

REPORTE DE CASO

Reporte de caso. Adulto de 54 años con tos productiva, fiebre y baciloscopia positiva

Peñalver-Sampson LA¹, Pérez-Gastello D¹, Burgos-Ramírez N¹ y Bou Daher D¹



RESUMEN

La tuberculosis es una entidad milenaria con más de 4 millones de personas infectadas en el sudeste asiático y casi 500.000 casos en América. De acuerdo a la OMS, en el 2012 se reportaron aproximadamente 450.000 casos de tuberculosis multirresistente en todo el mundo, cifra que ha aumentado en los últimos años.

Se presenta el caso de un paciente femenino de 54 años de edad, VIH+ en terapia antiretroviral, quien acudió a médico de su localidad con sintomatología de 3 meses de evolución, caracterizada por tos productiva, fiebre de 40°C, escalofríos y astenia; se le realiza baciloscopia (BK) que resulta positiva y recetan tratamiento con isoniacida, pirazinamida, etambutol y rifampicina el cual cumple durante 5 semanas, hasta 9 días previos a su consulta, sin mejoría. Es ingresada a centro hospitalario donde continúa el esquema previo, sin mejoría, realizándose múltiples BK, reportándose todas positivas (++) y cultivos que resultan positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Se realiza GENEXPERTMTB/RIF que reporta cepa resistente a rifampicina; cambiándose el esquema de tratamiento para etionamida, cicloserina, ofloxacina, amikacina y pirazinamida, manteniéndose a la paciente en observación.

La importancia de la tuberculosis multiresistente deriva de la complejidad de los esquemas estándar de tratamiento, los cuales son de larga duración y con posibles efectos secundarios. Un paciente portador de una cepa multiresistente actúa como fuente de infección, multiplicando los casos en su entorno social. Lo antes expuesto, asociado a la escasez relativa de otras alternativas terapéuticas hace necesario estudiar y diagnosticar los casos de tuberculosis multirresistente y actuar en consecuencia para disminuir la transmisión de estas cepas.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, rifampicina, tuberculosis multirresistente.

¹Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Avenida Alfredo Jahn, Res. El Parque, Piso 6, Ap. 63, Los Palos Grandes. Caracas, Venezuela. CP:1060. E-mail: luissamp21@gmail.com

Recibido: 02/08/14.
Aceptado: 27/11/14.
Publicado: 01/12/14.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (antiguamente conocido como bacilo de Koch). Representa una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, principalmente en las áreas geográficas donde predominan la pobreza, el hacinamiento y la deficiencia higiénico-sanitaria. Los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad activa son la coinfección con VIH, el abuso de drogas intravenosas, alcoholismo, diabetes mellitus, silicosis, cáncer de cabeza y cuello y terapias inmunosupresoras [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima la existencia de 500.000 casos de esta enfermedad en América Latina, locación en donde representa una alta carga social, principalmente en México y Brasil. Con el diagnóstico apropiado, la tuberculosis es tratable [2,3].

El principal problema con respecto a la tuberculosis, revisado en este reporte, es la aparición de cepas resistentes a los fármacos antituberculosos, principalmente aquellos de primera línea: isoniacida y rifampicina. Aunque la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos no es nueva en ninguna forma, la multiresistencia es un fenómeno cada vez más frecuente y de alarma, pues las alternativas terapéuticas son de uso delicado, pudiendo desencadenar efectos adversos de importancia

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 54 años de edad, VIH+, con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) estadio C3, en terapia antirretroviral no especificada. Refería un cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por tos productiva con expectoración amarillenta, fiebre de 40°C, escalofríos, astenia y pérdida de peso no cuantificada. La paciente consulta en su localidad y se le realiza baciloscopia (BK)

que resulta positiva (BAR ++). Por estos motivos se receta tratamiento con isoniacida, pirazinamida, etambutol y rifampicina en régimen intrahospitalario supervisado el cual cumple hasta 9 días previos a su consulta al Hospital Universitario de Caracas. Para el momento de su consulta la paciente totalizaba 5 semanas de tratamiento antituberculoso.

El examen físico se encontraba normal con excepción de la exploración pulmonar, la cual denotaba disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares. El peso actual de la paciente era de 52 kg. En cuanto a los exámenes paraclínicos, se cuantificó la carga viral, que reportó menos de 50 copias de RNA/ml. El estudio de química sanguínea reportó en este momento hiperglicemia (192 mg/dl), hiponatremia (131 meq/l) e hipoalbuminemia (2,70 g/dl) mientras que la hematología completa reveló neutrofilia (76,2%) con linfopenia (14%).

Se decide su hospitalización y se continúa el esquema previo, sin mejoría, realizándose múltiples BK, reportando todos (++) y cultivos que resultaron positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Se realiza Gen Spear (GENEXPERTMTB/RIF) que reporta cepa resistente a rifampicina; se decide iniciar terapia con antituberculosos de segunda línea, definiéndose el nuevo esquema con etionamida (1 g qd), cicloserina (1 g qd), ofloxacina (400 mg bid), amikacina (750 mg qd) y pirazamina (1,5 g qd), manteniéndose a la paciente en observación.

