

TUBERCULOSIS ENFERMEDAD REEMERGENTE. MULTIRRESISTENTE. REPORTE DE UN CASO.

TUBERCULOSIS REEMERGING DISEASES. MULTIDRUG RESISTANT. A REPORT CASE.

Darío Saturno,^{1,2}Antonio Eblen³

ABSTRACT

*Tuberculosis is a preventable and curable infectious disease caused by **Mycobacterium tuberculosis** and its treatment is by four drugs (Isoniazide, Rifampicin, Pyrazinamide and Ethambutol), which are administered for six months. The World Health Organization refers to Venezuela, 8542 cases of tuberculosis in the year 2016, with 86% pulmonary and a multiresistance estimate of 2.9% in new cases and 13% in previously treated cases. We report a case of female patient already treated (abandonment of treatment) who presented a clinical picture compatible with pulmonary tuberculosis studies were carried out (culture) resulting with resistance to medicines used in the first line (Isoniazide and Rifampicin), that treatment what started with: Cycloserine, Ethionamide, Pyrazinamide, Levofloxacin and Linezolid; that should be completed for 16 months.*

KEY WORDS: tuberculosis, treatment, multidrug resistant.

RESUMEN

*La tuberculosis enfermedad infecciosa prevenible y curable, causada por **Mycobacterium tuberculosis** cuyo tratamiento es por cuatro fármacos (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Ethambutol), que se administran por seis meses. La Organización Mundial de la Salud refiere para Venezuela en el año 2016 8542 casos de tuberculosis, con un 86% pulmonar y con un estimado de multirresistencia de 2.9% en casos nuevos y de 13% en ya tratados anteriormente. Se reporta un caso de una paciente femenina ya tratada (abandono de tratamiento) quien presento cuadro clínico compatible con tuberculosis pulmonar, se realiza los estudios (cultivo) resultando con resistencia a medicamentos empleados en primera línea (Isoniazida y Rifampicina), por lo que se inicia tratamiento con: Cicloserina, Etonamida, Pirazinamida, Levofloxacina y linezolid, que debería cumplir 16 meses.*

PALABRAS CLAVE: tuberculosis, tratamiento, multirresistencia.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que afecta frecuentemente los pulmones y es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Se transmite de una persona a otra a través de gotículas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa. Se trata de una infección curable y prevenible. El tratamiento se basa en antibióticos con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administran durante seis meses y

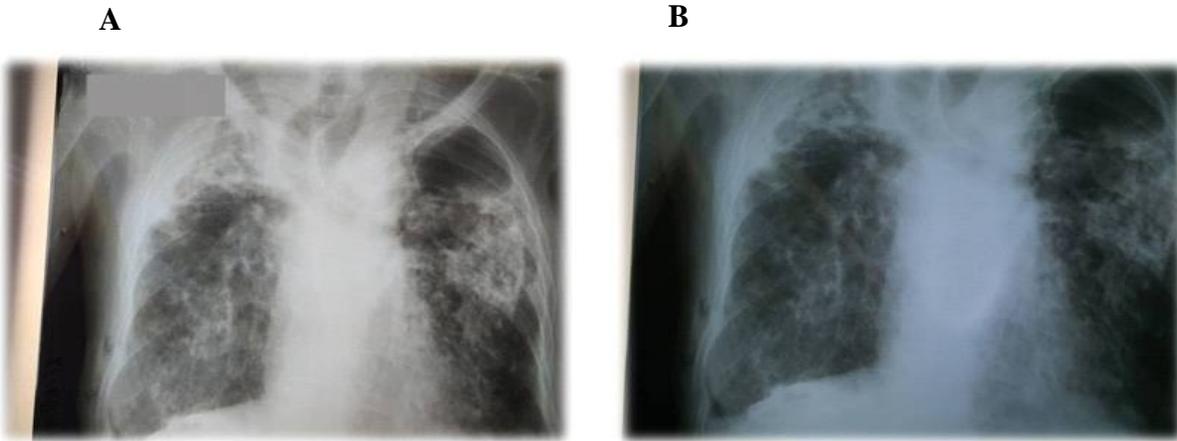
que debe ir acompañado de las pertinentes tareas de información, supervisión y atención del paciente a cargo de un agente sanitario, sin este apoyo, el cumplimiento terapéutico puede ser difícil, lo que propiciaría la propagación de la enfermedad.

