

# Génesis de la resistencia en tuberculosis

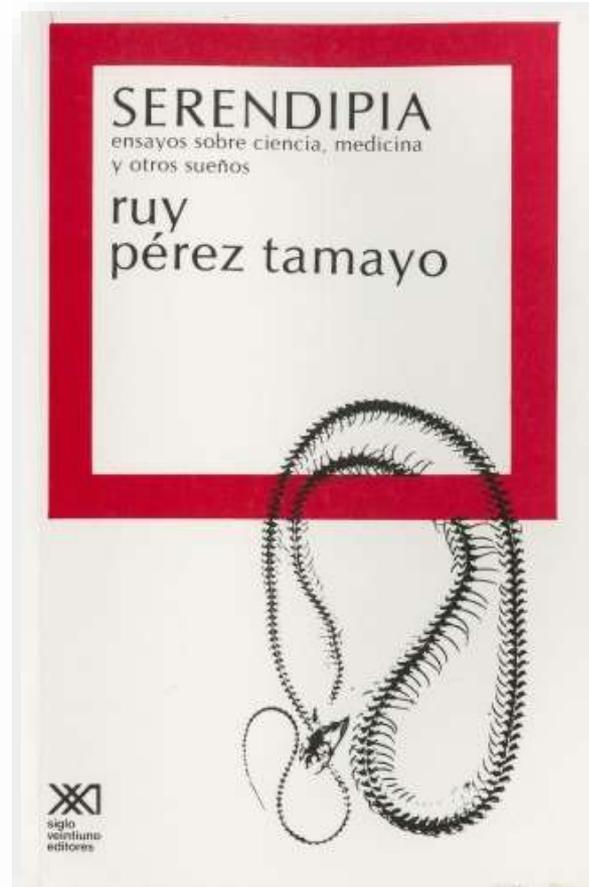
MSP Rafael Laniado-Laborín  
Facultad de Medicina y Psicología, UABC  
Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, HGT ISESALUD  
SNI II, CONACYT  
Comité Luz Verde, OPS/OMS  
Global Drug-resistant TB Initiative, OMS



# Conflictos de interés

- Ninguno que declarar

***“La diferencia entre el burro y el hombre, es que el primero se tropieza con la misma piedra solo en el camino de ida”***



R. Pérez Tamayo, 1980

# Resumen clínico

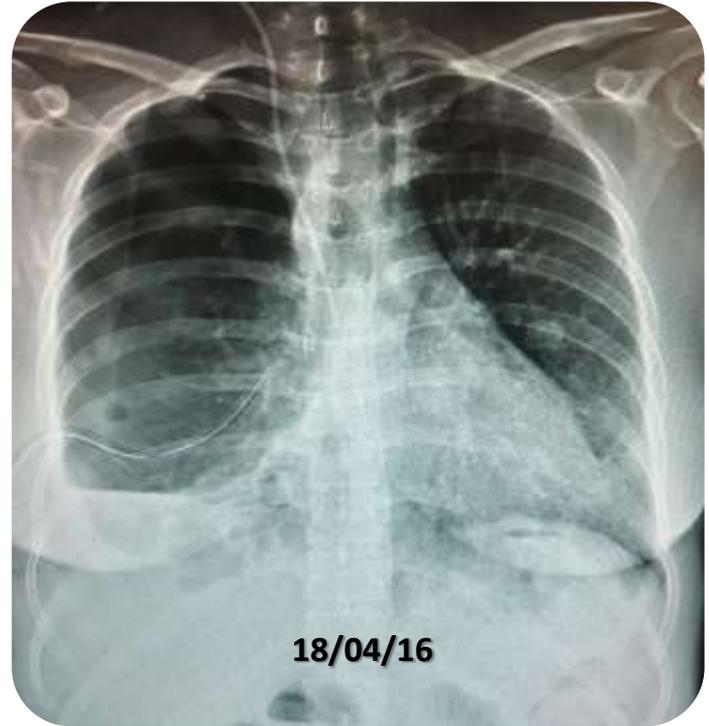
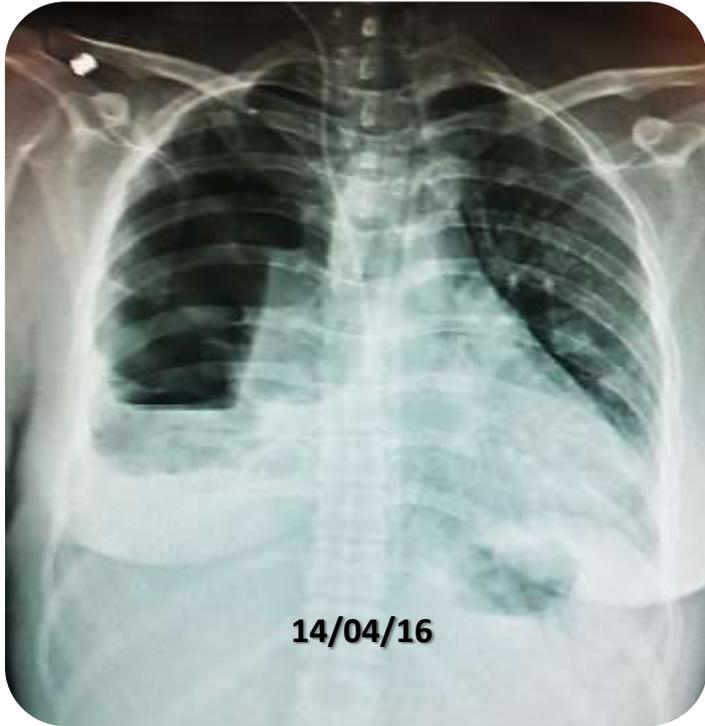
- Femenino de 43 años de edad
- DM1 de 22 años de evolución en tratamiento con insulina
- Retinopatía
- Múltiples ingresos a urgencias por cetoacidosis diabética

# Historia de TB

- Diagnóstico de TBP en Junio 2014 por Bk+
  - tratamiento primario **NO DOT**
  - egreso por curación en Diciembre 2014
- Recaída Julio 2015 Bk+
- Solicitud de MGIT; **NUNCA se recaban los resultados**
  - inicia nuevamente tratamiento primario **NO DOT**
  - egresó por curación Enero 2016

# Padecimiento actual

- Inicia padecimiento actual hace 2 semanas. Ingresa al servicio de UA del HGT
  - disnea y dolor torácico en hemitórax derecho
  - tos productiva
  - diaforesis nocturna
  - fatiga
- Glicemia 367, BUN 44.4, Urea 95, creatinina 2.48 mg/dL
- Se inicia tratamiento para NAC con clindamicina y ceftriaxona



**INFORMACION DE LA MUESTRA:**  
 No Muestra: 1255 / 15 Lugar de Envío: H.G.T. MI  
 Fecha Toma: 15/07/2015 Tipo Muestra: EXPECTORACION  
 Descripción:  
 Paciente Previamente Tratado: SI ¿VH? NO

MUESTRA:	RESULTADOS				
<b>BK SERIADO (Tinción Ziehl-Neelsen)</b>					
TIPO	RESULTADO	VALIDADO POR: GTR			
BK3	NEGATIVO				
<b>CULTIVO LJ</b>					
TIPO	SIEMBRA	RESULTADO	FECHA	VALIDADO POR: GTR	
DIAGNOSTICO	15/07/2015	POSITIVO	12/08/2015		
<b>CULTIVO MGIT 960</b>					
SIEMBRA	RESULTADO	FECHA	VALIDADO POR: SRR		
15/07/2015	POSITIVO	05/08/2015			
<b>DROGOSENSIBILIDAD MGIT 960</b>					
SIEMBRA	RESULTADO	VALIDADO POR: CGC			
15/07/2015	POSITIVO				
<b>STREPTOMICINA</b>	<b>ISONACIDA</b>	<b>RIFAMPICINA</b>	<b>ETAMBUTOL</b>	<b>PIRAZINAMIDA</b>	<b>OTRO</b>
<b>RESISTENTE</b>	<b>RESISTENTE</b>	<b>SENSIBLE</b>	<b>SENSIBLE</b>	<b>RESISTENTE</b>	

**IDENTIFICACION:**  
 M. Tuberculosis  Otro: PRUEBA LATERAL CROMATOGRÁFICA POSITIVA

**Assay Information**

Assay	Assay Version	Assay Type
Xpert MTB-RIF Assay G1	5	In Vitro Diagnostic

**Test Result:** MTB DETECTED MEDIUM, Rif Resistance DETECTED

**Test and Analyte Result**

Analyte Name	CI	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
Probe D	21.4	218.0	POS	PASS
Probe C	21.0	189.0	POS	PASS
Probe E	25.6	34.0	POS	PASS
Probe B	21.8	133.0	POS	PASS
SPC	26.8	303.0	NA	PASS
Probe A	20.3	147.0	POS	PASS
QC-1	0.0	0.0	NEG	PASS
QC-2	0.0	0.0	NEG	PASS

User: <None>  
 Status: Done  
 Expiration Date\*: 24/07/16  
 S/W Version: 4.4a  
 Cartridge SN\*: 341893326  
 Reagent Lot ID\*: 06502  
 Notes:  
 Errr Status: OK

