

TUBERCULOSIS EN TOS

Dra. Cecilia Villarino

Dr. Martín López

Mayo 2019



38 años. Sexo masculino. Procedente de Colonia
Alérgico a Vancomicina

DM tipo 1 desde los 9 años. Mal control metabólico. Múltiples repercusiones

Cardiopatía isquémica con ATC en 2016

Retinopatía proliferativa severa. Amaurosis OI y visión bulto el OD.

Nefropatía diabética. ERC desde 2007. Inicio de HD 2010. FAV nativa
humerocefálica MSD.

Complicaciones: Hiperparatiroidismo severo. Rotura de tendón de cuádriceps
y tendón de Aquiles. Paratiroidectomía junio 2016. Recidiva posterior.

2016 TEC con hematoma subdural agudo que requiere NQ.

Consumo de OH cocaína y marihuana, en abstinencia.



Ingresa 21/2/2019 para recibir 1er transplante renal.

Donante cadavérico 23 años, sexo masculino. Causa de muerte TEC. Creatinina 1.0 mg/dl.

Valoración pre transplante:

Receptor:

CMV IgG - IgM -. Status CMV D+/R-. Profilaxis universal.

VEB IgG+ IgM -

PPD 9/17 0mm

Resto de las serologías negativas

Inmunización completa

Transplante sin incidentes vasculares ni urológicos. Sangrado 400 ml. Profilaxis quirúrgica PTZ + Clindamicina



Evolución post transplante:

Inmunosupresión de inducción: Timoglobulina 75/50/50, Metilprednisolona 1 g, Tacrolimus

Lenta recuperación de función renal. HD inicial.

Hematuria. TC abdomen que evidencia sangrado a nivel de la anastomosis. RAO. Obstrucción intermitente por coágulos. Reiterada manipulación de SV. Anemia que requiere GR.

Día 6 de evolución post TR Fiebre y deterioro del estado general.

Del examen clínico: QSOFA 0, saturando 95%, FC 80 cpm, PA normal. Crepitantes bibasales. Hematoma escrotal. VVC sin signos fluxivos.

Se destaca como AE Hospital en obras de construcción en salas adyacentes durante la internación



Planteos:

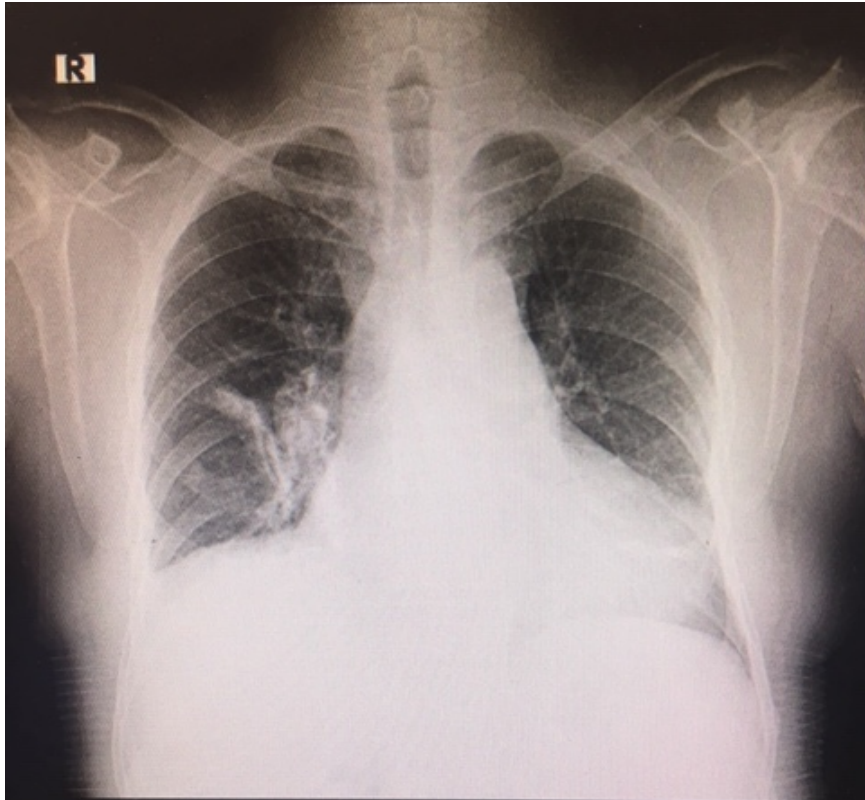
TR inmediato, severamente inmunosuprimido, fiebre sin foco evidente

- 1) ITU. (Vinculado a manipulación de la SV)
- 2) Infección asociada a catéter de VVC
- 3) Infección respiratoria
- 4) Más alejado enfermedad por CMV, vinculado a alto riesgo y concentraciones variables de valganciclovir por HD.

Conducta:

- Retirar VVC
- Relevo bacteriológico. HC x 4. Retrocultivo. Cultivo de punta de catéter. UC.
- RxTx
- TC de senos faciales, torax, abdomen y pelvis.
- CV CMV
- Inicio de plan antimicrobiano empírico con Meropenem y Linezolid.





