

## LA VIGENCIA DE LA CLÍNICA Y LOS DESACIERTOS INDUCIDOS POR LA TECNOLOGÍA A PROPÓSITO DE UN CASO DE MULTIRESISTENCIA PRIMARIA EN TUBERCULOSIS

*Adamo, José Oscar\*; Gutiérrez, Sergio \*\**

*\* Médico, especialista en Tisioneumonología, Prof. Fac. Cs. Salud. UNSa*

*\*\* Médico, Jefe Servicio Tuberculosis Hospital del Milagro. Salta*

---

### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa crónica que en la gran mayoría de los casos (88-90%) se localiza en pulmones, produciendo como síntomas principales tos y expectoración, hecho fundamental para la transmisión entre personas, ya que en el esputo se encuentra el agente etiológico de la enfermedad. Es producida por una micobacteria, conocida como bacilo de Koch, generalmente sensible a quimioterápicos y antibióticos en su mayoría de uso específico, conocidos como drogas antibacilares.

Desde 1882, año en que se descubre el bacilo, hasta la actualidad, la manera más efectiva y eficiente para certificar el diagnóstico de TB es la bacteriología, la que incluye examen directo de esputo o baciloscopia, cultivo de secreciones o fluidos orgánicos donde se sospeche la presencia del bacilo y las pruebas de sensibilidad o antibiograma para determinar la sensibilidad del microorganismo a las drogas antibacilares (3).

La medida de mayor efectividad en el control de la transmisión es el tratamiento con drogas antibacilares, el que, desde los años cincuenta del siglo pasado, se estableció como prolongado y multiasociado, es decir con la asociación de tres o más drogas, dependiendo ello de la localización y la extensión de la lesión (1),(7). Esta necesidad de asociación de drogas deviene del hecho de haberse descubierto la presencia de mutantes resistentes naturales a quimioterápicos (características genotípicas) en las colonias de bacilos (7). Allí suelen encontrarse microorganismos resistentes a isoniacida (H) pero sensibles a estreptomina (S) y ácido paraaminosalicílico (PAS), otros resistentes a S, pero sensibles a H y PAS y otros resistentes a PAS pero sensibles a H y S. Se interpreta entonces que la asociación de drogas cubre todas las posibilidades para evitar una selección de bacilos naturalmente resistentes (desarrollo de los resistentes genotípicos) y de esta manera bloquear el desarrollo de una cepa resistente o multiresistente (aquella en donde hay bacilos resistentes a dos o más drogas), lo que lleva al fracaso del tratamiento.

La multiresistencia a drogas (MRD) por parte del *Mycobacterium tuberculosis*, es la consecuencia de tratamiento irregular entre pacientes con tuberculosis, es decir de la ingesta de esquemas incompletos, o frecuencia inadecuada en la administración, o bien de dosis insuficiente de drogas (4). Es conocida como **resistencia secundaria** en obvia referencia a esta acción irregular con lo que marcan las normas de tratamiento, lo que suele provocar el fracaso del mismo. Su incidencia se ha incrementado con la asociación de tuberculosis y virus de inmunodeficiencia humana (TB-VIH) y es advertida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un serio riesgo para lograr el control y/o erradicación de la TB y también para el futuro epidemiológico de la enfermedad (4).

En raras circunstancias, el fracaso del tratamiento no es consecuencia de la acción irregular, sino del hecho de haber recibido el paciente un contagio con bacilos resistentes desde otros pacientes y es lo que conocemos como **resistencia primaria**. Este es el caso que nos ocupa.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de sexo masculino, originario de la etnia wichi, de 25 años, residente habitual del Paraje Fátima, a 15 km de la localidad de Aguaray, en el Departamento General José de San Martín, al norte de la Provincia de Salta.