Start Time: 13/04/16 11:01:39  
 End Time: 13/04/16 12:43:01  
 Instrument S/N: 645990  
 Module S/N: 645990  
 Module Name: A4

# Resistencias de *M. tuberculosis*

## Conceptos y Definiciones

- Resistencia natural
- Resistencia primaria o inicial

### RESISTENCIA EN CASO PREVIAMENTE TRATADO

- Mono-resistencia a fármacos
- Poli-resistencia a fármacos
- Multi-Drogo Resistencia (MDR-XDR)

**INFORMACION DE LA MUESTRA:**  
 No Muestra: 1255 / 15 Lugar de Envío: H.G.T. MI  
 Fecha Toma: 15/07/2015 Tipo Muestra: EXPECTORACION  
 Descripción:  
 Paciente Previamente Tratado: SI  VIH? NO

MUESTRA:	RESULTADOS				
<b>BK SERIADO (Tinción Ziehl-Neelsen)</b>					
TIPO	RESULTADO				
BK3	NEGATIVO				
<b>CULTIVO LJ</b>					
TIPO	SIEMBRA	RESULTADO	FECHA	VALIDADO POR:	GTR
DIAGNOSTICO	15/07/2015	POSITIVO	12/08/2015		
<b>CULTIVO MGT 960</b>					
SIEMBRA	RESULTADO	FECHA	VALIDADO POR:	SRR	
15/07/2015	POSITIVO	05/08/2015			
<b>DROGOSENSIBILIDAD MGIT 960</b>					
SIEMBRA	RESULTADO	VALIDADO POR:	CGC		
14/08/2015	POSITIVO				
<b>STREPTOMICINA</b>	<b>ISONIACIDA</b>	<b>RIFAMPICINA</b>	<b>ETAMBUTOL</b>	<b>PIRAZINAMIDA</b>	<b>GTR0</b>
RESISTENTE	RESISTENTE	SENSIBLE	SENSIBLE	RESISTENTE	

**IDENTIFICACION:**  
 M. Tuberculosis  Ctr: PRUEBA CROMATOGRAFICA POSITIVA



**Assay Information**

Assay	Assay Version	Assay Type
Xpert MTB-RIF Assay G1	5	In Vitro Diagnostic

**Test Result:**

MTB DETECTED MEDIUM  
 Rif Resistance DETECTED

**Test and Analyte Result**

Analyte Name	CI	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
Probe D	21.4	218.0	POS	PASS
Probe C	21.0	189.0	POS	PASS
Probe E	25.6	34.0	POS	PASS
Probe B	21.8	133.0	POS	PASS
SPC	26.8	300.0	NA	PASS
Probe A	20.3	147.0	POS	PASS
QC-1	0.0	0.0	NEG	PASS
QC-2	0.0	0.0	NEG	PASS

User: <None>  
 Status: Done  
 Expiration Date\*: 24/07/16  
 S/W Version: 4.4a  
 Cartridge SN\*: 341893326  
 Reagent Lot ID\*: 06502  
 Notes:  
 Error Status: OK

Start Time: 13/04/16 11:01:39  
 End Time: 13/04/16 12:43:01  
 Instrument S/N: 808151  
 Module S/N: 643990  
 Module Name: A4

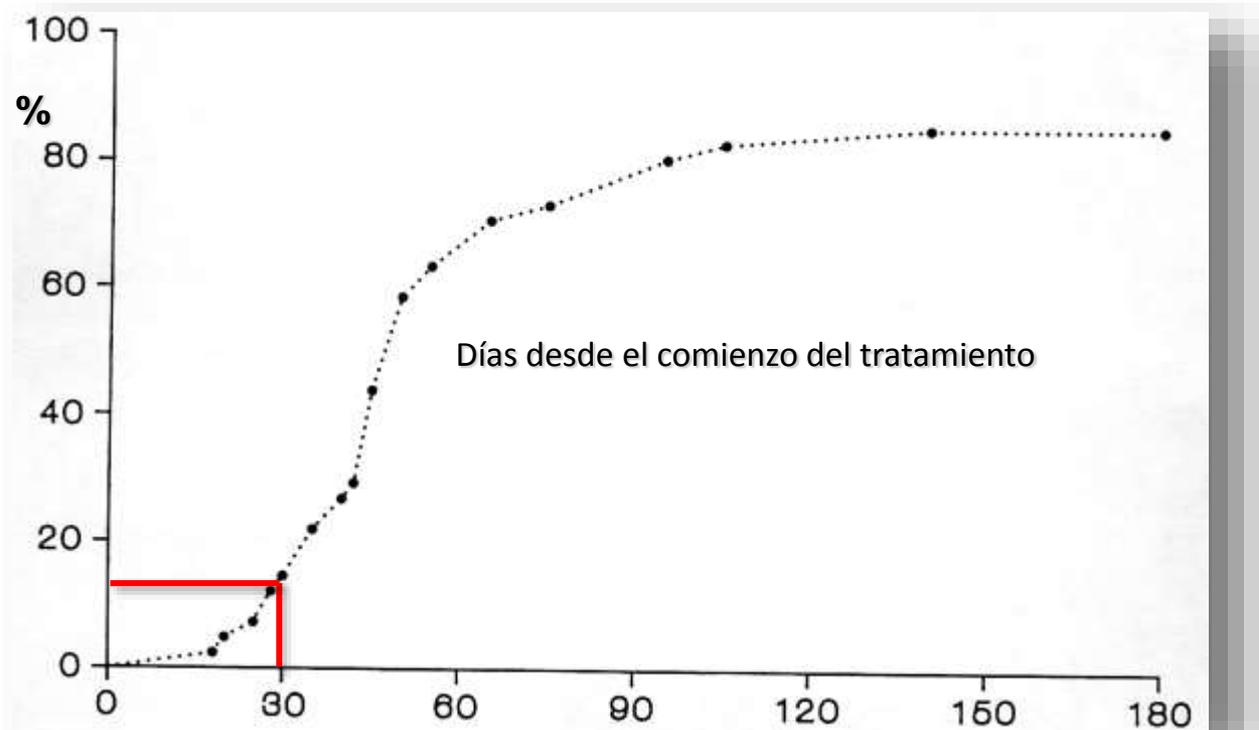
# Errores cometidos en este caso

1. No PSF en el diagnóstico inicial
2. No TDO (2014)
3. No recaban resultados del cultivo en la recaída
4. Tratado nuevamente con esquema primario
5. Nuevamente no TDO