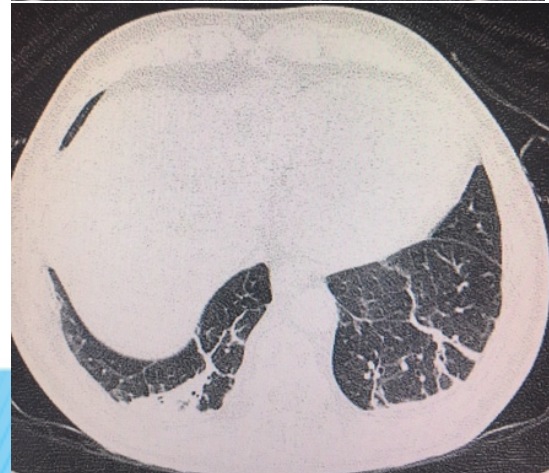
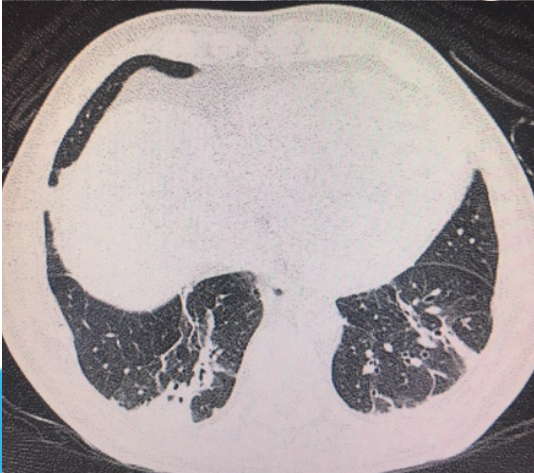
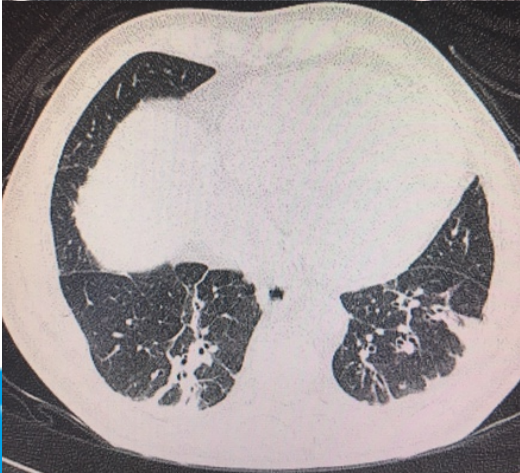
Infección respiratoria baja en paciente severamente inmunosuprimido.

-Contexto epidemiológico de Hospital en Construcción
-Screening de ITBL incompleto

- 1)Bacteriano inespecífico
- 2)IFI
- 3)Tuberculosis pulmonar

Se solicita FBC con LBA

Se agrega al plan empírico voriconazol
6mg/k cada 12 hs por dos dosis y luego 4
mg/k cada 12 hs



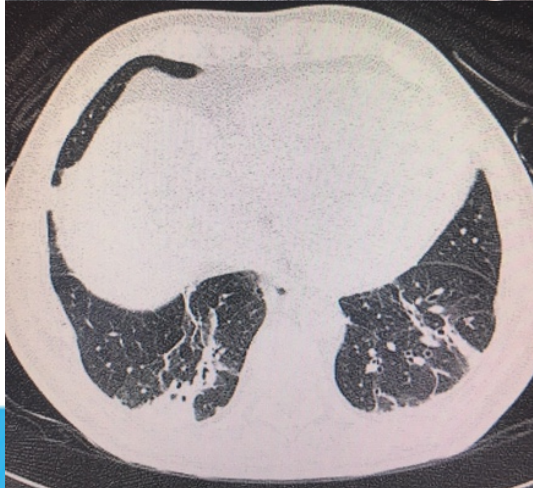
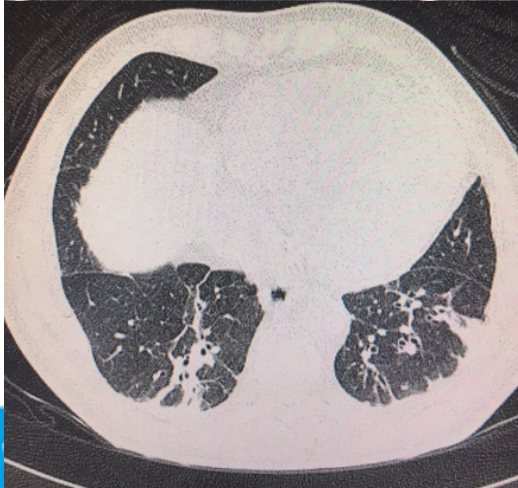
TC Tórax

Atelectasias laminares bibasales.

Consolidación/atelectasia con broncograma aéreo en segmento basal posterior de LID de etiología inflamatoria / infecciosa inespecífica.

