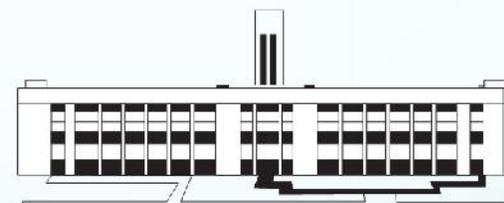


# CLINICA DE TUBERCULOSIS CASOS CLINICOS



Mohedano Millán Miriam de J. RAE-TB



Mexico DF, A JUNIO de 2016

# **HISTORIA CLINICA 1**

Hombre de 35 años de edad, con los siguientes antecedentes:

- Originario y residente de Acapulco, Guerrero.
- Casado. Católico. Licenciado en Administración.
- Diagnostico de DM2 hace 7 años en Tx con Insulina Glargina hace 1 semana y anteriormente con hipoglucemiantes orales.
- Antecedente de un tío paterno que padece Epilepsia y TBP Diagnosticada en Agosto del 2014 durante una hospitalización. Refiere que el familiar recibió tratamiento primario acortado y desconoce si presento curación.

# Padecimiento actual:

- Cuadro clínico de 1 mes de evolución, inicio en Marzo del 2015 caracterizado por tos con expectoración amarilla, fiebre no cuantificada, diaforesis profusa nocturna. Acude a médico y se le indica Tx antimicrobiano con Ceftriaxona IM cada 24hrs por 3 días. Sin presentar mejoría.

# Padecimiento actual:

- Abril del 2015 se le realiza una BK (+) por lo que inician Tx primario acortado el día 08.04.15, durante los primeros 3 meses BK seguimiento **NEGATIVAS**.
- 4ta BK **POSITIVA** (++) y le realizan Cultivo de Micobacterias en su unidad.
- El pc presenta mejoría en síntomas y ganancia de peso ponderal, deciden continuar con el Tx primario acortado, finaliza la fase de mantenimiento en **Octubre del 2015**. Con BK 5ta y 6ta **NEGATIVAS**.

# Padecimiento actual:

- Del 4 al 6 de Enero 2016 se hospitaliza por medio privado en Acapulco, Gro., por presentar Hemoptisis diaria desde el 23.12.15 de aproximadamente 50 a 150ml, aumento de la tos y expectoración amarillenta, manejándolo con Soluciones IV e Insulina Glargina.

