

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE A PROPOSITO DE DOS PACIENTES

Ricardo Boza Cordero¹, José Fuchs Cordón², Duncan Manley²

RESUMEN

El número de pacientes con tuberculosis ha aumentado en forma importante en los últimos años en todo el mundo por múltiples razones, entre las que el empobrecimiento generalizado de las poblaciones de los países pobres, las migraciones de pobladores de estos países a zonas con mejores condiciones de vida, la pandemia del SIDA, el deterioro de las condiciones sanitarias en muchas regiones así como la disminución de los presupuestos para la salud, explicarían este fenómeno. Asociado a esto, se ha observado el incremento alarmante de los casos de tuberculosis multirresistente, con la importancia que este problema tiene sobre la salud pública.

Por las características epidemiológicas, bacteriológicas, clínicas y terapéuticas de la tuberculosis multirresistente, su conocimiento reviste trascendental importancia, por lo que se analizan dos pacientes con tuberculosis multirresistentes atendidos en nuestros hospitales, llamando la atención sobre las implicaciones que tiene sobre la salud pública de Costa Rica (*Rev. Cost. de Cienc. Méd. 1996 17-2 :75-87*)

1 Servicio de Infectología
Hospital San Juan de Dios

2 Servicio de Medicina Interna
Hospital México

Palabras clave :Tuberculosis, resistencia a antibióticos, multirresistencia.

INTRODUCCION

La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los antibióticos, se observó desde el inicio de su uso en los años cuarenta (1).

Asimismo, algunos casos de tuberculosis multirresistente (TB-MR) han sido notificados desde 1977 (2).

Sin embargo, a partir de 1987, se empezaron a notificar brotes de esta patología en diversas partes de los Estados Unidos principalmente en la ciudad de New York (3). Posteriormente se ha observado con una creciente frecuencia en diversas partes del mundo (3-6).

Esto ha creado gran preocupación en las autoridades sanitarias por las implicaciones que conlleva sobre la salud pública, dado que la TB ha experimentado también un aumento en el número de casos en los últimos años en todo el mundo (5).

La TB-MR constituye un enorme reto tanto para las autoridades de salud como para la sociedad como un todo, por lo que queremos llamar la atención sobre la presentación de este problema en nuestro medio, analizando dos pacientes atendidos recientemente en nuestros hospitales.

PRESENTACIÓN DE CASOS

PACIENTE UNO:

Masculino de 49 años, procedente de San José, obrero en una fábrica de plásticos.

Ingresa por primera vez al Hospital San Juan de Dios (HSJD) por un cuadro de un mes de evolución de fiebre de predominio vespertino, tos con expectoración amarillo sanguinolenta y pérdida de peso no cuantificada. Con antecedentes de tabaquismo importante desde hace 10 años y etilismo los fines de semana. No se identificaron factores de riesgo para la infección /enfermedad por VIH.

La baciloscopia de esputo demostró ++++ para BK. La PPD fue de 20 mm y la radiografía de tórax mostró un infiltrado apical izquierdo. Se le inicio tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida a las dosis usuales. El paciente presenta un nivel educacional de tercer año de secundaria y una gran disciplina para seguir las indicaciones médicas

En julio de 1994 ingresa por segunda vez al HSJD, aquejando fiebre vespertina, malestar general y hemoptisis, a pesar de estar tomando en forma regular la isoniacida y la rifampicina.

El frotis de esputo para BK demostró +++ , en la radiografía de tórax se observó nuevamente un infiltrado apical izquierdo. El ELISA para VIH fue negativo. El cultivo de esputo tomado en diciembre de 1993 demostró *M. tuberculosis*.

Se inició tratamiento con rifampicina, pirazinamida, ethambutol y estreptomycin a las dosis usuales por espacio de dos meses continuando luego con rifampicina y pirazinamida.

Al tercer mes de tratamiento se

atendió en la consulta externa y presentaba buen estado general. No obstante al cuarto mes se quejó de tos constante, malestar general y febrícula. Al quinto mes presentó nuevamente hemoptisis y fue ingresado por tercera vez al HSJD.