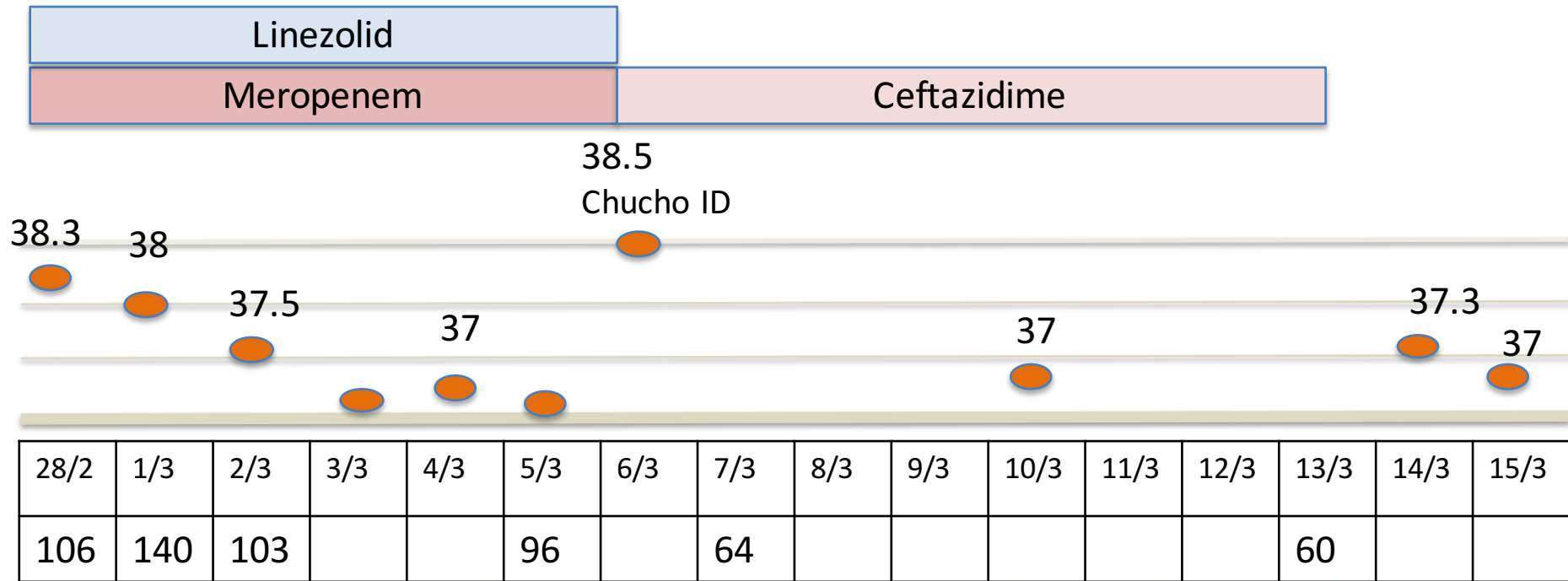
Micronódulo de 3 mm en segmento anterior de LSD.

No adenomegalias.



Evolución

- Se solicita FBC con LBA para cultivo bacteriológico, micológico, IFD PCP, GM CHLA
- Persiste en TRR
- Buena evolución del edema escrotal
- Se reciben HC del 28/2 positivos a *Serratia Marcescens*. (Sensible CAZ/SXT/Cipro/MEM). Punta de catéter sin desarrollo. UC sin desarrollo.
- 6 día de tto ATB apropiado presenta chucho intradiálisis con T. ax 38.5º



Bacteriemia a *Serratia Marscecens* sin claro foco de origen.

Urinario?

Respiratorio?

Dado que reitera fiebre con seis días de tratamiento apropiado se plantea:

Colección peri renal?

Infección por otro microorganismo? ¿Infección fúngica?

Foco endovascular?

Relevo bacteriológico con HC y UC

Eco de abdomen: Riñon transplantado en FID. Tamaño habitual, buena diferenciación corticomedular. Resto del estudio normal.

Ecocardiograma TT. Sin elementos sugestivos de EI.



Día 12/3 se recibe Xpert MTB/RIF® en LBA **POSITIVO**

- Aislamiento respiratorio
- Inicio de tratamiento antituberculoso con DFC
- Profilaxis con Isoniazida a contactos

Evoluciona sin fiebre ni síntomas respiratorios. Descenso de cifras de creatinina. Descenso de PCR 5/4 5 mg/dl

Como complicación del tratamiento elevación de las transaminasas hepáticas 10 veces, por lo que se suspende Isoniazida y Pirazinamida

Plan: Rifampicina + Etambutol + Moxifloxacina

Alta hospitalaria

Reintroducción paulatina de isoniazida con la mejoría del funcional hepático en forma ambulatoria.



