

MENINGITIS TUBERCULOSA

en paciente inmunocompetente

Dr. Martin Viettro

PG Med. Intensiva

Dra. Daniela Paciel

Prof. Adj. Enfermedades Infecciosas



- Hombre, 29 años
- AP : trastorno de dependencia (PBC, cocaína), tabaquista, contacto con TB intrafamiliar (hermano)
- MC: fiebre, cefalea, depresión de vigilia
- EA: 2 semanas de cefalea intensa , cervicalgia, nauseas, vómitos, fotofobia, acusofobia, síndrome confusional y mutismo por lo que consulta en puerta de emergencia el 24/4 (Día 0). Se destaca historia de 4 meses de evolución de sudoración nocturna, expectoración y repercusión general.
- Al ingreso con GSC 12, AO espontánea, mutismo, responde ordenes simple, hemiparesia izquierda, febril.

Hemodinamia estable.

En lo respiratorio en VEA sat 99%, ventilan ambos campos, sin crepitantes.

Se detecta proceso odontogenico supurado.

Resto del examen físico sin nada a destacar.



Planteo de PEIC

Pasa a CI

Paraclinica del ingreso:

GB 16.610 con Linfopenia, Plt 612.000, Hb. 12,4, Na 127 meq/L, K 4,5 meq/l, F renal normal, F y E hepático Normal, TP 57, Test rápido HIV negativo.

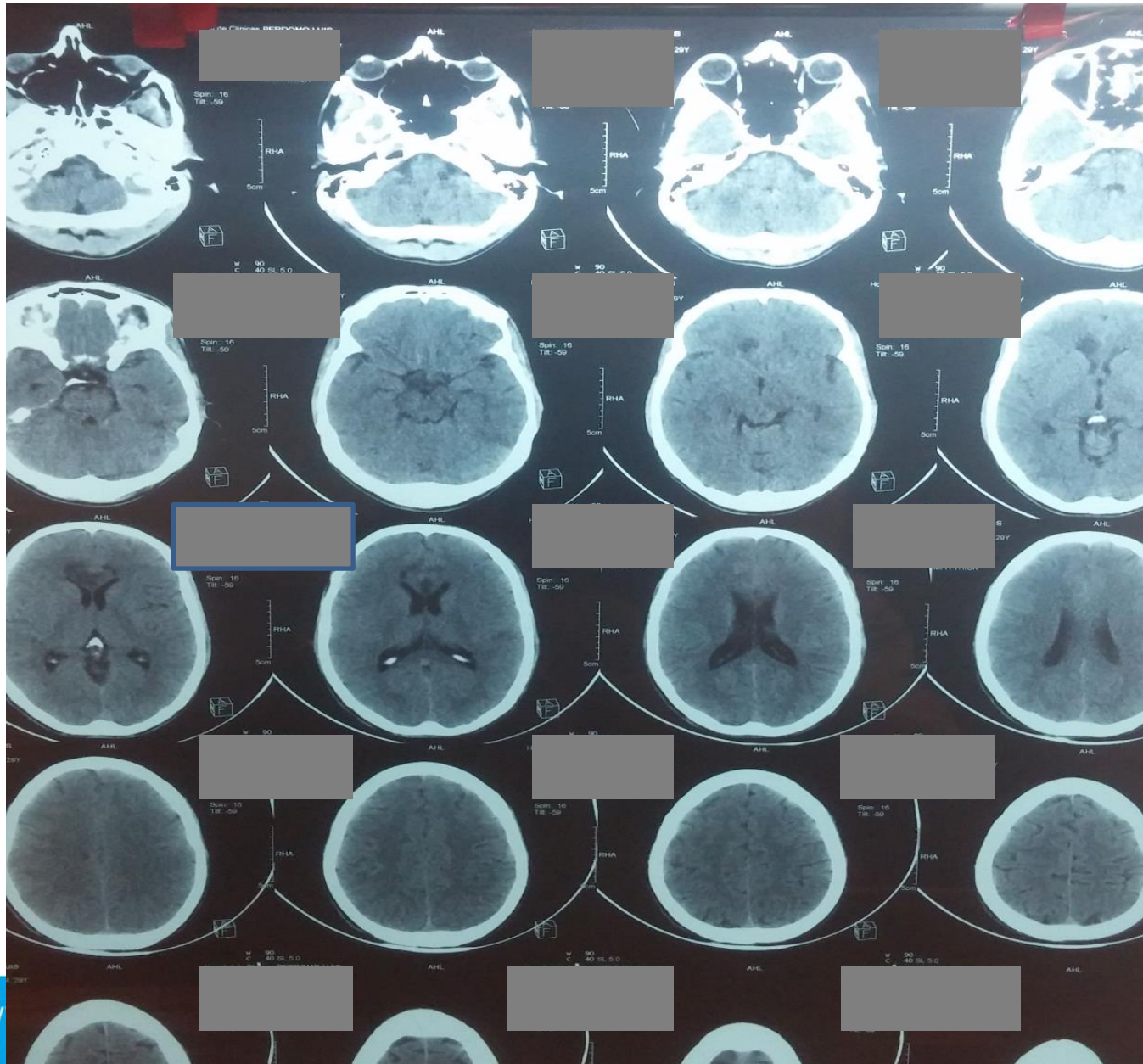
Día 1 TC cráneo.

Día 2 TC macizo maxilofacial y Tórax.