**Abril  
2015 Dx  
de TBP**

**Inicio Tx  
08.04.15**

**BK Positiva  
en Julio y  
Agosto 2015.**

**Toma de  
Cultivo de  
Micobacterias**

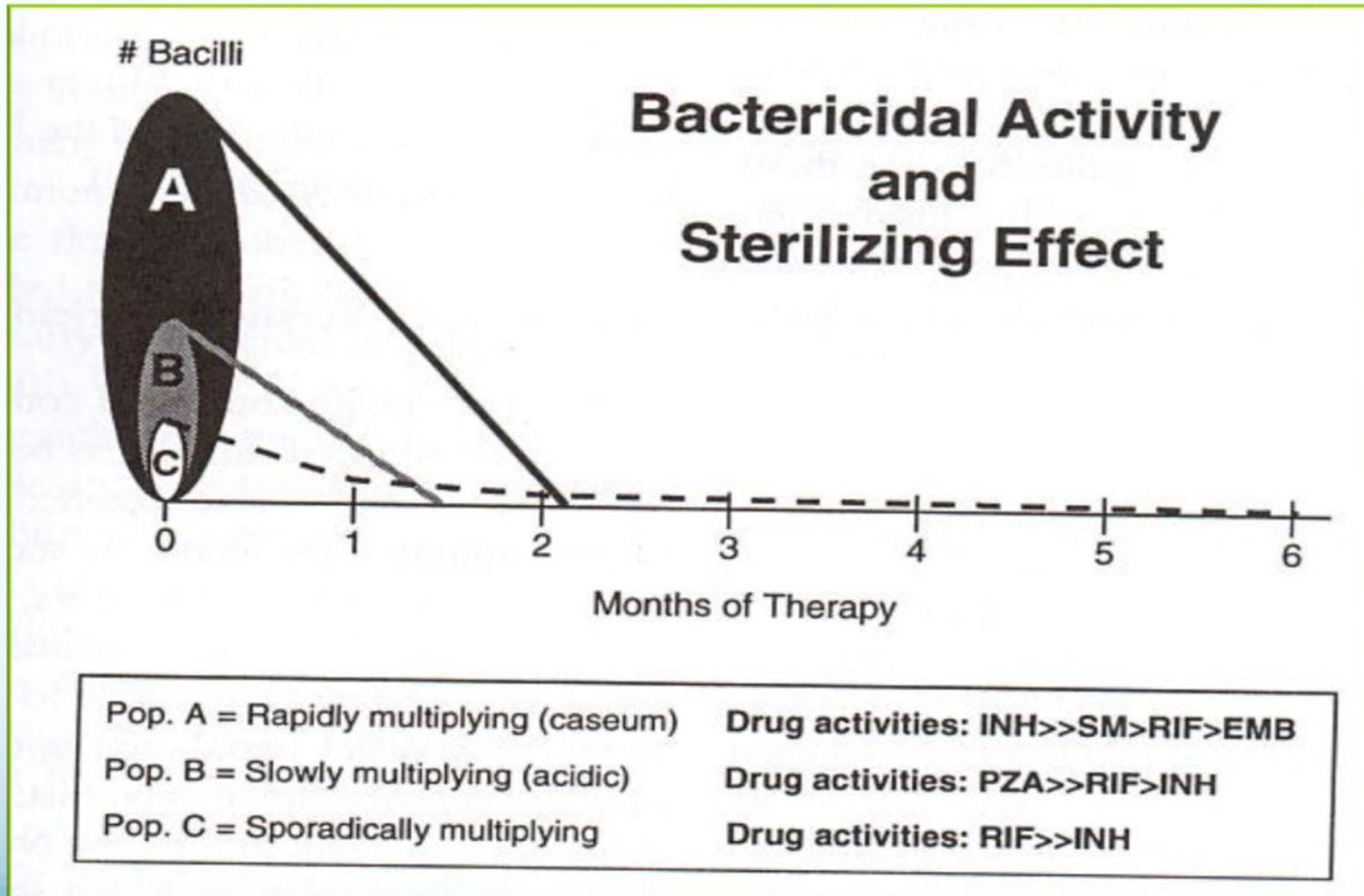
**Finaliza Tx  
en Octubre  
2015**

**Enero  
2016  
presenta  
hemoptisis**

**Cultivo  
con  
Resis-  
tencia a  
R,H y Z**

**Fenómeno  
de fall and  
rise**

# Fenómeno de Fall and Rise



# ¿Cual es la conducta a seguir?

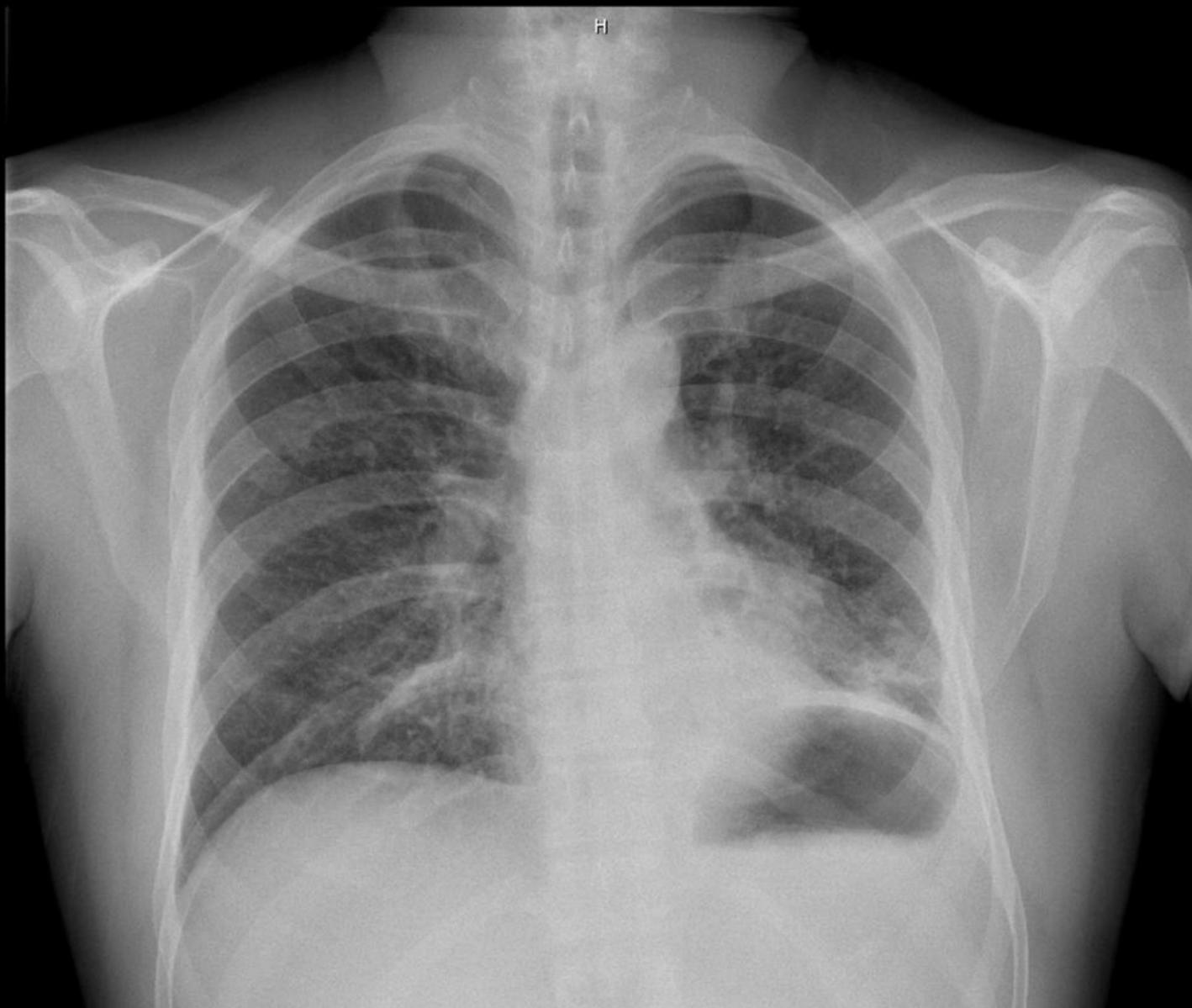
- ① Iniciar solo tratamiento antimicrobiano.
- ② Iniciar Tx con Dotbal y enviar a su CS
- ③ Sospechar de TB farmacoresistente y solicitar nuevo nuevo cultivo con PFS e iniciar Tx con Dotbal.
- ④ Referir a un tercer nivel donde puedan Tx la hemoptisis, confirmar e iniciar Tx TB farmacoresistente.

# RAZONAMIENTO

Las únicas urgencias durante el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar:

- Hemoptisis Grave.
- Neumonía Grave y Choque Séptico.
- Deshidratación: Intolerancia Gastrointestinal.
- Reacciones adversas a fármacos que comprometan la integridad del paciente:
  1. Insuficiencia Hepática.
  2. Reacciones adversas cutáneas: Sx DRESS y Sx SJ.

DIAZ LOPEZ^ALEJANDRO  
ID:491466  
DoB:1981-04-21  
Study:2016-01-14  
Study:12:18:56  
No.1



R

# Laboratorios de ingreso

## Biometría Hemática

Leucocitos	5,700