La baciloscopia de esputo fue +++ , en la radiografía persistía el mismo infiltrado apical izquierdo. Una tomografía lineal reveló imágenes cavitarias en el ápex izquierdo. El ELISA para VIH fue nuevamente negativo. El conteo de linfocitos CD4+ fue de 1925/ cc. y el CD8+ fue de 616/cc. Se trató con ciprofloxacina, estreptomycin, ethambutol, pirazinamida, y rifampicina y se egresó.

Dos meses después se ingresó nuevamente al HSJD por fiebre y hemoptisis. La baciloscopia de esputo fue ++ . La tomografía axial computadorizada mostró fibrosis, cavitaciones e infiltrado activo en el subsegmento posterior del segmento épico posterior del lóbulo superior izquierdo. En sesión conjunta con los Servicios de Neumología y Cirugía de Tórax se decidió realizar resección de la lesión pulmonar. Se egresó tomando ethambutol, rifampicina y ciprofloxacina.

El estudio histopatológico del pulmón demostró inflamación crónica granulomatosa con tinciones negativas para BK y hongos. La prueba de sensibilidad para los antibióticos realizada a la cepa aislada en 1993 y reportada doce meses después demostró resistencia a la isoniacida, rifampicina y a la pirazinamida, con sensibilidad a la estreptomycin y al ethambutol.

Treinta meses después de su diagnóstico inicial, después de haber recibido múltiples esquemas de antibióticos y de habersele realizado una

intervención quirúrgica, el paciente se encuentra en buenas condiciones y continúa el control en la consulta externa.

PACIENTE DOS

Masculino de 29 años , procedente de San José,oficinista. Inició en junio de 1991, con cuadro de tos productiva, pérdida de peso y episodios de hemoptisis. Es atendido en el Hospital México (HM) donde se documentó baciloscopia en esputo positiva para BK. La radiografía de tórax demostró infiltrados alveolares en ambos ápices pulmonares.

Un mes después se le inició tratamiento con isoniacida y rifampicina a las dosis usuales. Seis semanas después, al no existir negativización de los esputos por BK, se le inició estreptomycinina a las dosis usuales. Un mes después,al continuar la baciloscopia positiva,se le suspendió la isoniacida y se le agregó pirazinamida a las dosis usuales por espacio de dos meses.Se recibió la prueba de sensibilidad a los antibióticos (PSA) de la cepa aislada, donde se indica resistencia a la rifampicina,a la isoniacida y a la estreptomycinina., con sensibilidad al ethambutol y a la pirazinamida, por lo que se inició tratamiento con estos antibioticos.

Por continuar tanto clínica como baciloscópicamente en iguales condiciones, se le agrega rifampicina a su esquema antibiótico.

Un mes después, dado que continuaba en iguales condiciones, se ingresa al HM. Se le indicó un esquema tetrasociado con rifampicina, isoniacida, ethambutol y pirazinamida, presentando mejoría clínica, pero no baciloscópica.

Cinco meses después, se anota

empeoramiento de su estado general, con hemoptisis asociada, por lo que se ingresó nuevamente al HM. Se le realizó lobectomía superior derecha y permaneció asintomático y baciloscópicamente negativo por espacio de cuatro meses. Nuevamente aquejó tos, hemoptisis y fiebre, con baciloscopia positiva por BK.

Una nueva PSA demostró resistencia a la rifampicina, a la isoniacida, al ethambutol, a la rifampicina, a la estreptomycinina y a la pirazinamida. En esta ocasión se documentó antecedente de etilismo severo los fines de semana con abandono frecuente del tratamiento antifímico. Refirió también el uso de cocaína y de crack, pero negó el empleo de drogas endovenosas. Dos pruebas para la detección de anticuerpos VIH, fueron negativos. Durante este internamiento se observó empeoramiento de los infiltrados pulmonares, con una probable diseminación broncogena y aparición de cavernas. Se inició tratamiento con ciprofloxacina, amikacina e isoniacida, con mejoría clínica pero no baciloscópica. Cuatro meses después se reporta una nueva PSA con resistencia a la amikacina.