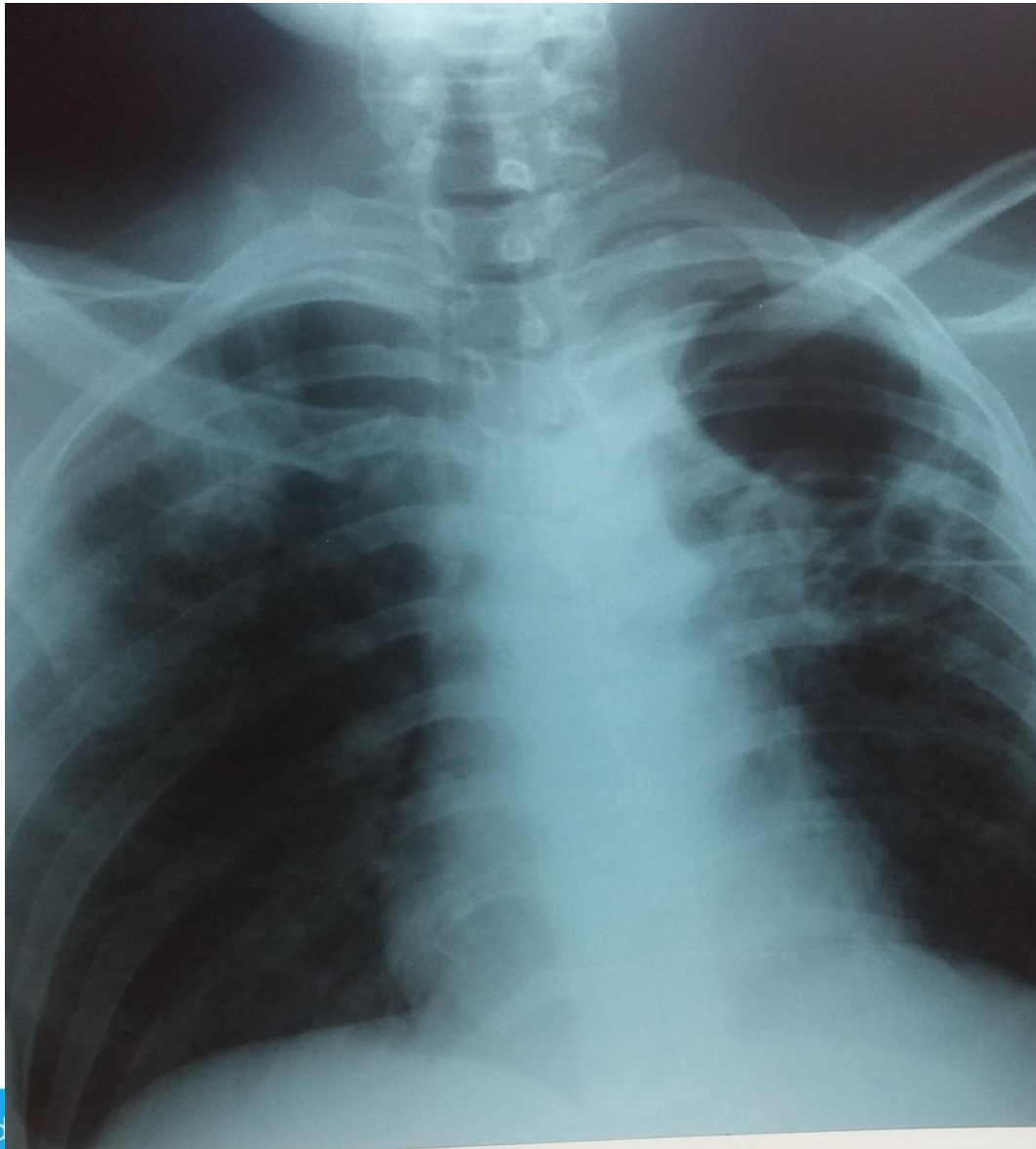
Día 3: FBC: BFD sin lesiones, abundantes secreciones purulentas en lóbulos derecho. BFI sin lesiones, abundantes secreciones. Se toma muestra para LBA para tuberculosis, directo e inespecífico.



TC cráneo Día 1



RX tórax al ingreso



Tomografía tórax Día 2



TC Cráneo: lesión hipodensa en sector anterior cuerpo calloso, leve efecto masa local con compresión de surcos

TC tórax: múltiples cavidades a nivel de lóbulos superiores y sector apical lóbulo inferior izquierdo, la mayor de 74 mm apical izquierdo, bronquiectasia a nivel de LSD, aéreas de árbol en brote, e imágenes nodulares cavitadas en ambos lóbulos inferiores.

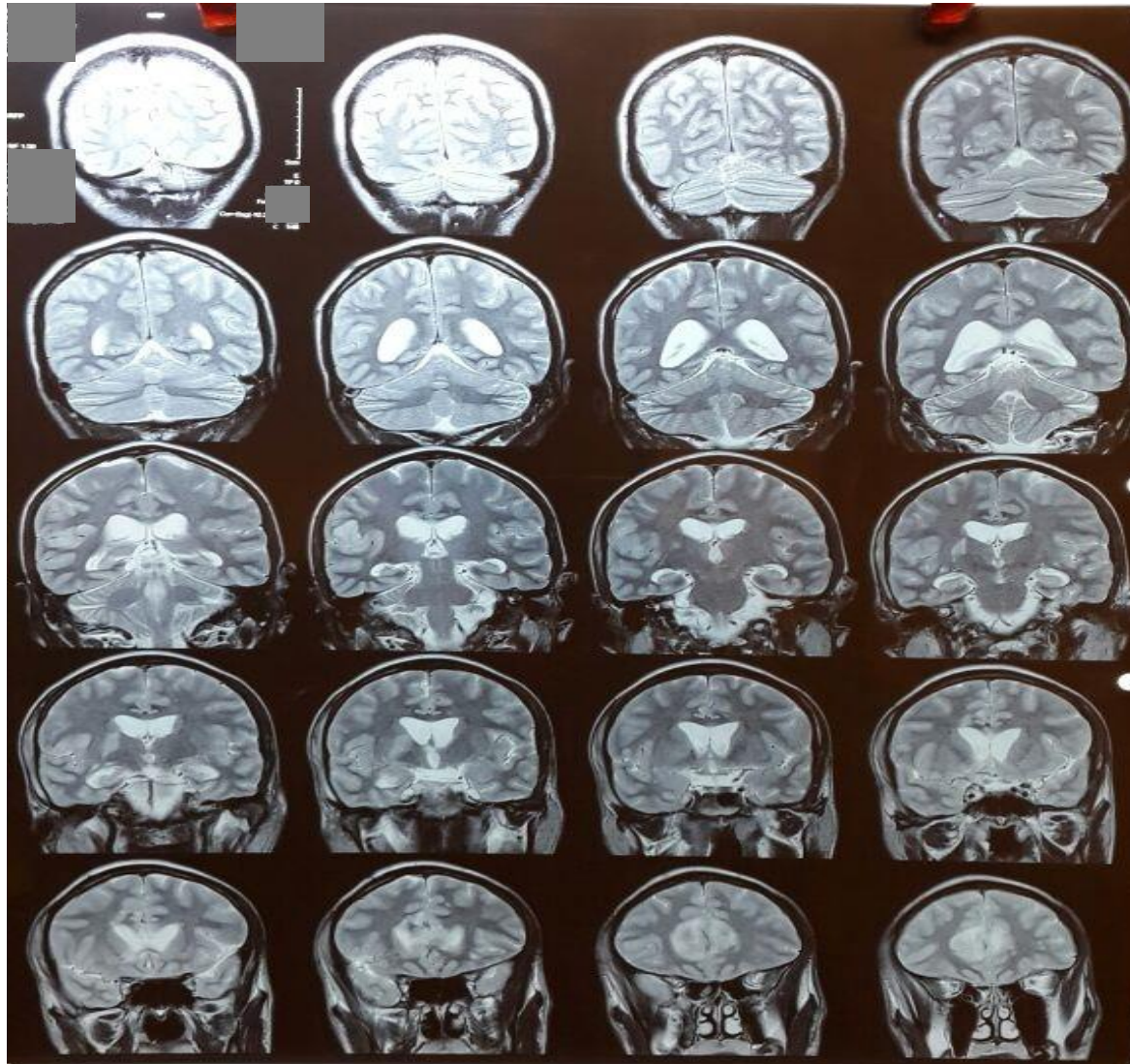
TC Maxilofacial: descarta compromiso óseo del macizo facial y no se observan signos de infección de origen odontogénico