NT	68.7%
Linfocitos	23.5%
Hb	10.7
Htc	33.7
Plaq	257,000

## Química sanguínea

<u>Glucosa</u>	143
Urea	7
BUN	3
Ac. úrico	4.80
Creatinina	0.61

## Pruebas de Función Hepática

Prot. Totales	7.58
Albúmina	3.30
Globulina	4.03
BRT	0.43
BRD	0.18
BRI	0.28
TGO	27
TGP	36
DHL	205
FA	55
CK	95

# Microbiología

PROCEDIMIENTO	REPORTE
Baciloscopia	+++
Cultivo de expectoración para piógenos	SIN DESARROLLO
GeneXpert	Positivo con resistencia a R
CULTIVO PARA MICROBACTERIAS Y PFS	
• <i>M. tuberculosis</i>	Sensible a todos los fármacos de 2da línea

# ¿Cuál es el Dx de la paciente?

- ① TBP monoresistente
- ② TBP poliresistente
- ③ TBP multidrogo-resistente
- ④ TBP extensamente-resistente
- ⑤ TBP sensible

# Razonamiento

- **Tuberculosis multifarmacoresistente:** al caso en el que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes in vitro como mínimo a la H y a la R, simultáneamente.
- **Tuberculosis monorresistente**
- **Tuberculosis polirresistente**
- **Tuberculosis con resistencia extendida:** se identifica resistente a H y R de manera simultánea, además de la resistencia a un fármaco del grupo de las fluoroquinolonas y a uno o más de los tres fármacos inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina).

