

Experiencias exitosas del Comité Estatal de Tuberculosis Fármaco-Resistente (COEFAR) en el estado de Aguascalientes

Reporte de un caso

Pérez-Arellano Cindy Patricia*, García-Toledo Diana*, Pérez-Guzmán Carlos **

Resumen

Aunque en Aguascalientes la tuberculosis fármaco-resistente (TBFR) es poco frecuente, constituye un serio problema de salud pública debido al riesgo de transmisión y a la complejidad del tratamiento. En este trabajo informamos acerca de la experiencia del Comité Estatal de Fármaco-Resistencia del Estado de Aguascalientes en los casos tratados médicamente. Presentamos 3 casos de tuberculosis fármaco-resistente evaluados y tratados durante 24 meses con múltiples fármacos antituberculosos suministrados bajo estricta supervisión que curaron bacteriológicamente. Cada caso presentó diferentes reacciones adversas que requirieron diferentes medidas. Es importante conocer que para obtener el éxito terapéutico en este tipo de pacientes se establece un equipo multidisciplinario que garantiza cada uno de los aspectos involucrados en el tratamiento. LUX-MÉDICA AÑO 7, NÚMERO 22, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2012 pp 37-41

Abstract

Though frequency of drug-resistant tuberculosis (DRTB) in Aguascalientes is not high, it constitutes a serious public health problem due to the risk of transmission, treatment of DRTB is complex. In this article, we pretend to show the State drug-resistant committee experience with medically treated DRTB cases. We describe 3 cases of DRTB evaluated and treated during 24 months with several antituberculous drugs given under directly observed therapy that healed bacteriologically. Each case developed diverse adverse reactions that required different medical measures. Is important to know that, in order to obtain a therapeutic success in these type of patients, a multidisciplinary group must be integrated that guarantee every aspect involved in treatment. LUX-MÉDICA AÑO 7, NÚMERO 22, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2012 pp 37-41

Palabras clave: Tuberculosis fármaco-resistente, pacientes.

Key words: drug resistant tuberculosis, patient.

* Integrantes del Comité Estatal de Fármaco-Resistencia del Estado de Aguascalientes COEFAR

** Líder del Comité Estatal de Fármaco-Resistencia del Estado de Aguascalientes COEFAR del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. Médico adscrito a la Unidad de Medicina de Atención Ambulatoria. Instituto Mexicano del Seguro Social

Fecha de recibido: 7 de septiembre 2012

Fecha de aceptación: 30 de septiembre 2012

Correspondencia: MC Carlos Pérez Guzmán. Coordinación de investigación del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes. Margil de Jesús esquina con Casuarina. Fraccionamiento Arboledas, Aguascalientes, Ags. México CP 20200. teléfono (01)449 9107900 carperguz1@hotmail.com

Introducción

La tuberculosis (TB) es responsable de 8 millones de casos nuevos cada año y de 2 millones de muertes en todo el mundo aproximadamente.^{1,2} Cuando es causada por cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis*, (MTb) las posibilidades de curación son altas (aproximadamente del 90%), pero cuando es ocasionada por cepas resistentes, esta posibilidad se reduce.³ El tratamiento de los pacientes con tuberculosis fármaco-resistente (TBFR) es complejo, ya que se requiere de más fármacos, son más tóxicos, con alto costo económico y por mayor tiempo.^{4,5}

En Aguascalientes, la TBFR, es menos frecuente que en el resto del país, pero constituye un serio problema de salud pública debido al riesgo de transmisión. Presentamos tres casos de TBFR evaluados y tratados por el Comité Estatal de Fármaco-Resistencia del Estado de Aguascalientes (COEFAR).^{6,7,8}