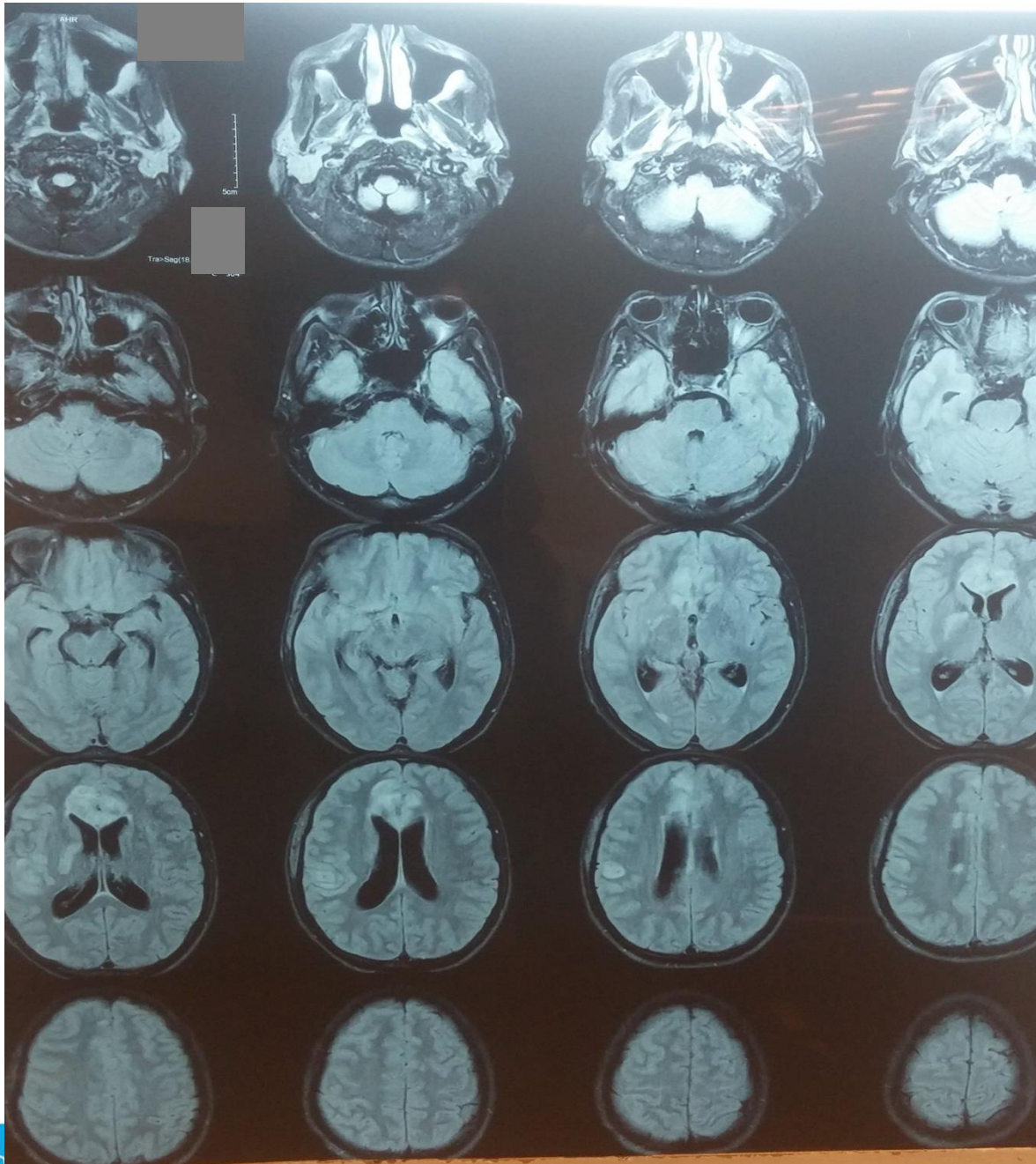


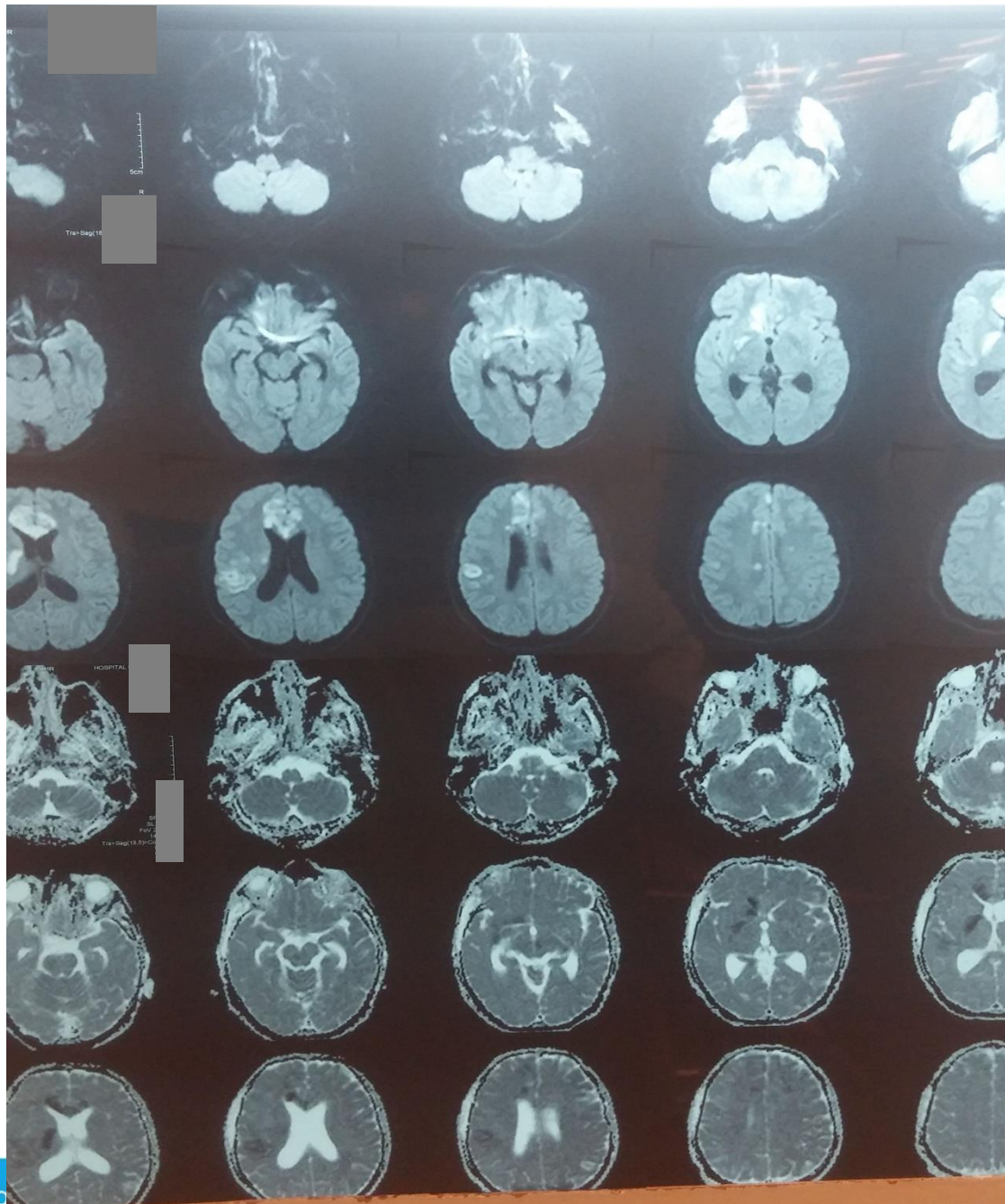
- Día 3: Dado clínica de Meningoencefalitis y hallazgos imagenológicos (tórax y cráneo) se realiza planteo de Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar y meníngeo, iniciándose tratamiento antituberculoso coformulado
- Dosis: INZ 225mg / PIZ 1200mg / ETB 825mg / RIF 450mg + dexametasona 8 mg i/v cada 8 horas
- Día 4: Se recibe baciloscopía positiva de LBA