TUBERCULOSIS EN TRANSPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

IMPORTANCIA

- Mayor incidencia que la población general
- Dificultad en el diagnóstico: presentación atípica/falsos negativos técnicas diagnósticas
- Mayor riesgo de enfermedad diseminada
- Desafío terapéutico: interacciones con inmunosupresores y toxicidad de fármacos
- Pérdida de injerto y mayor mortalidad (19%, atribuible 9.5%)



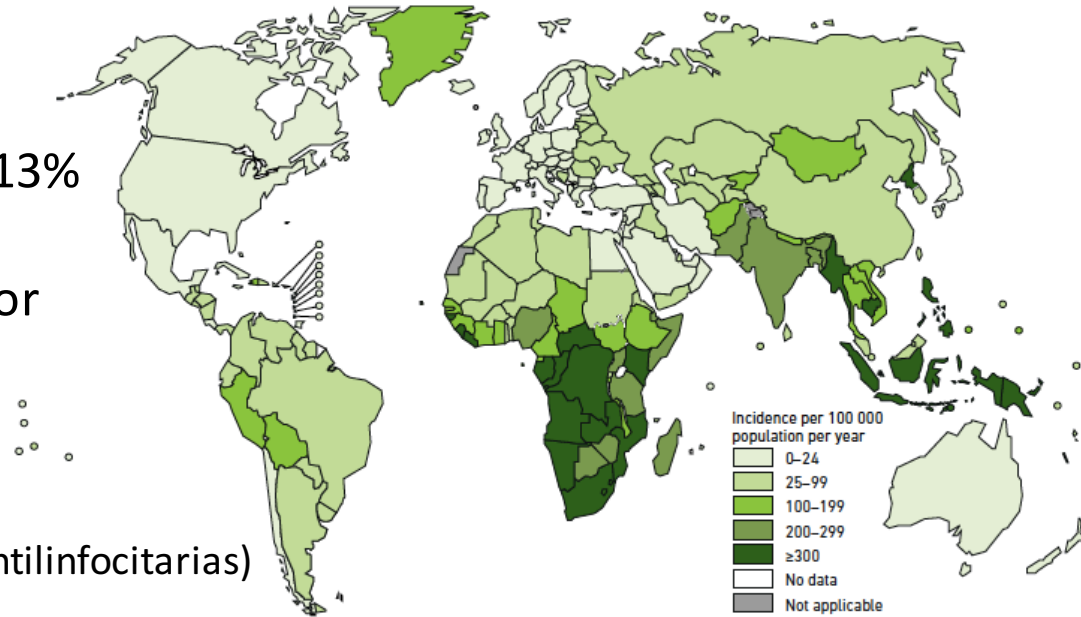
EPIDEMIOLOGÍA

Variable según endemia regional.

Prevalencia en la literatura de 1.2 a 13%

España: Incidencia TB en TOS 512 por 100000 habitantes/año (RESITRA)

Estimated TB incidence rates, 2017



FACTORES DE RIESGO

Terapia inmunosupresora (globulinas antilinfocitarias)

Exposición previa a *Micobacterium Tuberculosis* (PPD o IGRA positivos/Rx con secuela tuberculosa)

Comorbilidades (ERC en TRR, DM, Desnutrición, Infección VHC, otras infecciones oportunistas)

Transplante pulmonar (Incidencia TB 2072 por 100000 habitantes/año)

Riesgo social. Endemia en origen.

