



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



TUBERCULOSIS: MANEJO PRÁCTICO DE PROBLEMAS FRECUENTES

Mónica Martínez Prieto
Servicio de Medicina Interna
Unidad de Aislamiento
H. Cantoblanco La Paz

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

PROBLEMAS FRECUENTES.

- Indicación de aislamiento y duración.
- Duración del tratamiento: ¿cuándo prolongarlo?
- Efectos secundarios.
- Interacciones farmacológicas del tratamiento.
- Coinfección TB-VIH: ¿cuándo iniciar TAR?
- Tuberculosis de SNC.
- Tuberculosis resistente.

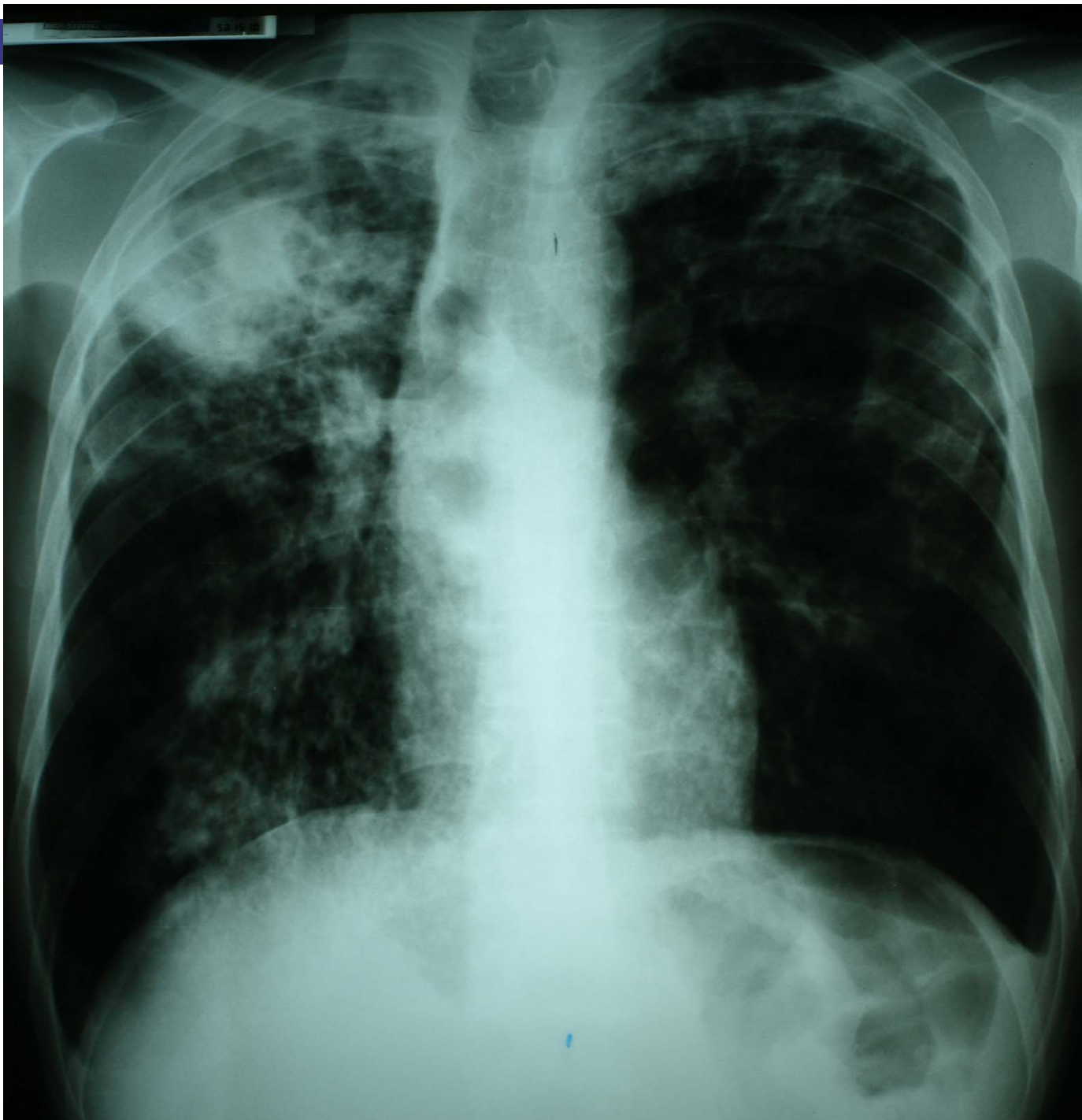
Caso clínico 1

- Hombre de 34 años. Marroquí. Lleva 8 meses en España. Indigente.
- Consumidor de heroína y cocaína inhaladas.
- Familiar fallecido por tuberculosis pulmonar hace 4 años.
- EA: refiere tos con expectoración amarillenta de dos meses de evolución asociada a astenia, anorexia y pérdida de peso de unos 10 kg.
- EF: peso 55 kg. Desnutrido. Muguet oral. Eupneico. AP: algún roncus en hemitórax derecho. No otros hallazgos.

Caso clínico 1

■ P. complementarias:

- Hemograma: Hb 11.3 g/dl; VCM 88 fl; CHCM 31 g/dl.
Resto normal.
- VSG 96
- Bioquímica y perfil hepático normales.
- Rx de tórax:



Caso clínico 1

■ P. complementarias:

- Baciloscopia en esputo: 50 BAAR por campo.
- Serología VIH: negativa.
- Serología VHC: negativa.
- Serología VHB: HBs Ag negativo. IgG Anti HBc negativo.

Caso clínico 1

- Ingresa bajo **aislamiento respiratorio** con el JC de probable tuberculosis pulmonar.
- Inicia tratamiento estándar (NICE, ATS, OMS, SEPAR): HRZE (fórmula de combinación y ajustado al peso) .

¿Cuánto tiempo se debe mantener el aislamiento?

En pacientes con sospecha de TB pulmonar o laríngea:
sólo ingreso hospitalario si es necesario por situación
clínica o no es posible el aislamiento domiciliario.

Se considera que deja de ser contagioso si:

- Hay mejoría clínica del paciente **y**
- Cumple tres semanas de tto estándar correcto **y/o**
- Se consiguen tres baciloscopias de esputo negativas.

American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States

THIS OFFICIAL JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JUNE 2004, THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NOVEMBER 2004, AND THE IDSA BOARD OF DIRECTORS, MARCH 2005.

- Baja probabilidad de TB-MDR.
- Tto antituberculoso durante 2-3 semanas.
- Ha demostrado adherencia al tto.
- Hay mejoría clínica (disminución de tos o disminución de la expectoración).
- Se ha realizado estudio de contactos. Especialmente importante para contactos menores de 4 años o inmunodeprimidos.
- **Mientras esté en el hospital debe tener aislamiento respiratorio hasta que: reciba tto antituberculoso, haya mejoría clínica y tenga 3 baciloscopias consecutivas negativas.**

- Los **critérios de aislamiento** aéreo y el momento adecuado para suspenderlo son producto del **consenso**.
- Las decisiones sobre la contagiosidad de un paciente con TB deben **individualizarse** en función de:
 - ❑ **Extensión** de la enfermedad.
 - ❑ Presencia de **lesiones cavitadas**.
 - ❑ El **grado de positividad** de la baciloscopia de esputo.
 - ❑ Frecuencia y fuerza de la **tos**.
 - ❑ La probabilidad de **TB-MDR**.
 - ❑ Las circunstancias de contacto con otras personas al alta.

En el caso de baciloscopia negativa, ¿debe indicarse aislamiento respiratorio?

- Baciloscopia negativa y cultivo positivo: 10-20 % de transmisión.
- Si alta sospecha de TB: igual actitud que con baciloscopia positiva.

Alma Tostmann et al. *Tuberculosis transmission by patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in a Large Cohort in The netherlands*. Clin Infect Dis 2008; 47:1135-1142

Caso clínico 1

- Evolución:
 - Cultivo: *M. tuberculosis* complex.
 - Estudio genético de resistencias (GenoType DR plus): no se detectan mutaciones de resistencia a H ni R.
 - Antibiograma: sensible a H, R, Z, E y S.
 - Cultivo de esputo para micobacterias al segundo mes: negativo.

¿Cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento?



- Tuberculosis pulmonar: **6 meses.**

- ATS, CDC e IDSA*:

- Prolongar **hasta nueve meses** si cultivos de esputo del 2º mes son positivos y lesiones cavitadas en la Rx de tórax.
- Si sólo una de las dos se cumple, valoración individual.