Cerca de un tercio de la población mundial está infectada por *M.tuberculosis* y se estima que, cada año aparecen cerca de 9 millones de casos nuevos de la enfermedad con tres millones de muertes las cuales constituyen 25% de todas las muertes evitables en los países subdesarrollados¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su reporte para Venezuela del año 2016 informa de un total de 8.542 casos notificados de tuberculosis (86% pulmonar) con una cobertura de tratamiento de 80%, de los cuales el porcentaje de casos estimados de TB multidrogaresistente es 2,9% en casos nuevos y 13% en casos previamente tratados².

Recibido: Febrero, 2019 Aprobado: Mayo, 2019

¹Departamento de Medicina Interna. Ciudad Hospitalaria "Enrique Tejera". ²Universidad de Carabobo. ³Departamento Ciencias Fisiológicas. Universidad de Carabobo.

Correspondencia: saturnojose@hotmail.com



Figuras: Rx de Torax. Lesiones bilaterales de cavernas en pacientes con tuberculosis multiresistente.

La investigación y el desarrollo de la TB necesita mayores inversiones, así lo revela su mortalidad, más aún si esta enfermedad se presenta en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). A pesar de que en la actualidad el número de personas con TB farmacorresistente es mayor a nivel mundial, asciende a 580.000 casos, los niveles de las inversiones actuales han alcanzado su mínimo desde el año 2008. En el último decenio (2008-2018), solo se han autorizado dos nuevos fármacos: Bedaquilina y Delamanid; no es posible curar la tuberculosis con un solo fármaco, se necesitan al menos tres clases diferentes de antibióticos para el tratamiento.

La TB farmacorresistente causada por bacilos resistentes a dos o más de los antibióticos disponibles, constituye un problema y se proyecta que en el futuro será responsable de 25% de las muertes debida a todos los patógenos farmacorresistentes. El tratamiento para la TB se basa en un régimen terapéutico de primera línea, con el uso de Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, terapia de corta duración (DOST). Es un tratamiento acordado, estrictamente supervisado y contempla el suministro regular y controlado de medicamentos sin costo para los pacientes, con monitoreo y evaluación garantizando su control.

La resistencia a las drogas antituberculosas puede deberse a fracaso en los programas de control, fallas en la supervisión del tratamiento e incumplimiento del mismo. Dicha resistencia puede ser primaria o adquirida; la primaria es la infección causada por una cepa resistente, en un paciente que nunca ha recibido tratamiento, mientras que la resistencia adquirida es aquella que se desarrolla en pacientes que han recibido

terapia previamente. La Tuberculosis Multirresistente a Drogas (TB MDR) se produce cuando las cepas de *M. tuberculosis* son resistentes a la Isoniacida y Rifampicina. En los últimos años la situación se ha agravado con la aparición de Cepas Extremadamente Resistentes (XDR), que presentan resistencia a drogas de primera y segunda elección por lo que, la diseminación de estas cepas XDR constituyen un grave problema en el control de la transmisión de la TB en el mundo^{3,4}.

Caso Clínico

A continuación se reporta un caso clínico diagnosticado en la Ciudad Hospitalaria “Enrique Tejera” en Valencia, estado Carabobo. Se trata de paciente femenina de 28 años de edad, ama de casa, 2 hijos, sin pareja fija, oriunda del municipio Libertador de esta entidad federal. Presentaba hábitos alcohólicos acentuados, refirió un estrato social IV, según el método de Graffar-Méndez Castellanos⁵. Se le hizo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en año 2010, con prescripción de tratamiento en base a 4 drogas (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol), el cual abandono a los tres meses. En mayo del año 2016 consulta por presentar con un mes de evolución: pérdida de peso, fiebre no cuantificada, tos con expectoración purulenta y disnea. En el examen físico el Índice de Masa Corporal fué de 12,23. La radiología de tórax evidenció lesiones bilaterales de cavernas (Figuras A y B). A su ingreso se realizó la tinción de BK esputo, que resultó positivo 3+++; se inicia tratamiento con cuatro fármacos para tuberculosis.

