

## Tuberculosis Multirresistente

Juan Diego Vélez , M.D. – Fundación Valle del Lili, Colombia

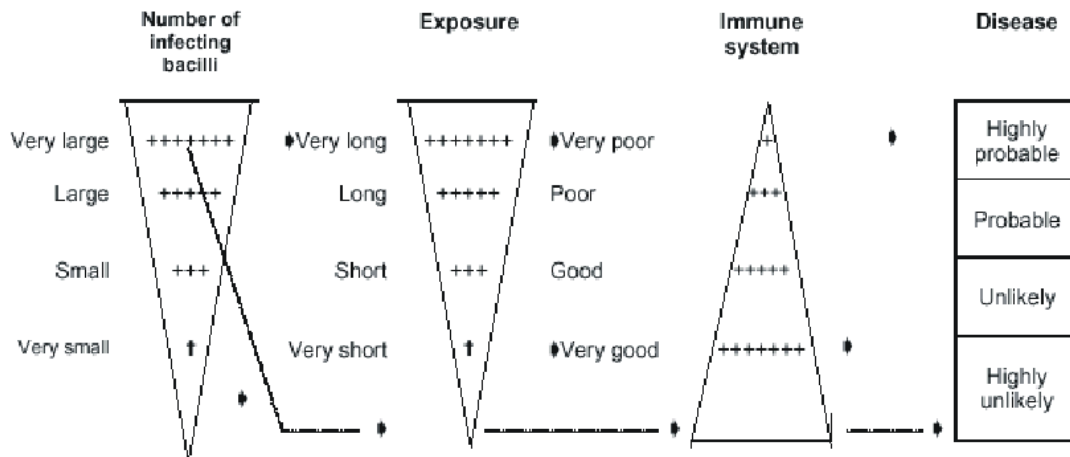
Hablamos de TBC multiresistente cuando el germen es resistente a la Isoniazida y a la Rifampicina. Con frecuencia, además puede ser resistente a otras drogas. Cuando hablamos de resistencia en la TBC hablamos de dos tipos, la resistencia primaria –que se observa en un paciente con una TBC “de novo” y la secundaria –que se desarrolla en el transcurso de un tratamiento. Es de entender que, en el transcurso del tiempo, un caso secundario puede originar varios primarios.

El desarrollo de este fenómeno tiene mucho que ver con diferentes circunstancias:

1. La cantidad de bacterias que tenga el paciente, puesto que existe un número básico de mutaciones, así que a mayor número de bacterias mayor probabilidad de aparición de cepas mutirresistentes.

Isoniazid	1 in every 10 <sup>8</sup> cell divisions
Rifampicin	1 in every 10 <sup>9</sup> cell divisions
Streptomycin	1 in every 10 <sup>6</sup> cell divisions
Ethambutol	1 in every 10 <sup>5</sup> cell divisions
Pyrazinamide	1 in every 10 <sup>5</sup> cell divisions

2. El estado inmune del individuo.
3. La potencia del régimen antiTBC (irregularidad del tratamiento, monoterapia y en general, diferentes opciones que disminuyen la “potencia”. En la gráfica, a continuación, se puede observar la posibilidad de desarrollar resistencia durante el tratamiento en relación con la carga bacteriana y el estado inmune.



El manejo de la TBC multirresistente es complejo, involucra no solo el uso de drogas antibacterianas, sino también el mejoramiento de las condiciones generales del paciente y de otras enfermedades que puedan debilitar su estado inmune tales como la infección por el VIH, la disminución o suspensión de otros medicamentos inmunosupresores como corticoides y la mejoría del estado nutricional.

Adicionalmente, el papel de la cirugía es muy importante en cuanto que es un mecanismo no selectivo que elimina población bacteriana, de tal forma que la resección de áreas comprometidas, el drenaje de abscesos o colecciones, es importante, y favorece la acción de las drogas y disminuye la posibilidad de desarrollo de nuevos fenómenos de resistencia.