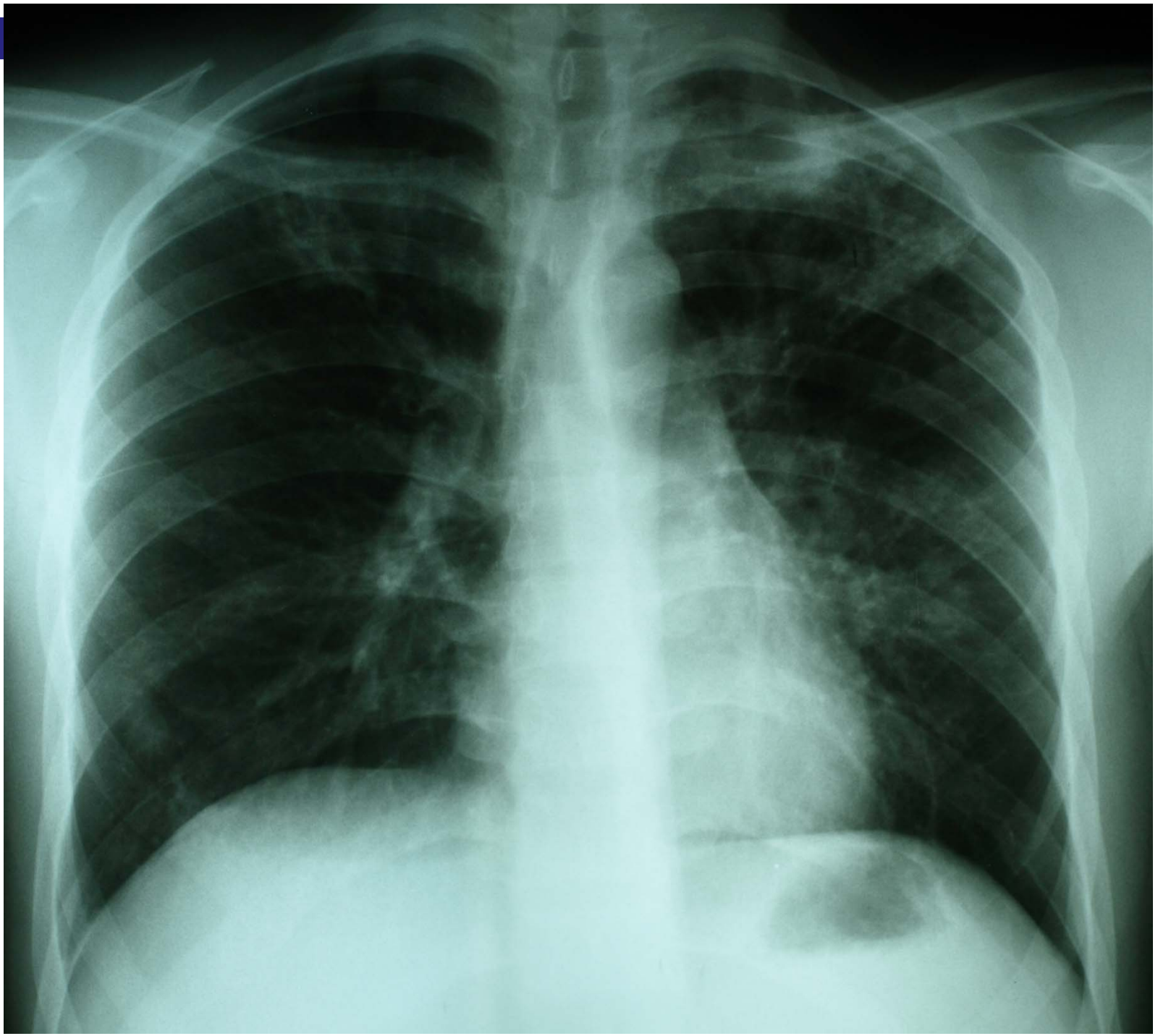
- Resto de localizaciones: **6 meses.**

- Sistema nervioso central: **12 meses.**

*Centers for disease Control of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDCC and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003;52(No.RR-11)

Caso clínico 2

- Varón de 17 años. Ecuatoriano. Lleva 4 años en España. Estudiante.
- No hábitos tóxicos.
- Abuela con dudosa TB pulmonar hace unos años.
- EA: Cuadro de 3 semanas de evolución de pérdida de peso (4 kg), astenia y tos con expectoración verdosa, en una ocasión hemoptoica.
- EF: peso 54 kg. Afebril. No adenopatías palpables. AP: MVC. Resto sin hallazgos.
- Bioquímica: perfil hepático inicial normal. VSG: 59. Hemograma: sin hallazgos.
- Rx tórax:



Caso clínico 2

- Baciloscopia en esputo: 50 BAAR por campo.
- Estudio molecular (GenXpert) esputo: M. tuberculosis sin genes de resistencia a rifampicina.
- Ingresa bajo aislamiento respiratorio con JC de probable tuberculosis pulmonar.
- Inicia tratamiento estándar con HRZE.

- Evolución: a las 2 semanas de comenzar refiere náuseas y dolor epigástrico.
- En analítica: GOT 180 UI/l; **GPT 484** UI/l; F. alcalina 213 UI/l; GGT 430 UI/l y bilirrubina 0.4 mg/dl.

Caso clínico 2

- Serología VIH negativa.
 - Serología VHA: IgM negativa; VHC: IgG negativa.
Serología VHB: HBsAg negativo; anti HB core negativo.
 - Ecografía abdominal: sin alteraciones.
- Diagnóstico más probable: **hepatitis aguda secundaria a fármacos.**

¿Cuál es la actitud más adecuada a seguir?

Hepatotoxicidad

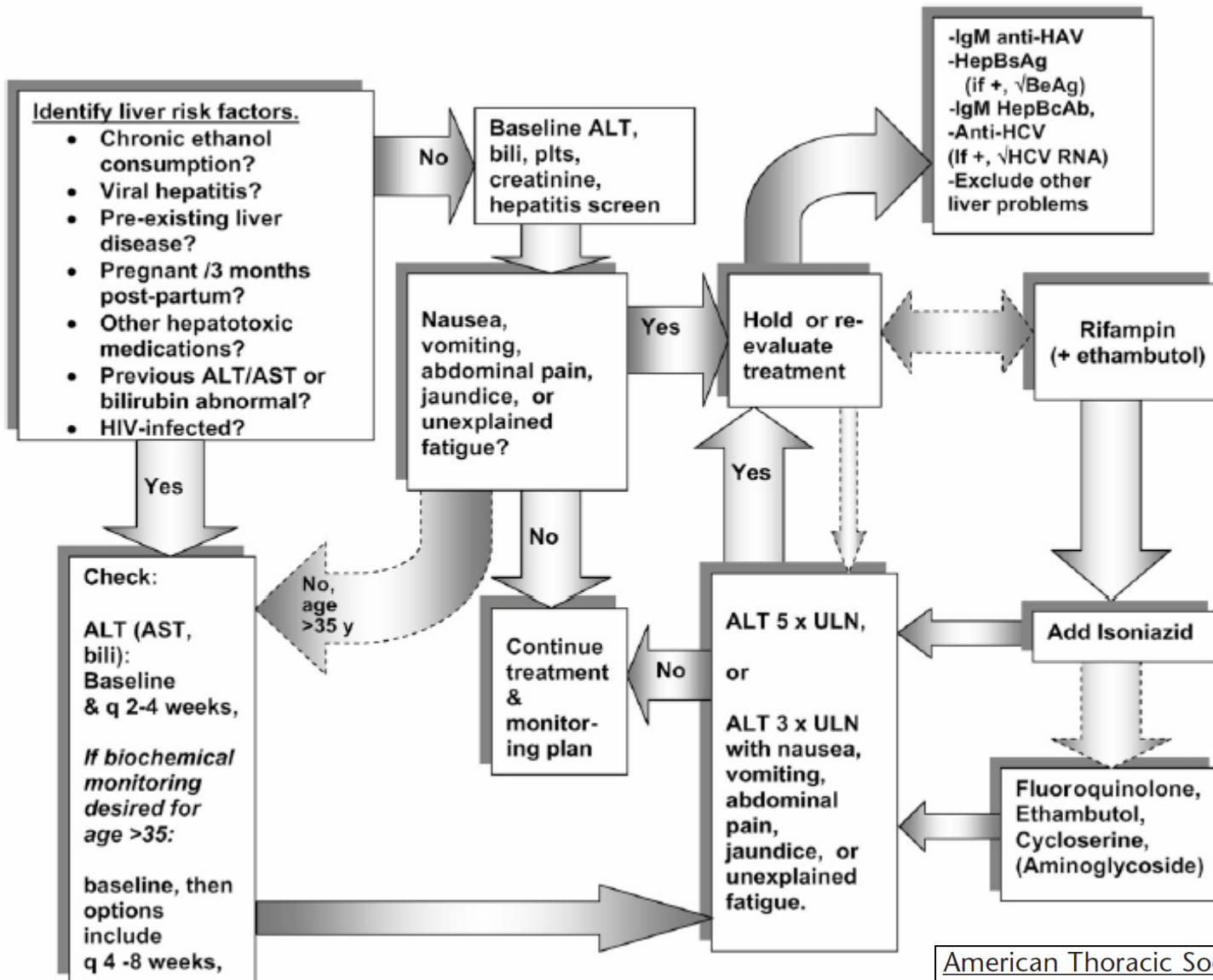
■ Hepatotoxicidad ATS:

- **Leve:** GPT < 5 veces el límite alto de la normalidad.
- **Moderada:** GPT 5 -10 veces el límite alto de la normalidad.
- **Grave:** GPT > 10 veces el límite alto de la normalidad.