DISCUSIÓN

La aparición de fármacos antituberculosos fue uno de los hitos en el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, desde el inicio de su uso la aparición de cepas resistentes a los antituberculosos de primera línea ha sido un fenómeno frecuente. Es en la actualidad donde la resistencia cobra mayor importancia,

Grupo	Características
NATURAL	Mutación espontánea. Independiente de la previa exposición a fármacos. Relacionada al número de bacilos.
INICIAL	Los pacientes inician el tratamiento con una cepa ya resistente. Incluye a la primaria y a la adquirida, sin antecedentes de tratamiento previo.
PRIMARIA	Los pacientes no han recibido tratamiento previo y se infectan con una cepa ya resistente.
ADQUIRIDA	Resulta del uso inadecuado de la medicación antituberculosa.

Tabla 1. Tipos de resistencia según mecanismo de adquisición [6].

puesto que las cepas han comenzado a expresar resistencia a más de uno de estos fármacos. Por definición, la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) es aquella que presenta resistencia tanto a isoniazida como a rifampicina, siendo el tipo más frecuente [6]. Sin embargo, una nueva amenaza se perfila en forma de tuberculosis extensivamente resistente (XDR-TB) cuyos primeros casos fueron reportados en 2006 y que presenta resistencia a antituberculosos de primera línea, a las fluoroquinolonas y a los antibióticos inyectables [5,6].

En general, los casos de MDR-TB se deben principalmente al manejo inadecuado de cepas sensibles al tratamiento de primera línea y está relacionado con la suspensión del tratamiento por parte del paciente antes del tiempo estipulado, pudiendo o no coincidir esta suspensión con una mejoría de la sintomatología [6]. Así mismo, la emergencia de cepas XDR-TB está en estrecha relación con el manejo inadecuado de cepas MDR-TB; por lo que la principal medida preventiva está en la culminación efectiva del tratamiento supervisado en ambiente hospitalario o en la comunidad (cb-DOTS) como es recomendado por la OMS [2,6].

Las formas resistentes de la tuberculosis afectan a aproximadamente 450.000 personas

de acuerdo a la OMS [2]. La literatura reporta mayor incidencia de formas resistentes en inmigrantes, sobre todo en aquéllos que emigran desde zonas endémicas hacia países con mejores condiciones socioeconómicas [3]. La evidencia actual indica que no existe relación entre la presencia de infección por VIH con o sin SIDA y la infección por cepas tipo MDR-TB o XDR-TB [5].

Estudios recientes indican que *M. tuberculosis* sólo puede adquirir resistencia a través de mutaciones espontáneas o inducidas de su propio genoma y no a través de la transferencia de material genético entre cepas [6,7]. La literatura reporta cuatro tipos de resistencia (Tabla 1) [6,8] y en la mayoría de los casos se trata de resistencias adquiridas [6,8].

Con base en la información epidemiológica reportada en el caso, se puede clasificar la resistencia de esta cepa de *M. tuberculosis* como inicial-primaria. En cuanto a las alternativas de tratamiento, la literatura establece 5 grupos de fármacos antituberculosos con indicaciones para tuberculosis sensible, MDR-TB o XDR-TB (Tabla 2) [6]. En relación a esta tabla, se observa que el tratamiento inicial de la paciente se realizó con los cuatro fármacos clásicos de primer grupo (primera línea), sin mejoría de la sintomatología (hecho habitual en las formas

Grupo	Fármacos antituberculosos	Indicación especial
GRUPO 1 (PRIMERA LÍNEA)	Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida	-
GRUPO 2 (INYECTABLES)	Estreptomicina, amikacina, kanamicina, capreomicina	Fases iniciales en MDR-TB
GRUPO 3 (QUINOLONAS)	Ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina	Primera opción en MDR-TB
GRUPO 4 (SEGUNDA LÍNEA)	Etionamida, cicloserina, protionamida, teridizona, ácido para-amino salicílico	-
GRUPO 5 (REFUERZO)	Amoxicilina/clavulinato, clofazimina, tiosemincarbazone, isoniacida	-

Tabla 2. Alternativas terapéuticas en el manejo de la tuberculosis [6].

MDR-TB y XDR-TB) ante lo cual la evaluación oportuna permite el diagnóstico de MDR-TB y el cambio en el esquema de tratamiento, con reemplazo de drogas del primer grupo por aquellas del segundo, tercer y cuarto grupos [6].

En todos los casos, el objetivo inicial es la negativización bacteriológica, representada por una BK en donde no se observen BAR, esto cobra vital importancia en las formas resistentes de tuberculosis, pues un paciente con BK seriados negativos (no bacilífero) es incapaz de transmitir las cepas resistentes a otros individuos (contactos), disminuyendo de esta forma la transmisión de formas resistentes [1]. Además del número de bacilos, otros factores importantes en la transmisión son el tiempo de exposición al aire contaminado y el estado inmune del individuo expuesto. El esquema de tratamiento para la tuberculosis resistente tiene una duración mínima de 20 meses [1].