Las pruebas de susceptibilidad para el bacilo tuberculoso no están ampliamente disponibles en nuestro país y existen demoras importantes entre el envío de la muestra y la recepción del resultado, debido a múltiples factores entre ellos la falta de disponibilidad, en todos los sitios, de técnicas rápidas para cultivo y sensibilidad. Por lo tanto en nuestro medio no es infrecuente que un resultado de pruebas de sensibilidad pueda demorarse entre 3 y 4 meses, un tiempo muy largo que dificulta la toma de decisiones a tiempo. Adicionalmente, estas pruebas no están estandarizadas para todas las drogas que eventualmente podrían ser usadas; lo están para drogas como la Isoniazida, la Rifampicina, la Estreptomina y el etambutol; la Pirazinamida tiene algunas dificultades en la realización de la prueba; otros medicamentos como los macrólidos y Quinolonas, no están completamente estandarizados y no se dispone de estas pruebas fácilmente.

En la evaluación de los pacientes con TBC multirresistente se presentan dos situaciones:

1. La del paciente diagnosticado “de novo” que inicia tratamiento estandarizado para la TBC y que no mejora en un tiempo definido, es decir en un tiempo de aproximadamente un mes, continúa con baciloscopias positivas y con deterioro del estado clínico; en este caso el régimen para el paciente está fallando y se debe

considerar la adición de otros medicamentos, asumiendo una resistencia a las drogas. Se deben tomar pruebas de sensibilidad cuyo resultado se verá posteriormente. Este grupo de pacientes tiene grandes problemas con el manejo de la terapia, ya que por un periodo de tiempo requieren gran cantidad de medicamentos y se pueden presentar interacciones medicamentosas y reacciones adversas con mucha frecuencia.

2. El paciente que previamente ha tenido TBC por un período largo de tiempo, se han tomado los cultivos y las pruebas de sensibilidad y el paciente en el momento se presenta con una enfermedad activa, con un cultivo positivo y una prueba de sensibilidad que muestra resistencia a los diferentes agentes. En este caso la elección de las drogas y la definición del tratamiento es más puntual y depende fundamentalmente a estas pruebas y de la disponibilidad de las diferentes drogas.

En el manejo de la TBC multirresistente no solamente se debe considerar la situación del paciente, sino la de los contactos, cuyo manejo es supremamente difícil.

A continuación les incluyo unas recomendaciones que hice en relación al manejo de un paciente con una TBC resistente a la Isoniazida y a la Rifampicina, en las cuales ustedes pueden ver los medicamentos que utilizamos y el plan de tratamiento que se utilizó.

**PLAN DE TRATAMIENTO PARA TBC MULTIREsISTENTE:** (Resistente a Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y sensible a Estreptomina)

**Plan:**

1. Nuevo esputo por 3 para tinción, cultivo y pruebas de sensibilidad, incluir Pirazinamida (aunque hay discusión sobre la realización de esta prueba)
2. La terapia debe ser directamente observada (DOT). Es decir, una persona debe ir a la casa del paciente y darle personalmente cada dosis y anotar en una tabla diseñada para esto, dicho documento (o una copia) debe estar disponible en cada visita médica.
3. El paciente requiere una incapacidad prolongada y probablemente, si no es posible curar esta enfermedad, el paciente debe ser pensionado.
4. Se debe instruir el paciente sobre el manejo de la tos, las secreciones, el uso precoz de antibióticos cuando tenga sobreinfecciones pulmonares y el uso de antitusivos para disminuir de esta forma la transmisión a otras personas. La posibilidad adicional de desarrollar neumonías bacterianas, hipertensión pulmonar y cor pulmonar es sustancial. Se le debe colocar vacuna de influenza cada año y de neumococo cada 5 años y estar pendiente a las sobreinfecciones bacterianas que se puedan presentar.