Aguado J.M. Clin Infect Dis 2009 May 1; 48: 1726-84

Abad CLR Clin Transplant 2018 Jun; 32: e13259

Datos de CHLA



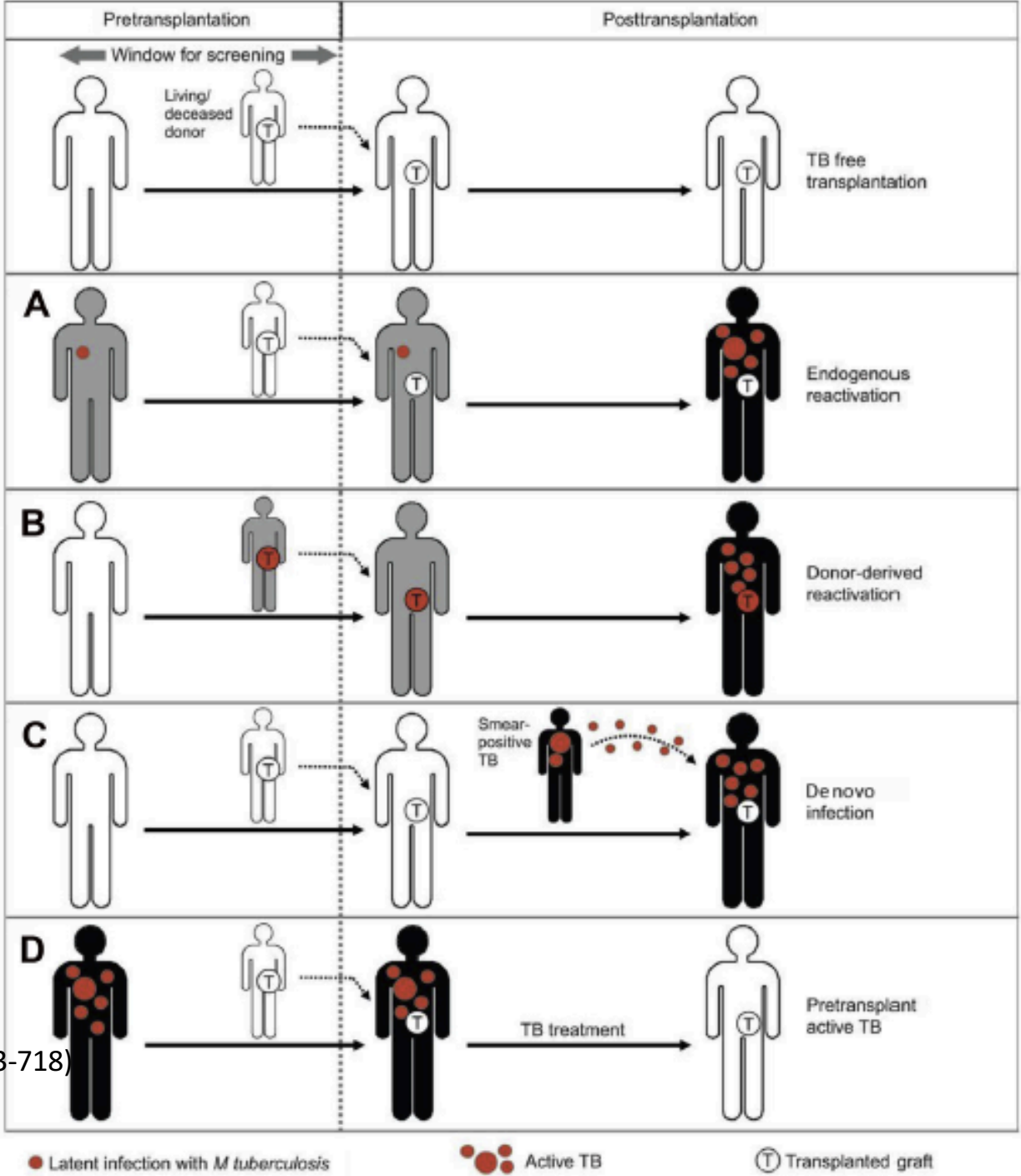
PATOGÉNESIS

A) Reactivación de ITBL

B) Tuberculosis derivada del donante (<5%)

C) Nueva infección (incluido casos nosocomiales)

D) Progresión de Tuberculosis en actividad



Epstein J. Infect Dis Clin N Am 2018 32(703-718)



TIEMPO DE PRESENTACIÓN POST TRANSPLANTE

Evidencia discordante

-183 días post transplante (rango 28-499 días), 95% en el primer año

-Media de tiempo 22.5 meses (rango 2.4-80.4).

-Media de tiempo de Tuberculosis vinculada al donante 3 meses (rango 0.2 -29 meses)

Torre-Cisneros J.Clin Infect Dis 2009 Jun 15;48 :1657-65

Abad CLR Clin Transplant 2018 Jun; 32: e13259



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Presentaciones atípicas en inmunodeprimidos

Tuberculosis pulmonar en 54%, Tuberculosis diseminada en 33% y formas extrapulmonares en 16%

Fiebre en 91% de los pacientes con Tuberculosis diseminada y 64% de los pacientes con Tuberculosis pulmonar

Presentaciones radiológicas clásicas son poco frecuentes

Infiltrado focal 40%

Patrón miliar 22%

Nódulos 15%

Derrame pleural 13%

Infiltrado difuso intersticial 5%

Cavitación 4%

Singh N. Clin Infect Dis 1998; 27(5) 1266



DIAGNÓSTICO

Requiere de alto índice de sospecha y en general de procedimientos invasivos.

Los protocolos de estudio y diagnóstico son fundamentales.

