

Tuberculosis – Micobacteriosis grave

Dra. Carolina Iglesias

Dra. Zaida Arteta

13 de marzo de 2015



Tuberculosis en el Mundo

Segunda causa de muerte causada por un agente infeccioso

En 2013, 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron

Más del 95% de las muertes por tuberculosis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos

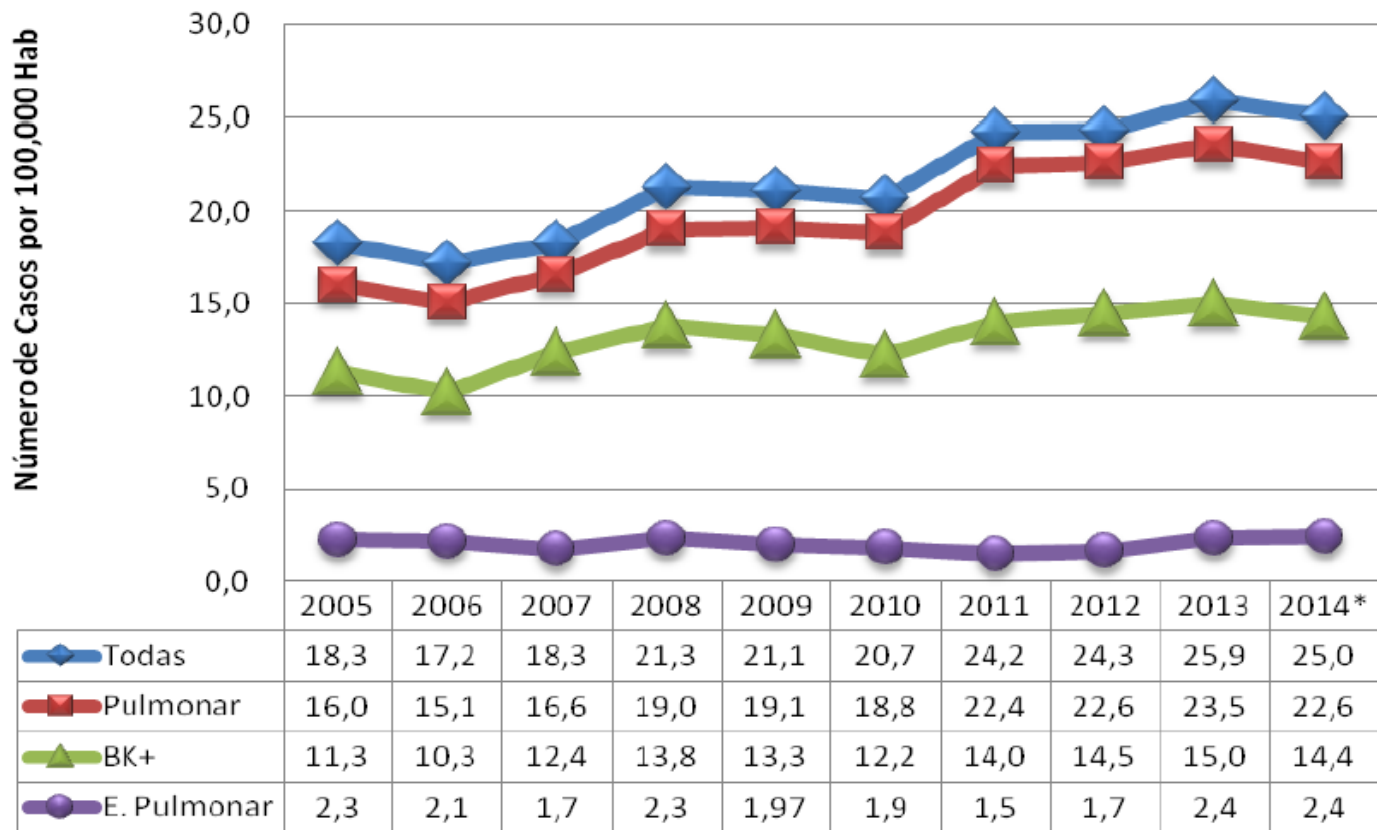
Principal de muerte de las personas infectadas por el VIH (25%)

