

Respuesta terapéutica en enfermos con tuberculosis multidrogorresistente

Response to therapy in multiple drug resistant tuberculosis patients

MSc. Mercedes de la Paz García de la Osa,^I MSc. Eberto García Silvera,^I
MSc. Mercedes Solano Leal,^{II} Dra. María Teresa Milanés Virelles^I

^I Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico". La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Medicina "Dr. Salvador Allende". La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la tuberculosis multidrogorresistente constituye un problema médico de gran importancia, porque implica la diseminación de microorganismos para los que es necesario aplicar medicamentos de la llamada "segunda línea", cuya efectividad es menor, requiere un tiempo de tratamiento más prolongado que aumenta la frecuencia de efectos indeseables, además de ser mucho más costoso que el tratamiento convencional.

Objetivos: identificar la respuesta terapéutica al tratamiento individualizado en pacientes tuberculosos multidrogorresistentes no seropositivos al VIH.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo en una muestra de enfermos tuberculosos multidrogorresistentes tratados por al menos 1 año con esquemas individualizados, entre los años 2000 y 2010 en el Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico". Se obtuvieron los datos de las historias clínicas individuales y las fichas bacteriológicas.

Resultados: de los 42 pacientes, 85,7 % era de hombres y la edad media resultó 48,8 años. La categoría de caso más frecuente que motivó el ingreso fue la de crónico (40,5 %). El tiempo medio para el resultado negativo del examen directo fue de 4,6 meses y del cultivo 6 meses; resultó menor en los pacientes clasificados como fracasos y mayor en los clasificados como recaída. El mayor porcentaje de curación se obtuvo en los pacientes clasificados como crónicos y fracasos, con 23,8 y 21,4 %, respectivamente.

Conclusiones: el cumplimiento del tratamiento individualizado directamente observado para tuberculosis multidrogorresistente resultó eficaz en más de la mitad de los casos.

Palabras clave: tuberculosis, multidrogorresistencia, respuesta terapéutica.

ABSTRACT

Introduction: multiple drug resistant tuberculosis is an increasingly significant medical problem, because it means the spread of microorganisms for which "second line" drugs are required to eliminate them; therapeutic effectiveness is lower, it takes longer to treat it, leading to more adverse effects in addition to being more expensive than the conventional treatment.

Objective: to identify the response to individualized treatment in multiple drug resistant tuberculosis patients, who are non-HIV seropositive.

Method: a descriptive study was conducted in a sample of multiple drug resistant patients, who were treated for a year under individualized courses of treatment from 2000 to 2010 in *Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico"*. Data were collected from their medical histories and from bacteriological records.

Results: out of 42 patients, 85.7 % were males and the average age was 48.8 years. The most common category on admission was chronically-ill patient (40.5 %). The average time for negative results in direct exam was 4.6 months and in culturing was 6 months; this indicator was lower in patients regarded as failures and higher in those classified as relapses. The highest healing percentage was found in chronic patients and in those classified as failures, accounting for 23.8 and 21.4 % respectively.

Conclusions: the compliance with individualized treatment under direct observation in multiple drug resistant tuberculosis proved to be effective in over half of the cases.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, response to therapy.

INTRODUCCIÓN

Pese a ser una enfermedad muy antigua, la tuberculosis (TB) sigue siendo aún motivo de atención, porque a pesar de que se ha establecido científicamente su mecanismo de producción y las medidas de control necesarias, así como la existencia de tratamientos efectivos desde hace casi 50 años, no se ha podido lograr su erradicación, como tampoco su control en la comunidad.^{1,2} En Cuba, durante 2010 se diagnosticaron 782 casos nuevos, para una tasa de 7,0 por cada 100 000 habitantes;³ esto la ubica en un lugar privilegiado en el contexto internacional.

Una situación reciente que empeora el cuadro de la tuberculosis es la aparición de resistencia a los medicamentos.⁴ Los pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (MDR), son aquellos pacientes con al menos resistencia a isoniacida (H), y rifampicina (R), medicamentos esenciales de primera línea en el tratamiento normado. Estos constituyen en la actualidad un problema médico de gran importancia, porque el desarrollo de resistencia microbiana implica la diseminación de microorganismos en los que es necesario aplicar medicamentos de la llamada "segunda línea", cuya efectividad es menor, requiriéndose mayores dosis y mayor tiempo de tratamiento, con consecuencias en la adhesión y pobres resultados del tratamiento, así como con mayores efectos indeseables y costos.