Hasta mayo de 1996,el paciente ha continuado con baciloscopia positiva y deterioro de su estado general y de su función pulmonar , presentando severa dificultad respiratoria y fibrotórax bila-teral.

DISCUSION

La TB-MR es producida por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a dos o más medicamentos (7). Esta resistencia puede ser primaria si el paciente nunca ha recibido antifímicos

o secundaria si el enfermo recibió previamente alguno de los medicamentos a los que la bacteria es resistente (7,8).

Se han propuesto varios factores responsables tanto del aumento del número de casos de TB como de TBMR (7-10), entre los que podemos citar el deterioro de los servicios de salud pública, la falta de conocimiento sobre la TB de parte de los trabajadores de la salud, un aumento de las poblaciones con riesgo de adquirir TB, la epidemia de la infección/enfermedad por VIH, un aumento en el número de pacientes coinfectados con SIDA y TB, procedimientos deficientes para el control de la TB, fallas y tardanza de los laboratorios para dar los resultados tanto de la identificación bacteriana como de la PSA.

La resistencia a los medicamentos antituberculosos pareciera ser mediada por genes localizados en los cromosomas bacterianos (11). *M. tuberculosis* desarrolla resistencia tanto por mutación espontánea como secundaria por presión selectiva (11). La mutación espontánea para isoniacida sucede en $1:10^9$ bacterias, a rifampicina en $1:10^8$ bacterias, a ethambutol en $1:10^6$ bacterias (12), de tal forma que la probabilidad de desarrollar resistencia espontánea a la rifampicina y a la isoniacida juntas $1:10^{17}$ bacterias Si tomamos en cuenta que la población de bacilos en un caverna de TB es de aproximadamente 10^9 bacterias por ml., la posibilidad estadística de mutación primaria con resistencia a dos medicamentos es prácticamente nula (7,11,12), no obstante con el uso de un solo medicamento, las condiciones son diferentes, de tal manera que la aparición de resistencia secundaria por presión selectiva es más factible (7,10),

esto puede darse también con el uso de antifímicos por cortos períodos de tiempo (13).

El tratamiento farmacológico moderno de la TB, bien prescrito y bien controlado, cura entre 95 y el 98% de las infecciones previamente no tratadas.

El análisis de ambos pacientes nos demuestra la angustia de los médicos tratantes y por supuesto de los pacientes, ante los fracasos terapéuticos continuos. En las diversas series publicadas (4,6,13,15) ,se enfatiza sobre la prolongada evolución de los pacientes ,principalmente los VIH(-),antes de realizarse el diagnóstico de TB-MR. sin embargo, ésta debe sospecharse clínicamente e iniciarse rápidamente un abordaje adecuado.

Con respecto a los factores de riesgo para desarrollar TB-MR,únicamente en el segundo paciente se logró demostrar suspensión intermitente del tratamiento, como causa probable de la resistencia desarrollada

En el paciente número uno, es probable que la resistencia inicial fuera primaria ya que no existía antecedente de uso de antifímicos , asociándose posteriormente resistencia secundaria.

El tratamiento de la TB-MR es difícil (13). Estudios realizados en diversas partes del mundo (5). han demostrado resistencia tanto a rifampicina como a isoniacida en el 3.1% de las cepas analizadas, sin embargo en varias ciudades de Estados Unidos esta resistencia se demostró en un promedio del 13% de las cepas estudiadas (14).

Cuando clínicamente se sospeche TB-MR una buena práctica sería suspender la isoniacida y la rifampicina, agregando otros medicamentos tanto de primera como de segunda línea (12,13). Idealmente

deberíamos guiarnos por las PSA, sin embargo este examen no siempre está disponible rápidamente en nuestro país como sucedió en este paciente.

En regiones donde la TB-MR es endémica se recomienda iniciar el tratamiento antituberculoso con cuatro medicamentos por espacio de dos meses y se espera la PSA observando la respuesta clínica. Posteriormente se continuará el tratamiento por siete meses más con dos medicamentos activos contra la cepa aislada. (12,13) No obstante no existe consenso acerca de la duración del tratamiento (4,6,7,13).

En pacientes con SIDA y TB algunos autores recomiendan iniciar tratamiento con cinco y hasta seis medicamentos antifímicos a la vez (12,13).