**Table 2** Prevalence of patterns of resistance to first-line anti-tuberculosis drugs, ENTB, México, 2008\*

	Total % (95%CI)	Previous history of treatment % (95%CI)	No previous history of treatment % (95%CI)
Monoresistance	11.6 (9.6–13.8)	16.8 (8.3–31.2)	11.2 (9.1–13.7)
H	3.7 (2.6–5.1)	6.2 (2.6–14.0)	3.5 (2.4–5.1)
R	0.6 (0.2–1.6)	4.4 (1.3–14.5)	0.1 (2.4–5.1)
E	0.0 (0.0–0.1)	—	0.0 (0.0–0.2)
S	3.9 (2.7–5.7)	3.6 (1.5–8.8)	4.0 (2.8–5.6)
Z	3.4 (2.3–4.8)	2.5 (0.4–14.0)	3.6 (2.4–5.3)
MDR-TB	2.8 (1.9–4.0)	7.2 (3.2–15.3)	2.3 (1.4–3.9)
H+R	0.6 (0.2–1.4)	1.4 (0.5–4.3)	0.5 (0.2–1.6)
H+R+E	0.4 (0.1–1.6)	2.9 (0.5–14.1)	0.1 (0.0–0.5)
H+R+S	0.6 (0.3–1.5)	0.7 (0.2–2.8)	0.7 (0.3–1.9)
H+R+Z	0.2 (0.1–0.4)	0.8 (0.2–2.8)	0.1 (0.0–0.5)
H+R+E+S	0.3 (0.1–0.2)	—	0.4 (0.1–1.5)
H+R+E+Z	0.1 (0.0–0.3)	0.5 (0.1–2.6)	—
H+R+S+Z	0.4 (0.1–1.5)	0.4 (0.1–3.1)	0.4 (0.1–2.2)
H+R+E+S+Z	0.1 (0.0–0.4)	0.4 (0.1–1.7)	0.1 (0.0–0.6)
Polyresistance	3.5 (2.5–4.8)	3.0 (1.5–5.9)	3.3 (2.2–4.8)
H+E	0.0 (0.0–0.2)	—	0.0 (0.0–0.2)
H+S	2.2 (1.4–3.3)	2.0 (0.8–4.8)	1.9 (1.2–3.1)
H+Z	0.7 (0.4–1.4)	0.2 (0.0–1.5)	0.8 (0.4–1.6)
H+E+S	0.1 (0.0–0.3)	0.2 (0.0–1.2)	0.1 (0.0–0.3)
H+E+Z	—	—	—
H+S+Z	0.1 (0.0–0.4)	0.3 (0.0–2.0)	0.1 (0.0–0.5)
R+E	—	—	—
R+S	—	—	—
R+Z	0.0 (0.0–0.1)	0.1 (0.0–1.1)	—
R+E+S	—	—	—
R+E+Z	—	—	—
R+S+Z	0.0 (0.0–0.2)	—	0.0 (0.0–0.2)
R+E+S+Z	0.0 (0.0–0.1)	—	0.0 (0.0–0.1)
E+S	—	—	—
S+Z	0.3 (0.1–0.6)	0.2 (0.0–1.3)	0.3 (0.1–0.7)
Susceptible	82.2 (79.4–84.7)	73.0 (56.8–84.7)	83.2 (80.1–85.9)

# Factores de Riesgo para TB-Drogoresistente

- ▶ **Pacientes previamente tratados**
  - ▶ Fracaso al tratamiento primario (HRZE) / Retratamiento primario (SHRZE)
  - ▶ Abandono
  - ▶ Recaída temprana
- ▶ Pacientes que persisten con BK positiva al 2do o 3er mes de Tx
- ▶ Contactos de pacientes con TB MDR
- ▶ Fracaso al tratamiento en medio privado
- ▶ Contagio en instituciones o brotes en instituciones que atienden casos TB MDR
- ▶ Uso de drogas de pobre o desconocida calidad
- ▶ Malos programas de tuberculosis
- ▶ Comorbilidades: Sd. Malabsorción, VIH, DM2

# ¿Tx ideal?

- ① Iniciar Tx individualizado de acuerdo a las PFS con las que se cuenta.
- ② Iniciar Tx individualizado de acuerdo a las PFS con las que se cuenta y solicitar nuevo cultivo y PFS.
- ③ Valorar las comorbilidades e iniciar Tx individualizado de acuerdo a las PFS con las que se cuenta y solicitar nuevo cultivo y PFS.
- ④ Iniciar Tx estandarizado.
- ⑤ Ninguno de los anteriores.