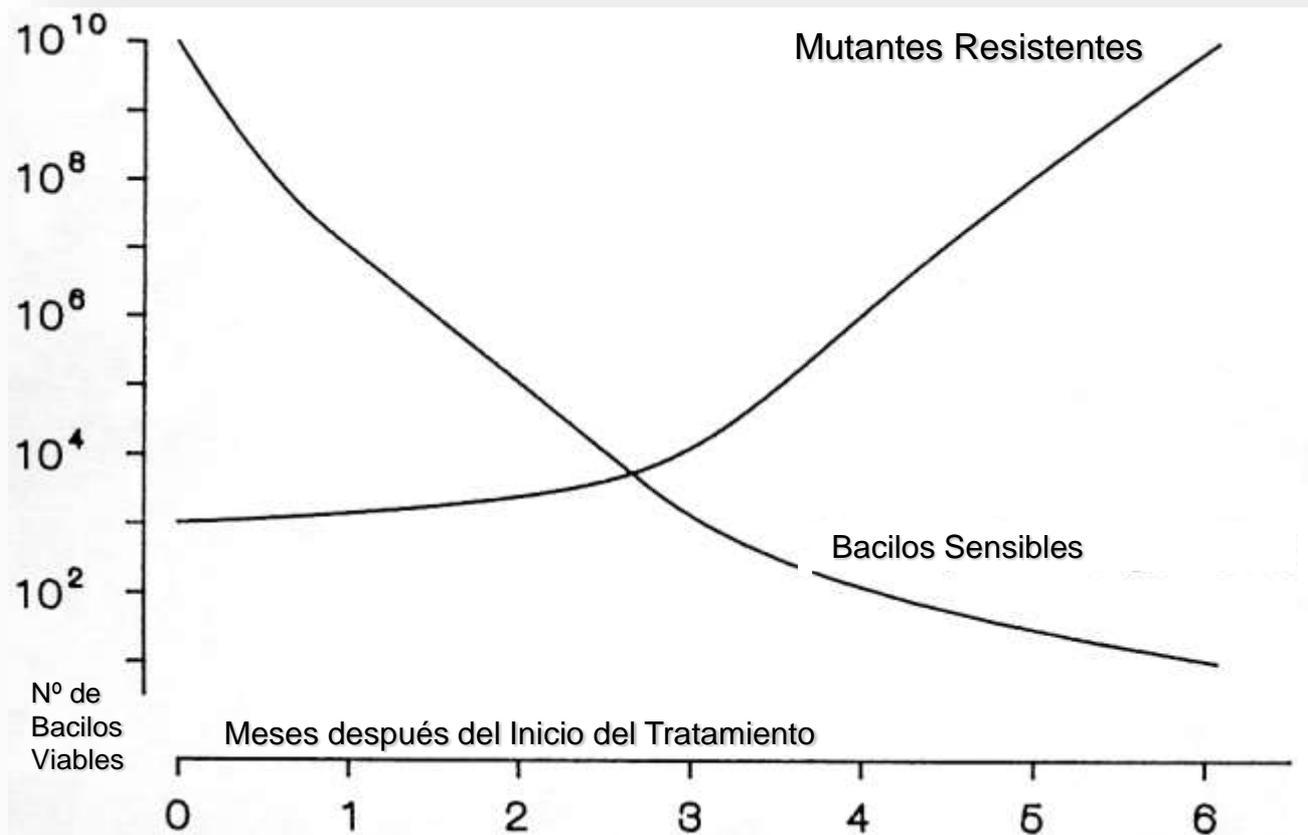
**EXTIENDE RESISTENCIA DE H-Z A MDR**

# Porcentaje acumulativo de Cultivos Resistentes a SM

Estudio de BMRC sobre SM, 1947

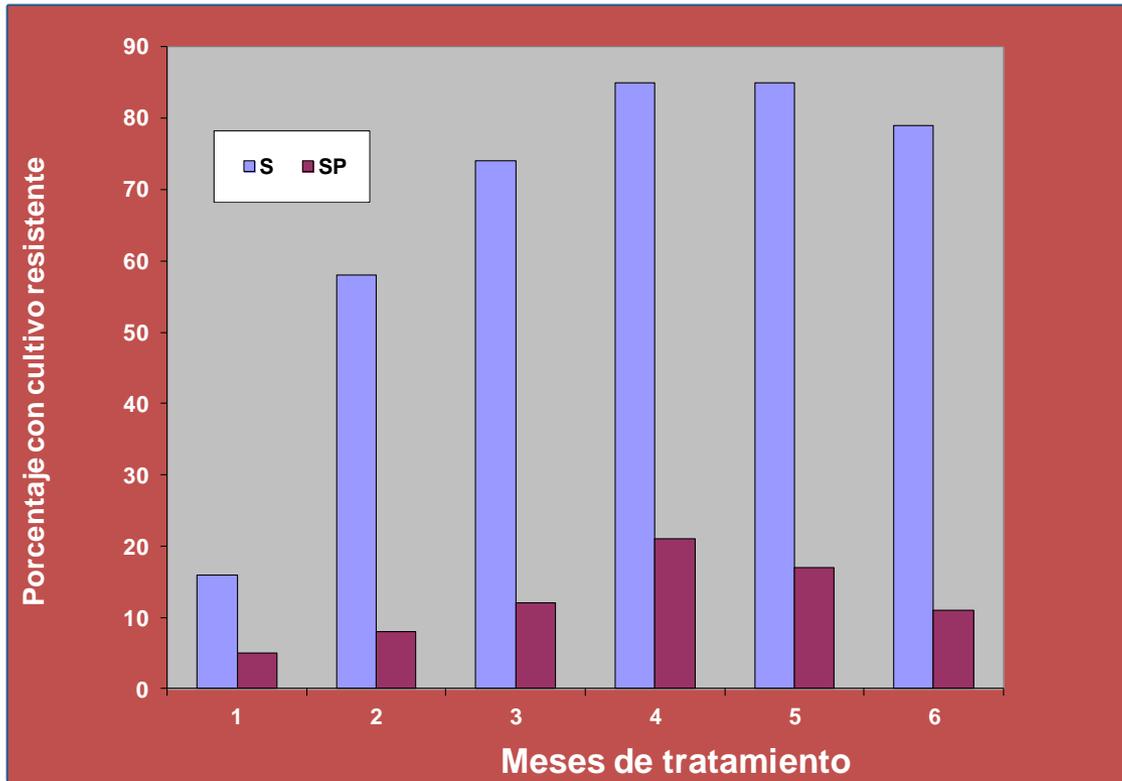


## Aparición de Resistencia a INH administrada en monoterapia



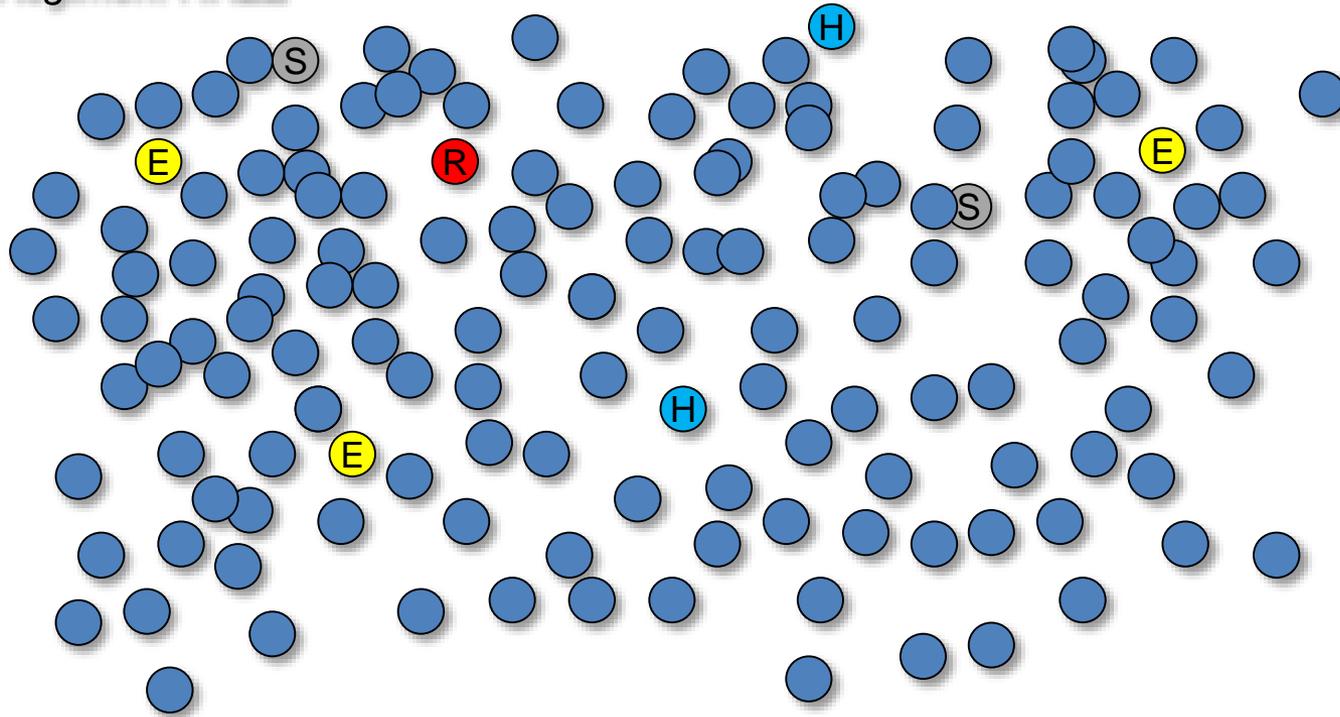
Mitchison DA. En: Heaf F, et al. Churchill, London, 1968