5. Revisar la casa donde vive el paciente y asegurarse de que la ventilación sea adecuada y que el paciente duerma en una habitación individual, sin acompañantes, especialmente que no esté acompañado por niños menores, mujeres embarazadas o personas inmunosuprimidas.
6. El paciente y su familia requieren evaluación y soporte psicológico continuos, para poder llevar a cabo con éxito el tratamiento y poder aceptar las incomodidades y problemas relacionados con éste; además, acerca de la posibilidad eventual de fallar, la cual se sitúa en alrededor del 50 %.
7. El régimen a seguir incluye: 5 drogas por 4 meses y posteriormente, si el esputo es negativo, 3 drogas por un período de 12 a 18 meses o por lo menos 12 meses después del último cultivo de esputo negativo.
8. El tratamiento debe consistir en aplicación 5 veces a la semana. Los primeros 4 meses el paciente deberá recibir:

Estreptomina

Pirazinamida

Cicloserina

Ofloxacina o si es posible levofloxacina (la cual es más efectiva para micobacterias y es responsable de la acción de la ofloxacina)

Etionamida

Piridoxina

Las dosis que se usarán son:

**Estreptomina** 1 gramo intramuscular diario.

**Pirazinamida** 1.500 mg diarios (viene en tabletas 500 mg, se debe tomar las 3 tabletas juntas al mismo tiempo).

**Ofloxacina** 800 mg diarios (viene en tabletas 400 mg, se debe tomar las 2 tabletas al mismo tiempo) ó **Levofloxacina** 1 g/día (viene en tab de 500 mg).

**Cicloserina** dosis diarias de 750 mg (viene en tabletas 250 mg se debe tomar 3 tabletas al acostarse ó, para mejorar la tolerancia, puede tomarse 1 tableta en la mañana y 2 tabletas al acostarse).

**Etionamida** 750 mg diarios (viene en tabletas 250 mg, se puede tomar 3 tabletas al acostarse ó 1 tableta por la mañana y 2 en la noche).

**Piridoxina** 50 mg diarios (viene en tabletas 50 mg 1 vez al día).

Se debe tener presente que todas estas drogas producen efectos colaterales importantes, de estas la Cicloserina puede provocar un cuadro depresivo severo que incluso puede llevar al suicidio. El uso de Piridoxina parece disminuir discretamente este efecto colateral.

9. Cada mes se requieren 3 MUESTRAS DE ESPUTO PARA TINCIÓN Y CULTIVO PARA MICOBACTERIAS hasta que se obtengan por lo menos 3 cultivos negativos; posteriormente se espaciarán un poco más.
10. Si el paciente persiste con cultivos de esputo positivos después de 5 meses de tratamiento, se debe considerar su enfermedad como probablemente incurable y se debe cambiar el régimen por un régimen paliativo; el paciente debe ser pensionado y debe tratarse de aislar discretamente para evitar la transmisión a otras personas; a las personas que convivan con el paciente se les debe asegurar una vigilancia constante, un buen estado nutricional y se debe evitar el contacto con individuos inmunosuprimidos, ya sea por VIH, edad avanzada o poca edad, uso de medicamentos, otras enfermedades como diabetes u otras debilitantes.

## Monitorización

Se debe monitorizar al paciente desde el punto de vista de:

- Efectividad,
  - Evaluación DOT
  - Cada mes se debe realizar 3 MUESTRAS DE ESPUTO PARA TINCIÓN Y CULTIVO,
  - Placa de tórax cada 3 meses
- Toxicidad
  - Cada 15 días, mientras el paciente recibe la primera fase del tratamiento, se le debe practicar un hemograma, perfil hepático y una creatinina además de otros exámenes que sean necesarios según la evaluación en cada ocasión.
  - Una audiometría de base y otras según la evolución del paciente y recomendaciones de otorrinolaringología
  - EVALUACION Y SOPORTE PSICOLOGICO
- Contactos.
  - Se requiere una revisión periódica (cada 3 meses o antes si hay necesidad) a los contactos, asegurar una buena nutrición, realizar una PPD; si ésta es negativa y el contacto es menor de 15 años, colocar BCG. Obtener una radiografía de tórax de base y un esputo para tinciones y cultivos, además de un hemograma.