# ¿Elección del Tx ideal?

<b>PASO 1</b> Utilizar todos los fármacos de 1ra línea que se demuestre sensibilidad Utilizar una Fq y un inyectable de acuerdo a la sensibilidad y disponibilidad	Utilizar cualquiera disponible	+	Uno de este grupo	+	Uno de este grupo
	<b>Drogas de 1<sup>ra</sup> Línea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Etambutol</li> <li>Pirazinamida</li> </ul>		<b>Fluoroquinolonas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Levofloxacino</li> <li>[Red Arrow]</li> </ul>		<b>Inyectables</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>[Red Arrow]</li> <li>[Red Arrow]</li> <li>Amikacina</li> </ul>

<b>PASO 2</b> Agregar un bacteriostático oral de 2da línea hasta tener al menos 4 fármacos útiles	Utilizar una o mas
	<b>Drogas de 2<sup>da</sup> Línea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>[Red Arrow] / Proteonamida</li> <li>Cicloserina/T [Red Arrow]</li> <li>PAS</li> </ul>

<b>PASO 3</b> <b>SOLO</b> considerar el grupo 5 si no logro obtener al menos 4 fármacos activos	Considerar utilizar
	<b>Drogas de 3<sup>ra</sup> Línea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Linezolid</li> <li>Imipenen/cilastatin; Meropenem</li> <li>Clofazimina</li> <li>Amoxicilida/Clavulanato</li> <li>Isoniacida a dosis altas</li> <li>Bedaquiline/Delamanid</li> </ul>

# Duración del Tx para TB-MDR

- Fase Intensiva: por lo menos 8 meses
- Fase De Mantenimiento: por lo menos 12 meses

# Laboratorios de Egreso

## Biometría Hemática

Leucocitos	8,200
NT	59.7%
Linfocitos	25.5%
Hb	16.1
Htc	45.8
Plaq	214,000

## Química sanguínea

Glucosa	161
Urea	26
BUN	12
Ac. Úrico	5.37
Creatinina	0.70

## Pruebas de Función Hepática

Prot. Totales	7.69
Albúmina	4.49
Globulina	3.20
BRT	0.27
BRD	0.11
BRI	0.16
TGO	23
TGP	18
DHL	313
FA	103
CK	90

# EGRESO DEL PACIENTE

- Levofloxacin 750mg VO cada 24 horas Lunes a S.
- Etambutol 1,600mg VO cada 24 horas de L a S.
- Pirazinamida 2,000 mg VO cada 24 horas de L a S.
- Proteonamida 1,000 mg VO cada 24 horas de L a S.
- Cicloserina 750 mg VO cada 24 horas de L a S.
- Amikacina g IV cada 24 horas de L a S.

# Cultivo de expectoración



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSÍO VILLEGAS  
DIRECCIÓN MÉDICA

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD



SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO Y PARAMEDICOS  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA CLINICA TEL. 51871700 EXT. 5258, 5286



Paciente: [REDACTED] Orden de Trabajo: **1600335**  
 Expediente: [REDACTED] Fecha de Recepción: 08/01/2016 16:16:49  
 Servicio: **PABELLÓN 2** Cama: 18 Fecha de Impresión: 25/02/2016 16:35:11  
 Tipo de muestra: **EXPECTORACION** Edad/Sexo: 34 A Femenino  
 Diagnostico: **TUBERCULOSIS PULMONAR MDR**  
 Observaciones:

ANALISIS	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
Validado por: Q.F.B. LUIS ARMANDO NARVAEZ DÍAZ	<b>CULTIVO DE MICOBACTERIAS</b>	
CULTIVO DE MICOBACTERIAS	POSITIVO	
Validado por: TEC. NANCY CHAVEZ JUAREZ	<b>BACILOSCOPIA DE CULTIVO</b>	
BACILOSCOPIA DE CULTIVO	POSITIVO ++	
Validado por: Q.F.B. LUIS ARMANDO NARVAEZ DÍAZ	<b>CULTIVO DE MICOBACTERIAS</b>	
ORGANISMO [1] (LB24)	Mycobacterium tuberculosis Complejo	
ANTIBIOGRAMA EXTENDIDO (LB24)		
	Amikacina	1.0 µg/mL S
	Amikacina	2.0 µg/mL S
	Capreomicina	2.5 µg/mL S
	Capreomicina	5.0 µg/mL S
	Etionamida	5.0 µg/mL S
	Etambutol	5.0 µg/mL R
	Etambutol	7.50 µg/mL R
	Isoniazid	0.10 µg/mL R
	Isoniazid	0.40 µg/mL R
	Kanamicina	2.5 µg/mL S
	Ofloxacino	2.0 µg/mL S
	Moxifloxacino	1.0 µg/mL S
	Moxifloxacino	2.0 µg/mL S
	Pirazinamida	100.0 µg/mL R
	Rifampicina	1.0 µg/mL R
	Estreptomicina	1.0 µg/mL R
	Estreptomicina	4.0 µg/mL S

# **HISTORIA CLINICA 2**

Hombre de 46 años de edad, con los siguientes antecedentes:

- Originaria y infancia.
- Casado, de
- DM2 desde na Lispro
- Niega ante pacientes con tuberculosis
- Diagnóstico de TBP en el 2011, recibe Tratamiento primario acortado (Dotbal), y al día 20 de iniciado el Tx presenta exantema maculopapular generalizado.



## ¿Cuál es la conducta a seguir del medico y C.S tratante de este paciente?

- ① Suspender el tratamiento antituberculosis.
- ② Continuar con el tratamiento antituberculosis.
- ③ Suspender tratamiento antituberculosis y solicitar laboratorios (BH, PFH, QS)
- ④ Continuar tratamiento antituberculosis, descartar daño a órgano blanco y vigilar datos de alarma.
- ⑤ Continuar tratamiento antituberculosis y dar esteroide sistémico.

# Datos de Alarma

- ✓ Urticaria
- ✓ Bullas en piel
- ✓ Ulceras
- ✓ Purpura palpable
- ✓ Compromiso de mucosas
- ✓ Edema facial
- ✓ Linfadenopatias
- ✓ Fiebre



# Padecimiento:

- Continua con el exantema maculopapilar, se agrega náusea y vómito, fiebre, edema facial y prurito.

**SUSPENDEN TRATAMIENTO PRIMARIO  
DE TB**

- Hospitalización en Puebla del 08.09.13 al 17.09.13 por una Pb Vasculitis e inicia Tx con Esteroide sistémico.
- Del 2014 al 2015 recibe por varios facultativos antibioticoterapia a base de Fqs, Am, S, TMP y R.

# Padecimiento:

- Noviembre del 2015 continua con malestar general, tos, expectoración, además de perdida ponderal de 10kg en los últimos 3 meses, por lo que acudió con Neumólogo particular, el cual lo refiere al INER por sospecha de TB-Drogoresistente.

**Fecha de ingreso al INER 13.01.16**

# Laboratorios de ingreso

Biometría Hemática	
Leucocitos	11,200
NT	73%
Linfocitos	19%
Hb	12.5
Htc	40.2
Plaq	247,000

Química sanguínea	
Glucosa	333
Urea	40
BUN	19
Ac. Úrico	5.08
Creatinina	1.05

Pruebas de Función Hepática	
Prot. Totales	5.24
Albúmina	2.24
Globulina	2.40
BRT	0.68
BRD	0.34
BRI	0.75
TGO	34
TGP	247
DHL	105
FA	278

# Evolución



IAN496111 FOBLANO ROMERO DARIO\*\*  
14.12.1969 [M] Edad: 46  
JONATHAN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
M  
11/01/2011