## Prevención de Resistencia a SM asociando PAS



# Una población virgen de *M. tuberculosis* (no seleccionada)

Regimen: HRZE



Cortesía JA Caminero

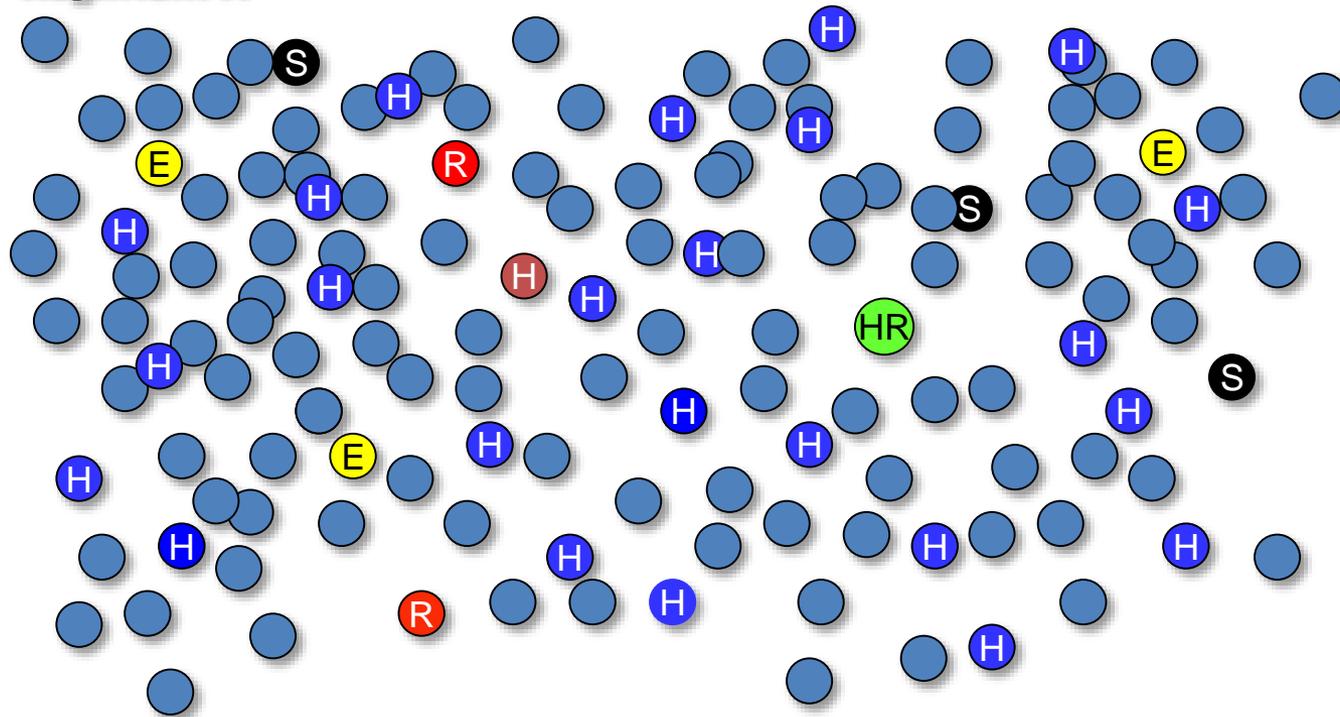
# Resistencia de *M. tuberculosis*

## Selección de mutantes resistentes

- Si a una TB BK+ se le trata con UN sólo fármaco (H), por cada millón de bacilos matará 999,999, pero seleccionará el mutante resistente (1) que existe.
- Si esta TB tiene un mínimo de 1,000 millones ( $10^9$ ), en 2-8 semanas habrá seleccionado los 1,000 bacilos (1 por millón) mutantes resistentes de esta población
- Estos 1,000 bacilos son insuficientes para dar clínica y para dar la BK+ ¡Buena Evolución!
- El problema es que estos 1,000 pronto serán  $10^9$

# Seleccionando resistencia a isoniacida en una población de *Mycobacterium tuberculosis* por monoterapia con INH

Regimen: H



Cortesía JA Caminero

**Los fármacos anti-TB seleccionan  
los mutantes resistentes**

**No causan la  
mutación**

• Otro más...



# Historial clínico

- Masculino 34 años de edad
- Originario y Residente de Ensenada
- Ocupación: DESEMPLEADO
- APP:
- Hepatitis C POSITIVO
- VIH NEGATIVO
- Usuario de Drogas

# Primer round

- **15 diciembre 2009** acude a centro de salud en Ensenada con sintomatología sugestiva de TBP
- Se realiza Bk: se reporta 1+
- **SE DIAGNOSTICA COMO CASO NUEVO DE TBP**
- Solo toma fase intensiva y abandona

# Segundo round

- **En Mayo 2010** inicia **NUEVAMENTE** con sintomatología y acude a al CS
- Bk: 04/Mayo/2010:3+
- Se clasifica como REINGRESO (Mayo 7, 2010)
- Solo Bk control 1 (1+) y 3 (NEG). Egresada Nov 2010 como ***tratamiento terminado***

# Tercer round

- **En OCTUBRE 2012** acude al centro de salud con sintomatología sugestiva de recaída; Bk (13-Oct-2012) 2+
- Se diagnostica como reingreso de TBP (24/Oct/2016)
  - 27-11-12 BK (NEG) CONTROL 1
  - 13-12-12 BK 1+ CONTROL 2
  - 22-01-13 BK (NEG) CONTROL 3
  - 22-02-13 BK (NEG) CONTROL 4
- Egresada Abril 2013 sin Bk como ***tratamiento terminado***

# Cuarto round

- **En JUNIO 2015** acude al Hospital General Ensenada refiriendo sintomatología sugestiva de recaída; Bk (30-Jun-2015) 2+
- Se clasifica como **RECAÍDA** y se *reinicia con tratamiento primario en CS*
- Se solicita cultivo al LESP el 19/Jun/2015
- Se recibe resultado en Septiembre 2015 Y **SE DIAGNOSTICA COMO FRACASO**



1506191037-C

**Cliente:** C.S SANTA ISABEL  
**Dirección:** PASEO DEL SOL Y CALLE LUNA S/N. COL SANTA ISABEL  
**Paciente:** CRISTIAN EDUARDO PEÑA ARANDA  
**Dirección:**  
**Sexo:** M **Edad:** 33 Años con 9 meses  
**Medico Solicitante:**  
**Tipo de Muestra:** MULTIPLES MUESTRAS  
**Norma Sanitaria de referencia:**  
**Características de la Muestra (Descripción):**  
ESPUTO

**Fecha de Emisión:**  
02/07/2015 01:59:38 p.m.  
**Fecha de Recepción:**  
19/06/2015 02:05:04 p.m.  
**Lugar de Procedencia:**  
MEXICALI  
**Referencia del Cliente:**  
**Fecha de reimpresión:**  
24/06/2015 01:42:26 p.m.



Muestra: 1

Fecha de Recepción de la muestra: 19/06/2015

**CULTIVO TB**  
**CULTIVO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

DESCRIPCION DE LA MUESTRA	ESPUTO	-	NOM-006-SSA2-2013	
BACILOSCOPIA concentrado	POSITIVO	-	NOM-006-SSA2-2013	30/06/2015
OBSERVACIONES Y COMENTARIOS	REPORTE FINAL	-	NOM-006-SSA2-2013	
FECHA DE REPORTE	06-07-2015	0	NOM-006-SSA2-2013	
CULTIVO MYCOBACTERIUM	COMPLEJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	0	NOM-006-SSA2-2013	

**SUSCEPTIBILIDAD PRIMERA LINEA**

ESTREPTOMICINA	Susceptible	-	NOM-006-SSA2-1993	24/08/2015
<b>ISONIAZIDA</b>	<b>Resistente</b>	-	NOM-006-SSA2-1993	24/08/2015
ETAMBUTOL	Susceptible	-	NOM-006-SSA2-1993	24/08/2015
<b>RIFAMPICINA</b>	<b>Resistente</b>	-	NOM-006-SSA2-1993	24/08/2015
PIRAZINAMIDA	Susceptible	-	NOM-006-SSA2-1993	24/08/2015

LABORATORIO ESTATAL DE SALUD PUBLICA DE BAJA CALIFORNIA

ESTE REPORTE SUSTITUYE AL REPORTE 1507151042-B

INFORME DE PRUEBAS



1507151042-C

**Ciente:** J3 ENSENADA  
**Dirección:** AVE RUIZ ESQUINA CALLE 14 # 1380 ZONA CENTRO, ENSENADA  
**Paciente:** CRISTIAN EDUARDO PEÑA ARANDA  
**Dirección:**  
**Sexo:** M **Edad:** 33 Años con 10 meses  
**Medico Solicitante:**  
**Tipo de Muestra:** MULTIPLES MUESTRAS  
**Norma Sanitaria de referencia:**  
**Características de la Muestra (Descripción):**  
 MUESTRA DE ESPUTO PARA CULTIVO DE MICOBACTERIAS Y DROGOSENSIBILIDAD

**Fecha de Emisión:**  
 30/07/2015 01:35:13 p.m.  
**Fecha de Recepción:**  
 15/07/2015 12:08:08 p.m.  
**Lugar de Procedencia:**  
 ENSENADA  
**Referencia del Cliente:**  
 FOLIO 089  
**Fecha de reimpresión:**  
 18/09/2015 09:23:26 a.m.

Muestra: 1 Fecha de Recepción de la muestra: 15/07/2015

CULTIVO TB		CULTIVO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	
DESCRIPCION DE LA MUESTRA	ESPUTO	-	NOM-006-SSA2-2013
BACILOSCOPIA concentrado	POSITIVO	-	NOM-006-SSA2-2013 30/07/2015
OBSERVACIONES Y COMENTARIOS	REPORTE FINAL	-	NOM-006-SSA2-2013
FECHA DE REPORTE	18-09-15	0	NOM-006-SSA2-2013
CULTIVO MYCOBACTERIUM	COMPLEJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	0	NOM-006-SSA2-2013
SUSCEPTIBILIDAD PRIMERA LINEA			
ESTREPTOMICINA	Susceptible	-	NOM-006-SSA2-1993 13/08/2015
ISONIACIDA	Resistente	-	NOM-006-SSA2-1993 13/08/2015
ETAMBUTOL	Resistente	-	NOM-006-SSA2-1993 18/08/2015
RIFAMPICINA	Susceptible	-	NOM-006-SSA2-1993 18/09/2015
PIRAZINAMIDA	Susceptible	-	NOM-006-SSA2-1993 18/09/2015