480 000 personas desarrollaron tuberculosis MR en 2013

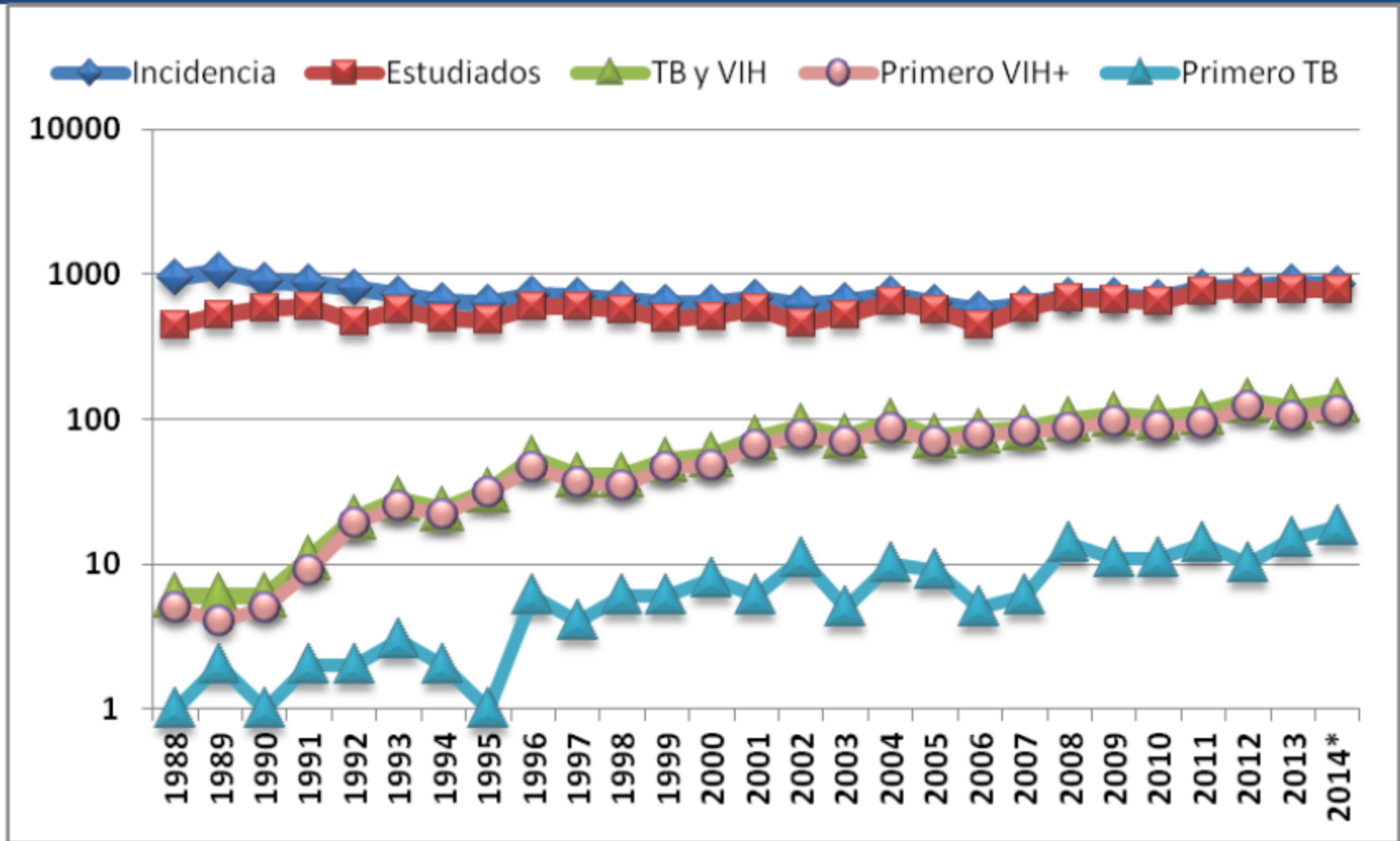


Tuberculosis en Uruguay

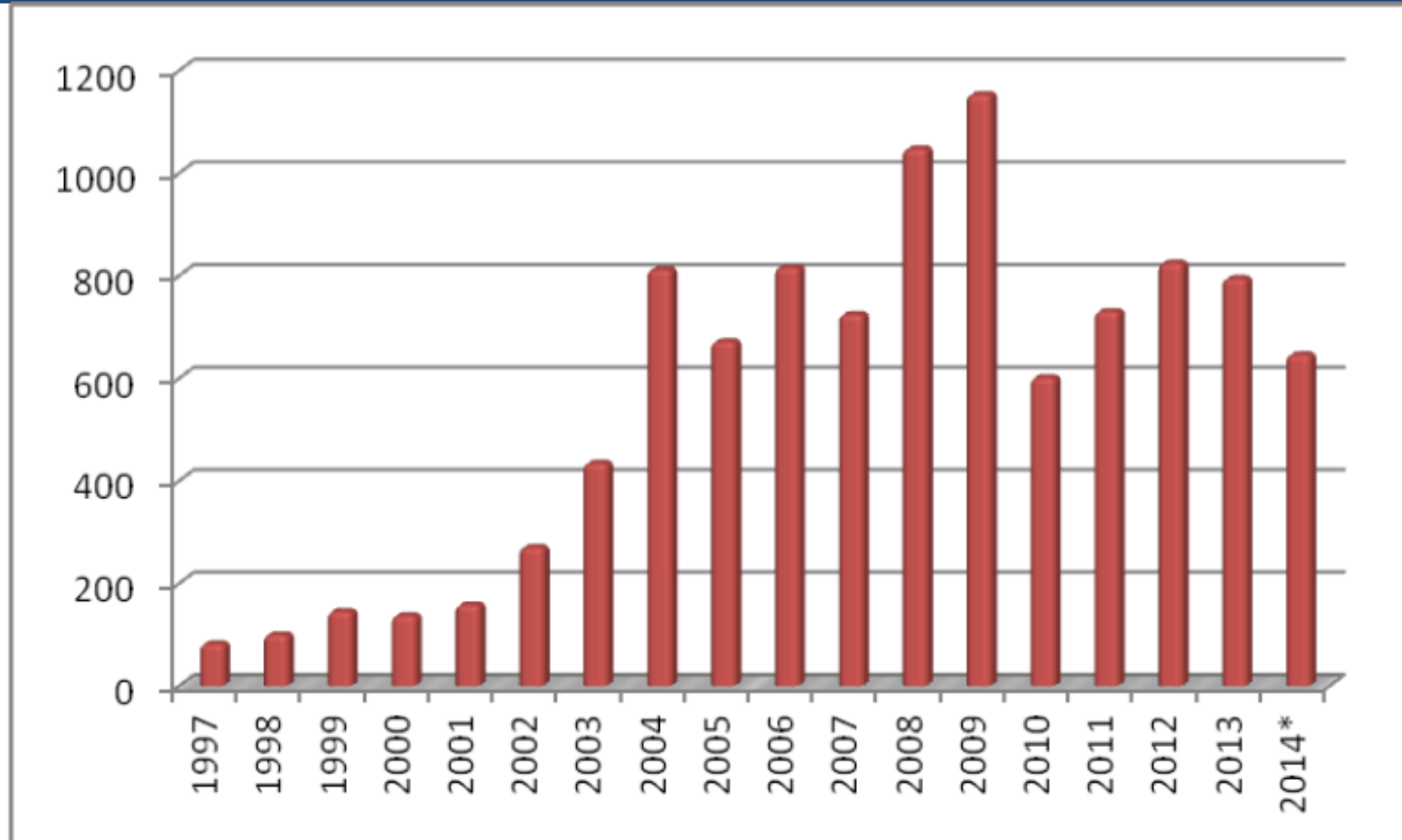
**Incidencia de Tuberculosis, Todas las Formas, Pulmonares, Bacilíferos y Extra-Pulmonares
Tasas por 10⁵ – 2005 - 2014**



Evolución de la Co-Infección TB-VIH – 1988 – 2014



Evolución de las Tasas de TB Todas las Formas en Establecimientos de Reclusión – Casos por 10⁵ . 1997- 2014



Historia clínica

SM, 55 años, procedente de Montevideo, desocupado.

- HTA en tratamiento con enalapril.
- Ex tabaquista.
- VIH positivo diagnosticado hace 5 años, en TARV en base a ABC/3TC/AZT (antecedente de reacción alérgica con EFV), adherencia irregular a TARV, último recuento de CD4: $7/\text{mm}^3$, CV 540.000 copias (noviembre 2014).
- Colectectomizado.



Fecha de ingreso: 22/01/15.

Motivo de consulta: Deposiciones líquidas.

Enfermedad actual:

Consulta con deposiciones líquidas, con alta tasa, sin elementos anormales, acompañada de vómitos, sensación febril y sudoración nocturna.

Adelgazamiento que no sabe precisar, astenia y adinamia de meses de evolución.

Refiere cefaleas frontal de 7 días de evolución. Niega fotofobia y acusofobia.



Examen físico

- Vigil, BOTE, bradisiquico.
- BF: sin particularidades
- Py M: levemente hipocoloreadas.
- CV: RR 80 cpm, RBG,SSL
- PP: MAV positivo bilateral sin estertores
- ABD: distendido, blando, depresible ,indoloro, no se palpan tumoraciones ni visceromegalias.
- PNM: no rigidez de nuca, no SFN.