La administración del tratamiento en los casos de MDR-TB y XDR-TB se realiza rutinariamente bajo hospitalización y supervisión estricta, aunque nuevos estudios

han determinado que aplicar un esquema supervisado, ambulatorio con participación de la comunidad, similar al cb-DOTS para la tuberculosis sensible, tiene eficacia similar y, si es bien llevado, puede garantizar la negativización bacteriológica y la cura del paciente [1,9]. Sin embargo sería necesario combinar la técnica basada en la comunidad con seguimiento hospitalario riguroso, pues el tratamiento de la tuberculosis resistente conlleva efectos adversos importantes, como ototoxicidad, hepatotoxicidad, artralgias y alteraciones digestivas. Particularmente, la etionamida puede causar hipotiroidismo, un fenómeno bien descrito en la literatura. Es necesario, entonces, la supervisión cuidadosa en un ambiente óptimo cuando se traten cepas MDR-TB y XDR-TB [5,10].

CONCLUSIONES

La tuberculosis resistente se presenta principalmente en aquellos casos en los que el esquema de tratamiento inicial no se cumple totalmente. Sin embargo, en raras oportunidades los pacientes se infectan con una cepa resistente

que proviene de otro individuo infectado. La importancia de la MDR-TB y de la XDR-TB radica en la dificultad relativa del tratamiento, la alta posibilidad de complicaciones y efectos adversos y la duración, aún mayor, del esquema terapéutico. El manejo adecuado de las formas resistentes de tuberculosis es vital para evitar la transmisión de estas cepas y el incremento de casos del mismo. Tanto el esquema intrahospitalario como el basado en la comunidad son eficaces para lograr adherencia al tratamiento, aunque en nuestro medio se sigue prefiriendo el esquema intrahospitalario para garantizar su efectividad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean extender su más sincero agradecimiento a la Dra. Jocays Caldera del Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas y docente de la Cátedra de Microbiología Médica de la Escuela Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela por su invaluable apoyo y guía durante la realización de este caso clínico.

Referencias bibliográficas

- Gabriel AP, Mercado CP. Evaluation of Task Shifting In Community-Based DOTS. *ScientificWorldJournal*. 2011;11: 2178-86
- Global Tuberculosis Report. Geneva, World Health Organization (WHO). 2013. 306pp. Report No WHO/HTM/TB/2013.11
- Zammarchi L, Bartalesi F, Bartoloni A. Tuberculosis in Tropical Areas and Immigrants. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1): e2014043
- Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz P, Casal M. Resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(4): 332-336.
- Matteelli A, Roggi A, Carvalho ACC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clinical Epidemiology*. 2014;6: 111-118
- Pretti-Dalcom M, Kramer de Noronha M, Dornelles-Picon P. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(1).
- Wang J, Behr MA. Building a better bacillus: the emergence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2014;5: 139.
- Manfredi R, Nanetti A, Dal Monte P, Calza L. Pathomorphism of Pulmonary tuberculosis. An Observational Study of Slow Clinical, Microbiological and Imaging Response of Lung Tuberculosis to Specific Treatment- Which Role for Linezolid. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(4): 297-303.
- Weiss O, Chen W, Cook VJ, Johnston JC. Treatment outcomes for community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14: 333
- McDonnell M, Braverman L, Bernardo J. Hypothyroidism due to Ethionamide. *N Eng J Med*. 2005;352: 2757-9.
- Aznar E, Domingo D, Abanades S, García-Peñuela E, López-Brea M. Resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* durante un periodo de cuatro años en un hospital de Madrid. *Rev Esp Quimioterap*. 2005;18(3):222-225
- Dias-Matos E, Moreira-Lemos AC, Bittencourt C, Leite-Mesquita C. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Patients in a Tertiary Hospital in Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(3):331-338.
- Abdel-Aziz M, Wright A. The World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: A Model for Other Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41: 258-62.
- Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Garza-González E. Drug Resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico: A systematic review. *Salud Pública Mex*. 2014;56: 63-77
- Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Song T, Via LE et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(16): 1508-18
- Müller B, Borrell S, Rose G, Gagneux S. The heterogeneous evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Genet*. 2013;29(3):160-9
- Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New Regimes to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1): 11-20.
- Smith T, Wolff KA, Nguyen L. Molecular biology of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr top Microbiol Immunolol*. 2013;374:53-80
- Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky v, Mitnick C, Nuermberger EL. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential. *J Infecct Dis*. 2013;207(9): 1352-8.
- O'Donnell MR, Padayatchi N, Kvanovsky C, Werner L, Master I, Horsburgh CR. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3): 416-24.
- Frake MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furrin JJ, Bayona J, Chalco K et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6): 770-6.