



TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES MEDICAMENTOS

MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Álvarez-Gaviria Manuel¹

De-la-Vega Fernando²

Bello-Espinosa Ariel³

Lora-Hurtado Merle⁴

Navas-Torrejano Diana⁵

Herazo-Bustos Cherina⁶

Correspondencia: malvarezgaviria@hotmail.com

Recibido para evaluación: noviembre – 17 – 2012. Aceptado para publicación: febrero – 27 – 2013.

RESUMEN

Introducción: la tuberculosis (TB) pulmonar es un problema creciente de salud mundial y la resistencia a los antibióticos un elemento de preocupación.

Caso clínico: paciente de 19 años, quien ingresó al servicio de urgencias por presentar hemoptisis. Antecedente de TB con tratamiento irregular. Se documentó resistencia a varios medicamentos. Se consideraron las diferentes estrategias de tratamiento disponible. Debido al elevado riesgo epidemiológico y la historia de pobre adherencia al tratamiento, se realizó manejo intrahospitalario con respuesta satisfactoria.

Conclusiones: la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) representa un riesgo para la comunidad, teniendo en cuenta la vía de transmisión de la entidad. **Rev.cienc. biomed. 2013;4(1):159-164**

PALABRAS CLAVES

Tuberculosis pulmonar; Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; Antituberculosos.

SUMMARY

Introduction: tuberculosis is an increasing problem of global health and the microbial drug resistance a generating element of worry.

Clinical case: 19 year-old patient, who admitted to the emergency room for presenting hemoptysis and who had history of pulmonary tuberculosis with irregular treatment. Multidrug-resistant tuberculosis was documented and different strategies of available medical treatment were considered. Due to the increased epidemiological risk and the history of poor adherence to the treatment, an in-hospital treatment was carried out with a satisfactory response.

Conclusion: multidrug-resistant tuberculosis is a social risk, keeping the route of transmission of the disease. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(1):159-164**

KEYWORDS

Tuberculosis; Multidrug-resistant tuberculosis; Antitubercular Agents.

¹ Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna. Universidad de Cartagena. Grupo de Investigación Alta Tensión. Colombia.

² Médico. Internista. Infectólogo. Hospital Universitario del Caribe. Docente Universidad de Cartagena. Colombia.

³ Médico. Internista. Hospital Universitario del Caribe. Docente Universidad de Cartagena. Grupo de Investigación Alta Tensión. Cartagena. Colombia.

⁴ Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

⁵ Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

⁶ Estudiante de Pregrado. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un problema creciente de salud mundial y la resistencia a antibióticos uno de los elementos más preocupantes. Según la OMS (1) más de 9 millones de casos nuevos son diagnosticados en todo el mundo, de los cuales alrededor del 5% corresponden a TB multirresistente (MDR-TB), con una tasa de mortalidad que alcanza el 98% en países en desarrollo. El 23% de estos son casos fatales y más del 50% se da en pacientes coinfectados con VIH, lo que otorga a la TB el segundo lugar en términos de carga mundial de las enfermedades infecciosas (2,3).

Con base a esto se han desarrollado estrategias encaminadas al control de la enfermedad y su diseminación, sin embargo, a pesar del éxito de los programas, la incidencia y la mortalidad no han disminuido con suficiente rapidez; para satisfacer las metas de la OMS, incluso, se ha determinado una proporción de resistencia mayor en aquellos pacientes que han recibido previamente tratamiento antituberculoso, lo que refleja el fracaso de los programas diseñados para asegurar la curación completa (4).

Diversos factores juegan un papel importante en la aparición de multirresistencia. Los factores genéticos de huésped probablemente pueden contribuir en cierta medida. El tratamiento incompleto e inadecuado es el factor más importante que lleva al desarrollo de la MDR-TB, ya que predispone a la selección de cepas resistentes lo cual se asocia con diseminación de las mismas, tasas de curación inferiores y con ellas aparición de múltiples complicaciones (5-7). Esto ha sido demostrado en estudios que reportan aumento lineal en la incidencia de MDR-TB en relación al tiempo total de tratamiento, mal cumplimiento del mismo, presencia de antecedentes de tuberculosis, bajo nivel socioeconómico e índice de masa corporal $<18 \text{ kg/m}^2$ (8).

La resistencia es dada por mutaciones cromosómicas espontáneas en cepas salvajes o expuestas a tratamiento antituberculoso. Un rasgo característico de estas mutaciones es que no se encuentran ligadas (9-10), así la

resistencia a un medicamento normalmente no está asociada con la resistencia a otro fármaco. La base de la terapia es la isoniazida (H) y rifampicina (R), bactericidas potentes que aseguran conversión bacilífera, contribuyendo a la disminución de la transmisión y actividad crucial para prevenir recaídas.