Se solicita valoración de cuadro digestivo mediante:

- Valoración de repercusión hidroelectrolítica de diarrea: función renal e ionograma.
- Valoración de etiología de diarrea: coproparasitarios, coprocultivos, investigación de *C. difficile* en materias y HC para bacterias.
- Ecografía de abdomen

Valoración de cuadro neurológico:

- Estudios de imagen inicialmente (TC y RM cráneo)



De la analítica de laboratorio destaca:

Azoemia 0,60 mg/dl
Creatininemia 1,28 mg/dl

Hb 9,4 g/dl
GB 4.400/mm³
Linfocitos 490/mm³
PLT 175.000/mm³

Gasometría arterial:

pH: 7,46
pCO₂: 25,6 mmHg
pO₂: 60 mmHg



Ecografía de abdomen : Hígado de forma y tamaño habitual con ecogenicidad heterogénea a expensas de algunas imágenes puntiformes, hiperecogénicas, sin cono de sombra, inespecíficas, si bien se pueden ver en algunas infecciones oportunistas.

TC y RNM de cráneo Normales



- Coproparasitario: *Cryptosporidium* sp.
- Investigación para *C. difficile*: GDH y toxinas negativas.
- Coprocultivo: sin desarrollo.
- HC para bacterias sin desarrollo.

- Día 2_24/01: Paciente febril, presenta episodios de desorientación en tiempo y espacio, no reconoce familiares. Presenta descenso de cifras de Hb a 6,4 g/dl requiriendo transfusión de 2 volúmenes de GR.

- Día 6_28/01: Se solicita valoración por equipo de Enfermedades Infecciosas.



Conducta:

- Completar valoración de cuadro neurológico con PL estudio de LCR bacteriológico, micológico y búsqueda de micobacterias.
- En lo respiratorio se plantea valoración con nueva gasometría arterial, TC de tórax y FBC con LBA para estudio microbiológico.
- En cuanto a anemia etiología: vinculada a toxicidad por AZT? Se plantea cambio de plan de TARV por ABC/3TC/LPV-r.
- En cuanto a cuadro diarrea crónica por *Cryptosporidium* se plantea inicio tratamiento en base a nitaxozanida y TARV.



Día 7_29/01: Febril, sin otros cambios clínicos.

Se realiza PL, características de LCR:

Cristal de roca

Proteinorraquia 0,53 g/l

Glucorraquia 0,71 mg/dl

Leucocitos 1 célula/ml

Eritrocitos 15 células/ml

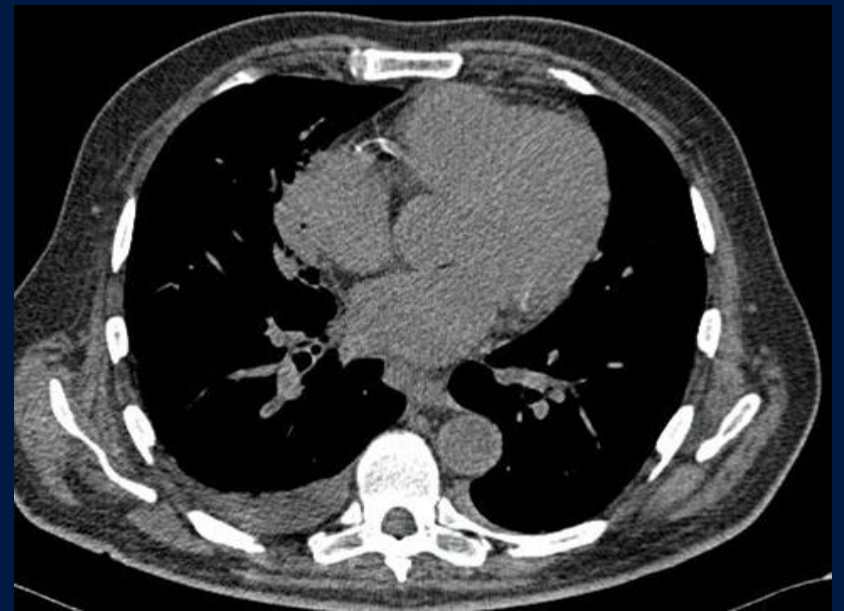
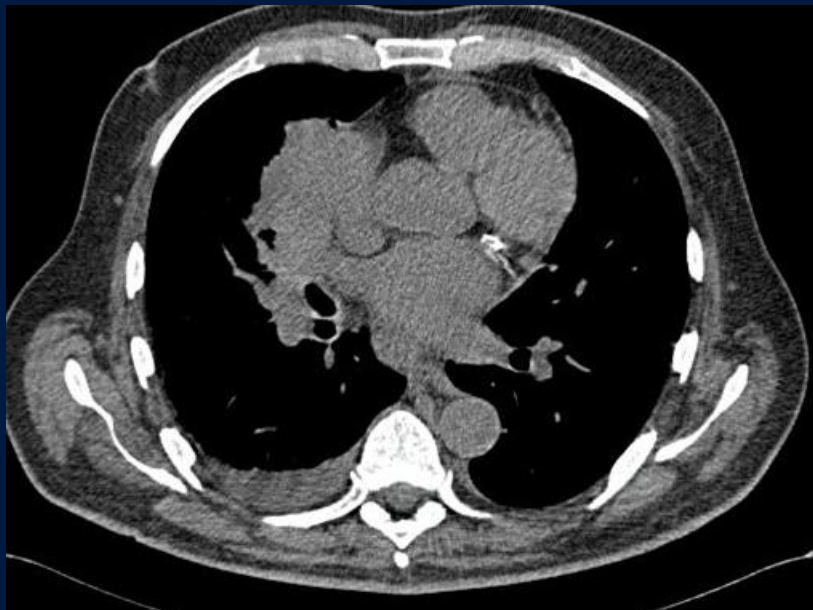
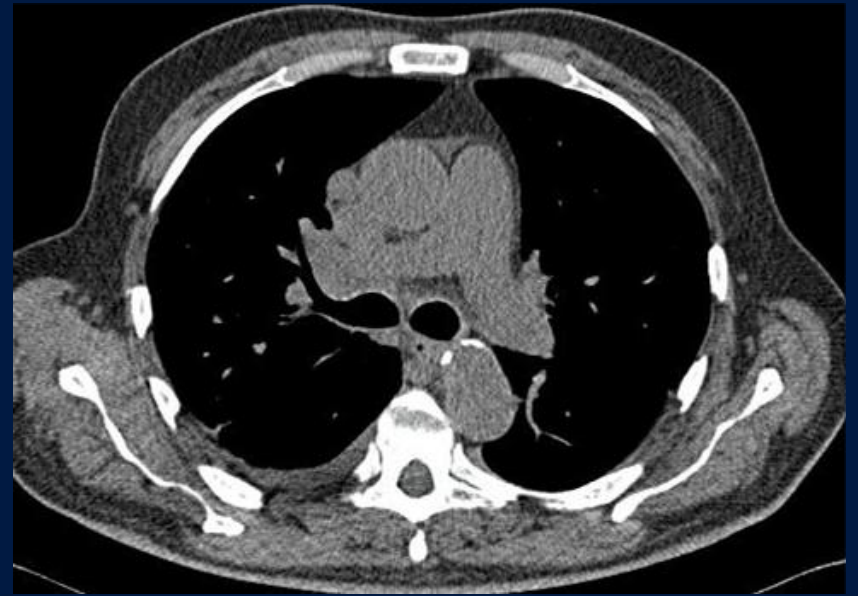
Cultivo bacteriológico sin desarrollo