### CULTIVO MICOBACTERIAS

Clinica y Laboratorio de Tuberculosis

Ave. Centenario #10851 Zona Rio

Tijuana, Baja California 22320

Laboratorob@gmail.com / Tels. (664) 634-3792

## SALUD

SECRETARIA DE SALUD

#### INFORMACION DEL PACIENTE:

No Paciente: 2247      Nombre: PEÑA ARANDA CHRISTIAN EDUARDO  
 Genero: MASCULINO      Fecha Nacimiento: 10/11/2015      Calle: PRIV LOS POTRILLOS LOTE 2  
 Numero: MANZANA 2      Colonia: TODOS SANTOS ENSENADA  
 Tel. Casa: 646 2445924      Tel Trabajo: \_\_\_\_\_      Tel Movil: \_\_\_\_\_

#### INFORMACION DE LA MUESTRA:

Lugar de Envio: CLINICA DE TB  
 Fecha Toma: 10/11/2015      Tipo Muestra: EXPECTORACION  
 Descripción: \_\_\_\_\_  
 Paciente Previamente Tratado: SI       VIH? NO

Resp	NoSol	NoMuestra	FechaToma	Resultados	FechaResultados
BK SERIADO (Tinción Ziehl-Neelsen)					
CGC	501	2010/15	10/11/2015	BK1 POSITIVO	+++
CULTIVO L.J.					
GTR	501	2010/15	10/11/2015	DIAGNOSTICO	POSITIVO 30/11/2015
CULTIVO MGIT					
GTR	501	2010/15	10/11/2015	POSITIVO	14/11/2015
DROGOSENSIBILIDAD MGIT 950					
GTR	501	2010/15	10/11/2015	Streptomidina: SENSIBLE	Isoniazida: RESISTENTE
				Rifampicina: RESISTENTE	Etambutol: RESISTENTE
				Pirazinamida: SENSIBLE	
Otro: <u>Isotrizinol, claritromicina</u>					
M. tuberculosis: <u>NO</u> Otro: _____					
Observaciones: _____					

LANIADO LABRIN RAFAEL  
Medico Solicitante

TORRES RODRIGUEZ GEORGINA  
Quimico Responsable

# Knockout

- El paciente presenta MFR con extenso daño pulmonar
- Es portador de hepatitis C
- Presenta insuficiencia renal (creatinina actual 2.48 mg/dL) e hipoacusia por lo que no puede recibir inyectable



# Errores cometidos en este caso

## 1. 2009:

- a. No PSF
- b. no TDO
- c. Hepatitis C+ no PFH y el esquema incluye Z
- d. abandono no recuperado

## 2. 2010

- a. retratamiento con esquema primario (no PSF)
- b. no TDO
- c. no seguimiento bacteriológico

# Errores cometidos en este caso

## 3. 2012

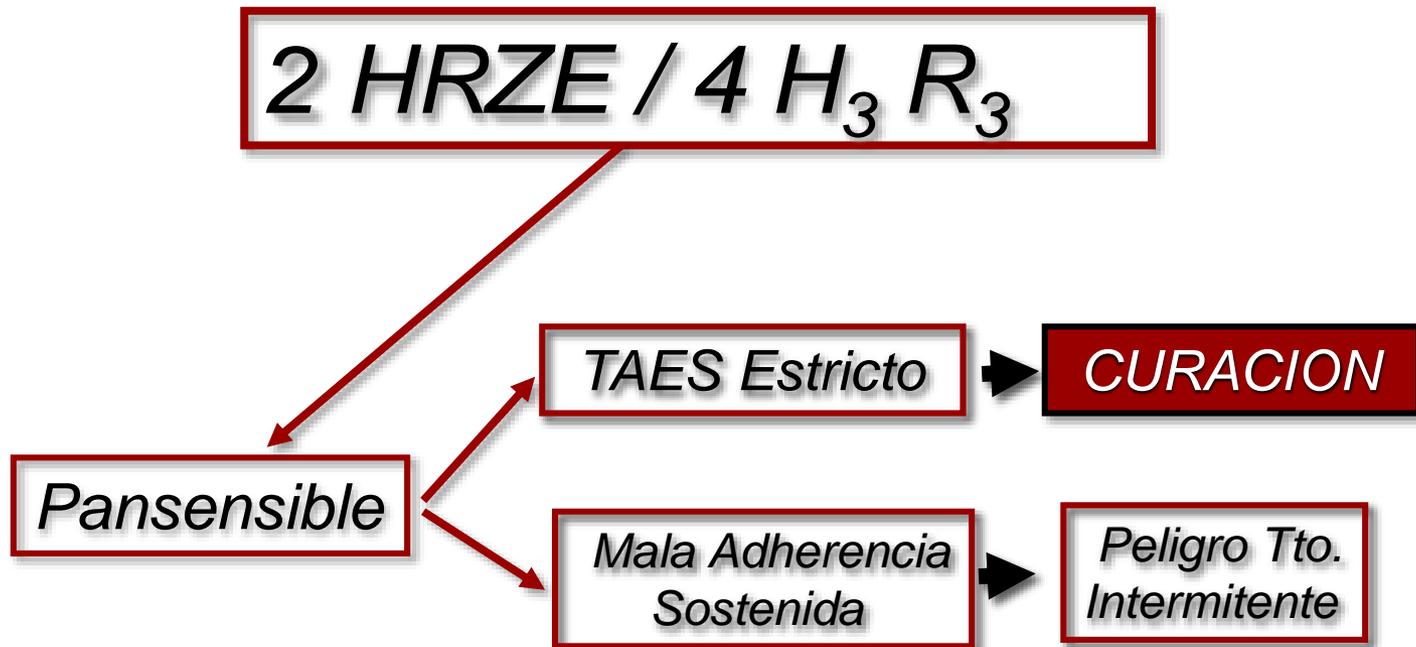
- a. retratamiento con esquema primario (cero y van tres); no PSF
- b. no TDO
- c. no seguimiento bacteriológico