■ Hepatotoxicidad OMS:

- **Grado I:** GPT 1.25 - 2.5 x el límite superior de la normalidad.
- **Grado II:** GPT 2.5 - 5 veces el límite superior de la normalidad.
- **Grado III:** GPT 5 -10 veces el límite superior de la normalidad.
- **Grado IV:** GPT > 10 veces límite superior de la normalidad.

Monitorización de la hepatotoxicidad durante el tratamiento de la tuberculosis



American Thoracic Society Documents

An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy

Hepatotoxicidad

■ Recomendaciones ATS:

**GPT x 3 límite alto de la normalidad con síntomas
GPT x 5 límite alto de la normalidad sin síntomas.
Bilirrubina > 2 mg/dl.**

- Descartar hepatitis de otro origen: VHA, VHB, VHC, otros fármacos hepatotóxicos, alcohol, enf. de la vía biliar.
- Retirar fármacos hepatotóxicos: H, R, Z.
- Valorar tratamiento con 3 fármacos no hepatotóxicos hasta reintroducción: etambutol, inyectable y quinolona.
- Reintroducir cuando la GPT < 2 veces el límite alto, asintomático.

Caso 2: Hepatotoxicidad.

- Reintroducción (ATS):
 - de uno en uno (R-H-Z).
 - 7 días de separación entre uno y otro.
 - si aparecen de nuevo síntomas o elevación de transaminasas, interrumpir el último fármaco añadido.
 - si hepatitis severa, y ha tolerado R e H, se podría no añadir Z.

Caso clínico 2

- Diagnóstico: Hepatotoxicidad moderada o grado III de la OMS.
- Se suspendió el tto antituberculoso durante una semana.
- A la semana: persiste elevación de GPT x 4 veces.
- Se pautó un régimen de tratamiento no hepatotóxico con Levofloxacino, etambutol y amikacina hasta normalización de enzimas hepáticas.
- Se reintrodujeron de uno en uno Z, R e H con una semana de separación, suspendiendo la Ak cuando toleró la Z y suspendiendo el levofloxacino cuando toleró la rifampicina.
- Se pudieron añadir todos (HRZE) por separado.

ISONIACIDA	
FECHA	DOSIS
1 ^{er} día	50 mg
2 ^o día	100 mg
3 ^{er} día	150 mg
4 ^o día	200 mg
5 ^o día	250 mg
6 ^o día	300 mg

RIFAMPICINA		
FECHA	DOSIS	
1 ^{er} día	50 mg	2'5 cc
2 ^o día	100 mg	5 cc
3 ^{er} día	200 mg	10cc
4 ^o día	300 mg	1 cap
5 ^o día	450 mg	1 cap + 7'5 cc
6 ^o día	600 mg	1 cap

PIRAZINAMIDA	
FECHA	DOSIS
1 ^{er} día	250 mg
2 ^o día	500 mg
3 ^{er} día	750 mg
4 ^o día	1000 mg
5 ^o día	1250 mg
6 ^o día	1500 mg

¿Y si hubieran empeorado las transaminasas al introducir cualquiera de ellos?

■ Regímenes recomendados:

- Si [rifampicina](#) está implicada:
 - HES x 2 y HE x 10 (OMS).
 - H, Z, E, FQ x 2 y H, E, FQ total 12-18 meses ATS.
 - HZE x 2 y HE x 16 meses (NICE y SEPAR).
- Si [isoniacida](#) implicada:
 - RZE 6-9 meses (OMS y ATS).
 - RZE x 2 y RE x 10 meses (NICE y SEPAR).
- Si [pirazinamida](#) se interrumpe antes de completar la fase de inducción:
 - HRE x 2 y HR al menos 7 meses (OMS, ATS, SEPAR, NICE).
- Si no se pueden usar [isoniacida ni rifampicina](#), tto individualizado, guiado por antibiograma, como una MDR TB.

Caso clínico 3

- Mujer de 83 años. Española. AP: HTA, fibrilación auricular crónica anticoagulada con Sintrom e hipotiroidismo posttiroidectomía por BMN.
- Tto habitual: Eutirox 50 µg/ día; Sintrom; enalapril 5 mg/día.
- EA: cuadro de fiebre y progresiva alteración de funciones cognitivas de 2 meses de evolución.
- Se realiza PL, con LCR que muestra elevación de leucocitos a expensas de linfocitos, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia, así como ADA en LCR elevado. Baciloscopia en LCR negativa.

Caso clínico 3

- Con la sospecha de TB meníngea se comienza tratamiento con HRZE. A los pocos días se queda afebril.
- A las dos semanas: *M. tuberculosis complex* en LCR, sin genes de resistencia a R ni H.
- Dos semanas: apatía, somnolencia, estreñimiento.
- Se determinan las hormonas tiroideas. TSH 80 mU/l; T4I 0.9 µg/dl.

¿Cuál es la causa del hipotiroidismo?

Interacciones fármacos

- Rifampicina es inductora de citocromo p450:
 - **disminuye niveles** de muchos fármacos.

- anti-infectives (including certain antiretroviral drugs discussed in section 5.6.1, mefloquine, azole antifungal agents, clarithromycin, erythromycin, doxycycline, atovaquone, chloramphenicol);
- hormone therapy,¹ including ethinylestradiol, norethindrone, tamoxifen, levothyroxine;
- methadone;
- warfarin;
- cyclosporin;
- corticosteroids;
- anticonvulsants (including phenytoin);
- cardiovascular agents including digoxin (among patients with renal insufficiency), digitoxin, verapamil, nifedipine, diltiazem, propranolol, metoprolol, enalapril, losartan, quinidine, mexiletine, tocainide, propafenone;
- theophylline;
- sulfonylurea hypoglycaemics;
- hypolipidaemics including simvastatin and fluvastatin;
- nortriptyline, haloperidol, quetiapine, benzodiazepines (including diazepam, triazolam), zolpidem, buspirone.

Interacciones fármacos

- Rifampicina es inductora de citocromo p450:
 - **disminuye niveles** de muchos fármacos.
- Isoniacida es inhibidora de citocromo p450:
 - **augmenta niveles** de fenitoína, carbamazepina y algunas benzodiazepinas como diacepam.
- Combinando H y R predomina el efecto inductor:
disminuye niveles.

Caso clínico 4

- Varón de 39 años. Colombiano. Lleva 4 años en España. Auxiliar de enfermería.
- Pareja estable con VIH.
- EA: cuadro de 3 meses de tos productiva, astenia, anorexia y pérdida de 7 kg. Desde hace un mes tiene picos de fiebre de 39°C y sudoración nocturna.
- EF: peso 55 kg. Disminución del murmullo vesicular en tercio inferior de pulmón derecho. No otros hallazgos.
- Rx tórax:



Caso clínico 4

- Bioquímica: PCR 95 mg/l. Resto normal.
- Hemograma: leucocitos 5800 (linfocitos 1580 totales).
- Baciloscopia en esputo: negativa.
- Serología VIH: positiva. Líquido pleural: proteínas totales 6 g/dl, glucosa 78 mg/dl, leucocitos 4200 (90% linfocitos).
- Ingresa con JC de probable tuberculosis pulmonar y pleural e infección por VIH.
- Comienza tratamiento con RHZE en formulación combinada.

Caso clínico 4

- Cultivo esputo: *M. tuberculosis complex* sin genes de resistencia a R ni H.
- Serología VHC: negativa. Serología VHB: AgHBs negativo. AntiHBc IgG negativo.
- VIH: CV 250000 copias/ml. CD4: 190/microl.
- Diagnóstico final: Tuberculosis pulmonar y pleural. Infección por VIH estadio C3.

¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral?

Coinfección TB-VIH

Síndrome de reconstitución inmunológica (SRI).

- La TB es una de las que más se asocian a SRI: 8-43%
- Factores de riesgo de SRI:
 - CD4 <50-100 cel/ μ l.
 - infección oportunista activa.
 - comienzo de TAR próximo al diagnóstico de la infección oportunista.

Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy

Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Kogieleum Naidoo, M.B., Ch.B., Anneke Grobler, M.Sc., Nesri Padayatchi, M.B., Ch.B., Cheryl Baxter, M.Sc.,

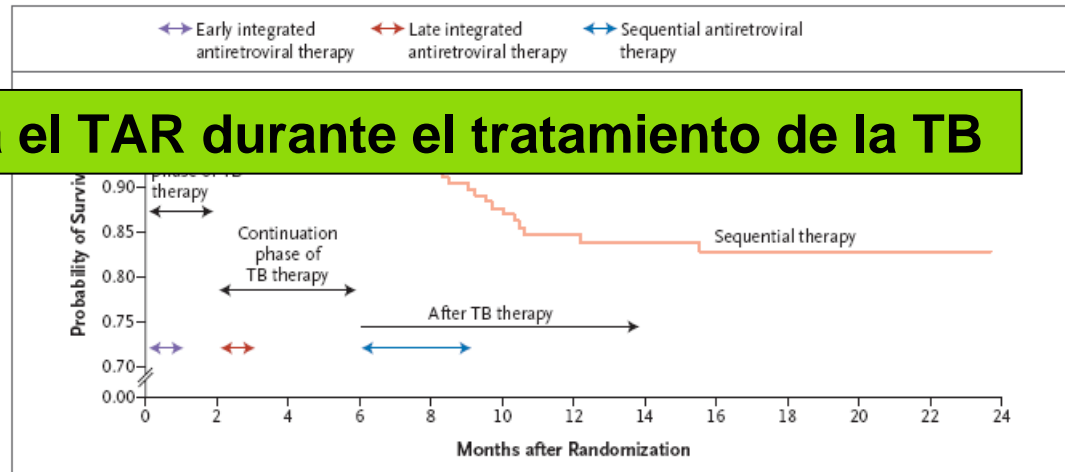
- Ensayo abierto aleatorizado y controlado. Sudáfrica.

- 642 pacientes con TB y VIH (CD4 < 500)

Menor mortalidad si se inicia el TAR durante el tratamiento de la TB

- Mayor mortalidad en el grupo que recibe TAR al terminar el tratamiento de la TB (12.1 frente a 5.4 muertes por 100 pacientes-año).

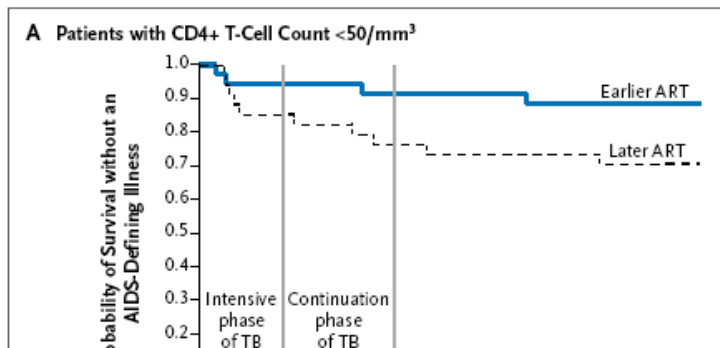
- Más SRI en el grupo que recibe TAR durante el tto de la TB, no mortal.



Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SAPiT Trial

Salim Abdool Karim, K Naidoo, N Padayatchi, A Grobler, C Baxter, S Gengiah, W El-Sadr, G Friedland, and Q Abdool Karim

- Mismo ensayo abierto aleatorizado.
- 429 pacientes con TB pulmonar y VIH CD4 < 500 con TAR durante el tto de TB.

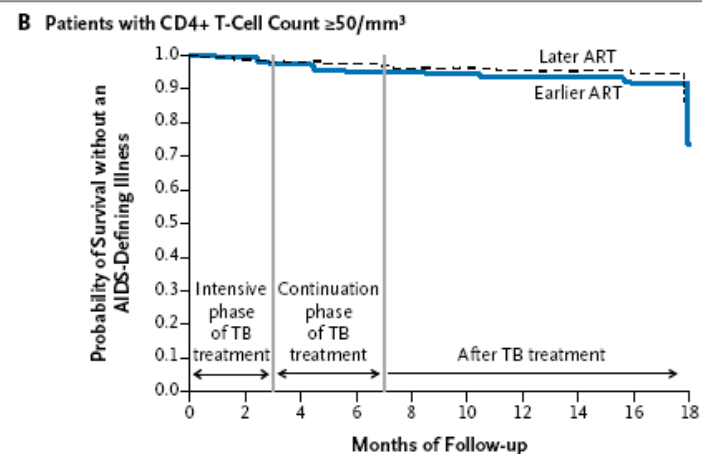


VIH CD4 < 50: mayor supervivencia-SIDA si TAR en las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento de TB

tardío (0-12 sem).

- CD4 <50: reducción enf. definitoria de SIDA o mortalidad si TAR precoz (8.5 por 100 pacientes-año frente a 26.3 si TAR tardío).
- CD4 >50: no diferencias en supervivencia y mayor riesgo de SRI si TAR precoz.

Earlier ART	37	33	33	32	32	32	31	31	31	29
Later ART	35	29	28	27	26	24	24	24	23	21



No. at Risk										
Earlier ART	177	166	159	149	145	140	137	133	125	121
Later ART	180	164	153	148	138	134	129	126	124	119

International Randomized Trial of Immediate vs Early ART in HIV+ Patients Treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study.

Havlir D, Ive P, Kendall M et al.

- Estudio abierto y aleatorizado.

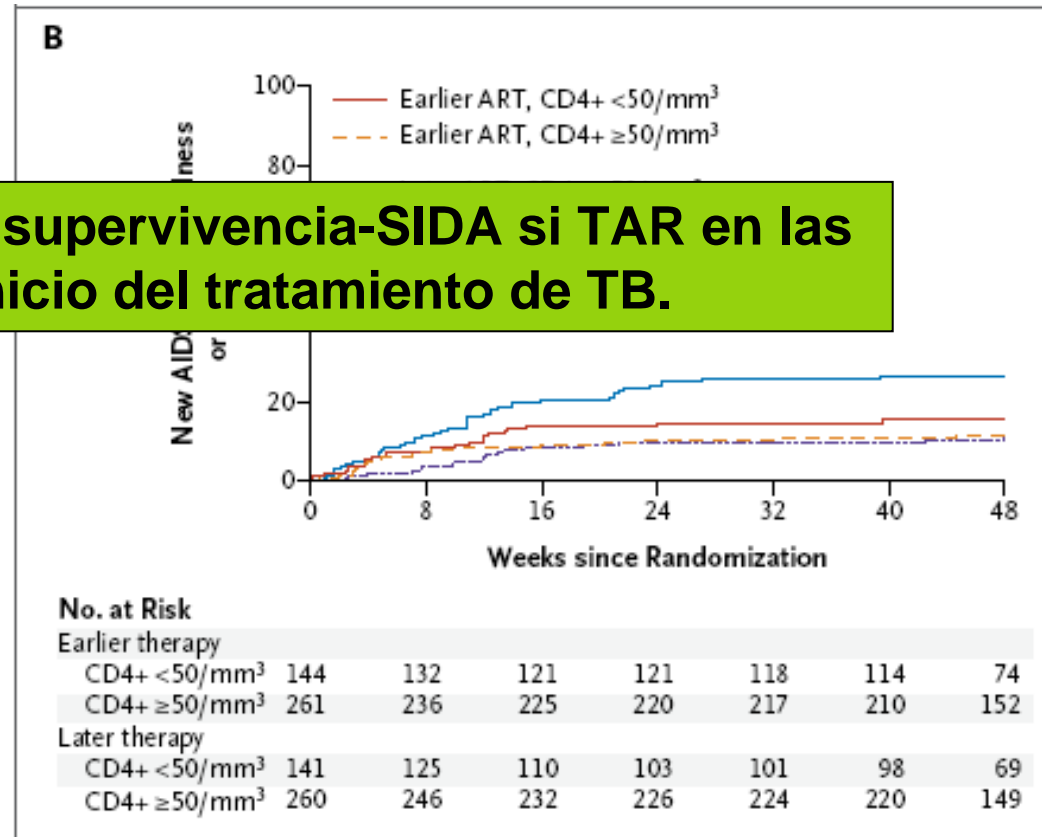
- 806 pacientes con VIH con CD4 < 250/ μ l sin TAR previo y con s

VIH con CD4 < 50 : mayor supervivencia-SIDA si TAR en las primeras 2 semanas del inicio del tratamiento de TB.

- 2 grupos de TAR: TAR precoz (2 semanas) vs. TAR tardío (8-12 sem).

- CD4 < 50: Reducción de nueva enf.definitoria de SIDA y mortalidad si TAR precoz (15.5% vs 26.6%).

- CD4 50-250: no diferencias.



Significant enhancement in survival with early (two weeks) vs. late (eight weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis.