## ¿Diagnostico de la reacción adversa que presenta el paciente?

1. Urticaria y Angioedema
2. Choque anafiláctico
3. Sx. de STEVEN JOHONSON
4. Sx de DRESS
5. Ninguno de los anteriores

# Razonamiento

**Sx DRESS: drug reaction with eosinophilia and sistemic syndrome**



# Criteria Diagnósticos

**Table III.** Diagnostic criteria for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome

Bocquet et al <sup>4</sup>	RegiSCAR <sup>72</sup>	J-SCAR <sup>73*</sup>
Cutaneous drug eruption	Acute rash <sup>†</sup>	Maculopapular rash developing >3 weeks after starting offending drug
Hematologic abnormalities	Reaction suspected to be drug-related <sup>†</sup>	Prolonged clinical symptoms after discontinuation of the causative drug
Eosinophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$	Hospitalization <sup>†</sup>	Fever $>38^\circ C$
Presence of atypical lymphocytes	Fever $>38^\circ C$ <sup>‡</sup>	Liver abnormalities (ALT $>100$ U/L) or other organ involvement
Systemic involvement	Enlarged lymph nodes involving $\geq 2$ sites <sup>‡</sup>	Leukocyte abnormalities ( $\geq 1$ )
Adenopathy: lymph nodes $\geq 2$ cm in diameter	Involvement of $\geq 1$ internal organ <sup>‡</sup>	Leukocytosis ( $>11 \times 10^9/L$ )
Hepatitis with liver transaminases $\geq 2$ times normal	Blood count abnormalities <sup>‡</sup>	Atypical lymphocytes ( $>5\%$ )
Interstitial nephritis	Lymphocytes above or below normal limits	Eosinophilia ( $>1.5 \times 10^9/L$ )
Interstitial pneumonitis	Eosinophils over laboratory limits	Lymphadenopathy
Carditis	Platelets under laboratory limits	HHV-6 reactivation

## ¿Hasta que momento se puede esperar que presente Sx de DRESS por fármacos antituberculosis?

- ① Solo las primeras dos semanas de Tx.
- ② Durante el primer mes de Tx pero hasta los 3 meses.
- ③ Solo los primeros 2 meses de Tx.
- ④ En cualquier momento durante los 6 meses de Tx.
- ⑤ Durante los primeros 2 meses, pero hasta 6 meses.

# Razonamiento

- Es mas frecuente durante los primeros 2 meses de tratamiento, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.
- En general el Sx de DRESS por antituberculosis se considera un fenómeno idiosincrático, y por lo tanto no está en relación a las propiedades farmacológicas de los medicamentos.

## ¿Cuál es la conducta a seguir frente al Sx de DRESS por fármacos?

- ① Suspender todo Tx y reiniciarlo una vez desaparecido el daño a órgano blanco con todos los fármacos a la vez.
- ② Iniciar un esquema con fármacos de 2da línea, una vez que los Eosinofilos sean menor de 250 mm<sup>3</sup> fármacos por separado y en dosis ascendente.
- ③ Iniciar esteroide sistémico y antihistamínicos.
- ④ Todas las anteriores.

# Razonamiento

- Interrumpir el tratamiento antituberculoso.
- Seguido por la administración de antihistamínicos y metilprednisolona (1 mg / kg / d) hasta que la remisión de los síntomas y un conteo de eosinófilos <250 células / l. \*Inmunoglobulinas y Plasmaferesis.
- El medicamento más a menudo asociados con el DREES fue R, mientras que los fármacos más bien tolerados durante la readministración eran Lx, Cs, E.

## REACCION CUTANEA

### DATOS DE ALARMA:

- Urticaria
- Edema Facial
- Brocoespasmo

- Lesiones en diana
- Compromiso de mucosas
- Signo de Nikolsky (+)