## 4. 2015

- a. tratamiento con esquema primario (4ta vez !!!)
- b. no TDO

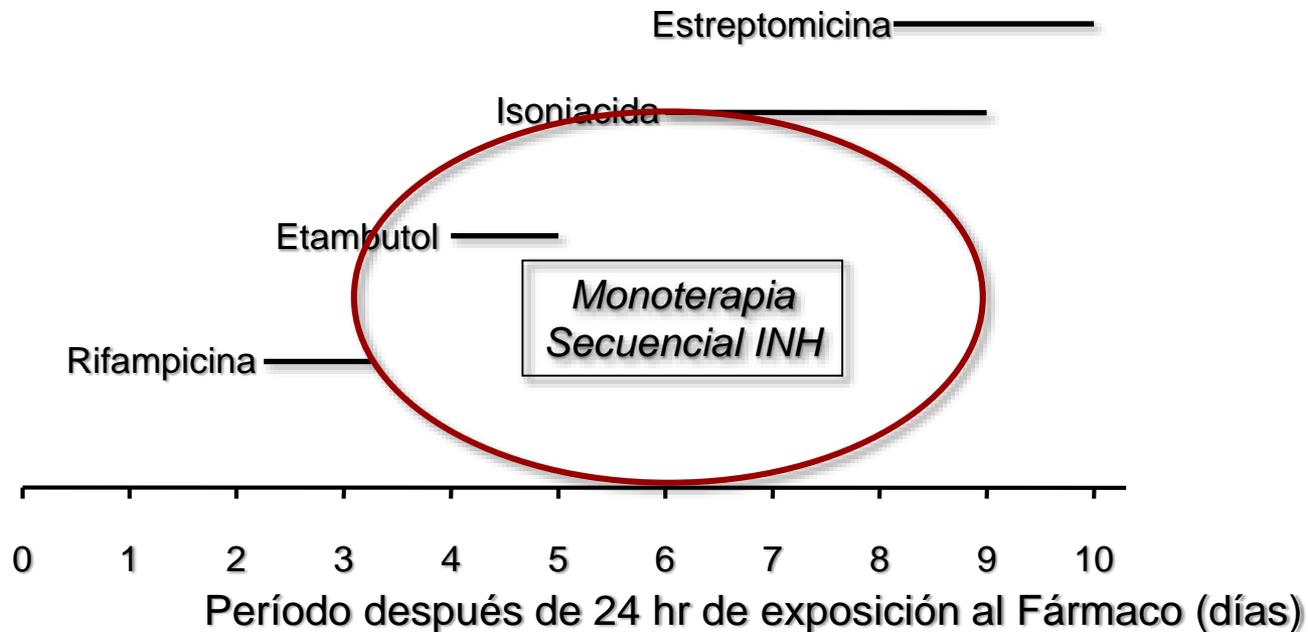
**ES MUY SENCILLO GENERAR UN CASO MDR...  
LO DIFÍCIL ES CURARLO**

## Posibilidad de seleccionar MDR-TB y X-DR en condiciones de PNT

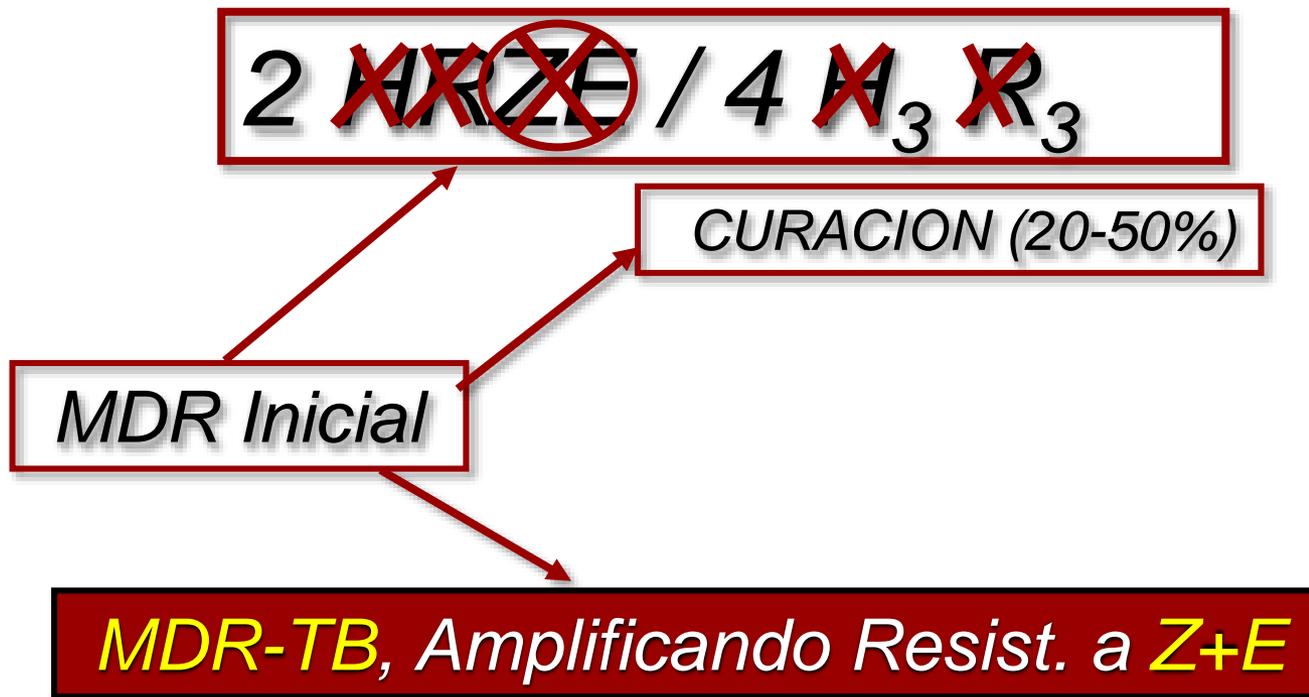


# Efecto Post-Antibiótico de los Fármacos frente a *M. tuberculosis*

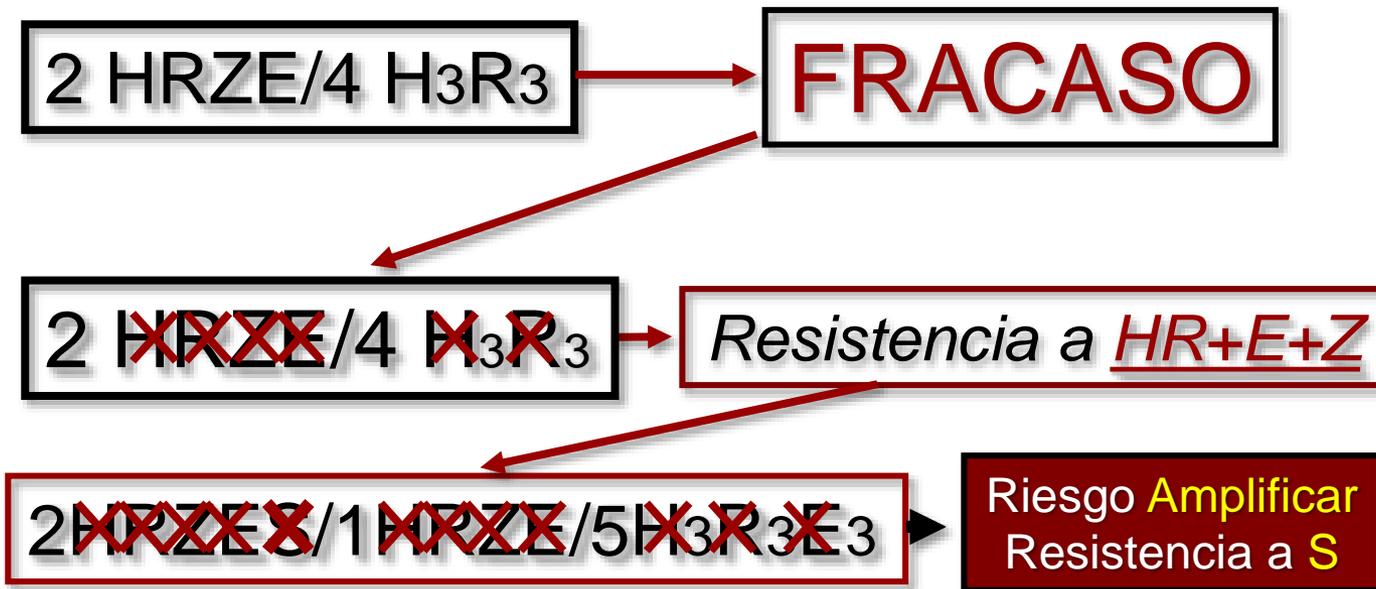
Período antes de comenzar el Crecimiento después de un Exposición en Medio 7H10



## Posibilidad de seleccionar MDR-TB y X-DR en condiciones de PNT



## Posibilidad de seleccionar MDR-TB y X-DR en condiciones de PNT

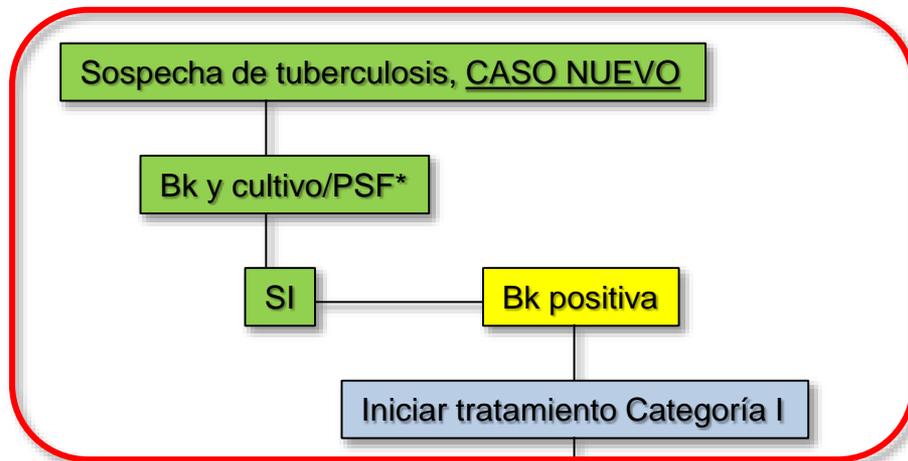


## Estrategias peligrosas en manejo MDR-TB

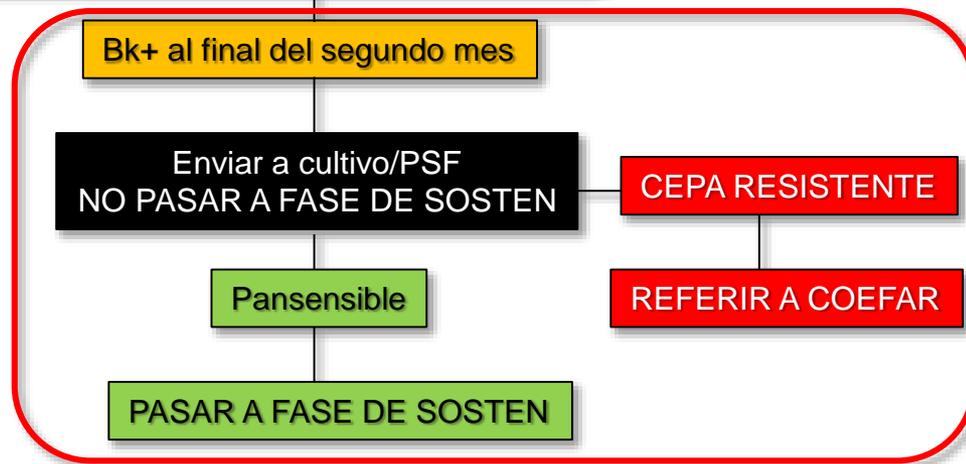
*Pacientes **multitratados***

~~D.R.L. + Aminegluc. + Quinolonas~~

*Alta Probabilidad **XDR-TB***



- ¿A quien refiero al 2do nivel?
- Bk+ al fin de fase intensiva
  - todas la recaídas
  - todos los fracasos
  - pérdidas de seguimiento