Fue diagnosticado en el Hospital de Aguaray como caso nuevo de tuberculosis pulmonar, con baciloscopia de esputo positiva (es decir con presencia de bacilos) el 12/01/2011, con 50 Kg de peso, iniciando tratamiento supervisado en domicilio (por Agente Sanitario) con Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), lo que se conoce como Triple Asociación (TA)+ Etambutol (E) a las dosis diarias recomendadas para su peso, de acuerdo con las normas nacionales vigentes. Entre los antecedentes dignos de destacar, presenta una epidemiología fuertemente positiva, no sólo por el lugar de residencia (alta incidencia de casos bacilares), sino también por haber sido contacto frecuente y habitual de cuatro pacientes tuberculosos (entre ellos madre y hermano) ya fallecidos, con la historia común en todos de tratamientos irregulares con varios abandonos y la consecuencia en cada uno de ellos, de haber adquirido MRD (resistencia secundaria) a drogas de primera línea (H,R,Z,E).

Efectuado el control a los dos meses de tratamiento, como indica la norma, se observó mal estado general, con pérdida de peso (4 Kg), tos productiva con baciloscopia de esputo positiva persistente y la aparición de hemoptisis, lo que obligó a la médica tratante a consultar con las autoridades del nivel central provincial, Jefatura de Programa de Control de la Tuberculosis, (PCTBC) sobre la conducta a seguir. La respuesta se encuadró en la norma vigente, al recibir la indicación de prolongar por treinta días el esquema de la fase inicial más el agregado de Fluconazol + Claritromicina, ambas drogas por el término de 15 días y a dosis adecuadas para su peso, sospechando que el mal estado general se debía a sobreinfección agregada. El nuevo control a los treinta días posteriores, evidenció la persistencia de la baciloscopia positiva y del mal estado general, por lo que la médica tratante decide derivarlo a Salta (capital) al servicio de referencia (Hospital del Milagro), que suele recibir todos los casos para profundizar los estudios y si corresponde, iniciar *retratamiento*.

Internado el paciente, continuó con tratamiento supervisado con TA + E a dosis recomendadas por la norma, hasta obtener los estudios bacteriológicos de esputo indicados en el Hospital, los que resultaron persistentemente positivos (baciloscopias y cultivos). Por carecer el Hospital de tecnología adecuada para realizar las pruebas de sensibilidad a drogas, los cultivos de esputo positivos fueron enviados al Instituto Malbrán de Bs As, a efectos de contar con dicha información, la que suele demorar alrededor de 60 días. El 30/05/2011, por la persistencia de bacilos en esputo y las evidencias clínicas del mal estado general, sospechando la resistencia a drogas y antes de recibir resultados del Instituto Malbrán, supervisores del PCTBC indican suspender el esquema de primera línea, prescribiéndose, uno de segunda línea, integrado con Levofloxacina (Levo), Kanamicina (Ka), Acido Paraaminisalicílico (PAS), y Cicloserina (Cs), lo que marcó el inicio del *retratamiento*. La Cs debió suspenderse luego del 2º día de ingesta por intolerancia marcada. Transcurridas dos semanas de *retratamiento* con evidente mejoría clínica (disminución de tos productiva, aumento de apetito y baciloscopia de control negativa) el PCTBC recibe vía fax desde Instituto Malbrán una **prueba de sensibilidad preliminar** efectuada con micobacteriófago D29 que reveló Rifampicina=sensible, hecho que indujo a reinstalar inmediatamente el esquema de primera línea (TA+E) a lo que se sumó Estreptomina (S) intentando minimizar los efectos de una posible resistencia a cualquier otra droga integrante del esquema. La vuelta al esquema original durante seis semanas más, produjo un notable retroceso en la evolución clínica y bacteriológica del paciente, evidenciándose hacia fines de julio la positivización de la baciloscopia nuevamente. En este punto es preciso aclarar que el método para evaluar sensibilidad a drogas aplicado por el IM (mico bacteriófago D29), constituye una moderna tecnología que acorta el tiempo de proceso para producir resultados a expensas de sacrificar levemente la especificidad de los mismos.