Baciloscopías y cultivo de esputo/LBA/abscesos

Biopsia pulmonar/piel/ ganglio: Anatomía patológica y cultivo

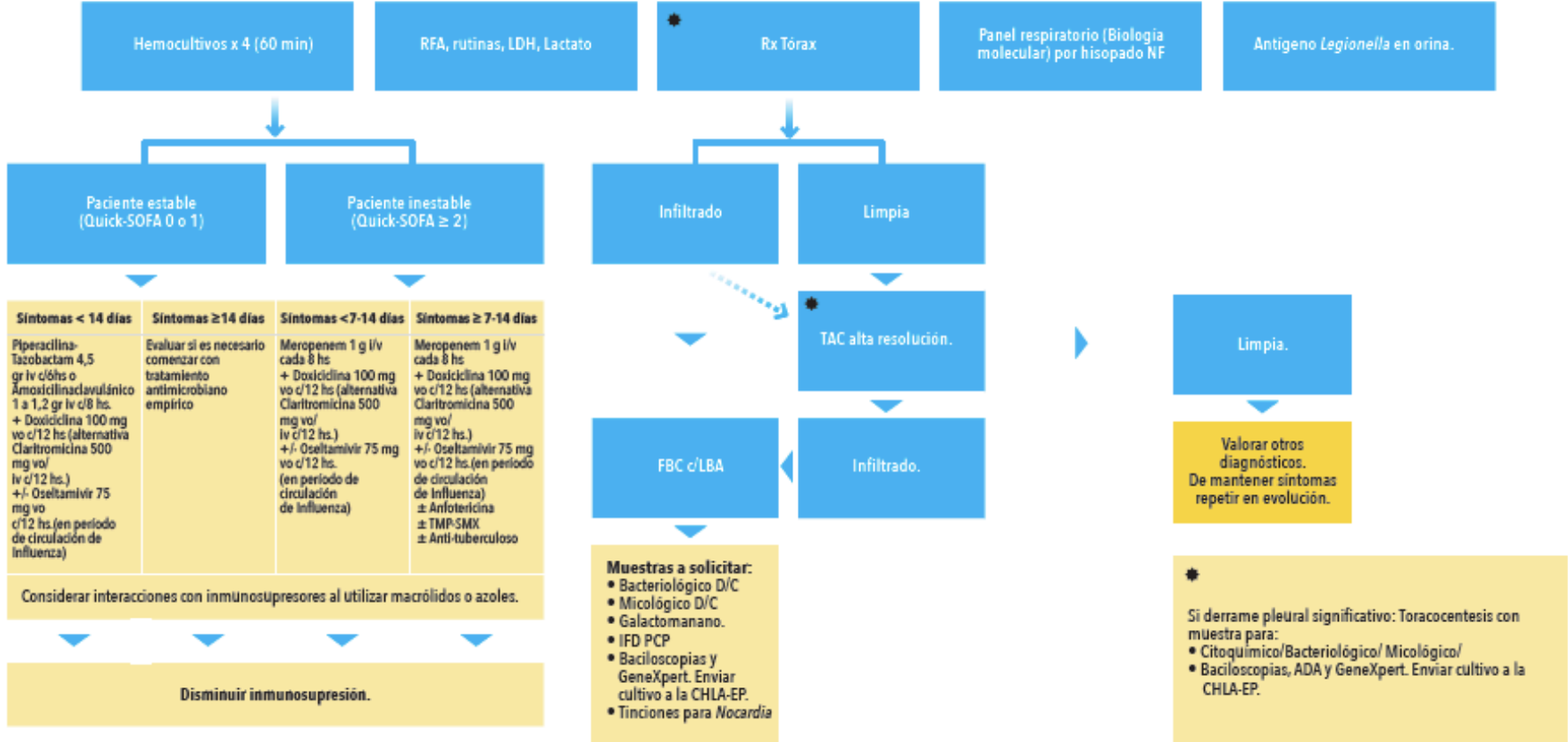
Técnicas moleculares Xpert MTB/RIF®

Puede tener falsos negativos si la cantidad de micobacterias es baja



Paciente trasplantado hepático en máximo período de inmunosupresión (Primeros 6 meses post-trasplante o 3 meses posterior a rechazo o disfunción crónica del injerto).

Síntomas de infección respiratoria baja (se excluye NAV).



15 de octubre 2018

Algoritmo de estudio de paciente trasplantado hepático en período de máxima inmunosupresión, aplicable también a TR



EVALUACIÓN PRE TRANSPLANTE

-Historia clínica cuidadosa buscando:

Síntomas y signos clínicos de TB activa

Exposición a personas con TB activa

Residencia o viaje a zonas de alta endemia

PPD previos

TB y tratamiento previo

Profilaxis previa

-Rx Tx o TC en pacientes de alto riesgo.

-Evaluación de ITBL: PPD – IGRA

-Si hallazgos patológicos en la RX/TC y/o síntomas realizar estudio de esputo con PCR para MTB, baciloscopía y cultivo. Eventualmente FBC



INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

ITBL se define como evidencia inmunológica de sensibilización a Tuberculosis en pacientes sin enfermedad activa.

-Test cutáneo de Tuberculosis: PPD. Positivo si induración >5 mm. Si negativo, booster en dos semanas (1 a 4 semanas).

- IGRA (Interferon gamma release assay)
QuantiFERON-TB[®] T-SPOT.TB[®]