Se realizaron estudios de esputo al mes, tres meses y seis meses resultando positivo persistente. En

vista de mantenerse positivo se indica realizar cultivo y este documenta la resistencia a Rifampicina por lo que se inicia tratamiento como tuberculosis multirresistente con el siguiente esquema supervisado: Cicloserina, Etionamida, Pirazinamida, Levofloxacina y Linezolid, el cual se indicó por 16 meses, logrando que los BK de esputo resultaran negativos al mes. Durante su evolución, esta tinción se mantuvo negativa a los tres y seis meses respectivamente. La paciente recibe tratamiento supervisado indicado con buena respuesta.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una enfermedad reemergente y es un problema global, donde los países con mayor índice de pobreza son los que reportan mayor incidencia⁶. La tuberculosis multirresistente es una forma específica de TB farmacorresistente, causada por un bacilo que es resistente por lo menos a la Isoniazida y la Rifampicina, los dos medicamentos más poderosos que existen contra esta enfermedad, tal es la causa en la paciente planteada anteriormente.

La resistencia a los medicamentos aparece como consecuencia del uso indebido de los antibióticos al tratar con ellos a pacientes afectados de TB fármacosensible por lo cual, los agentes de salud deben asegurar que el paciente cumpla con los regímenes terapéuticos establecidos y que reciba el tratamiento hasta el final, garantizando la eficacia de los programas de lucha antituberculosa. La terapia de corta duración recomendada por la OMS, lamentablemente deja de ser una opción terapéutica para pacientes infectados con *M. tuberculosis* multirresistente a drogas; resistencia que se debe predominantemente a alteraciones en genes que codifican blancos de antibióticos y hasta el presente se han identificados con múltiples mutaciones cromosomales asociadas al desarrollo de antibióticos de primera línea.

La multirresistencia ha sido también documentada en Venezuela; en el estudio de Cañas *et al.*, representó 1% de la muestra y se relacionó con factores de riesgo como SIDA, alcoholismo y desnutrición, los cuales se encuentran a todo lo largo de nuestro país, Venezuela y facilitan la aparición de este problema de salud. Es además un grave factor de riesgo para el personal de salud^{7,8,9,10,11}.

Esta condición puede predecirse según *The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project*, quienes a través del estudio del genoma de 10.209 aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes encontraron que los fenotipos fueron adecuados para predecir la

resistencia a Rifampicina (9660 [95,4%]) y el más pequeño se predijo para Etambutol (8794 [89,8%]). Con esta metodología se predijo la resistencia a la Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, y la Pirazinamida correctamente con 97,1%, 97,5%, 94,6% y 91,3% de sensibilidad respectivamente, y la especificidad correspondió a 99,0%, 98,8%, 93,6% y 96,8%¹².

La TB multirresistente a medicamentos supone un riesgo para la salud pública, la pérdida de la susceptibilidad a la Rifampicina, prolonga la duración del tratamiento de 6 hasta 24 meses, además se deben usar medicamentos más tóxicos y por lo tanto, con peores parámetros de tolerancia por el paciente. En el caso clínico que se reporta, la paciente había abandonado el tratamiento en el año 2010 en su primer episodio de tuberculosis aunado a su nivel social (estrato IV)⁵ y el apoyo que se debió brindar para que cumpliera su tratamiento pudieron haber influido en su abandono; por otro lado, sus condiciones previas de salud contribuyeron a la no evolución adecuada para su curación, apareciendo años posteriores la multirresistencia a fármacos empleados en primera línea contra la tuberculosis.