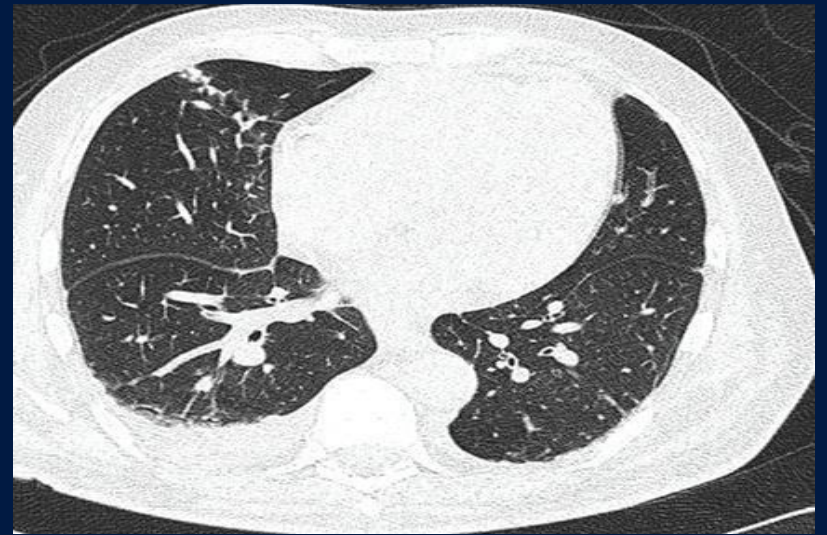
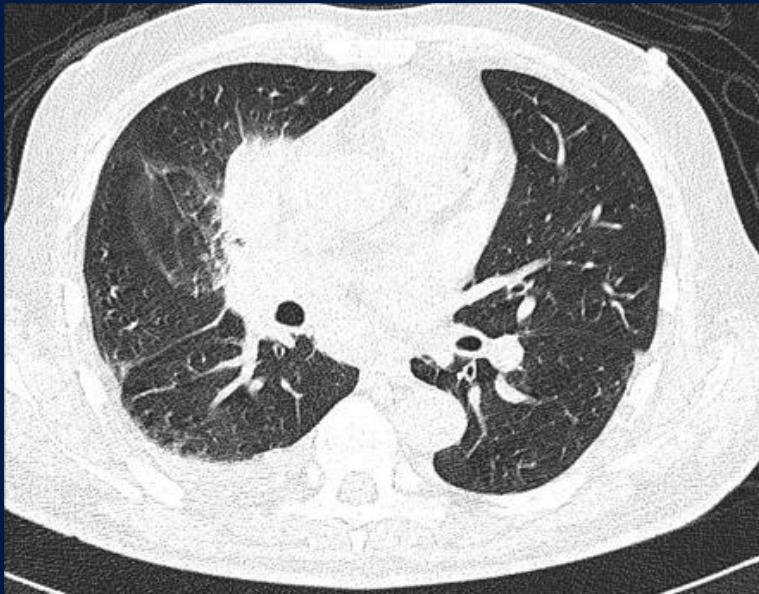
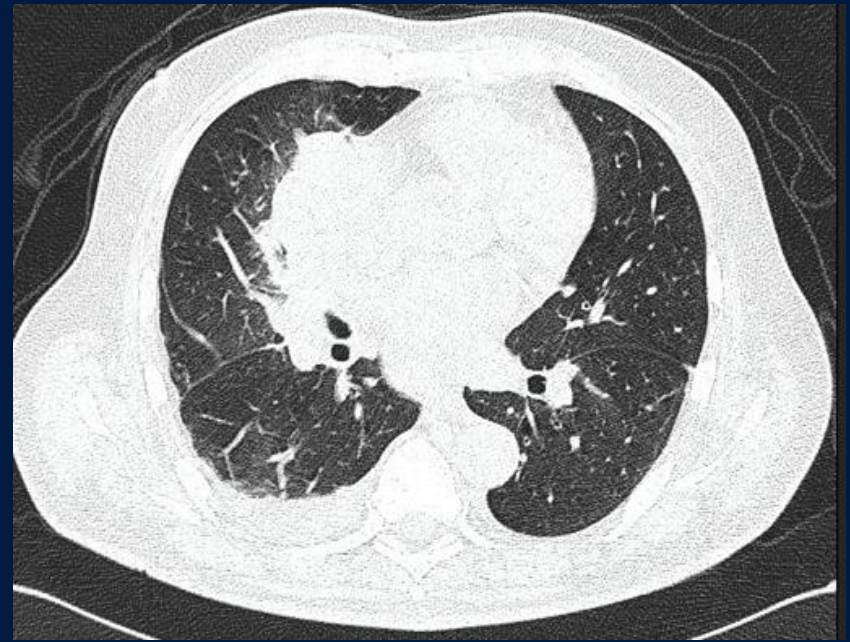
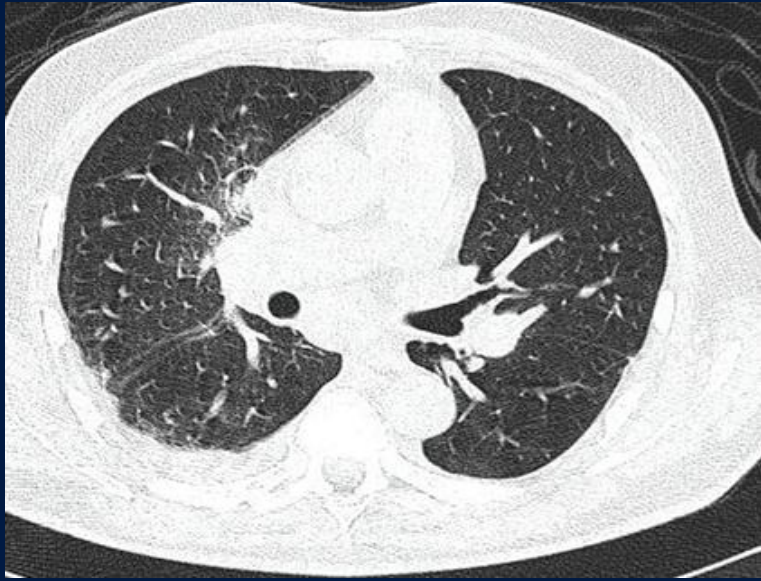
Tinta china y cultivo micológico negativos