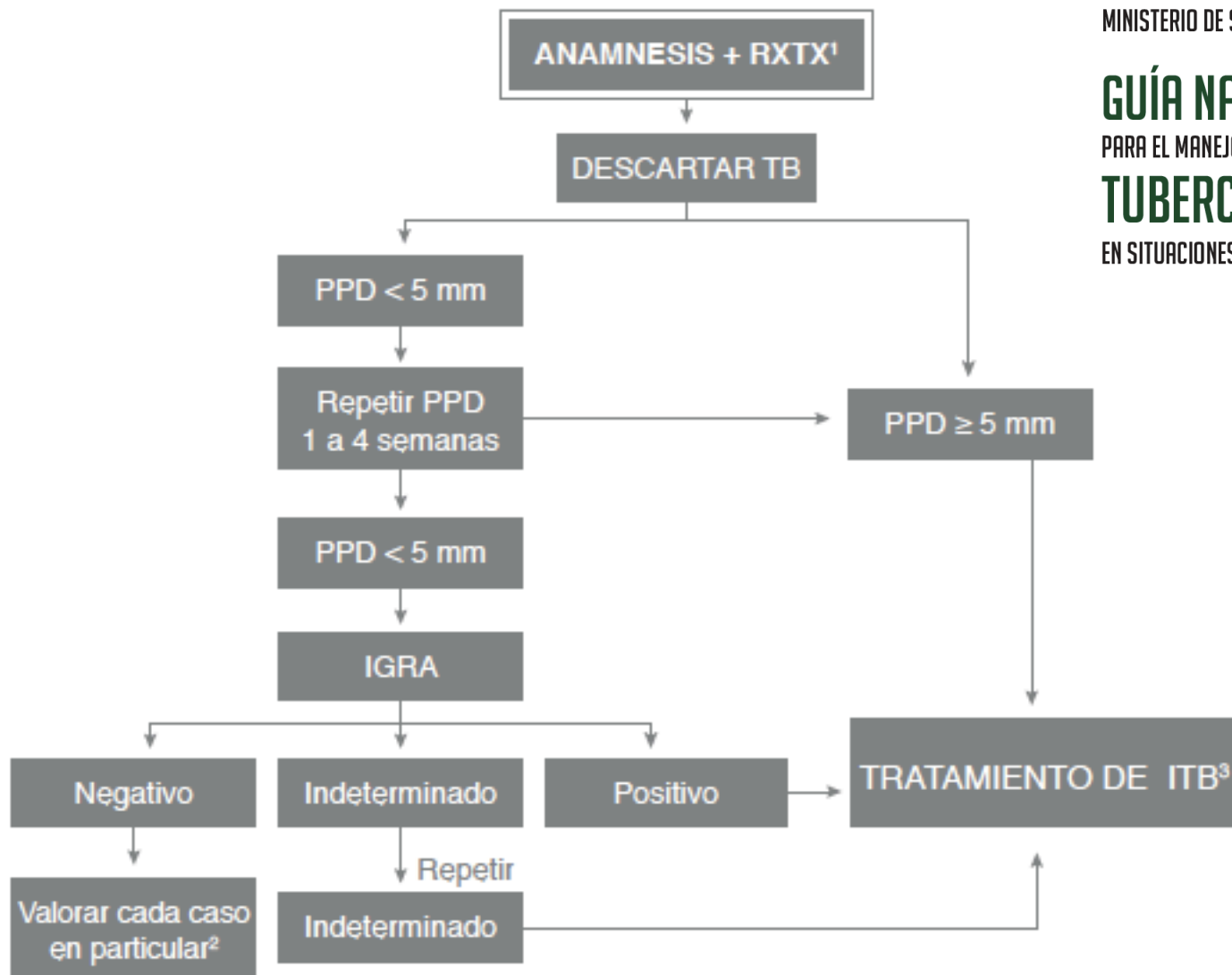
Ambos son métodos indirectos que dependen de la respuesta inmune celular y resultados negativos o indeterminados deben ser interpretados con precaución en pacientes inmunodeprimidos.

IGRA Tiene ventajas en los vacunados con BCG, ERC o enfermedad hepática avanzada. Mayor costo.



Figura 1: Screening de elección para ITBL

Screening de TB antes del inicio de inmunosupresores



MINISTERIO DE SALUD

GUÍA NACIONAL
PARA EL MANEJO DE LA
TUBERCULOSIS
EN SITUACIONES ESPECIALES



PPD anual mientras se encuentra en lista de espera (si riesgo de contacto)

También a donantes vivos

Pacientes con PPD o IGRA positivo previo no se debe repetir. Si hacer búsqueda de TB activa y tratamiento correspondiente.



PREVENCIÓN DE TB: EVALUACIÓN PRE TRANSPLANTE

En países con alta prevalencia de TB o pacientes con FR se sugiere realizar PPD y si es negativo también realizar IGRA

Pacientes con PPD o IGRA positivo previo no se debe repetir. Si hacer búsqueda de TB activa y tratamiento correspondiente.

Donantes vivos deben ser evaluados para TB. TB activa en el donante es contraindicación para donar.

La TB activa en el receptor debe ser tratada antes del transplante, individualizando la decisión en los pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca grave.

Subramanian AK. Clin Transplant 2019 Feb 28: e13513 Epub
Epstein J. Infect Dis Clin N Am 2018 32(703-718)



TRATAMIENTO DE ITBL:

- Reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad entre 60 - 90%
- Candidatos a TOS con PPD o IGRA positivo, en los que se descarte TBC activa deben ser considerados para tratamiento de ITBL
- En pacientes con alto riesgo de TB y/o evidencia en la Rx Tx de tuberculosis previa (que no recibieron tratamiento) se debe considerar tratamiento de ITBL aún con PPD o IGRA negativo
- Donantes vivos con ITBL
- Áreas de alta endemia se considera profilaxis universal en el primer año post trasplante

Subramanian AK. Clin Transplant 2019 Feb 28: e13513 Epub
Epstein J. Infect Dis Clin N Am 2018 32(703-718)



TRATAMIENTO DE ITBL

9 meses de Isoniazida + Piridoxina (Vit B6) 25-50 mg día

Monitorizar funcional hepático basal y cada dos semanas las primeras 6 semanas y luego mensual.