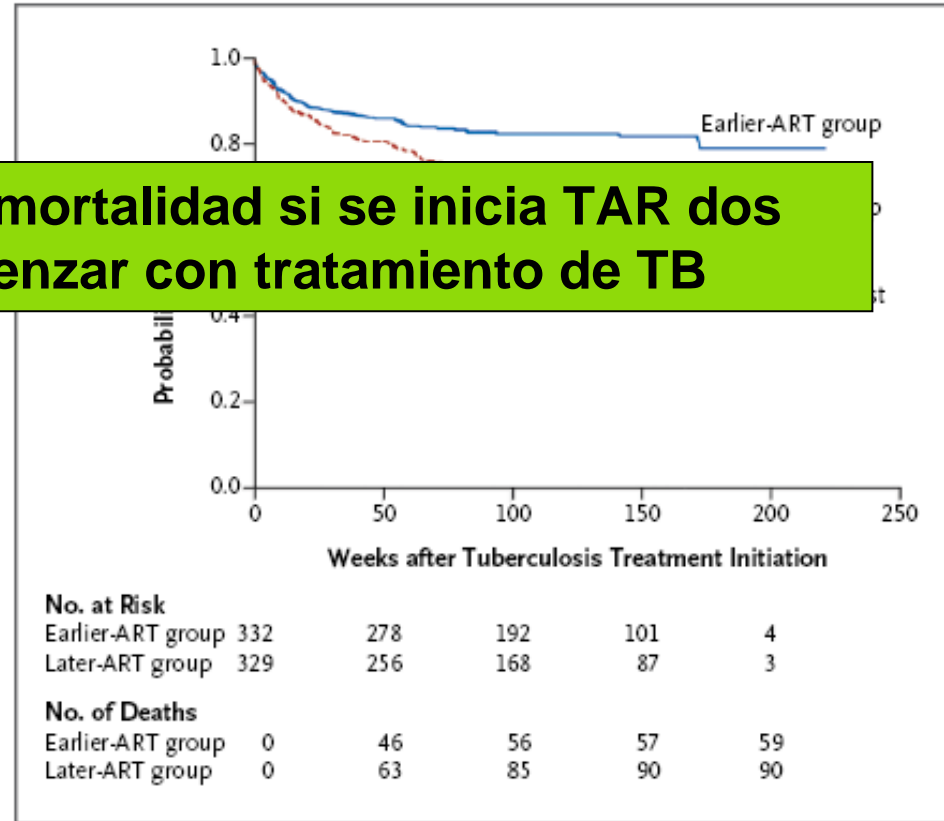
Blanc F, Sok T, Laureillard D, et al.

- Ensayo abierto y aleatorizado.
- 661 pacientes con TB y VIH sin

VIH con CD4 < 200/ μ l, menor mortalidad si se inicia TAR dos semanas después de comenzar con tratamiento de TB

comienzo de TAR 2 semanas después de comenzar tto de TB y 8 semanas después.

- Reducción de mortalidad de forma significativa en el grupo que inició TAR a las 2 semanas (8.3 frente a 13.8 muertes por 100 personas-año).



**Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto
al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la
inmunodeficiencia humana
(Actualización enero 2011)**

- Recomendaciones sobre TAR en pacientes con eventos tipo C:
 - Comenzar **TAR de forma precoz**: 2-4 semanas (Nivel A de evidencia).
 - Excepciones:
 - Meningitis tuberculosa.
 - Meningitis criptocócica .
 - **Tuberculosis pulmonar y CD4 por encima de 100 cels/μl.** (ensayos en marcha).

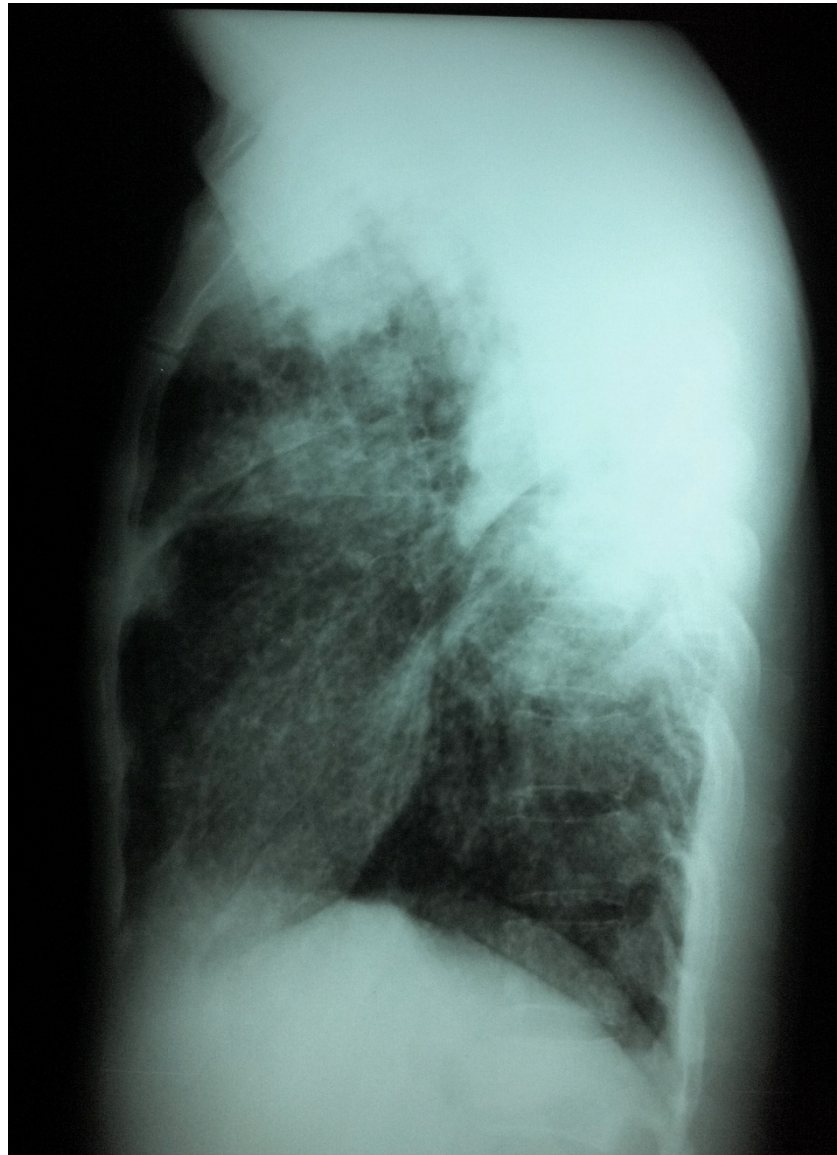
Caso clínico 4

- Evolución: comenzó con antirretrovirales (emtricitabina/tenofovir/raltegravir) 4 semanas después de comenzar el tratamiento de la tuberculosis.
- Un mes después CD4: 294 y CV 61 copias/ml.
- No tuvo síndrome de reconstitución inmunológica.
- Completó 6 meses de tratamiento de TB.

A todo paciente con tuberculosis se le debe realizar una serología de VIH.

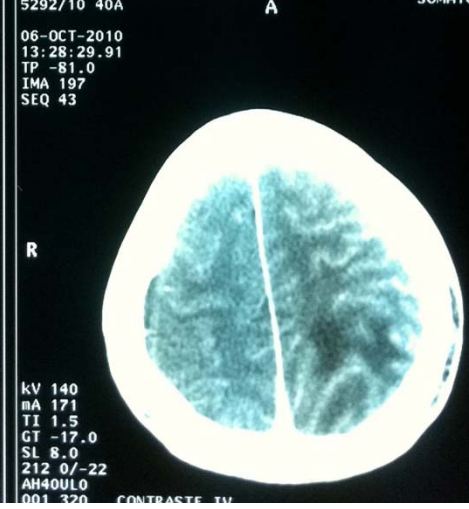
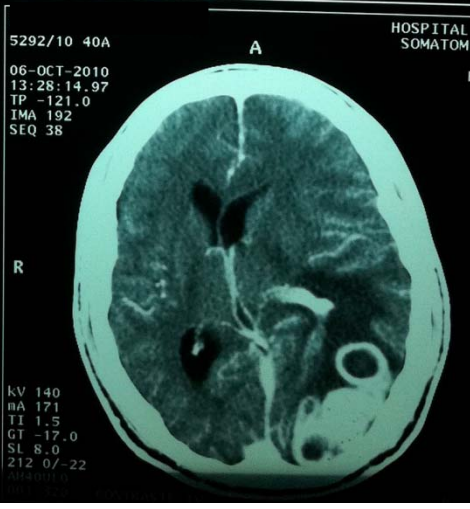
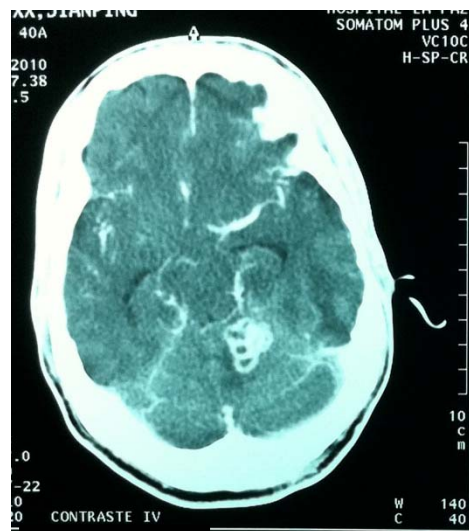
Caso clínico 5

- Paciente de 41 años. Nacionalidad china. Lleva un año y medio en España. No habla español.
- EA: lleva varios meses con pérdida de peso, fiebre, tos, expectoración y cefalea.
- EF: peso 47.3 kg. Caquexia. Desnutrido y deshidratado. Adenopatías laterocervicales. AP: algunos roncus bilaterales. Neurológica: no signos meníngeos, no otros hallazgos.
- Bioquímica: Proteína C reactiva: 75 mg/l. Resto normal.
- Hemograma: plaquetas 700000/ μ l. Resto normal.
- Rx tórax:



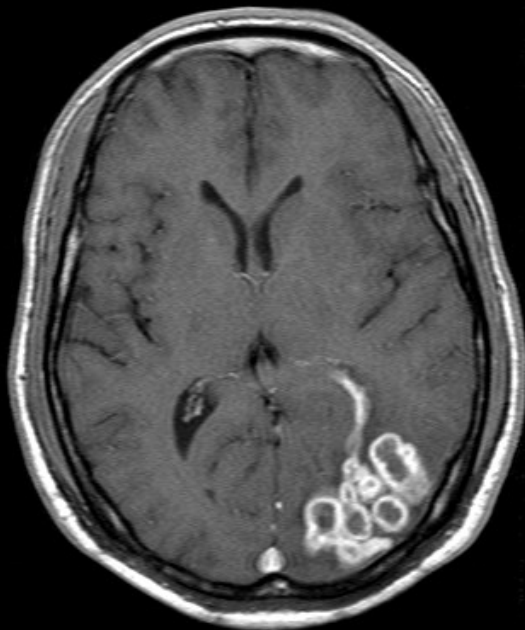
Caso clínico 5

- Baciloscopia esputo: 50 BAAR por campo.
- Ingresa con JC de probable tuberculosis pulmonar.
- Inicia HRZE.
- Evolución: persiste cefalea añadiendo a los pocos días vómitos persistentes.
- Se realiza TAC craneal.
- Se realiza RM cerebral.



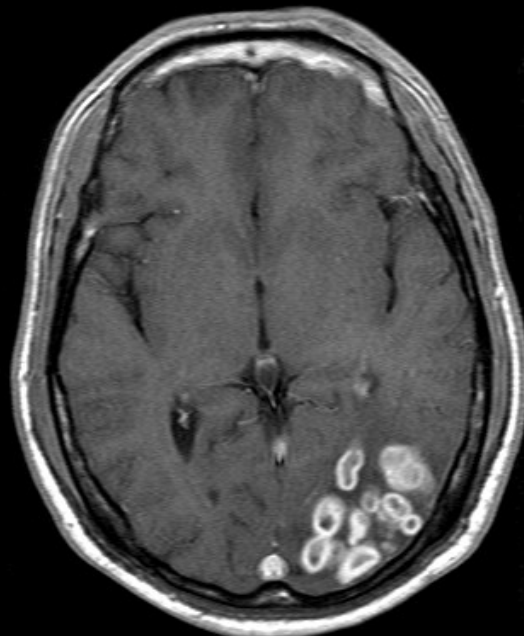
[R]

[L]



[R]

[L]



[A]

[P]



[A]

[P]

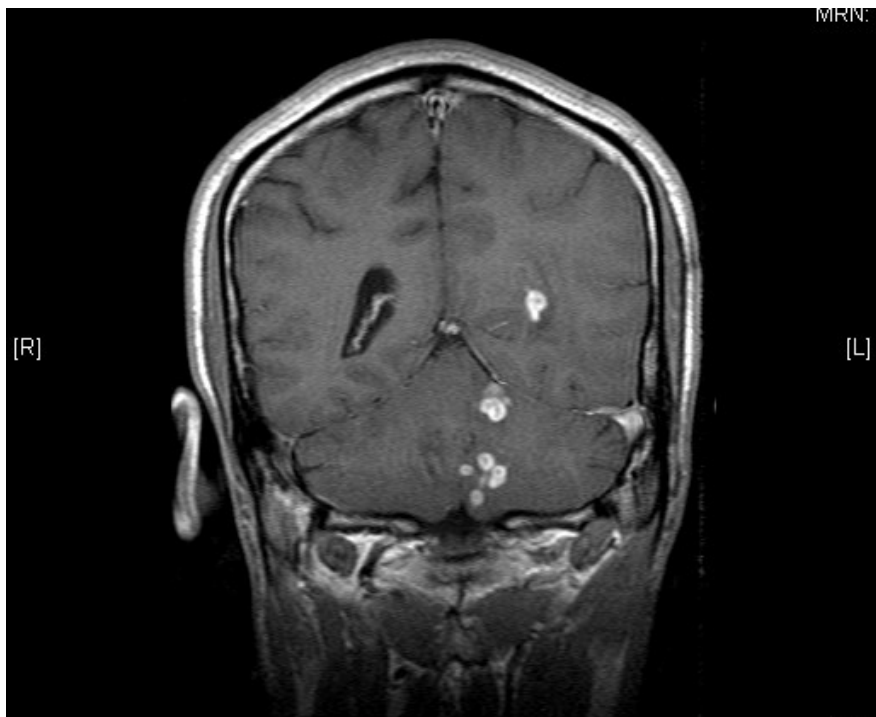


MRN:

[R]



[L]



MRN:

[R]

[L]

[A]



[P]

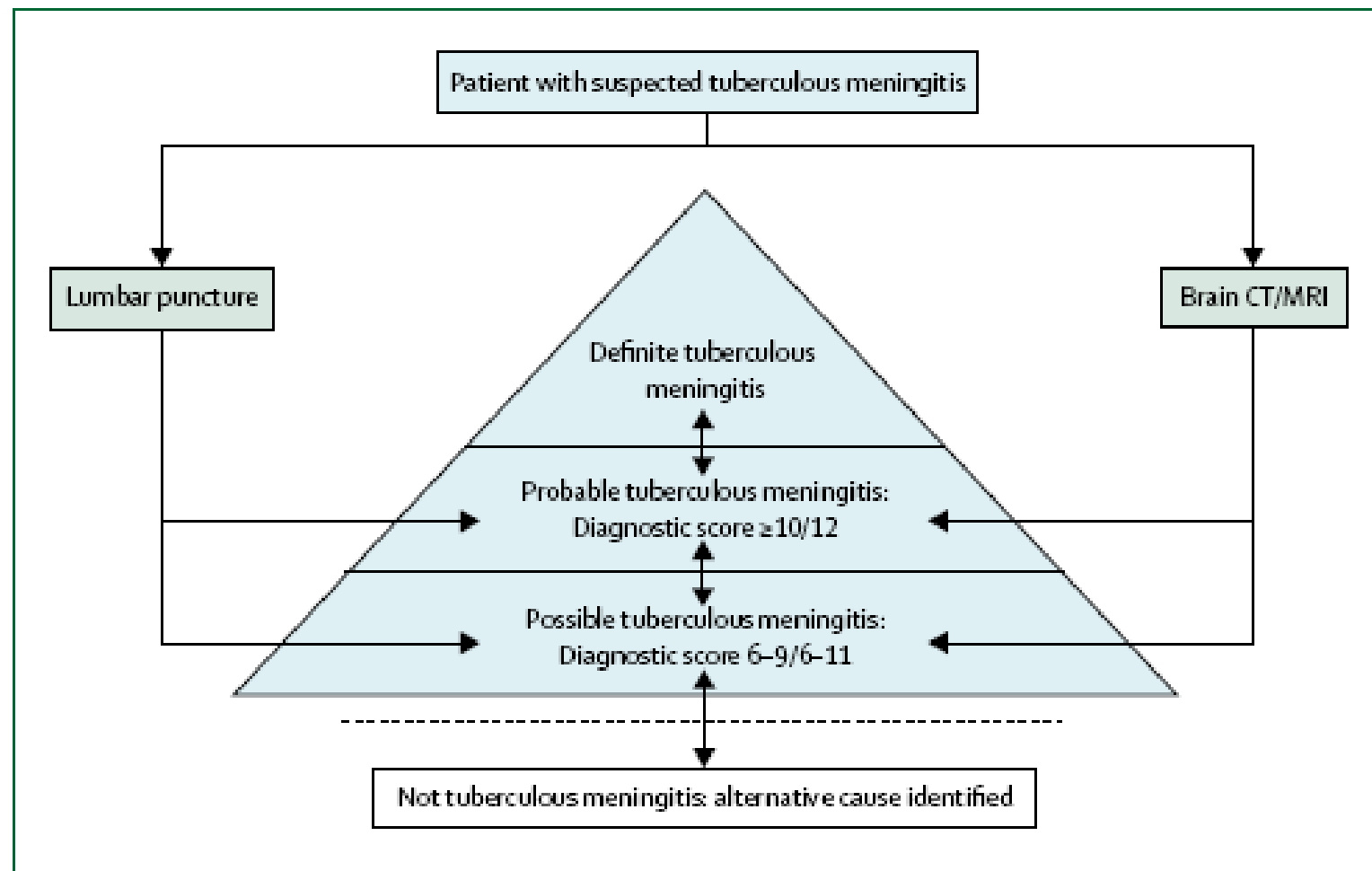
Caso clínico 5

- Baciloscopia esputo: 50 bacilos/ campo.
- Ingresó con diagnóstico de probable tuberculosis pulmonar. Inicia HRZE.
- Evolución: persiste cefalea añadiendo a los pocos días vómitos persistentes.
- Se realiza **TAC craneal**.
- Se realiza **RM cerebral**.
- Cultivo esputo: M. tuberculosis complex sin genes de resistencia a H ni R (Genotype DRplus).