RESONANCIA MAGNETICA Día 4







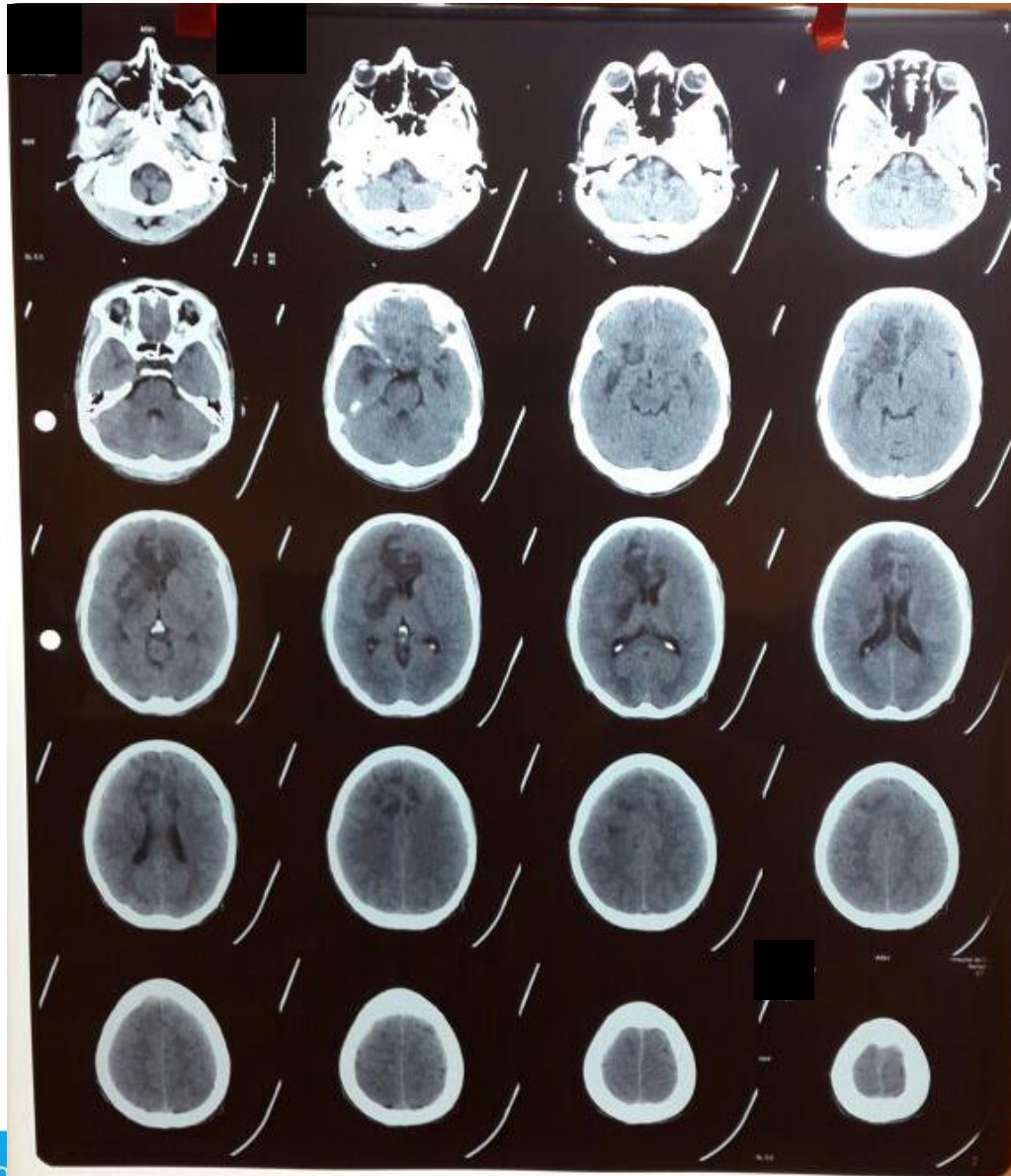
- Día 5 RM: áreas bifrontales, cuerpo calloso, y gangliobasal derecho hiperintensos en T2 y Flair, hipointensos en T1 con intensa restricción de difusión. En secuencia con contraste se destaca realce de las cisternas basales, realce leptomenígeo de la convexidad y de la hoz.
- Presenta depresión de vigilia GSC 6 por lo que se procede a IOT, ingresando a UCI con hemodinamia estable, buen intercambio gaseoso Pafi 313, con PEEP 8 y Fio2 1.
- Hiponatremia persistente 126meq/l.



- Día 5: DVNO : 51 mm en ambos ojos.
- PL sin incidentes, líquido claro con presión de apertura 45 cmH₂O,
- Citoquímico LCR: Proteinorraquia 1,13 g/l, Glucorraquia 0,6 g/l, Leucocitos 300, 70% monocitos.
- Se solicita en LCR : ADA y Genexpert (se conserva en heladera para ser enviado al otro día a laboratorio central) micológico, inespecíficos.
- Día 6: se realiza DL con presión de apertura de 27cmH₂O y al plano de la cama drena 10ml/hora.
- Clínicamente paciente bajo SAC, RFM +/+, estrabismo divergente. Febril, leucocitosis en ascenso y abundantes secreciones mucopurulentas.
- Día 10: En espera de sensibilidad a RIF se agrega estreptomina 1 gr i/v y aumento de dosis de anti TB de acuerdo al peso estimado. Se destaca en apirexia desde el día 8 (a los 6 días de iniciado Tx anti TB)



- Día 11: TC Cráneo control:



- Día 11 TC Cráneo: aumento aéreas hipodensas en región gangliobasal derecha, frontal bilateral y cuerpo calloso sector anterior, compatible con área de isquemia. Sistema ventricular y espacio subaracnoideo normal.
- Se recibe de la CHLA:
Genexpert de LCR: positivo *M. tuberculosis complex* sensible a RIFAMPICINA.
LBA : baciloscopía positiva (+++)
- Mejoría en lo neurológico, AO espontánea, cumple órdenes simples. Se destacan secreciones hematopurulentas. Se mantiene en ARM. Corrige hiponatremia.
- Día 19 PL: presión apertura 16cmH₂O liquido claro, citoquimico de LCR: Proteinorraquia 1,23 g/l – Glucorraquia 0,5g/l – Leucocitos 64 con 55% monocitos.
- Permanece internado, febril nuevamente, planteo de infección nosocomial.



En suma :

- Hombre de 29 años .
- Tabaquista, consumo PBC, cocaína inh.
- Contacto con tuberculosis intrafamiliar.