La TB-MR ha sido ampliamente estudiada en personas con enfermedad por VIH en quienes la mortalidad es muy alta (3), sin embargo en pacientes VIH (-) la TB-MR es frecuente aún cuando su evolución es más favorable.

El paciente número uno recibió múltiples esquemas de antibióticos con malos resultados. Esto se debió a que siempre se sospechó la presencia de TB-MR pero por la ausencia de estudios epidemiológicos y no disponer de una PSA a tiempo no se pudieron tomar decisiones terapéuticas adecuadas.

La experiencia en países desarrollados, ha demostrado que el tiempo promedio que se demora para realizar el diagnóstico de TB-MR es de aproximadamente dos meses (15).

Esperamos que en Costa Rica, con la implementación de métodos automatizados de diagnóstico alcancemos esta meta a corto plazo.

Con respecto al tratamiento quirúrgico de la TB-MR debe circunscribirse para aquellos pacientes en que el tratamiento médico falla y las

lesiones pueden ser resecables como sucedió en el paciente uno (16,17).

Los patrones de resistencia en los diversos países y zonas, deben estudiarse y reportarse rápidamente, para permitirle al médico realizar un diseño adecuado de regímenes terapéuticos eficaces, ya que la gran variabilidad de la resistencia, hace imposible una terapéutica uniforme a nivel mundial.

ABSTRACT

Tuberculosis drug -resistance has been described since the beginning of the pharmacologic treatment of the disease over 50 years ago.

Nevertheless, multidrug-resistant tuberculosis strains has been described more recently especially after the AIDS epidemic, but HIV negative patients has been reported even less frequent.

In this paper, we discuss two HIV negative patients with multidrug resistant tuberculosis.

Tuberculosis prevalence is increasing all over the world and so are the multidrug resistance cases, this representing a poor prognosis for the patient and a very important public health problem.

REFERENCIAS

1. Youmans, GP. Williston, GH, Feldman W. Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin. *Mayo Clin. Proc.* 1946; 21:126-127.
2. Reves, R. Blakey D, Snider DE. Transmission of multiple drugresistant tuberculosis: report of a school and community outbreak. *Am. J. Epidemiol* 1981; 113: 423-435.
3. Edlin BR Tokars JI Grieco MH et al. An outbreak of multidrugresistant tuberculosis among hospitalized patients with AIDS. *N. Engl. J. Med* 1992; 326: 1514-1521.
4. Dooley SW Jarvis WR Martone WJ Snider DE. Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 257-258.
5. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the WHO. *Tubercle* 1991; 72: 1-6
6. Ausina, V. Ruitort. N. Vinado. P et al. Prospective study of drug resistant tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14: 105-110.
7. Jacobs RF Multiple-Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis* 1994; 19: 1-10.
8. Riley LW Drug-Resistant Tuberculosis *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17 (Suppl.2). S 442-446.
9. Huebner, RE, Castro KG. The changing face of tuberculosis. *Annu Rev. Med.* 1995; 46: 47- 55.
10. Neville K., Bromberg, A. Bromberg R et al. The Third Epidemic- Multidrug Resistant Tuberculosis. *Chest* 1994; 105: 45-48.
11. Telenti, A. Imboden P, Marchesi E et al. Detection of rifampicin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647-650.
12. Houston, S Fanning A. Current and Potential Treatment of Tuberculosis. *DRUGS* 1994; 48: 689-708.
13. Iseman MD Treatment of MultiDrug Resistant Tuberculosis. *N. Engl. J. Med* 1993; 329: 7984- 791.
14. Bloch, AB, Cauthen, GM, Onorato IM et al. Nation wide survey of Drug-Resistant Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994; 271: 665-671.
15. Telzak EE Septkowitz K Alpert P et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Patients Without HIV Infection. *N. Engl. J. Med* 1995; 333: 907 911.
16. Iseman Md, Madsen L Goble M et al. Surgical intervention in

the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 1990; 141: 623-625.

17. Pomerantz M Brown J. The surgical management of tuberculosis. Semin. Thorac. Cardiovasc Surg. 1995; 7: 108-111.