Receptores de riñón tto antes del trasplante. Receptores de hígado compensados podrían ser tratados pre trasplante si están compensados con seguimiento estrecho. En general se realiza post trasplante.

Table 1

Regimens used for treatment of LTBI

First-line regimens:

- 9H (INH × 9 months)²⁸
- 4R (RIF × 4 months)²⁸
- 3HP (weekly INH/RPT × 12 doses via DOT)²⁸

Alternative regimens with disadvantages relative to first-line regimens:

- 6H (INH × 6 months)²⁸
- RFB × 4 mo²⁸
- 3HR (INH/RIF × 3 months)^{29,30}
- 4HR (INH/RIF × 4 months)³⁰

Regimens not typically recommended owing to concerns about safety or efficacy and/or limited data:

- 2RZ (RIF/PZA × 2 months)²⁸
- FQ ± EMB, ETO, or PZA × 6-12 mo³¹⁻³³
- PZA ± EMB or ETO × 12 mo^{33,34}
- ETO/CS × 12 mo³⁴

Abbreviations: CS, cycloserine; DOT, directly observed therapy; EMB, ethambutol; ETO, ethionamide; FQ, fluoroquinolone; INH, isoniazid; LTBI, latent tuberculosis infection; PZA, pyrazinamide; RFB, rifabutin; RIF, rifampin; RPT, rifapentine.



TRATAMIENTO DE TB ACTIVA

Alto riesgo de toxicidad e interacciones farmacológicas

Pautas internacionales recomiendan el mismo esquema de tratamiento de primera línea que en los inmunocompetentes, con un mínimo de 6 meses.

Fase intensiva (2HREZ) Fase de continuación (4H3R3).

Se plantea mayor duración de tratamiento si:

- Persistencia de baciloscopías positivas a los dos meses

- Cavidades múltiples o de gran tamaño

- Si se usan drogas de segunda línea

- Si es MDR

- Si hay compromiso óseo o articular (6 a 9 meses)

- Enfermedad diseminada severa (6 a 9 meses)

- Compromiso de SNC (9 a 12 meses)

DOT (Terapia directa observada) se recomienda.

En Uruguay las pautas nacionales recomiendan un **mínimo de 9 meses** en receptores de TOS



Tabla 1: Indicación de tratamiento anti tuberculoso en receptores de TOS

Presentación clínica	Tratamiento	Duración total de primera fase más segunda fase
Severa o diseminada	<p>Primera fase (2 meses): Plan estándar según normativa con isoniazida, rifampicina, etambutol,pirazinamida.</p> <p>Segunda fase (7 meses): isoniacida, rifampicina</p>	9 meses
	<p>De ser posible la implementación de la monitorización estrecha de los niveles de anti calcineurínicos e inhibidores de la mTOR el plan recomendado incluirá rifampicina</p> <p>Primera fase (2 meses): Plan estándar según normativa con isoniazida, rifampicina, ethambutol,pirazinamida.</p> <p>Segunda fase (7 meses): isoniacida, rifampicina</p>	9 meses
Localizada	<p>Si no podemos tener control estricto de los niveles de los IS nos inclinaremos hacia planes alternativos que no incluyan rifampicina.</p> <p>Primera fase (2 meses): isoniacida, pirazinamida, etambutol, levofloxacina.</p> <p>Segunda fase (16 meses): isoniacida + etambutol + levofloxacina.</p>	18 meses

Pautas nacionales de tratamiento anti tuberculoso en receptores de TOS

MINISTERIO DE SALUD

GUÍA NACIONAL
 PARA EL MANEJO DE LA
TUBERCULOSIS
 EN SITUACIONES ESPECIALES



INTERACCIONES y TOXICIDAD

Rifampicina es la droga con mayor potencia esterilizante.

Rifampicina es un potente inductor de de las enzimas microsomales (P450-3A4) que metabolizan inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) e inhibidores mTor (everolimus, sirolimus)

Es difícil mantener adecuados niveles de drogas inmunosupresoras mientras se usa rifampicina, especialmente al inicio y al finalizar el tto.

15% desarrolló rechazo o perdió el injerto . Hepatotoxicidad 19.55%.

Las dosis de tacrolimus, sirolimus y ciclosporina se deben aumentar de dos a cinco veces. Monitoreo terapéutico de drogas.

Rifabutina menos inducción de citocromo P450-3A4

Riesgo de SIRI.



PUNTOS PRINCIPALES A DESTACAR:

- Los pacientes receptores de TOS no escapan a la realidad nacional de incidencia creciente de TB, pero con mayor impacto en los resultados.
- Es fundamental realizar un adecuado tamizaje de Tuberculosis en la valoración pre trasplante
- Algoritmos diagnósticos y terapéuticos protocolizados aumentan la probabilidad diagnóstica y mejoran los resultados
- Alta sospecha clínica debido a presentaciones atípicas
- Los pacientes se benefician de un abordaje multidisciplinario debido a la complejidad de las interacciones, toxicidad y rechazo asociado al tratamiento





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2019.

