral regimen that does not require injections, and an even shorter 6-month regimen. A total of 1155 patients in at least 10 countries will be included in the second stage of the STREAM



TB ALLIANCE

GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT

2015 Q3

Discovery

Early Development

Late Development

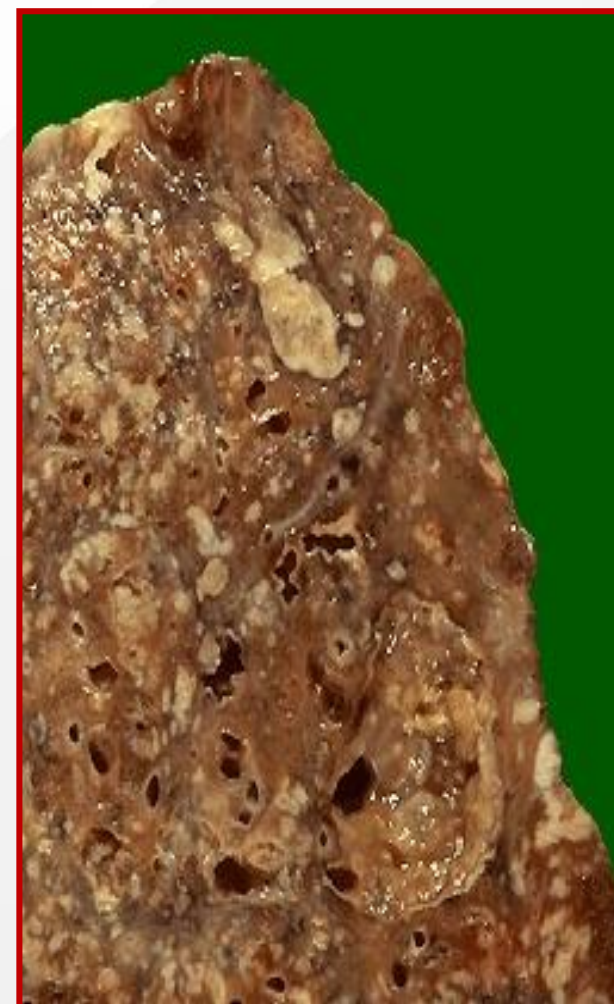
LEAD IDENTIFICATION	LEAD OPTIMIZATION	PRECLINICAL DEVELOPMENT	PHASE 1	PHASE 2A	PHASE 2B	PHASE 3	PHASE 4
ATP Synthesis Inhibitors <i>Calibr</i>	Macrolides <i>Sanofi</i>	Preclinical TB Regimen Development <i>JHU</i>	TBA-354	Linezolid Dose-Ranging Study	NC-005 Pretomanid/ Bedaquiline/ Pyrazinamide (BPaZ)	STAND Pretomanid/ Moxifloxacin/ Pyrazinamide (PaMZ)	Optimized Pediatric Formulations
Whole-Cell Hit-to-Lead Program <i>Sanofi</i>	Ureas <i>Sanofi</i>		Pharmacokinetics of first-line drugs in children < 5kg <i>Stellenbosch University</i>				Ethambutol/ Rifampicin/ Pyrazinamide for children > 5kg
Whole-Cell Hit-to-Lead Program <i>GSK</i>	Diarylquinolines <i>Janssen/University of Auckland/UIC</i>				Nix-TB Pretomanid/ Bedaquiline/ Linezolid		Isoniazid/ Rifampicin for children > 5kg
RNA Polymerase Inhibitors <i>Rutgers University</i>	Indazoles <i>GSK</i>						Ethambutol for children > 5kg
Energy Metabolism Inhibitors <i>AZ/UPenn</i>	DprE1 Inhibitors						Isoniazid for children > 5kg
POA Prodrugs <i>Yonsei</i>	Mmp13 Inhibitors						Pyrazinamide for children > 5kg
Clp-C/PP2 <i>Schrödinger</i>	InhA Inhibitors						
PEPCK <i>Roche/TAMU</i>	Cyclopeptides <i>Sanofi</i>						
Hit ID Programs - Daiichi Sankyo	Oxazolidinones <i>IMM</i>						
- OP-BIO	Squaramides						
- Takeda	Pyrimidines <i>GSK</i>						
- Shionogi	PKS-13 <i>Dundee/TAMU</i>						

TB Alliance R&D Partners:

AstraZeneca	Rutgers University
Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute (BTTRI)	Sanofi
Calibr	Schrödinger
Cornell University	Shionogi
Daiichi Sankyo	Stellenbosch University
GlaxoSmithKline (GSK)	Takeda Pharmaceuticals
Institute of Materia Medica (IMM)	TB Drug Accelerator (TBDA)
IMPAACT	Texas A&M University (TAMU)
Janssen [Johnson & Johnson]	University College London (UCL)
Johns Hopkins University (JHU)	University of Auckland
Medical Research Council (MRC) at UCL	University of Dundee (Dundee)
(US) National Institutes of Health (NIH)	University of Illinois at Chicago (UIC)
OP-BIO	University of Pennsylvania School of Medicine (UPenn)
Roche Pharmaceuticals	Yonsei University

TABLA 3.- Retratamiento primario (para categoría II)

Fase intensiva:	Diario de lunes a sábado hasta completar 60 dosis, administración en una toma
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Estreptomina (S)	Dosis (separados): 600 mg 300 mg 1 a 2 g 1.2 g 1g (IM)
Fase intermedia:	Diario, de lunes a sábado hasta completar 30 dosis
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)	Dosis: 600 mg 300mg 1 a 2 g 1.2 g
Fase de sostén:	Intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes hasta completar 80 dosis. Administración en 1 toma.
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Etambutol (E)	Dosis (separados) 800 mg 600 mg 1.2 g



REVISTA de la **Facultad de**
Medicina
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

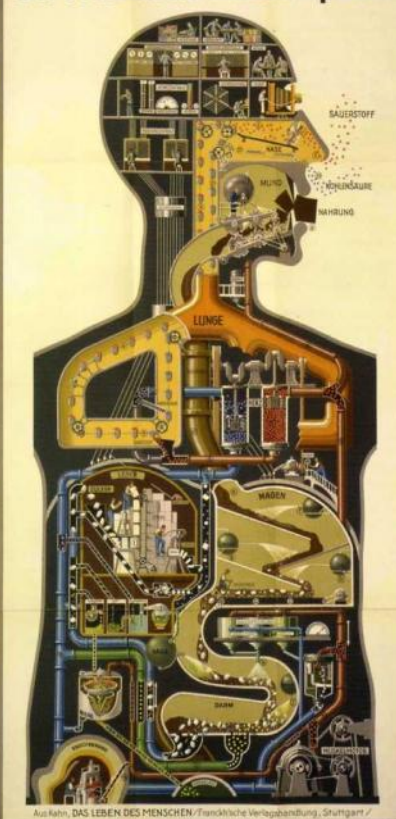
ISSN 0026-1742 Vol. 54 No. 1. Enero-Febrero 2011



Facultad de Medicina



Der Mensch als Industriepalast



LA TUBERCULOSIS
desaparecerá del planeta

Tratamiento de la
DIABETES MELLITUS
tipo 2

Detección temprana
y diagnóstico del
CANCER MAMÁRIO

Tuberculosis, mal milenario que desaparecerá

Rafael Álvarez Condero



Ginebra, Suiza, octubre 13, 2010. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió este miércoles que, de acuerdo con un plan de acción publicado, la tuberculosis podría ser eliminada a nivel mundial entre 2011 y 2015, con lo que se salvaría la vida de unas 10 millones de personas; el director de Tuberculosis de la OMS, Philippe Glaziou, dijo en rueda de prensa que es totalmente factible la eliminación de la enfermedad, aunque aclaró que para lograrlo se necesita el compromiso de gobiernos y la comunidad de donantes con este nuevo plan.¹

El Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2011-2015 señala por vez primera todas las lagunas de investigación que deberán cubrirse para sacar al mercado pruebas de diagnóstico rápido de la enfermedad, regímenes terapéuticos más cortos y una vacuna plenamente eficaz.

Esta noticia es realmente alentadora, porque la tuberculosis es una de las enfermedades que más seres humanos han matado a lo largo de la historia, y ahora, junto con la viruela y la poliomielitis, podrá ser la tercera enfermedad endémica eliminada del planeta por lo que es conveniente revisar un poco su historia y cómo los médicos la han enfrentado.

Las primeras evidencias de la enfermedad en humanos se han encontrado en restos óseos del neolítico, en un cementerio próximo a Heidelberg, pertenecientes a un adulto joven, que vivió aproximadamente 5000 años antes de nuestra era, y se encuentran evidencias del mal en momias egipcias con 3 mil a 2 mil quinientos años de antigüedad; un caso conocido es el de la momia de Nesperhân, sacerdote de Amón que presenta una angulación característica con destrucción de las últimas vértebras dorsales y primeras lumbares, así como un absceso en el músculo psoas; y en la dinastía