Caso I

Femenino, ARAZ, 32 años de edad, diagnosticada seis años antes con diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) y tuberculosis pulmonar (TBP) (corroborada por bacteriología). Se le prescribió hipoglucemiantes orales para el control de su DM2 y el esquema de rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida a dosis estándar, (HRPE) en dos ocasiones. La adherencia a ambos tratamientos - para la diabetes y para la tuberculosis- fue irregular. Un año después, la TBP se reactivó, confirmada mediante baciloscopías de esputo positivas. En el cultivo desarrolló colonias de *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), resistente a rifampicina, isoniacida y pirazinamida. El caso fue evaluado por COEFAR y se inició con kanamicina 1 gramo intramuscular (IM), levofloxacin 1000 mg, protionamida 750 mg, etambutol 1200 mg y pirazinamida 1600 mg diariamente durante 24 meses estrictamente supervisados. La paciente fue hospitalizada para inicio de tratamiento.

Después de la primera dosis de medicamentos presentó náusea, vómito y mareo por lo que las dosis se fraccionaron en tres tomas diarias, sin disminuir dosis de antituberculosos. El servicio de nefrología sugirió suspender el aminoglucósido por nefropatía diabética, pero ante la posibilidad de que fuera solamente causada por la DM, se decidió continuar con el mismo régimen. Se observó también incremento de la enzima alanino aminotransferasa (ALT) cuatro veces el valor basal. Se indicó metoclopramida, sucralfato, ranitidina sin modificar el esquema antituberculoso.

Una semana después, se encontró a la paciente sin sintomatología respiratoria y con una disminución importante de náusea, vómito y sin mareo. La ALT se normalizó, y la creatinina disminuyó. A la semana de tratamiento la baciloscopía fue negativa. La glucosa sanguínea se controló en 120 mg/dl con la toma de Hipoglucemiantes Orales (HO) regularmente. Doce meses después decidimos suspender el aminoglucósido por cultivos negativos e hipoacusia bilateral, continuando los demás fármacos durante los 24 meses. La curación se confirmó al final con baciloscopías y ocho cultivos negativos. Un año después la paciente ha recuperado parcialmente la audición y el mareo desapareció completamente.

Caso 2

JMCE, masculino de 49 años de edad, con historia de DM tipo 2 de siete años de evolución, tratado con HO. Se le diagnosticó tuberculosis pulmonar por clínica, confirmando el diagnóstico mediante estudios radiológico (figura 1A) y bacteriológico, por lo que recibió HRPE y estreptomycin en dos cursos de tratamiento distintos. Al no haber mejoría, se solicitaron cultivo y pruebas de fármaco-sensibilidad, resultando MTb resistente a isoniacida. El caso fue sometido a evaluación al COEFAR y se decidió iniciar con amikacina 1 gramo intramuscular, ofloxacin 800 mg, protionamida 750 mg, isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 1600 mg y etambutol 1200 mg, vía oral de lunes a domingo estrictamente supervisados.

Se hospitalizó al paciente para el inicio de su tratamiento. En su estancia hospitalaria, el paciente presentó dolor epigástrico, vómito, náusea e hipotensión arterial (presión arterial de 70/50mm de Hg). La panendoscopia reveló hernia hiatal tipo I, gastropatía y duodenitis erosivas, por lo que se decidió iniciar metoclopramida y sucralfato. Además, una interconsulta con el servicio de audiología, detectó en el paciente corticopatía bilateral, multifactorial. Debido a que el paciente tenía glucosa sanguínea de 220mg/dl y creatinina de 5.3 se manejó con soluciones parenterales e insulina, logrando controlar la glicemia y disminuir la creatinina. Su evolución fue satisfactoria y se egresó del hospital al mes. A los 10 meses de tratamiento se suspendió el aminoglucósido por el incremento de hipoacusia izquierda. Dos semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, la baciloscopia de esputo fue negativa y los cultivos de esputo, fueron negativos desde el final del primer mes de tratamiento. Se completaron 24 meses de tratamiento y se dio de alta por curación. La imagen radiológica al inicio y al final se muestra en la figura 1A.