¿Cuál es el diagnóstico?

Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research

Suzaan Marais, Guy Thwaites, Johan F Schoeman, M Estée Török, Usha K Misra, Kameshwar Prasad, Peter R Donald, Robert J Wilkinson, Ben J Marais



Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research

Suzaan Marais, Guy Thwaites, Johan F Schoeman, M Estée Török, Usha K Misra, Kameshwar Prasad, Peter R Donald, Robert J Wilkinson, Benj Marais

	Diagnostic score
<u>Clinical criteria</u>	(Maximum category score=6)
Symptom duration of more than 5 days	4
Systemic symptoms suggestive of tuberculosis (one or more of the following): weight loss (or poor weight gain in children), night sweats, or persistent cough for more than 2 weeks	2
History of recent (within past year) close contact with an individual with pulmonary tuberculosis or a positive TST or IGRA (only in children <10 years of age)	2
Focal neurological deficit (excluding cranial nerve palsies)	1
Cranial nerve palsy	1
Altered consciousness	1
<u>CSF criteria</u>	(Maximum category score=4)
Clear appearance	1
Cells: 10-500 per μ l	1
Lymphocytic predominance (>50%)	1
Protein concentration greater than 1 g/L	1
CSF to plasma glucose ratio of less than 50% or an absolute CSF glucose concentration less than 2.2mmol/L	1
<u>Cerebral imaging criteria</u>	(Maximum category score=6)
Hydrocephalus	1
Basal meningeal enhancement	2
Tuberculoma	2
Infarct	1
Pre-contrast basal hyperdensity	2
<u>Evidence of tuberculosis elsewhere</u>	(Maximum category score=4)
Chest radiograph suggestive of active tuberculosis: signs of tuberculosis=2; miliary tuberculosis=4	2/4
CT/ MRI/ ultrasound evidence for tuberculosis outside the CNS	2
AFB identified or <i>Mycobacterium tuberculosis</i> cultured from another source—ie, sputum, lymph node, gastric washing, urine, blood culture	4
Positive commercial <i>M tuberculosis</i> NAAT from extra-neural specimen	4
<u>Exclusion of alternative diagnoses</u>	

Caso clínico 5

- Diagnóstico final: Tuberculosis pulmonar y probable meningoencefalitis tuberculosa con tuberculomas.
- Continúa con HRZE. Se asoció dexametasona 4 mg/ 8 horas.

¿Cuánto tiempo hay que administrar corticoides y a qué dosis?

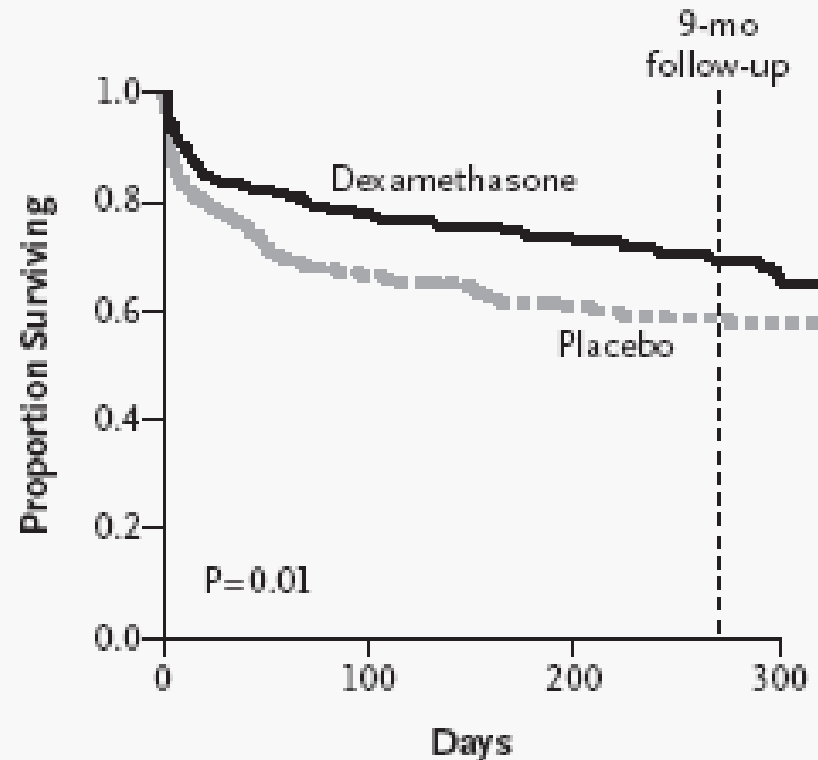
¿Cuál es la duración del tratamiento?

Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults

Guy E. Thwaites, M.R.C.P., Nguyen Duc Bang, M.D., Nguyen Huy Dung, M.D., Hoang Thi Quy, M.D., Do Thi Tuong Oanh, M.D., Nguyen Thi Cam Thoa, M.D.,

- Ensayo doble ciego aleatorizado.
- 545 pacientes mayores de 14 años con meningitis tuberculosa con o sin VIH. Se les añadió DXM al tto estándar.
- Disminuye la mortalidad.
- No disminuye la discapacidad severa.

A All Patients



Tuberculosis

Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control

- a treatment regimen, initially lasting for 12 months, comprising isoniazid, pyrazinamide, rifampicin and a fourth drug (for example, ethambutol) for the first two months, followed by isoniazid and rifampicin for the rest of the treatment period D(GPP)
- a glucocorticoid at the normal dose range
 - adults equivalent to prednisolone 20–40 mg if on rifampicin, otherwise 10–20 mg. A

with gradual withdrawal of the glucocorticoid considered, starting within 2–3 weeks of initiation. D(GPP)

Treatment of Tuberculosis

American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America

Dexametasona 12 mg/día durante 3 semanas y descenso gradual en otras 3 semanas

TABLE 13. Evidence-based* guidelines for the treatment of extrapulmonary tuberculosis and adjunctive use of corticosteroids†

Site	Length of therapy (mo)	Rating (duration)	Corticosteroids‡	Rating (corticosteroids)
Lymph node	6	AI	Not recommended	DIII
Bone and joint	6–9	AI	Not recommended	DIII
Pleural disease	6	All	Not recommended	DI
Pericarditis	6	All	Strongly recommended	AI
<u>CNS tuberculosis including meningitis</u>	<u>9–12</u>	BII	<u>Strongly recommended</u>	AI
Disseminated disease	6	All	Not recommended	DIII
Genitourinary	6	All	Not recommended	DIII
Peritoneal	6	All	Not recommended	DIII

Caso clínico 6

- Paciente de 19 años. Natural de Rumanía. Llegó a España una semana antes del ingreso actual.
- AF: Padre con tuberculosis pulmonar en 1985 y en 1995.
- AP: Tuberculosis pulmonar en 2009 que fue tratada 2 meses, desconocemos los fármacos.
- EA: Ingresado en su país en Agosto de 2010 por cuadro de 2 meses de tos y expectoración. El BAAR en esputo fue positivo y comenzó tratamiento durante 2 meses con HRZES. Cultivo de esputo: M. tuberculosis resistente a H y R. Le recomiendan ingreso en centro especializado. El paciente viene a España donde vive su familia.

Caso clínico 6

- A su llegada a España refiere tos, expectoración, fiebre de 39° diaria, sudoración nocturna y pérdida de peso de 6 kg desde Agosto de 2010.
- EF: T^a 37.4°C. Peso 52.2 kg. AP: roncus aislados en ambos hemitórax. Resto sin hallazgos.
- Baciloscopia esputo: más de 50 BAAR por campo.
- Rx tórax:



¿Cuándo se debe sospechar una TB resistente?