**¿QUE SE REQUIERE PARA  
MEJORAR ESTA SITUACIÓN?**

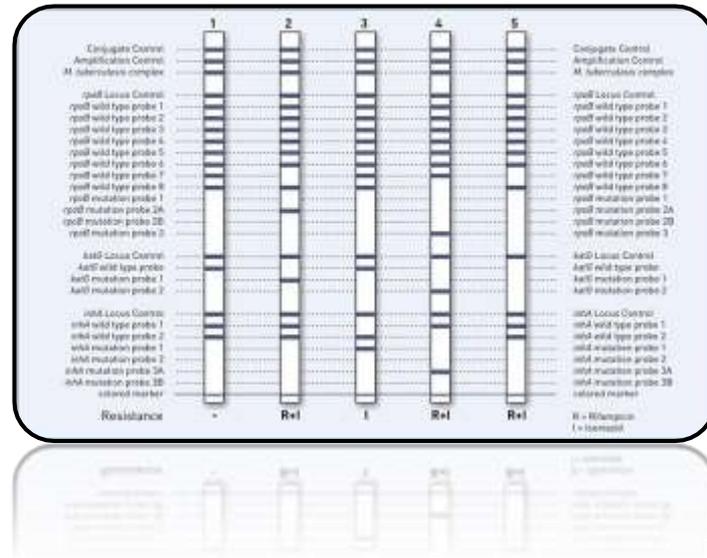


# Pruebas rápidas de diagnóstico





- Xpert MTB/RIF<sup>®</sup>
- Genotype<sup>®</sup> MTBDRplus VER 2.0
- Genotype<sup>®</sup> MTBDRsl



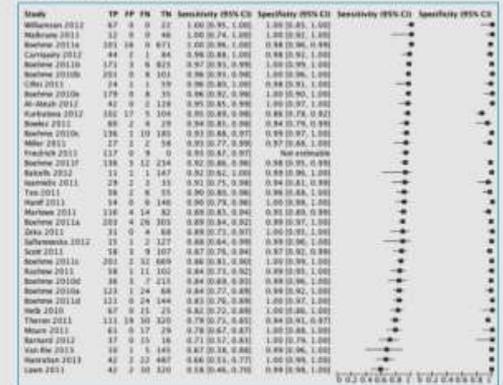
Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance:

**Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children**

NEW DIAGNOSTIC TESTS  
 TB PULMONARY TB RIFAMPICIN  
 DIAGNOSIS RESISTANCE  
**POLICY UPDATE**  
 DRUG-RESISTANCE TUBERCULOSIS  
 TB/HIV ACCURACY RECOMMENDATIONS  
 RAPID TB TEST PERFORMANCE ACCURACY MYCOBACTERIUM MOLECULAR DIAGNOSTICS



Figure 4. Forest plot of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF for detecting pulmonary TB in 27 studies (36 study centres)\*



TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; CI, confidence interval.  
 \* The figure shows the estimated sensitivity and specificity of each study (blue squares) and its 95% CI (black horizontal line). Values for test results are the number of each type of result (true positive, false positive, false negative, true negative).

4.1.1 Using Xpert MTB/RIF as a replacement test for smear microscopy

Twenty-seven studies (8880 participants) provided data that compared the sensitivity of Xpert MTB/RIF with smear microscopy. For smear microscopy, the pooled sensitivity was 63% (95% CI, 57–72%). For Xpert MTB/RIF, the pooled sensitivity was 88% (95% CI, 84–92%). Therefore, in comparison with smear microscopy, Xpert MTB/RIF increased TB detection among culture confirmed cases by 23% (95% CI, 15–32%) (table 2).



World Health  
Organization

## GLOBAL TB PROGRAMME

### *NewsFlash*



**06 November 2015** - WHO has approved the use of two alternative line probe assays (LPAs), with the capability to detect TB and rifampicin resistance. This follows the 2008 recommendation by WHO on the use of LPAs for the rapid detection of rifampicin resistance. At that time, the evidence assessed was for the LPA technology, Hain Version 1 assay.

Line probe assays are a rapid DNA based test which simultaneously confirm the presence of TB and detect resistance to rifampicin.

The two LPAs are:

**GenoType® MTBDRplus assay, Hain Lifescience (Hain Version 2 assay)**

Hain Lifesciences have developed an updated version of their MTBDRplus line probe assay. The Hain Version 2 assay allows for the identification of *M. tuberculosis* complex, and incorporates *rpoB* probes for rifampicin resistance detection as well as *katG* probes and *inhA* probes for the determination of isoniazid resistance.



World Health  
Organization

## TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS

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

### BACKGROUND

- Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a public health crisis and a global health security risk carrying grave consequences for those affected.
- An estimated 480 000 people developed MDR-TB in 2014 and 190 000 people died as a result of it.
- Early detection of people with MDR-TB is one of the major bottlenecks in tackling this epidemic.



Photo credit: FIND

### BENEFITS OF THE SL-LPA

2016

The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs

### Policy guidance



WHO 2016

# ¿Que tan rápido puedes probar tu diagnóstico?



2 hrs

24 hrs

2-4 semanas

2-3 meses



Xpert  
(RIF)

GenoType MTBDRplus  
(INH-RIF) &  
MTBDRsl VER 2.0  
SLD (FQ/SLI)  
&  
Pirosecuencia

MGIT 960  
(IRZES)

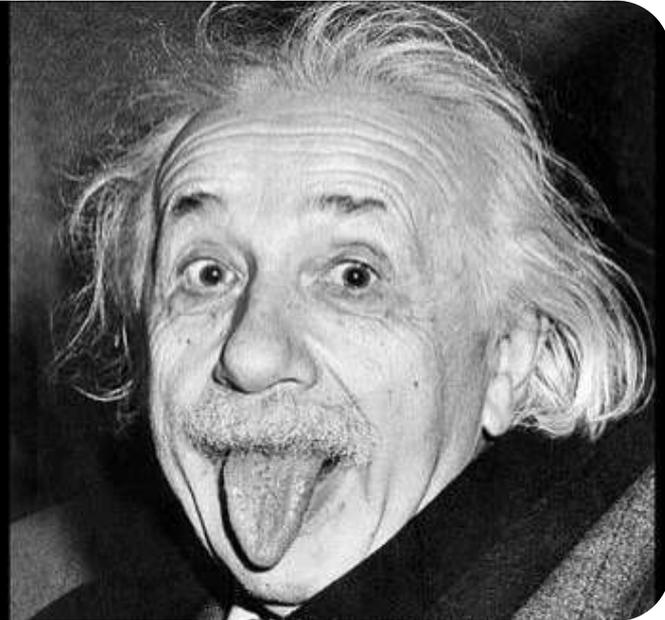
Método de  
proporciones  
(FL & SLD)

# Capacitación del personal de salud



"Locura es hacer la  
misma cosa  
una y otra vez  
esperando obtener  
diferentes  
resultados

Albert Einstein



Albert Einstein

**¿Por que usamos el  
esquema primario?**

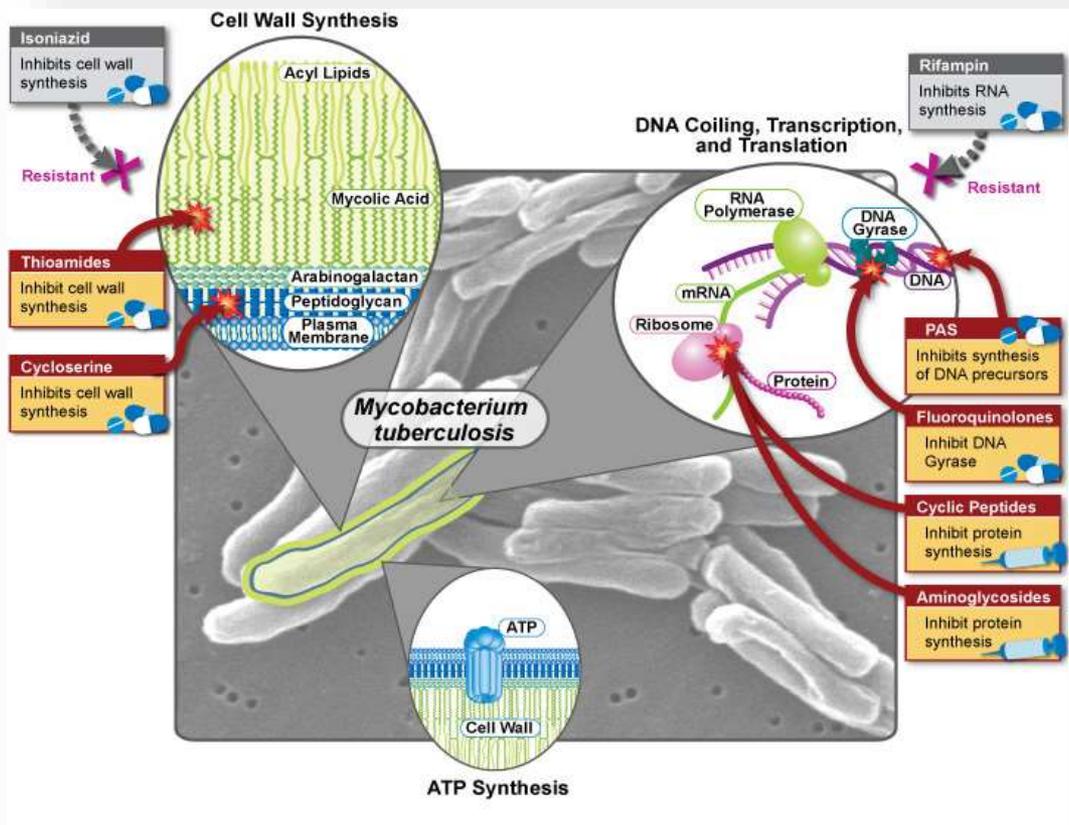


# Bases bacteriológicas del tratamiento de la TB

## 1. Asociación de fármacos

La asociación de fármacos previene la aparición de resistencias, al evitar la selección de los mutantes resistentes naturales