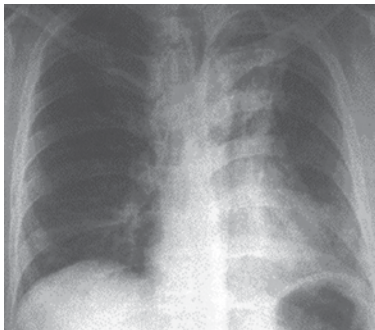
Caso 3

RPH, es paciente masculino de 35 años de edad, con incapacidad permanente por ansiedad importante. Fue diagnosticado con TBP clínica, radiológica (figura 1B) y bacteriológicamente ocho años antes. Fue tratado médicamente en tres diferentes ocasiones por reactivaciones. En estos tratamientos se utilizaron repetidamente HRPE y estreptomycin, además de claritromicina y ciprofloxacina en el esquema más reciente. Durante ese periodo, también se le practicó lobectomía pulmonar izquierda por hemoptisis, sin negativizarse bacteriológicamente, por lo que fue valorado por el COEFAR y se solicitó cultivo de esputo que mostró crecimiento de MTb cuya prueba de sensibilidad mostró resistencia a isoniacida y rifampicina. De esta manera, decidimos iniciar amikacina 1 gramo intramuscular, pirazinamida 2000 mg, cicloserina 750 mg, levofloxacina 1 gr, protionamida 1 gr, etambutol 1600 mg y PAS 8 gr, de lunes a domingo por 24 meses, estrictamente supervisados. Fue hospitalizado durante un mes. A los 10 meses, desarrolló hipotiroidismo (diagnosticado mediante perfil tiroideo) e hipoacusia. Al agregar levotiroxina 50 mg diarios, el paciente fue mostrando mejoría paulatinamente de la sintomatología hipotiroidea. Diez meses después se suspendió el aminoglucósido (310 dosis). Después de 2 años de tratamiento, se

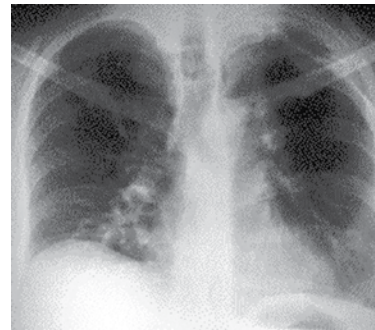
confirmó la curación mediante la bacteriología negativa. La negativización de la bacteriología se observó desde el final del primer mes de tratamiento. La imagen radiológica al inicio y al final prácticamente sin cambios, (figura 1B)

Actualmente el paciente se encuentra estable, continúa en tratamiento para la depresión. Refiere no haber mejoría auditiva, aún cuando se utilizan aparatos auditivos.

Figura 1: Radiografía postero-anterior de tórax al final del tratamiento en 2 pacientes.



Paciente JMCE Imagen final: Podemos observar lesiones en campo pulmonar izquierdo y retracción mediastinal hacia la izquierda



Paciente RPM Imagen final: Podemos observar lesiones basales de campo pulmonar derecho, retracción de traquea a la izquierda y elevación leve de hemidiafragma derecho.

Discusión

La TBFR es curable, pero el éxito inicialmente depende de que el paciente comprenda con claridad varios aspectos de su situación clínica, por lo que es importante explicarles lo complejo de la enfermedad, y la oportunidad, quizá única, que tienen de curarse, siempre y cuando lleven una adherencia al tratamiento perfecta, tanto al esquema antituberculoso, como al de las enfermedades acompañantes, como la DM tipo 2. En los casos presentados se emplearon conductas sistemáticas, siendo cada caso evaluado previo al tratamiento por un comité especializado multidisciplinario garantizándose los fármacos y la supervisión médica estricta mediante medidas establecidas por diversos estudios,³ entre ellos algunos de los que somos partícipes^{9,10} y por las sugerencias más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹¹ Las medidas utilizadas y que consideramos determinantes son, el evitar suministrar antituberculosos entre la toma de la muestra para cultivo