- Síndrome de HTEC, Síndrome Confusional
- Síndrome toxibacilar
- Planteo de Meningoencefalitis tuberculosa y pulmonar, con confirmación microbiológica (PCR-RT y directo)
- Inicio tratamiento empírico
- Manejo médico y quirúrgico
- Presentando como complicaciones durante la evolución Hidrocefalia, SSIADH, e infección nosocomial



Revisión Meningitis Tuberculosa:

- _ Diagnóstico

- _ Tratamiento

Dra. Daniela Paciel



Meningitis tuberculosa: Importancia

- Urgencia infectológica
- Presentación más grave, 10 % de todas las formas , más en países subdesarrollados, niños y PVVIH
- Mayor tasa de morbi-mortalidad (patología es poco conocida; falta de técnicas diagnósticas rápidas, sensibles y asequibles, emergencia de resistencia a los medicamentos , dosis óptima, duración y la composición de los regímenes de tratamiento anti-TB aún no se han determinado)
- La sospecha clínica no siempre es consistente
- LCR datos sugestivos pero no patognomónicos (pleocitosis linfocitaria, hipoglucorraquia y el aumento de ADA)
- Confirmación microbiológica baja
- El diagnóstico precoz es difícil debido a síntomas no específicos de TB y escaso número de bacilos en LCR.
- A pesar del Tratamiento , mortalidad elevada y secuelas neurológicas, principalmente por retraso en el mismo.

Philip N, William T, John DV. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises.
Malaysian J Pathol 2015; 37(1) : 1 – 9



Importancia:

- _confirmar diagnóstico etiológico en tiempo y en forma.
- _inicio de tratamiento precoz
- _correlación entre retardo del inicio del tratamiento por retardo en el diagnóstico >> aumento en mortalidad
- _en pacientes con severa inmunodepresión y fuerte sospecha de tuberculosis una encuesta diagnóstica agresiva desde el inicio
- _evitar tratamientos innecesarios – efectos adversos

World Health Organization (2012). Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization.



Tabla 2. Grados de severidad de la meningitis tuberculosa según Gordon y Parson¹⁸

Grado	Manifestaciones clínicas	Duración de los síntomas:		Mortalidad	Recuperación sin secuelas
		14 a 28 días	> 28 días		
I	Vigil y orientado	52%	45%	18%	68%
II	Somnolencia y signos neurológicos focales	30%	65%	34%	53%
III	Coma o respuesta discreta a estímulos intensos	21%	74%	72%	14%

Tabla 8. Puntaje para sostener el diagnóstico de meningitis tuberculosa (Marais S y cols. Ref. 44)

Criterio	Puntaje
Clinico	
Duración de síntomas > 5 días	PMC* = 6
Uno o más de los signos sugerentes de TBC: pérdida de peso, sudoración nocturna y tos por > 2 semanas	4
Historia de contacto cercano en el último año con personas con TBC pulmonar o PPD positivo	2
Déficit neurológico focal	1
Parálisis de pares craneales	1
Alteración de conciencia	1
LCR	
Apariencia clara	PMC* = 4
Células: 10-500/ mm ³	1
Predominio linfocítico (> 50%)	1
Proteínas mayor de 1 g/L	1
Relación glucosa en LCR/plasma < 50% o concentración de glucosa < 40 mg/dL en LCR	1
Imágenes	
Hidrocefalia	PMC* = 6
Engrosamiento de meninges basales	1
Tuberculoma	2
Infarto	2
Hiperdensidad basal pre-contraste	1
Evidencia de TBC fuera del SNC	
Radiografía de tórax sugerente de TBC activa: signos de TBC=2, TBC miliar=4	PMC* = 4
TAC/RM que evidencia TBC fuera de SNC	2/4
Baciloscopias o cultivos positivos para <i>M. tuberculosis</i> fuera de SNC	2
RPC para <i>M. tuberculosis</i> comercial, positiva, de muestra fuera del SNC	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	
Deben ser confirmados por microbiología, serología o estudio anatómo-patológico	
Pensar principalmente en meningitis por bacterianas, <i>Criptococcus</i> spp, <i>Treponema pallidum</i> , virus, agentes de la malaria o parásitos (incluyendo meningitis eosinofílica), toxoplasmosis cerebral, absceso cerebral y linfoma	

*PMC: Puntaje máximo por categoría.



Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features

Lancet 2002; 360: 1287–92

G E Thwaites, T T H Chau, K Stepniewska, N H Phu, L V Chuong, D X Sinh, N J White, C M Parry, J J Farrar

Diagnostic criteria for tuberculous and bacterial meningitis

Tuberculous meningitis

Mycobacterium tuberculosis isolated from cerebrospinal fluid

Or

Clinical meningitis with negative gram and India ink stains, plus sterile bacterial and fungal cultures, plus one or more of the following:

- Cranial CT scan consistent with tuberculous meningitis (hydrocephalus, oedema, basal meningeal enhancement)
- Chest radiograph consistent with active pulmonary tuberculosis
- Good response to antituberculosis chemotherapy

Bacterial meningitis

Pathogenic bacteria isolated from cerebrospinal fluid

Or

Clinical meningitis with all of the following:

- Lymphocytes and neutrophils in cerebrospinal fluid
- Low concentration of glucose in cerebrospinal fluid (<50% of that in blood)
- Sterile blood and cerebrospinal fluid cultures
- Full recovery (without antituberculosis chemotherapy) 3 months after admission

	Diagnostic index
Age (years)	
≥36	2
<36	0
Blood WCC (10³/mL)	
≥15 000	4
<15 000	0
History of illness (days)	
≥6	-5
<6	0
CSF total WCC (10³/mL)	
≥900	3
<900	0
CSF % neutrophils	
≥75	4
<75	0

WCC=white-cell count; CSF=cerebrospinal fluid.

Table 5: Weighted diagnostic index scores for dichotomised clinical variables used for admission diagnostic rule



Diagnóstico de meningitis tuberculosa:

_Dificultad dado:

Bajo rendimiento de algunas técnica tradicionales
Dificultad para obtener muestras para estudios.
Presentación clínica atípica

_Tiempo de espera de resultados

_Impacto de tratamiento en sobrevida: Impacto de sospecha

_Clínica + Anamnesis + Epidemiología + Dx en otro sitio (pumonar)

_Sospecha: tratamiento empírico

Balcha TT et al. Outcome of tuberculosis treatment in HIV-positive adults diagnosed through active versus passive case-finding. *Glob Health Action* 2015, 8: 27048 - <http://dx.doi.org/10.3402/gha.v8.27048>



Se requiere entonces:

- 1) Alta sospecha diagnóstica.
- 2) Tomar muestras adecuadas en calidad y cantidad.
- 3) Pensar en métodos diagnósticos rápidos.

World Health Organization (2012). Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization.



Manejo de la muestra de LCR:

1. Mantener diálogo fluido con el laboratorio.
2. Muestra: representativa, inmediatamente procesada o conservada en frío a 5° - 8° C, NUNCA TEMPERATURA AMBIENTE.
3. Extraer muestra suficiente, como mínimo 6 ml de LCR o bien disponer de varias muestras obtenidas en momentos diferentes.
4. Laboratorio de ser posible debe utilizar técnicas de concentración y homogenización.
5. La detección de los bacilos en LCR mediante tinción y cultivo continúa siendo el método de referencia para hacer el diagnóstico etiológico.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance: International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.