Las mutaciones espontáneas se dan en 108 y 106 para R y H respectivamente, se calcula una incidencia de 1 en 1014 para MDR-TB, dado que el mecanismo principal de resistencia a múltiples fármacos se debe a las perturbaciones en los genes diana de medicamentos individuales (11).

Mientras que la resistencia a una de ellas puede ser manejada con otros fármacos de primera línea, la resistencia a ambas o MDR-TB, demanda un tratamiento de segunda línea con actividad limitada, por lo que no son susceptibles de utilizarse en terapia acortada, requiriendo tiempo más prolongado con drogas que son menos efectivas y más tóxicas (12).

Hasta el momento no existen métodos diferentes a los cultivos con prueba de sensibilidad, que sugieran resistencia en los pacientes tuberculosos. Cuando el cultivo y el antibiograma no están disponibles, las decisiones terapéuticas son usualmente tomadas por algoritmos o inferencias del tratamiento previo (13).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años con antecedentes de manifestaciones de TB en dos ocasiones. El primer episodio fue dos años antes recibiendo tratamiento de forma irregular. El otro, un año antes, con síntomas respiratorios, documentándose nuevamente la enfermedad. Cultivo más antibiograma de esputo fue informado: *Micobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniazida. El paciente por presentar mejoría sintomática no acudió a seguimiento.

Consultó por cuadro de un mes de evolución caracterizado por tos con expectoración hemoptoica, fiebre de predominio vespertino, sudoración nocturna y pérdida de peso. Al examen físico: taquipnea con crepitantes

gruesos al final de la inspiración en ambos campos pulmonares. Baciloscopias reportadas positivas (+++). En la radiografía de tórax se observó radiopacidad en ápices y patrón intersticial tipo reticular (Figura N°1).



Figura N° 1. Radiografía de tórax PA y lateral.

Pruebas negativas para VIH/SIDA. Diagnóstico: TB pulmonar activa, historia de multi-resistencia. Se inició moxifloxacino 400mg VO/día, estreptomina 1gr IM/día, etambutol 1200mg VO/día y pirazinamida 1500mg VO/ día. El paciente recibió tres meses de tratamiento hospitalario por alto riesgo de abandono y riesgo comunitario, hasta obtener cultivo de esputo negativo para *Micobacterium*. Durante la estancia hospitalaria presentó cor-pulmonar que se hizo crónico. Se ordenó egreso con oxígeno domiciliario. Fue dado de alta con la recomendación de realizar 18 meses de tratamiento y seguimiento.

DISCUSIÓN

La TB monorresistente se refiere a los casos de tuberculosis causados por una cepa en la que se observa resistencia a uno de los fármacos antifímicos de primera línea (isoniacida, rifampicina, piracinamida o etambutol). La tuberculosis multirresistente (MDR-TB) se define como aquella causada por cepas de *Micobacterium tuberculosis*, que son resistentes a por lo menos los dos medicamentos de primera línea, la isoniacida y la rifampicina. TB extremadamente resistente (XDR-TB) es cuando se existe resistencia a isoniazida, rifampicina y a cualquier fluoroquinolona o a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea, amikacina, kanamicina o capreomicina (14,15).

La primera descripción del problema fue realizada por los investigadores británicos del Medical Research Council en 1948, poco tiempo después del inicio de la estreptomina en monoterapia para el tratamiento de la TB (15,16). En 1994 la OMS inició junto con la Unión Internacional contra la Tuberculosis (IUATLD) el programa mundial de vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos (Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance). Al tiempo se informaron sobre las primeras epidemias de MDR-TB en Estados Unidos y Europa, lo cual trajo consigo un nuevo cambio en el panorama de la patología (16). La tabla N°1 presenta los factores de riesgo asociado a la aparición de MDR-TB.

Tabla N° 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MDR-TB		
TRATAMIENTO INADECUADO E INCOMPLETO	INADECUADA ADHERENCIA AL TRATA- MIENTO	OTROS FACTO- RES
Historia de tratamiento de TB. Carencia de drogas. Errores médicos. Uso de una sola droga para tratar la TB. Adición de una sola droga al tratamiento fallido. Falla en identificar una resistencia preexistente. Inicio de un inadecuado régimen primario.	Cumplimiento deficiente. Enfermedad psiquiátrica. Alcoholismo. Drogadicción. Personas sin hogar. No estancia en un lugar fijo. Duración del tratamiento. Efectos adversos de los fármacos.	Virus del VIH. Mala absorción. Interacciones medicamentosas Residencia en región con conocida alta prevalencia de TB MDR. Exposición conocida a paciente con TB MDR. Distribución inadecuada de los medicamentos.