y la obtención de los resultados de las pruebas de sensibilidad, conocer el historial de fármacos antituberculosos de cada paciente, brindar las dosis máximas terapéuticas, dar la dosis completa de cada fármaco en una sola toma, dar los fármacos todos los días (medida que recientemente la OMS ha sugerido),¹¹ aplicar el antituberculoso inyectable (aminoglucósido o capreomicina) durante un tiempo prolongado, tanto como sea necesario, y sobretodo, nunca se debe agregar un nuevo fármaco a un régimen ya establecido. Para incrementar las posibilidades de éxito, además del historial farmacológico, la conformación del régimen antituberculoso debe ser sustentado en el cultivo y en la fármaco-sensibilidad y brindarle el mayor número de fármacos útiles posibles; la American Thoracic Society¹² ha sugerido otorgar entre cuatro y seis fármacos nuevos o útiles en el paciente, mientras que la OMS¹³ sugiere un mínimo de cuatro, sin mencionar un máximo. Sin embargo, una medida conveniente sería tratar de no que-

darnos con fármacos de reserva, claro está, que no existe una maniobra única, sino que se deben conjuntar la mayor cantidad posible de recomendaciones.

Algunos factores se han considerado de alto riesgo para el fracaso terapéutico, entre ellos: el sexo masculino, la edad avanzada, la presencia de cavitaciones y sobre todo la mala adherencia al tratamiento.^{14,15} Este último factor fue común entre los pacientes presentados en esta serie.

El tratamiento en los tres casos que se describen en este trabajo fue exitoso, aunque si bien es cierto que son pocos los casos presentados, existen diversas publicaciones que refieren porcentajes variables de tratamientos exitosos, que van desde un 25% hasta 81%.⁹ Como es posible observar en la figura 1, en ambos casos (2 y 3) las lesiones en las imágenes radiológicas son leves, lo cual es acorde con descripciones previas hechas por nuestro grupo.¹⁶

Conclusiones

Los pacientes con tuberculosis pulmonar deben de mantener una adherencia al tratamiento para disminuir el riesgo de resistencia a los fármacos utilizados. En caso de enfrentarse a la sospecha de un paciente con tuberculosis fármaco-resistente, lo más conveniente es apoyarse en médicos con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, evitando dar tratamientos que podrían incrementar el patrón de resistencia, disminuyendo las posibilidades de curación.

Bibliografía

- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003;362:887-899.
- Chakrabarti B, Davies PD. Key issues in multidrug-resistant tuberculosis. *Future Microbiol* 2007;2:51-61.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the Management of Drug-resistant Tuberculosis. Geneva, Switzerland. World Health Organization publication 1997. Geneva, Switzerland. WHO/TB 97.220.
- Chan ED, Iseman MD. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 2002;325:1282-1286.
- Drobniewski FA, Balabanova YM. The diagnosis and management of multiple-drug-resistant-tuberculosis at the beginning of the new millenium. *Int J Infect Dis* 2002;6 Suppl 1:S21-S31.
- Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de morbilidad: México: Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, 1984.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- Peto H M, Pratt R H, Harrington T A, LoBue P A, Armstrong L R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1350-1357.
- The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Specific treatment parameters and treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data (IPD) meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med*: 2012; 9(8): e1001300.
- Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Martínez Rossier LA, Vargas MH. Results of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1102-1109.
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, update 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6). World Health Organization.
- American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
- Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313. World-Health Organization-Geneva;2003.
- Ditah IC, Reacher M, Palmer C, Watson JM, Innes J, Kruijshaar ME, Luma HN, Abubakar I. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective. *Thorax*. 2008;63:440-446.
- Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, Lee J. Outcomes of patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;117:744-751.
- Ortega J, Pérez-Guzmán C, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Torres-Cruz A. La imagen radiológica en la tuberculosis pulmonar en pacientes con fármaco-resistencia. Estudio comparativo. *Rev Neumol y Cir de Tórax*. 2001;60:4-7