Cercenado E, Canton R. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. 2010.

<http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia36.pdf> ISBN-978-84-614-3147-2



Métodos diagnósticos en LCR:

- ➔ 1) Directo / Baciloscopía
- ➔ 2) Directo mediante fluoroscopía
- ➔ 3) Detección de marcadores bioquímicos (adenosin deaminasa - ADA).
- 4) Detección de citoquinas como el IFN gamma.
- ➔ 5) Detección de Antígenos de MT.
- ➔ 6) Detección de Anticuerpos frente a dichos antígenos.
- ➔ 7) Amplificación de Ac Nucleicos.
- ➔ 8) Cultivos convencionales y cultivos rápidos

Biología Molecular: Ampliación de Ac Nucleicos

_Cultivo considerado el estándar de oro.

_Sensibilidad y especificidad de esta técnica es muy variable y depende de factores como una óptima extracción del ADN, si se realiza el procedimiento "*en casa*" ("*home-made*") o con un kit comercial y la correcta aplicación de los pasos para la reacción de polimerasa en cadena (RPC); todo ello relacionado con la experiencia del operador

_Especificidad alta en meningitis 98% pero una Sensibilidad baja 58% en meningitis

_Valor predictivo negativo bajo como para excluir la enfermedad tuberculosa.

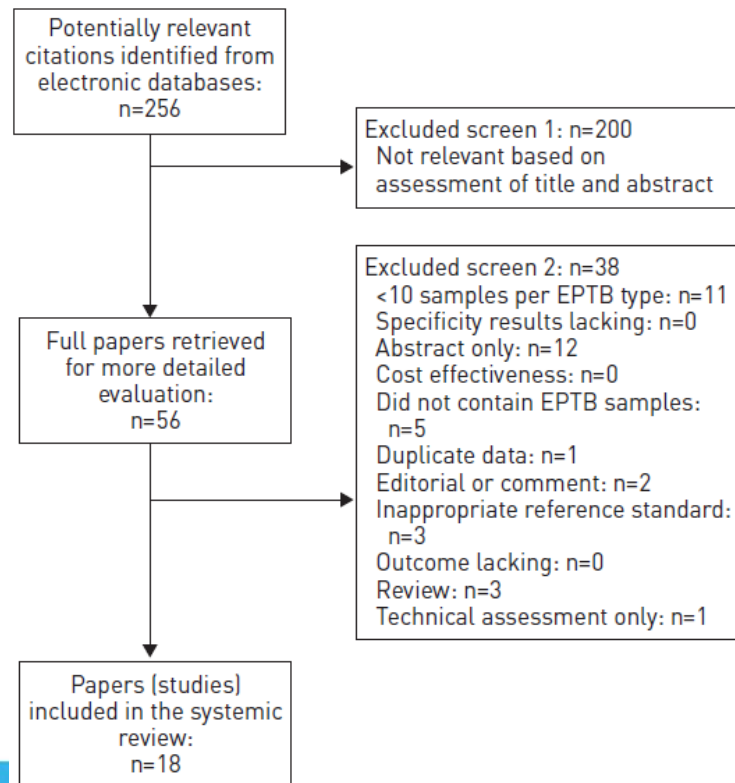
García JF. Formas extrapulmonares de tuberculosis: situación en un nuevo siglo: EIMC. 2008; 26 (9): 537,539.



Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

ERJ Express. Published on April 2, 2014 as doi: 10.1183/09031936.00007814

Claudia M. Denkinger^{1,2}, Samuel G. Schumacher², Catharina C. Boehme⁴,
Nandini Dendukuri^{2,3}, Madhukar Pai^{2,3} and Karen R. Steingart⁵



Genexpert:



En secreciones GeneXpert presenta una sensibilidad de 85% y especificidad de 99% en comparación al cultivo.

Detecta la presencia de *M tuberculosis complex*.

Detecta mutaciones en la resistencia a la rifampicina.

Rápida: tiempo de ejecución de 2 Hs.

LCR: Sensibilidad baja 58%, Especificidad 98%.

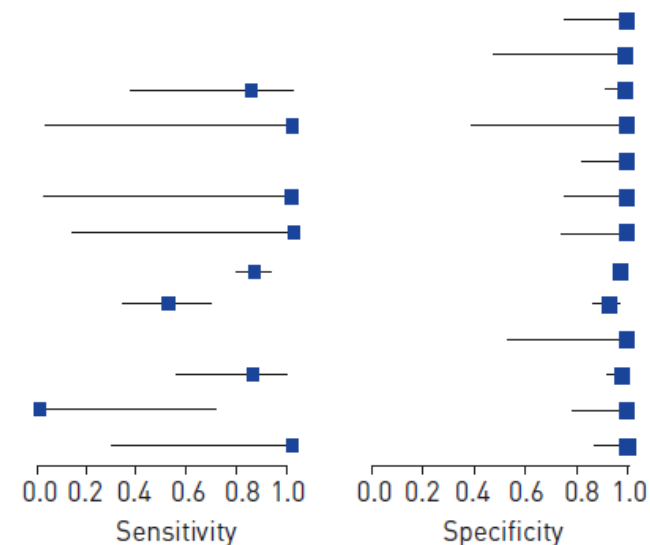
La forma de obtención de la muestra influye considerablemente en el resultado.

Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta regression. 2008;3(2):e1536.



a)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
AL-ATEAH [14]	0	0	0	14	Not estimable	1.00 (0.77–1.00)
ARMAND [15]	0	0	0	5	Not estimable	1.00 (0.48–1.00)
CAUSSE [16]	5	0	1	44	0.83 (0.36–1.00)	1.00 (0.92–1.00)
HANIF [19]	1	0	0	4	1.00 (0.03–1.00)	1.00 (0.40–1.00)
HILLEMANN [20]	0	0	0	19	Not estimable	1.00 (0.82–1.00)
MALBRUNY [22]	1	0	0	14	1.00 (0.03–1.00)	1.00 (0.77–1.00)
MOURE [23]	2	0	0	12	1.00 (0.16–1.00)	1.00 (0.74–1.00)
NHU [24]	103	6	18	252	0.85 (0.78–0.91)	0.98 (0.95–0.99)
PATEL [25]	18	7	17	107	0.51 (0.34–0.69)	0.94 (0.88–0.97)
SAFIANOWSKA [27]	0	0	0	6	Not estimable	1.00 (0.54–1.00)
TORTOLI [28]	11	2	2	118	0.85 (0.55–0.98)	0.98 (0.94–1.00)
VADWAI [29]	0	0	3	16	0.00 (0.00–0.71)	1.00 (0.79–1.00)
ZEKA [31]	3	0	0	28	1.00 (0.29–1.00)	1.00 (0.88–1.00)



b)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
NHU [24]	108	1	43	227	0.72 (0.64–0.79)	1.00 (0.98–1.00)
PATEL [25]	20	5	23	101	0.47 (0.31–0.62)	0.95 (0.89–0.98)
TORTOLI [28]	12	1	2	118	0.86 (0.57–0.98)	0.99 (0.95–1.00)
VADWAI [29]	1	0	4	14	0.20 (0.01–0.72)	1.00 (0.77–1.00)
ZEKA [31]	3	0	2	26	0.60 (0.15–0.95)	1.00 (0.87–1.00)