A través de Reacción en Cadena de Polimerasa, ha sido posible identificar las mutaciones genéticas y la frecuencia en que las mismas aparecen para agentes de primera y segunda línea (Tabla N° 2).

**TABLA N° 2.
PRINCIPALES MUTACIONES GENÉTICAS EN
MDR-TB**

FAR-MACO	GEN IMPLICADO	FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN
Rifampicina	Subunidad B RNA (rpo)	96%
Isoniazida	Enoil-acp-reductasa (inhA)	10-20%
	Catalasa-Peroxidasa (katG)	30-60%
Etambutol	Alquil-hidroxideoreductasa (ahpC)	2-8%
	Arabinosil-transferasa (embC,A,B)	80%
Estreptomina	Proteína ribosomal subunidad 12 (rpsL)	52-59%
	RNA ribosomal 16S (rrs)	8-21%
Pirazinamida	Pirazinamidasa-nicotinamidasa (pncA)	72-97%
Quinolonas	Subunidad A de la DNA girasa (gyr A)	75-94%

Se necesitan pruebas diagnósticas para detectar rápidamente TB y pruebas de sensibilidad antimicrobiana que permitan identificar pacientes con infecciones por cepas resistentes.

Han surgido métodos moleculares y no moleculares (13) pero no son un remplazo del cultivo. La mayoría no son fiables cuando se utilizan en pacientes con baciloscopia negativa. Aún es necesario complementar las pruebas de sensibilidad antimicrobiana nuevas con las convencionales, para confirmar los casos de MDR-TB. La infraestructura existente es insuficiente para utilizar en forma generalizada (16).

Es importante el inicio temprano de la terapia farmacológica, la cual debe incluir mínimo cuatro medicamentos potencialmente activos, que se eligen de forma secuencial (Tabla N°3). Se deben incluir, siempre que sea posible, todas las drogas activas de primera línea, una inyectable y una quinolona, con la excepción que se compruebe resistencia a uno de los fármacos citados. En la fase inicial, se debe incluir un fármaco inyectable que se mantiene cuatro o seis meses desde la negativización del cultivo. La siguiente fase, sin inyectable, debe demorar mínimo 18 meses desde que el cultivo es negativo (12).

**TABLA N° 3.
ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE**



Se deben tener en cuenta los factores de riesgo que determinan mala evolución en los pacientes con MDR-TB. [A] Tratamiento previo con agentes antituberculosos (MDR-TB adquirida). [B] Número de fármacos con resistencia in vitro. [C] Resistencia a fluoroquinolonas. [D] Uso previo de fluoroquinolonas. [E] Resistencia a capreomicina. [F] VIH positivo. [G] Índice de masa corporal <18.5. [H] Edad avanzada. [I] Sexo masculino. [J] Compromiso extrapulmonar concomitante. [K] Pobre adherencia a los fármacos. [L] Estado de inmunodepresión diferente a VIH/SIDA. [M] Hematocrito bajo. [N] Menos de un año de tratamiento en el momento del fracaso terapéutico. [Ñ] No recibir dos o más fármacos activos (19).

La cirugía terapéutica en la MDR-TB se indica cuando las lesiones pulmonares están localizadas y existe suficiente capacidad respiratoria para tolerar la resección pulmonar. Se han observado buenos resultados cuando se combina cirugía con tratamiento médico con quinolonas e inyectables, en los pacientes en los cuales el perfil de resistencia hace prever evolución desfavorable. También cuando pese al tratamiento los cultivos persisten positivos luego de seis meses de tratamiento adecuado (20,21).

Nuevos fármacos activos para el manejo de la TB se encuentran en desarrollo. Algunos

pertenecen a las fluoroquinolonas, como moxifloxacino y gatifloxacino, que presentan actividad in vitro superior a ofloxacino, aunque también presentan resistencia cruzada, por lo cual no son una alternativa en resistencia a otras quinolonas. La oxazolidinona tiene también excelente actividad in vitro frente a las micobacterias y se comporta más favorablemente que el linezolid. Se estudian los nitroimidazoles, diarylquinolina, el pirrol (Sudoterb) y la diamina (22,23).