- Eosinofilia
- Linfadenopatias
- Compromiso visceral: Hepatitis, nefritis

### CONSIDERAR:

URTICARIA  
ANGIOEDEMA  
CHOQUE ANAFILACTICO

SD. DE STEVEN  
JOHONSON/ NECROLISIS  
EPIDERMICA TOXICA

SD. DRESS

### CONDUCTA:

#### SUSPENDER TX

#### Valorar enviar a Urgencias

- Adrenalina
- Esteroides
- Antihistaminicos

#### HOSPITALIZACION

- Cuidados intensivos
- Esteroides
- Antihistamínicos
- Hidratación

#### HOSPITALIZACION

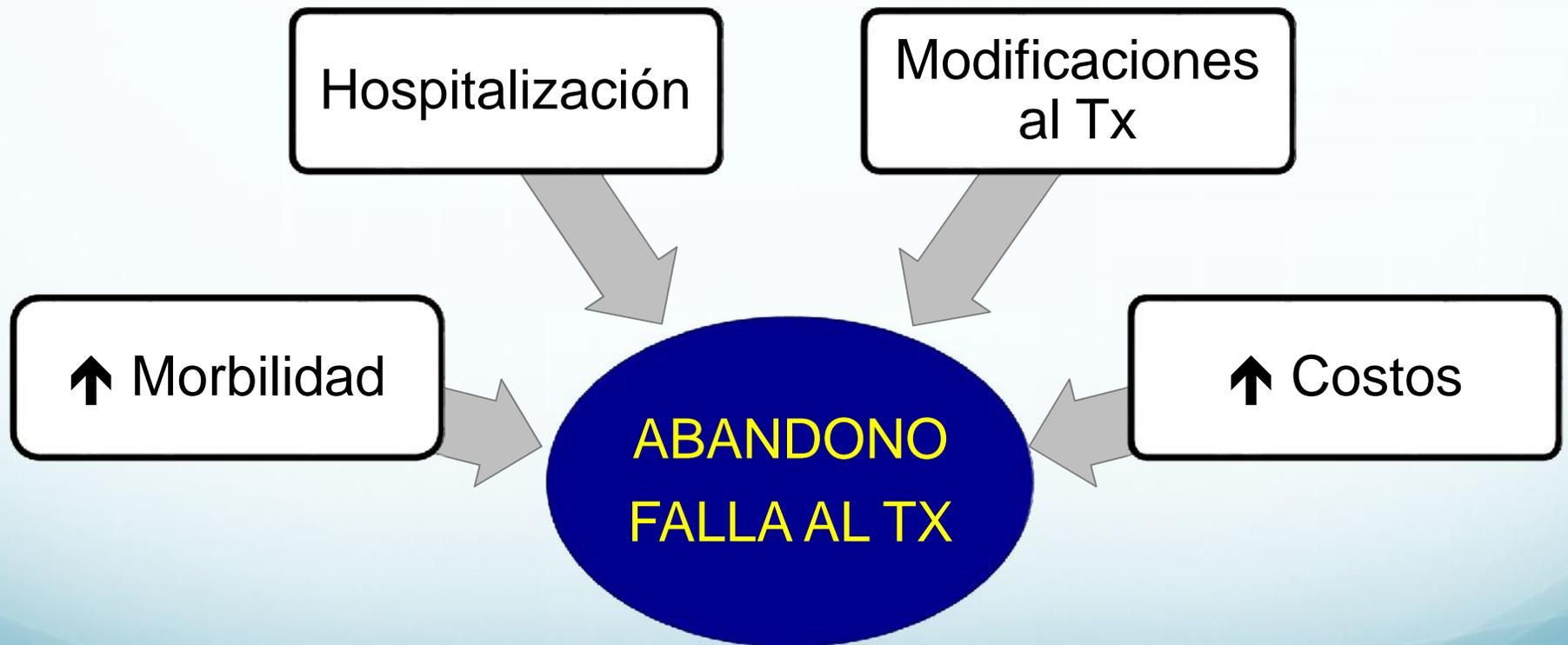
- Esteroides
- Antihistamínicos

Una vez remitida la reacción:  
**REINTRODUCCION CONTROLAD DE CADA DROGA POR SEPARADO**

# Egreso del Paciente

- Se decidió iniciar Tx de 2da línea por el antecedente de resistencia a R y la gravedad de cuadro de reacciones adversas.
- Fármacos de egreso:
  1. Moxifloxacino 400mg cada 24hrs VO.
  2. Linezolid 600mg cada 24hrs VO
  3. Clícloserina 750mg cada 24hrs VO
  4. Proteonamida 500mg cada 12hrs VO
  5. PAS 8gr VO cada 24hrs
  6. Amikacina 1gr cada 24hrs L-M-V, IM

# ¿Cual es el problema?



# Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens

\* University of British Columbia, Vancouver, † BC Center for Disease Control, Vancouver, ‡ Center for Health Evaluation and Outcome Sciences, Vancouver, § Center for Clinical Epidemiology and Evaluation, Vancouver, British Columbia, Canada

- ✓ Cohorte retrospectiva: 1061 pacientes
- ✓ 318 (30%) tuvieron al menos un efecto adverso mayor
  - ✧ 28% → Hepatitis
  - ✧ 19% → Malestar GI
  - ✧ 15% → Rash
  - ✧ 7% → Debilidad y fatiga
  - ✧ 6% → Dolor articular

*Incidencia: 23.3 (95%IC 23.0 – 23.7) eventos por 100 personas/mes cuando se utiliza un esquema de 4 fármacos (H,R,Z,E)*