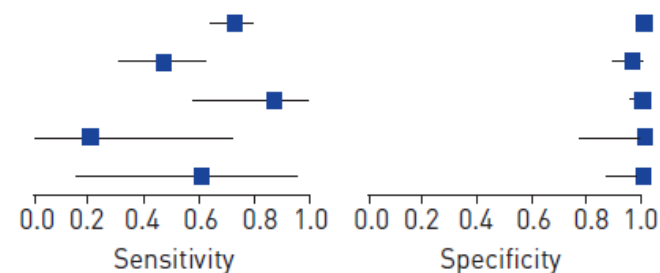


FIGURE 5 Forest plot of Xpert sensitivity and specificity for tuberculosis detection in cerebrospinal fluid with a) culture reference standard and b) composite reference standard. The squares represent the sensitivity and specificity of one study, the black line its confidence interval. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

Detection of TB meningitis

13 studies (839 samples; 10 with >10 samples, 159 culture positive) evaluated Xpert in CSF against culture [14–16, 19, 20, 22–25, 27–29, 31]. Sensitivity varied widely (51–100%), with the study by VADWAI *et al.* [29] (sensitivity none out of 196 samples, three false negatives) considered an outlier (fig. 5a). Pooled sensitivity was 80.5% (95% CI 59.0–92.2%) and pooled specificity was 97.8% (95% CI 95.2–99.0%). Noninterpretable results for Xpert were reported in three studies, with only one study [28] having >2% (*i.e.* 3.6%).

Five studies (711 samples) that assessed Xpert in CSF samples *versus* a CRS found variable sensitivity (20–86%) (fig. 5b) [24, 25, 28–29, 31]. Pooled sensitivity was 62.8% (95% CI 47.7–75.8%) and pooled specificity was 98.8 (95% CI 95.7–100%).

Prevalence of HIV and the condition of the specimen did not have an effect on Xpert sensitivity and specificity in CSF. However, a concentration step in the processing of the sample (table 2) appeared to enhance the sensitivity of Xpert (84.2% (95% CI 78.3–90.1%) *versus* 51.3% (95% CI 35.5–67.1%) for unconcentrated samples; specificity 98.0% (95% CI 96.7–99.2%) *versus* 94.6% (95% CI 90.9–98.2%) for unconcentrated samples).

Sensitivity analyses across all samples types did not substantially affect the results (online supplementary material).

Based on this systematic review, the World Health Organization now recommends Xpert over conventional tests for diagnosis of TB in lymph nodes and other tissues, and as the preferred initial test for diagnosis of TB meningitis.

Denkinger CM *et al.* Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Express*. Published on April 2, 2014 as doi:

10.1183/09031936.00007814



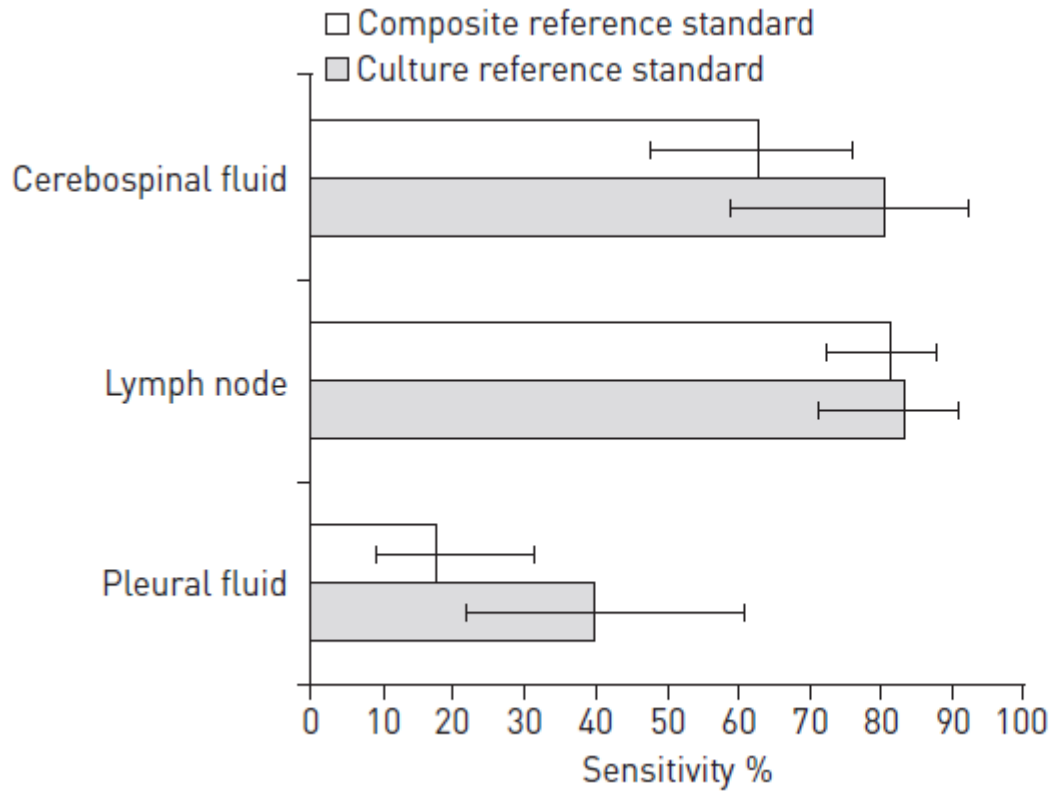


FIGURE 6 Pooled sensitivity estimates across sample types.

Denkinger CM et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Express*. Published on April 2, 2014 as doi: 10.1183/09031936.00007814

_Tratamiento



Tratamiento: Pilares

- Tratamiento farmacológico
- Manejo de la presión intracraneana (hidrocefalia)
- Uso de inmuno-moduladores: (Corticoides)



Tratamiento farmacológico

> forma extra-pulmonar de tuberculosis de más complejo tratamiento y de más pobre respuesta.

> drogas?

> duración?

> en la elección del esquema anti-TBC se debe preferir fármacos con buena penetración al SNC

Lasso M . Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas.
Rev Chil Infect 2011; 28 (3): 238-247



TABLE 2: Pharmacokinetic activity and CSF penetration of anti-TB drugs.

	Anti-TB drug	Activity	CSF penetration
1st-line drugs	Isoniazid	Cidal	90%–95%
	Rifampin	Cidal	5%–25%
	Pyrazinamide	Cidal	95%–100%
	Streptomycin	Static	20%–25%
	Ethambutol	Static	10%–50%
	Ciprofloxacin	Cidal	15%–35%
2nd-line drugs	Levofloxacin	Cidal	60%–80%
	Moxifloxacin	Cidal	70%–80%
	Ethionamide	Cidal	80%–95%
	Cycloserine	Static	40%–70%
	Amikacin	Cidal	10%–25%
	Streptomycin	Cidal	10%–20%
	Capreomycin	Static	unknown
	Para-aminosalicylic acid	Static	unknown
Thioacetazone	Static	unknown	
New agents	Linezolid	Cidal	80%–100%
	Bedaquiline (TMC207)	Cidal	unknown
	Delamanid (OPC-67683)	Cidal	unknown

Cidal: bactericidal,
Static: bacteriostatic.