# Bases bacteriológicas del tratamiento de la TB

## 2. Tratamiento prolongado

Permite la acción sobre  
todas las poblaciones  
bacilares



# Poblaciones bacilares

**A**

Bacilos de multiplicación rápida



**INH**

- Medio óptimo: Extracelular. pH 6,5-7, máxima oxigenación (pared de caverna)
- Gran cantidad de bacilos  $\Rightarrow$  Alta probabilidad de mutaciones espontaneas



## Poblaciones bacilares

**B** Bacilos de multiplicación lenta →

**PZ**

- Localización intramacrofágica. pH ácido. Población  $<10^5$



## Poblaciones bacilares

**C** Bacilos de crecimiento intermitente →

**RIF**

- Condiciones desfavorables. Caseum sólido. Extracelulares
- Población  $<10^5$
- Capacidad de recidivar



# Bases bacteriológicas del tratamiento de la TB

## 3. Administración en monodosis

- Consigue picos séricos
- Efecto post-antibiótico
- Facilita supervisión



## Objetivos terapéuticos

---

**Disminuir lo más rápidamente posible la capacidad infectante del paciente**

- **Capacidad bactericida precoz**
  - Fase de inducción del tratamiento

**Curar sin recidivas**

- **Efecto esterilizante**
- **Tratamiento prolongado**
  - Fase de mantenimiento del tratamiento

**Evitar la selección de resistencias**

- **Asociar fármacos. Combinaciones comerciales**

**¿Cuál es el mejor tratamiento que un PNT puede recomendar para los Casos Iniciales de TB?**

**2 HRZE/4 H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>**

- Diario, al menos en la Fase Intensiva
- Intermitente en fase de sostén, al menos 3 veces por semana
- **EMB** durante todo el tratamiento si **Bk+** al final del 2º mes, o al menos hasta conocer sensibilidad a H+R

- **¿Y de verdad...  
si se puede?**



# RESUMEN CLINICO

- Femenino 21 a. originaria y residente de SLRC
- Estudiante universitario
- No toxicomanías
- No patología previa

# Historia de TB

- Mayo 2013, estudiando en Canadá inicia sintomatología respiratoria, regresando a SLRC
- Se diagnostica TB mediante baciloscopía positiva (no cultivo)
- Tratamiento con RIZ + 30 dosis de SM



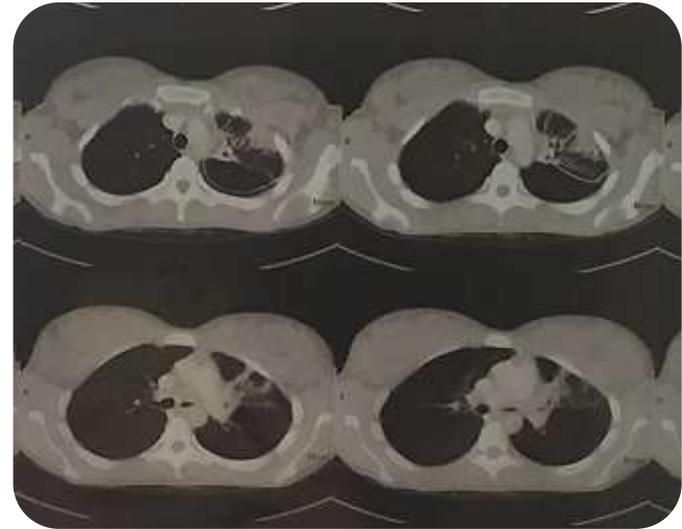
# EVOLUCION DE LA TB

- Después de 9 meses, egresa por curación en Febrero 2014 con Bk negativa y Rx normal
- Junio 2015 asintomática y Rx de tórax normal. TAC: banda fibrosa LSI



# Recaída de TB

- Inicia sintomatología respiratoria en Nov 2015
- Vista por varios médicos diagnosticándose bronquitis
- 23 de Marzo de 2016: Bk positiva



MARZO 2016

Assay Information

Assay	Assay Version	Assay Type
Xpert MTB-RIF Assay G4	5	In Vitro Diagnostic

Test Result:

MTB DETECTED LOW;  
Rif Resistance DETECTED

Test and Analyte Result

Analyte Name	Ct	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
Probe D	28.6	171.0	POS	PASS
Probe C	28.5	147.0	POS	PASS
Probe E	0.0	-3.0	NEG	PASS
Probe B	28.1	132.0	POS	PASS
SPC	24.4	256.0	NA	PASS
Probe A	27.7	112.0	POS	PASS
QC-1	0.0	0.0	NEG	PASS
QC-2	0.0	0.0	NEG	PASS

User: <None>  
Status: Done  
Expiration Date\*: 24/07/16  
S/W Version: 4.4a  
Cartridge S/N\*: 341693294  
Reagent Lot ID\*: 08502  
Notes:  
Error Status: OK

Start Time: 28/03/16 10:29:43  
End Time: 28/03/16 12:10:54  
Instrument S/N: 806151  
Module S/N: 643980  
Module Name: A4



# Trámites para iniciar el tratamiento

- Se presenta en COEFAR 1ro de abril 2016
- Inicia tratamiento 12 de abril 2016



## CULTIVO MICOBACTERIAS

Clinica y Laboratorio de Tuberculosis  
Av. Centenario #10851 Zona Rio  
Tijuana, Baja California 22320  
Laboratoriotb@gmail.com / Tel: (664) 634-3792

**SALUD**  
INSTITUTO DE SALUD

### INFORMACION DEL PACIENTE:

No Paciente: 2542 Nombre: ACEDO MAGAÑA ANA LUCIA  
Genero: FEMENINO Fecha Nacimiento: 05/05/1984 Calle: MADERO  
Numero: 2006 Colonia: BUROCRATA  
Tel. Casa: 6531209888 Tel Trabajo: Tel Movil:

### INFORMACION DE LA MUESTRA:

Lugar de Envio: CLINICA DE TB  
Fecha Toma: 28/03/2018 Tipo Muestra: EXPECTORACION  
Descripcion:  
Paciente Previamente Tratado:  SI  NO

Resp	NoSol	NoMuestra	FechaToma	Resultados	FechaResultados
------	-------	-----------	-----------	------------	-----------------

### BK SERIADO(Tinción Ziehl-Neelsen)

SRR 1381 59716 28/03/2018 BK1 NEGATIVO

### CULTIVO MGIT

SRR 1381 59716 28/03/2018 POSITIVO 09/04/2018

### PROGOSENSIBILIDAD MGIT 960

SRR 1381 59716 28/03/2018 Streptomicina SENSIBLE Isoniazida SENSIBLE

**Respuesta RESISTENTE** Etambutol SENSIBLE Rifampicina SENSIBLE

Otro Resultado: 23/04/2018

M. tuberculosis: NO Otro: PRUEBA RAPIDA GENE-XPERT: POSITIVA

Observaciones:

LARIADO LABRIN RAFAEL

Medico Solicitante

RUVALCABA RUJAZ SAMUEL

Químico Responsable

# Tuberculosis: are we making it incurable?

José A. Caminero<sup>1,2</sup>, Alberto Matteelli<sup>3</sup> and Robert Loddenkemper<sup>4</sup>

- Tasa de curación:
  - pansensible: 95% (bajo TDO)
  - MDR: 64%
    - MDR + inyectable SL: 56%
    - MDR + fluorquinolona: 48%
  - XDR: 40-43%
    - XDR + resistencia a todos inyectables SL: 34%
    - XDR + INY SL + EMB y/o PZA:19%

## ***El concepto más básico en Resistencias TB***

***Las resistencias en TB siempre son la expresión de un MAL MANEJO, individual o colectivo, de los enfermos***

INT J TUBERC LUNG DIS 17(6):714–718

© 2013 The Union

<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0989>

E-published ahead of print 9 April 2013

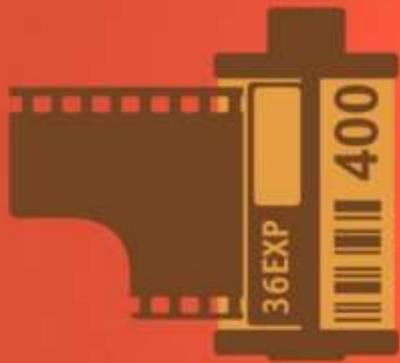
**PERSPECTIVE**

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

**C-Y. Chiang,<sup>\*†</sup> A. Van Deun,<sup>\*‡</sup> D. A. Enarson<sup>\*</sup>**

**\* International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; † Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ‡ Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium**

---



"CHANGE BEFORE YOU *HAVE TO*."  
**JACK WELCH**

JACK WELCH