ADA de 1 UI/L









TC de tórax (29/01):

Segmento medial del LM masa con realce heterogéneo, presenta sectores hipodensos en relación a necrosis, sus bordes están mal definidos, tiene amplio contacto con las estructuras mediastinales, englobando vena y arteria pulmonar derecha como así la rama segmentaria medial del LM al cual obstruye. Dicha masa mide 82 x 35 x 32 mm (AP, T y L respectivamente).

Asocia áreas en vidrio deslustrado periférico e imágenes nódulo-acinares que podrían corresponder a neumonitis postobstructivas.

Identificamos conglomerado mediastinal subcarinal 24x32 mm y adenomegalias prevasculares, laterotraqueales derechas altas y bajas, paraaórticos, hiliar derecha de 24 x 25 mm, algunas de ellas con centro necrótico.

En suma: Hallazgos de TC sugerentes de CBP con probable compromiso linfoganglionar mediastinal. De forma más alejada podría corresponder a proceso neumónico complicado.



EN SUMA:

- SM, 55 años, VIH positivo inmunodepresión severa, CD₄ 7/mm³
- Diarrea crónica por *Cryptosporidium sp.*
- Masa pulmonar + adenopatías mediastinales:
 - Tumoral:
 - _CBP + neumonía aguda bacteriana inespecífica?
 - _LNH? (alejado)
 - Infeccioso: Infección diseminada por Micobacterias?
Adenopatías con centro hipodenso + imágenes heterogéneas hepáticas, anemia, fiebre.

Se solicita FBC para biopsia y estudio AP de masa pulmonar, con LBA.



- Día 11_2/02:

Se realiza FBC con cepillado bronquial se extrae muestras para estudio AP. Se realiza LBA se envían muestras para estudio bacteriológico, micológico, IFD para PCP, búsqueda de micobacterias.

- Día 12_3/02:

Instala polipnea, saturación de 83% VEA, hipotensión 80/50 mmHg.
Subfebril TAX 37,5 °C.

Ingresa a Cuidados Intermedios de emergencia.

Se procede a IOT y ARM. Shock refractario al aporte de volumen, se inician inotrópicos (noradrenalina + dobutamina).



- Día 13_4/02:

Bajo sedación, tendencia a la hipotensión bajo apoyo inotrópico, relleno capilar lento.

Dada gravedad de estado clínico se decide agregar tratamiento ATB para bacterias nosocomiales y micobacterias típicas y atípicas

- meropenem, azitromicina, levofloxacina y etambutol, más TMP SMX i/v para cubrir PCP.



- Día 14_5/02 ingresa a UCI.

Paciente bajo sedación, ARM, subfebril 37,3 °C TAX, taquicárdico, relleno capilar lento, hipotenso.

Informe de CHLA de resultado positivo de directo para micobacterias en LBA.

Se inicia tratamiento antituberculoso en base a rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol 5 comprimidos día a través de SNG.

- Día 15_6/02 Fallece.

Hemocultivos para micobacterias del 20/02/15 positivos (aun no tipificadas)



Anatomía Patológica Biopsia Trans Bronquina

Uno de los fragmentos corresponde a parénquima alveolar parcialmente colapsado, con el revestimiento epitelial habitual y septos sin fibrosis ni exudados inflamatorios.

Se examinaron 4 extendidos citoológicos en que los que se observan marófagos alveolares y escasos linfocitos maduros. Con la técnica Convencional utilizadas (HYE), no se reconocen microorganismos.

Citología benigna, a células epiteliales cilíndricas ciliadas, que carecen de atipías nucleares.