Marx Ge, Cha 2n ED. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. Tuberculosis Research and Treatment.2011;<http://dx.doi.org/10.1155/2011/798764>



Tratamiento farmacológico:

- Escasos ECA (algunos por Thwaites)
- Poca información sobre las recaídas y las opciones de Tx
- Etapa de TBM: diagnóstico precoz (fase 1 o fase temprana 2) mucho mejor pronóstico que la fase 2 o 3, independientemente de medicamentos antituberculosos disponibles.
- ¿DOT disponible o no? Omitir dosis aumento del riesgo de recaída - considerar una mayor duración
- ¿Cuál es el riesgo de resistencia a INH en la población?
- Historia del contacto del caso con TBMDR o antecedentes de fracaso del tratamiento primera línea?
- El riesgo de efectos adversos de los medicamentos?



NICE guidelines (UK – 2011)

- > Clinicians should still consider a diagnosis of non-respiratory TB if rapid diagnostic tests are negative, for example in pleural fluid, cerebrospinal fluid and urine.
- > Clinical signs and other laboratory findings consistent with TB meningitis should lead to treatment, even if a rapid diagnostic test is negative, because the potential consequences for the patient are severe.
- > Patients with active meningeal TB should be offered:
 - >> a treatment regimen, initially lasting for 12 months, comprising isoniazid, pyrazinamide, rifampicin and a fourth drug (for example, ethambutol) for the first 2 months, followed by isoniazid and rifampicin for the rest of the treatment period
 - >> a glucocorticoid at the normal dose range equivalent to prednisolone 20–40 mg if on rifampicin, otherwise 10–20 mg with gradual withdrawal of the glucocorticoid considered, starting within 2–3 weeks of initiation.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg117>



Treatment of Tuberculosis WHO Guidelines 2010

Table II. Recommended Doses of First Line Antituberculosis Drugs for Adults

	Recommended dose			
	Daily Dose and range (mg/kg body Drug weight)	3 times per week Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Ethambutol (E)	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomycin ² (S)	15 (12-18)		15 (12-18)	1000

The regimens and duration is same for extrapulmonary and pulmonary TB except in TB meningitis (9-12 months) and bone & joint TB (9 months).



Ruslami R^{et} al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial.

Lancet Infect Dis. 2013 Jan;13(1):27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5. Epub 2012 Oct 25.

- ICA fase 2 en un hospital en Indonesia, los pacientes (edad > 14 años) con meningitis tuberculosa fueron asignados al azar para recibir, primero una dosis estándar de rifampicina (450 mg, 10 mg / kg) por vía oral o dosis alta (600 mg, aproximadamente, 13 mg / kg) por vía intravenosa, y segundo moxifloxacino oral de 400 mg, moxifloxacina 800 mg, o etambutol 750 mg una vez al día.
- Todos los pacientes recibieron dosis estándar de isoniazida, pirazinamida y corticosteroides adyuvantes.
- Después de 14 días de tratamiento todos los pacientes continuaron con el tratamiento estándar para la tuberculosis.
- Outcomes: análisis farmacocinéticos del LCR, sangre y los eventos adversos atribuibles al tratamiento de la tuberculosis, y la supervivencia. El análisis fue por intención de tratar.

Resultados:

- 60 pacientes, distribuidos en grupo rifampicina estándar (12 sin moxifloxacina, 10 con moxifloxacino 400 mg, 9 con moxifloxacino 800 mg) o rifampicina dosis elevada (10 sin moxifloxacina, 9 moxifloxacino 400 mg, y 10 moxifloxacino 800 mg).
- Una dosis de 33% mayor de RIF por vía intravenosa: un AUC 3 veces mayor, concentraciones plasmáticas máximas y las concentraciones en LCR mayores
- La duplicación de la dosis de moxifloxacino resultó en un incremento proporcional en AUC₀₋₆ plasma y las concentraciones de fármaco en el líquido cefalorraquídeo
- La intensificación de tratamiento no dio lugar a una mayor toxicidad.
- La mortalidad a los 6 meses fue sustancialmente menor en los pacientes que recibieron altas dosis de rifampicina por vía intravenosa (diez [35%] frente a 20 [65%]), que no podría explicarse por estado de VIH o la gravedad de la enfermedad en el momento de presentación (HR ajustado 0,42; IC del 95% 0,20 a 0,91; p = 0,03).



BACKGROUND:

Currently the World Health Organization only recommend fluoroquinolones for people with presumed drug-sensitive tuberculosis (TB) who cannot take standard first-line drugs. However, use of fluoroquinolones could shorten the length of treatment and improve other outcomes in these people. This review summarises the effects of fluoroquinolones in first-line regimens in people with presumed drug-sensitive TB.

OBJECTIVES:

To assess fluoroquinolones as substitute or additional components in antituberculous drug regimens for drug-sensitive TB.

SELECTION CRITERIA:

Randomized controlled trials (RCTs) of antituberculous regimens based on rifampicin and pyrazinamide and containing fluoroquinolones in people with presumed drug-sensitive pulmonary TB.

MAIN RESULTS:

5 RCTs (1330 participants) that met the inclusion criteria. None of the included trials examined regimens of less than six months duration. Fluoroquinolones added to standard regimens. A single trial (174 participants) added levofloxacin to the standard first-line regimen. Relapse and treatment failure were not reported. For death, sputum conversion, and adverse events we are uncertain if there is an effect (one trial, 174 participants, very low quality evidence for all three outcomes). Fluoroquinolones substituted for ethambutol in standard regimens. Three trials (723 participants) substituted ethambutol with moxifloxacin, gatifloxacin, and ofloxacin into the standard first-line regimen. For relapse, we are uncertain if there is an effect (one trial, 170 participants, very low quality evidence). No trials reported on treatment failure. For death, sputum culture conversion at eight weeks, or serious adverse events we do not know if there was an effect (three trials, 723 participants, very low quality evidence for all three outcomes). Fluoroquinolones substituted for isoniazid in standard regimens. A single trial (433 participants) substituted moxifloxacin for isoniazid. Treatment failure and relapse were not reported. For death, sputum culture conversion, or serious adverse events the substitution may have little or no difference (one trial, 433 participants, low quality evidence for all three outcomes). Fluoroquinolones in four month regimens. Six trials are currently in progress testing shorter regimens with fluoroquinolones.

AUTHORS' CONCLUSIONS:

Ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin have been tested in RCTs of standard first-line regimens based on rifampicin and pyrazinamide for treating drug-sensitive TB. There is insufficient evidence to be clear whether addition or substitution of fluoroquinolones for ethambutol or isoniazid in the first-line regimen reduces death or relapse, or increases culture conversion at eight weeks. Much larger trials with fluoroquinolones in short course regimens of four months are currently in progress.



Conclusiones

- Diagnóstico precoz fundamental: técnicas rápidas
- Tratamiento empírico frente a sospecha
- Todos los pilares: fármacos, HTEC, vasculitis
- Uso regímenes antituberculosos eficaces - especialmente mirar penetración en el LCR
- Duración del Tx: 12 meses?
- Manejo de las complicaciones de la tuberculosis y efectos adversos de las drogas





**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas | 2015**