Es bien conocido que las costumbres sociales, religiosas y el bajo nivel socioeconómico puede contribuir a una baja adherencia al tratamiento, requisito indispensable para el éxito del mismo^{13,14}. Es necesario que los programas de tratamiento estén adaptados a sus necesidades para lograr los mejores resultados, donde las consultas de salud respiratoria puedan trabajar con sus visitadoras sociales como mediadoras; asimismo, dedicar recursos implementando mejoras en los programas de prevención y control. Por tanto, para un adecuado control de esta enfermedad es necesario realizar seguimiento más exhaustivo del tratamiento, incluir visitas ambulatorias y fomentar la comunicación y conocimientos entre los profesionales de la salud, además buscar la colaboración de la comunidad y familiares que permita garantizar el éxito en el control y tratamiento de la tuberculosis. En informe preliminar de un trabajo de investigación de un tuberculosis enfermedad reemergente en la Ciudad Hospitalaria "Enrique Tejera" de Valencia, se registró una resistencia a fármacos de 2.03%. La reemergencia de la Tuberculosis podría no haberse producido si se hubieran efectuado esfuerzos intensos y sostenidos de control.

Fox *et al.*, demostraron las limitaciones de la pesquisa clásica de los contactos, basados en un estudio donde a dos años del tratamiento de un individuo, los autores realizaron una búsqueda activa de los citados pacientes y sus contactos contra la revisión

de los contactos solamente. La primera búsqueda duplico prácticamente los diagnósticos de tuberculosis en comparación con la segunda. Esto demuestra la necesidad de replantearse el seguimiento y control de estos pacientes, más aun ante el crecimiento de las formas resistentes¹⁵.

La conquista de la tuberculosis requerirá no sólo de los equipos de salud con sus conocimientos, sino de una agenda global que garantice la búsqueda de casos y apoyo a las políticas de Salud Pública, el tratamiento y la investigación sostenida contra la enfermedad que ha permanecido en la sociedad desde que apareció el género humano sobre la tierra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) González A, García J y Lobo Oscar. Tuberculosis. Ed. Disinlimed. 2da edición. Caracas. 2002; 211-227.
- 2) Organización Mundial de la Salud. Perfil de tuberculosis. Disponible en: Who.int/countries/ven/es. Consultado 14-09-2018.
- 3) Peña C, Farga V. Avances en el tratamiento de la Tuberculosis multirresistente. *Rev.Chil.enferm.respir*.2017; 33(2):137-141.
- 4) Centros para el control y la prevención de las enfermedades. Tuberculosis. Disponible en: cdc.gov/Tb/topic/treatment/tbdisease.htm. Consultado: 14-09-2018.
- 5) Benites M, Dunia M. Evaluación del método de estratificación social Graffar-Méndez Castellano. Universidad Católica Andrés Bello. 2011. Caracas.consultado:12-11-2018, Disponible:<http://biblioteca2.ucab.edu.ve/anexos/biblioteca/marc/texto/AAS1798.pdf>.
- 6) Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas-. Reporte Regional 2012. Editorial OPS - OMS. Washington.
- 7) Cañas Castillo K, Ahmad M, Navas T. Tuberculosis: características epidemiológicas en un hospital tipo IV. *Med Intern (Caracas)* 2015. 31;1: 31-43.
- 8) Martín P, Membriani E, Limongi L, Putruele A. Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario. *Rev. Am Med Resp* 2013; 2: 64-70.
- 9) Kliiman K, Altraja A. Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 2009; 150:766-775.
- 10) O'Donnell M, Jarand J, Loveday M. High incidence of hospital admissions with multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis among South African health care workers. *Ann Intern Med* 2010; 153: 516-522.
- 11) Ponce De León A, García García Md Mde L, García Sancho MC, Gómez Pérez FJ, Valdespino Gómez JL, Olaiz Fernández G, *et al.* Tuberculosis and diabetes in southern México. *Diabetes Care*.2004; 27:1584-90.
- 12) Cox H and Mizrahi V. The coming of Age of Drug Susceptibility Testing for Tuberculosis. *N Engl J Med*.2018; 379; 15:1474-1475.
- 13) Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis multirresistente. Disponible en: who.int/features/qa/79/es, Consultado:15.09.2018.
- 14) Salmaan K, and Paul F. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *N Engl J Med* 2012; 367:931-936.
- 15) Fox G, Nhung N, Sy D., Hoa N, Anh L, Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med* 2018; 378:221-229.