TB en UCI

- Ingresos en UCI - insuficiencia respiratoria
- Alta mortalidad 30-60% (hasta 45 días del alta)
- Factores asociados a muerte:

Co infección con VIH

Número de órganos afectados

Retraso en el inicio del tratamiento

Albumina sérica-estado nutricional

Severe tuberculosis requiring ICU admission. Rossato Silva D, Basso Gazzana M, Roth Dalcin P.
J Bras Pneumol. 2012;38(3):386-394



Preguntas para la discusión

- Cual es el tratamiento antimicrobiano más adecuado en esta situación clínica? (no disponemos en Uruguay de drogas antituberculosas de primera línea de uso parenteral)
- Anti tuberculoso de primera línea
- Vía oral ó IV
- Utilizar drogas de 2ª línea disponibles IV
- Agregar anti micobacterias no tuberculosas
- Agregar anti PCP y MO inespecíficos



Anti tuberculoso de primera línea

- Asociado con menor mortalidad (cuando incluye H R)
- No disponemos de formulaciones IV

Erbes R, Oettel K, Raffenberg M. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. Eur Respir J. 2006;27(6):1223-8



Vía oral ó IV

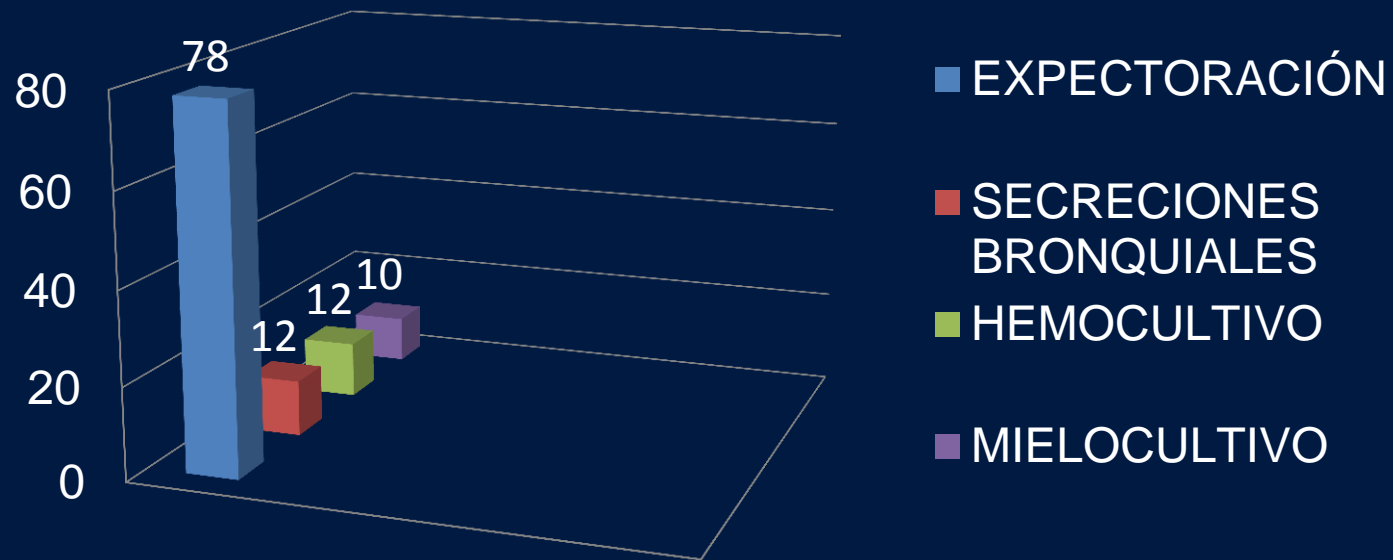
- En UCI el % absorción enteral es incierta
- Los niveles sub terapéuticos de los fármacos en TB se asocian con respuesta mas lenta y desarrollo de R

Weiner M, Benator D, Burman W. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. Clin Infect Dis. 2005;40(10):1481-91.



Agregar anti micobacterias no tuberculosas

- 126 aislamientos en 6 años
- Susceptibles a : quinolonas, claritromicina, ETB.



Utilizar drogas de 2ª línea disponibles IV

- Mejor disponibilidad
 - Amplía el espectro
(tratamiento empírico y co infecciones)
-
- Aumenta el numero de interacciones
 - Aumenta el numero de toxicidad hepática y renal



Disponibles IV en Uy

Fármaco	Actividad anti TB	Actividad anti MAC
Amikacina	si	no
Amoxi clav	Si	no
Claritromicina	No (escaso)	Si
Estreptomina	si	no
Imipenem/Meropenem	Si (in vitro demostrada)	no
Levofloxacin/Moxifloxacin	Si (bactericida)	si
Linezolid	Si (in vitro)	no



Conclusiones

- Debemos disponer de formulación IV de H y R en Uruguay
- Incluir «siempre» en el plan isoniacida y rifampicina
- Asociar VO con IV disponibles en pacientes graves
- Utilizar drogas de 2ª línea disponibles incluyendo -MOXI-LEVO
- Agregar anti micobacterias no tuberculosas en co infectados con VIH y CD4 menor a 50