CONCLUSIÓN

La MDR-TB es un problema que genera riesgo social. Deben identificarse con prontitud los pacientes con MDR-TB. Es prioritaria la vigilancia del cumplimiento del tratamiento, por los pacientes con TB resistente y no resistente.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Estudios de laboratorio, insumos hospitalarios, medicamentos y honorarios profesionales, aportados dentro de la atención asistencial. Las casas farmacéuticas que ofrecen las moléculas utilizadas no participaron en la selección del esquema utilizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Lancet Infectious D. The worldwide epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. The Lancet infectious diseases. 2011;11(5):333.
2. Hafkin J, Modongo C, Newcomb C, Lowenthal E, MacGregor RR, Steenhoff AP, et al. Impact of the human immunodeficiency virus on early multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Botswana. Int J Tuberc Disease. 2013;17(3):348-353.
3. Spigelman M, Compton C, Gheuens J. Multidrug-resistant tuberculosis. The NEngl J Med. 2012;367(22):2155.
4. Migliori GB, D'Arcy M, Sotgiu G, Lange C. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. Clinics in chest medicine. 2009;30(4):637-665.
5. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis management: Evidences and controversies. Lung India. 2012;29(2):154-159.
6. Bernal E, Munoz A, Nunez ML, Cano A. Multidrug-resistant spinal tuberculosis and giant paraspinal abscesses. Med Clin. 2012;138(4):184.
7. Kritski AL. Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge. J bras pneumol. 2010;36(2):157-158.
8. Ferro BE, Nieto LM, Rozo JC, Forero L, van Soolingen D. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis, Southwestern Colombia. Emerg Infect Dis . 2011;17(7):1259-1262.
9. Imperiale BR, Zumarraga MJ, Weltman G, Zudiker R, Cataldi AA, Morcillo NS. First evaluation in Argentina of the GenoType(R) MTBDRplus assay for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis detection from clinical isolates and specimens. Rev Argent Microbiol. 2012;44(4):283-289.

10. Martínez-Guarneros A, Rastogi N, Couvin D, Escobar-Gutiérrez A, Rossi LM, Vázquez-Chacón CA, et al. Genetic diversity among multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis strains in Mexico. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 2013;14:434-443.
11. Kalokhe AS, Shafiq M, Lee JC, Ray SM, Wang YF, Metchock B, et al. Multidrug-resistant tuberculosis drug susceptibility and molecular diagnostic testing. The American Journal of the Medical Sciences. 2013;345(2):143-148.
12. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, De Lucas M, Fulgenzi A, Martínez D, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. The international journal of tuberculosis and lung disease 2004;8(6):778-784.
13. Mitnick CD, Franke MF, Rich ML, Alcantara Viru FA, Appleton SC, Atwood SS, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis decrease all-cause mortality. PloS one. 2013;8(3):e58664.
14. Torralba-González M, Méndez R, Guerra A, Rodríguez M. Protocolo terapéutico de la tuberculosis multirresistente. Medicine. 2010;10(56):3856-3859.
15. Fortún J, Martín-Dávila P, Rodríguez JM, Navas E, Moreno S. Infección por Mycobacterium tuberculosis. Medicine. 2010;10(56):3808-3819.
16. Wilson M. Recent Advances in the Laboratory Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex and Drug Resistance. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(11):1350-1355
17. Pelly T, Moore D, Gilman R, Evans C. Recent tuberculosis advances in Latin America. Current Opinion in Infectious Diseases 2004,17:397-403
18. Chan E, Iseman M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. Current Opinion in Infectious Diseases. 2008,21:587-595.
19. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. Current Opinion in Infectious Diseases. 2009, 22:167-173
20. Nyendak M, Lewinsohn D, Lewinsohn D. New diagnostic methods for tuberculosis. Current Opinion in Infectious Diseases. 2009,22:174-182
21. Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the west Europe and United States: epidemiology, surveillance and control. Clin Chest Med. 2009;30:637-665.
22. Navas E, Moreno S. Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente. Rev EspSanidPenit. 2010;12:91-98
23. Sánchez F, López J, Villarino E, Grosset J. New drugs for tuberculosis treatment. EnfermInfeccMicrobiolClin. 2011;29(Supl 1):47-56.



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

MISIÓN

La Universidad de Cartagena, como institución pública, mediante el cumplimiento de sus funciones sustantivas de docencia, investigación, internacionalización y proyección social, forma profesionales competentes en distintas áreas del conocimiento, con formación científica, humanística, ética y axiológica, que les permitan ejercer una ciudadanía responsable, contribuir con la transformación social, y liderar procesos de desarrollo empresarial, ambiental, cultural en el ámbito de su acción institucional.