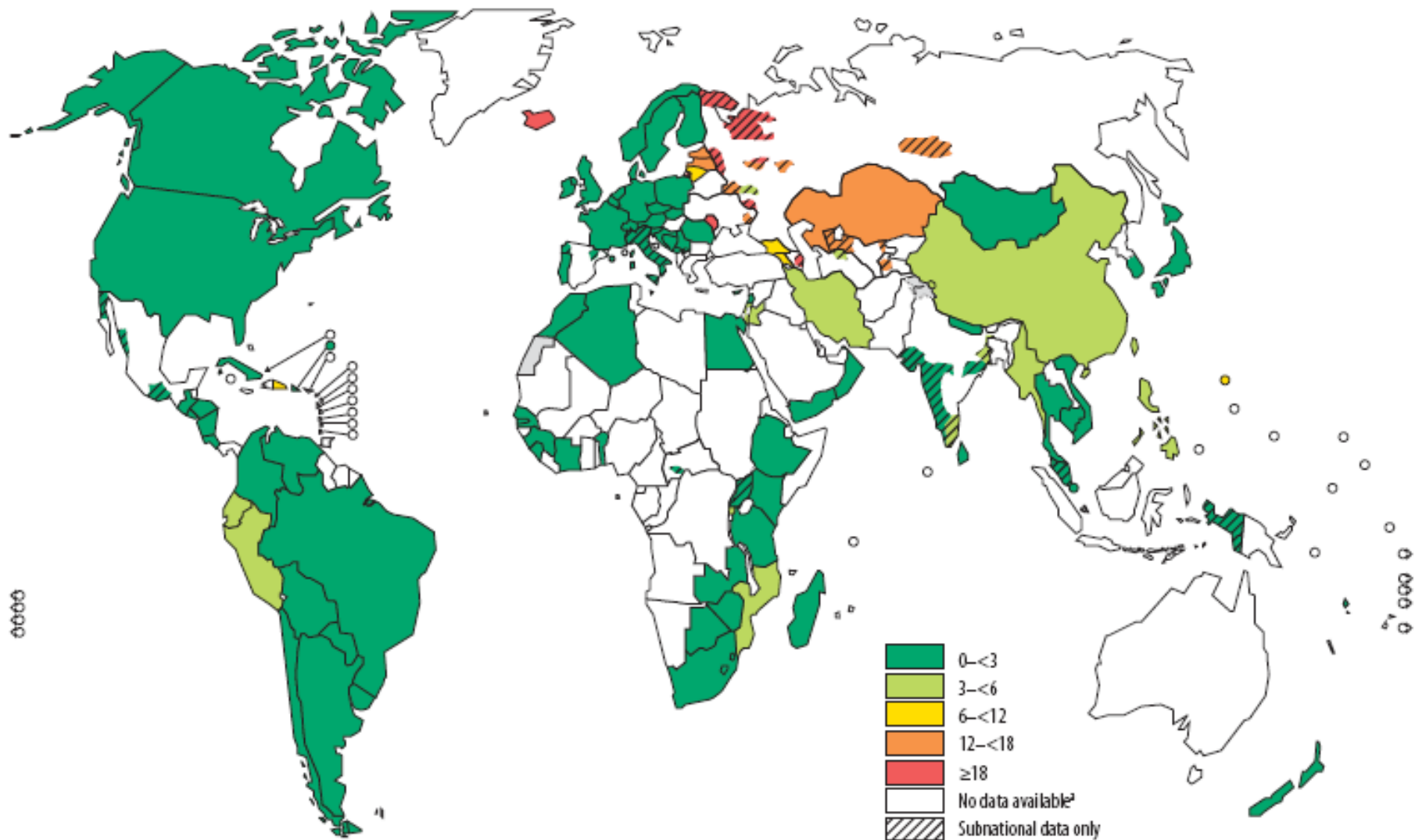
Definiciones

- TB Monorresistente: resistencia a un solo fármaco.
- TB Polirresistente: resistencia más de un fármaco que no sean H y R juntas.
- TB multirresistente (MDR): resistencia al menos a H y R.
- TB extremadamente resistente (XDR): resistencia a H, R, cualquier fluorquinolona y al menos un inyectable (Am, Km, Cm)

Sospecha de TB resistente

- Historia previa de TB tratada o fallos de tratamiento previos (cultivos de esputo positivos tras 4 meses).
- Contacto con paciente con TB-MDR.
- Paciente con VIH.
- Inmigrante de un país con alta incidencia de TB-MDR.

MAP 3 Distribution of proportion of MDR-TB among new TB cases, 1994–2009



² Australia, Democratic Republic of the Congo, Fiji, Guam, New Caledonia, Solomon Islands and Qatar reported data on combined new and previously treated cases.



¿Cómo se confirma?

Diagnóstico de TB resistente

Antes

- Baciloscopia: 24-48 horas.
- Cultivo medio líquido: 7-21 días.
- Cultivo medio sólido: 28-42 días.
- Antibiograma: 2-3 meses.

Ahora: test genotípicos

- **GenXpert** (PCR en tiempo real): **2 horas**.
 - directo en esputo o en cultivo.
 - Identifica M. tuberculosis y resistencia a R.
 - Especificidad 99%.
 - S: Baciloscopia positiva: 98%.
Baciloscopia negativa: 72% (una muestra), 85% (2 muestras) y 90% (3 muestras).
- **Genotype DR**: identifica M. tuberculosis
 - En esputo sólo si >50 bacilos/campo.
 - **plus**: resistencia a H y R. **48 horas**.
 - **sl**: resistencia a quinolonas, aminoglucósidos y etambutol. **7 días**.

Caso clínico 6

- Se realizó prueba genotípica directa sobre esputo (Genotype DR-Plus y sl): se detecta mutación que confiere resistencia a H, R y E, con sensibilidad a fluorquinolonas y aminoglucósidos.
- Diagnóstico: Tuberculosis pulmonar MDR.

¿Cómo se trata?



Una vez confirmada la TB MDR:

- Regímenes estandarizados o empíricos.
- Regímenes individualizados.

- Si se usan métodos convencionales para dco de TB MDR:
 - Inicialmente tto estandarizado si sospecha de TB MDR.
 - Una vez confirmada: continuar con tto estandarizado o cambiar a régimen individualizado.

- Si se usan métodos rápidos para dco de TB MDR:
 - Tto individualizado o tto estandarizado.

Table 7.1 GROUPS OF DRUGS TO TREAT MDR-TB^a

Group	Drugs (abbreviations)
Group 1: First-line oral agents	<ul style="list-style-type: none"> • pyrazinamide (Z) • ethambutol (E) • rifabutin (Rfb)
Group 2: Injectable agents	<ul style="list-style-type: none"> • kanamycin (Km) • amikacin (Am) • capreomycin (Cm) • streptomycin (S)
Group 3: Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> • levofloxacin (Lfx) • moxifloxacin (Mfx) • ofloxacin (Ofx)
Group 4: Oral bacteriostatic second-line agents	<ul style="list-style-type: none"> • para-aminosalicylic acid (PAS) • cycloserine (Cs) • terizidone (Trd) • ethionamide (Eto) • protionamide (Pto)
Group 5: Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB	<ul style="list-style-type: none"> • clofazimine (Cfz) • linezolid (Lzd) • amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv) • thioacetazone (Thz) • imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) • high-dose isoniazid (high-dose H)^b • clarithromycin (Clr)

Composición y duración de los regímenes de segunda línea: aspectos generales.

- Incluir **al menos 4 fármacos** con eficacia probable así como Z durante la fase intensiva.
- Escoger fármacos en orden **del grupo 1 al 5**.
- Fase intensiva con fármaco **inyectable**: al menos **6 meses (8 meses)** y al menos 4 meses tras negativizar esputo.
- Duración **total: 18 meses** tras negativizar esputo (2011: \geq 20 meses).

WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008.

WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update 2011.

Caso clínico 6

- Comienza tratamiento: Pirazinamida, Amikacina, Levofloxacino, Protionamida, Cicloserina, Linezolid.
- A los pocos días: resistencia a Z y S.
- Se retira Z. Continúa con los otros 5.

¿Se tomará el tratamiento tras el alta?

Tratamiento directamente observado

- Personal entrenado.
- **Identificación precoz de problemas:**
 - Efectos secundarios.
 - Empeoramiento clínico.
 - No adherencia.
- Lugar: hospital, trabajo, domicilio, calle...
- Situaciones:
 - Fallos previos de tratamiento.
 - Resistencia a fármacos.
 - Indigentes.
 - Infección por VIH.
 - Abuso de sustancias.
 - Enfermedades psiquiátricas o alteraciones de memoria.
 - Sospecha de no adherencia.
- **Eficaz:** mayor tasa de curación. Prevención de resistencias adquiridas.

Monitorización durante el tratamiento

- Respuesta clínica: mensual.
- Efectos secundarios: fármacos de 2ª línea.
- Respuesta bacteriológica:
 - Baciloscopia y cultivo de esputo mensual.
 - Negativización del esputo: 2 mensuales negativos consecutivos.
 - Si positivo a los 6 meses: cambio de tratamiento.
- Rx tórax: al inicio y cada 6 meses.

Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis

Evan W Orenstein, Sanjay Basu, N Sarita Shah, Jason R Andrews, Gerald H Friedland, Anthony P Moll, Neel R Gandhi, Alison P Galvani

- Éxito: curación o tto completado.
 - Tratamiento individualizado: 64% (36-79%).
 - Tratamiento estandarizado: 54% (49-63%).
- Mejores resultados: duración total 18 meses y TDO.

Unidad de Aislamiento. Hospital de Cantoblanco La Paz (1998-2010): 47 pacientes. 93% éxito

*Lancet Infect Dis 2009;
9: 153-61*



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



¡MUCHAS GRACIAS!

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad
Canaria de Medicina Interna

26-28 Octubre 2011

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas

**SEMI**
SOCIETAT CANARIA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

**FEMI**
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