El 20/07/2011 se recibe nuevamente vía fax desde Instituto Malbrán, otro resultado de antibiograma efectuado sobre el mismo cultivo al que se aplicó el antibiograma preliminar pero esta

vez con otro método (método MGIT960) el que informa RESISTENCIA a las 4 drogas de 1ª línea (lo que contradice resultado del primer antibiograma) indicadas en el esquema original (H,R,Z,E) y SENSIBLE a S, razón por la que nuevamente funcionarios del PCTBC de la provincia, por sugerencias del asesor del Programa de Nivel Nacional prescriben de manera definitiva, a partir del 01/08/2011 un esquema de 2ª línea compuesto por Ka, Ethionamida (Et), PAS, Ofloxacin (Of) y Cs, ésta última en dosis creciente hasta lograr vencer la intolerancia. El 05/08/2011 se otorga el alta con derivación al Hospital de origen a efectos de continuar tratamiento y minimizar el riesgo de contacto con internados por SIDA en el Hospital del Milagro, único centro sanitario de la Provincia para asistencia de pacientes con este síndrome.

Para mejor comprensión del proceso de prescripción de drogas terapéuticas y la evolución sintomática, se esquematiza el mismo en la tabla que sigue.

Fecha	Esquemas de tratamiento original y retratamientos				Estado clínico a 15 días de terapia
12/01/12	H,R,Z,E				Malo a Muy malo
30/05/12		Levo,Ka,PAS,Cs			Bueno
16/06/12			H,R,Z,E,S*		Malo a Muy malo
02/08/12				Ka,Of,PAS,Et,Cs	Bueno

El 30/09/2011 regresó voluntariamente al Hospital del Milagro para efectuar el control posterior a los 60 días de tratamiento, encontrándose en franca mejoría, sin tos ni expectoración, por lo que sólo se pudo efectuar toque laríngeo para investigar la presencia de bacilos y Rx de tórax, resultando en el primero negativo y en la segunda una franca disminución del diámetro de caverna en 1/3 superior izquierdo, única lesión compatible con la bacteriología positiva desde enero a julio de 2011.

### CONSIDERACIONES FINALES

Queda claro que en el caso que se relata, la clínica evidenciada por el paciente no fue tenida en cuenta para valorar su evolución. Se priorizó el resultado de una tecnología que suele acortar el plazo para tomar decisiones terapéuticas, en detrimento del estado psicofísico del paciente y posiblemente de su futuro, en el que habrá que valorar la posible Resistencia Secundaria a una quinta droga como la S, de gran valor por su capacidad bactericida. Además de la toxicidad que implica adoptar obligadamente un esquema de 2ª línea, el paciente habrá de soportar con un pronóstico incierto, los dos años de terapia que recomienda OMS para estos casos.

**Palabras claves:** Tuberculosis – Retratamiento – Multiresistencia

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abbate, E. et.al. "Tratamiento de la tuberculosis: guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria". Medicina (BsAires) mayo/junio 2007, vol. 67 N° 3: 295-305
2. Bermejo, M.C. y cols. "Epidemiología de la Tuberculosis". Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2007; 30 (Supl. 2): 7-19.
3. Donorroso, I., Torroba, L. "Microbiología de la tuberculosis" Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2007; 30 (Supl. 2): 67-85
4. OMS. "Actualización en tuberculosis", Fact Sheet N° 104, revisada en marzo 2004, en Revista Argentina del Tórax, vol. 65, N° 1-4, Buenos Aires. 2004
5. OMS. "Control Global de la Tuberculosis. Vigilancia, planeamiento, financiación. Informe 2005", en Revista Argentina del Tórax, vol. 66, N° 1-4, Buenos Aires. 2005
6. OMS. "Tuberculosis: esquemas terapéuticos con fármacos de reserva (categoría IV)", en Revista Argentina del Tórax, vol. 67, N° 1-4, Buenos Aires. 2006
7. Pérez, J.A. y col. "Manual de Tisio-Neumonología Básica" Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. 1972