En 2008 el estimado de casos con tuberculosis multidrogorresistente en el mundo fue de 440 000 (390 000-610 000). Esto representa 3,6 % de la incidencia de todos los casos de tuberculosis.^{5,6}

En el 4to. Estudio Mundial de Vigilancia de la Resistencia (2007), 2002-2007, Cuba reportó 0,6 % de resistencia a la isoniacida y 0 % de MDR en casos nunca antes tratados, con baja prevalencia de esta sin superar aún 2 % entre todos los casos de TB.⁷

El Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico" es un hospital especializado en tuberculosis y enfermedades respiratorias. Es el único de su tipo en Cuba y es Centro de Referencia Nacional. Tiene dentro del programa nacional un carácter rector para casos que ofrecen situaciones que deben ser evaluadas por personal profesional y técnico con experiencia, conocimiento y autoridad.⁸ El objetivo de este estudio consistió en identificar la respuesta terapéutica al tratamiento individualizado en pacientes tuberculosos multidrogoresistentes no seropositivos al VIH, tratados en esta institución.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, investigados y tratados en el Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico" entre enero de 2000 y diciembre de 2010. La población objeto de estudio fue de 42 pacientes no seropositivos al VIH. Todos los pacientes estudiados habían recibido tratamiento previamente y para multidrogoresistencia, por al menos 1 año.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas individuales de los enfermos y fichas bacteriológicas, se recogieron las variables:

- Edad.
- Sexo.
- Categoría de caso que motivó el ingreso: según el programa nacional de control de la tuberculosis en Cuba (nuevo, fracaso, recaída, abandono o crónico).
- Tiempo para el resultado negativo de la baciloscopia y del cultivo: tiempo expresado en meses entre el inicio del tratamiento y el primer examen directo y cultivo negativos, respectivamente.
- Respuesta al tratamiento: según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para estos casos: curado, respuesta, probable cura, fracaso y fallecido.

La información obtenida fue procesada en el programa EPIDAT versión 3.0, se utilizaron para el análisis estadístico medidas de resumen (valores absolutos, porcentajes, media y desviación estándar) y el intervalo de confianza de 95 %.

RESULTADOS

La edad media de los enfermos estudiados fue de 48,8 años (DE 16,7), con predominio del grupo de edad de 45 a 54 años (26,2 %), 85,7 % resultó del sexo masculino (tabla 1).

En la tabla 2 se expone la clasificación de los enfermos según las categorías de casos; la de crónicos resultó la más frecuente, con 40,5 %, seguida de fracasos (26,2 %).

Tabla 1. Distribución de pacientes multidrogorresistentes según el sexo y grupos de edades

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 25	3	7,1	0	0,0	3	7,1
25-34	4	9,5	2	4,8	6	14,3
35-44	7	16,6	1	2,4	8	19,0
45-54	9	21,4	2	4,8	11	26,2
55-64	6	14,2	0	0	6	14,3
65 y más	7	16,6	1	2,4	8	19,0
Total	36	85,7	6	14,2	42	100

Tabla 2. Clasificación de los enfermos según las categorías de casos

	No.	%
Fracaso	11	26,2
Abandono	8	19
Recaída	6	14,3
Crónico	17	40,5
Total	42	100

El tiempo medio para el resultado negativo de la baciloscopia de toda la muestra fue de 4,6 meses y para los cultivos de 6 meses.

En la tabla 3 se muestran las medias del tiempo de los resultados negativos de las baciloscopias y los cultivos según la categoría de los casos. Los enfermos ingresados como fracaso, resultaron negativos más rápidamente en ambos estudios bacteriológicos, con una media de 2,8 meses, respectivamente. Los clasificados como recaída fueron los que más tiempos medios de resultados negativos tuvieron (7,8 meses la baciloscopia y 9,5 meses los cultivos, respectivamente).

En la tabla 4 se exponen los grupos de respuesta terapéutica definidos por la OMS para estos enfermos, se aprecia que en 52,3 % de los pacientes se logró la curación. En cuanto a los fracasos y los fallecidos, en ambos grupos el número de pacientes fue 9 con 21,4 %, respectivamente.

En la tabla 5 se describe la respuesta terapéutica según las diferentes categorías de casos. El mayor porcentaje de curación se obtuvo en los enfermos clasificados como fracaso (81,8 %), siendo algo menor en los clasificados como crónicos (58,8 %). El mayor número de enfermos con fracaso a la terapéutica se ubica en el grupo clasificado como abandono al momento de ingresar (62,5 %). La mayor mortalidad se encuentra en el grupo de pacientes que fueron clasificados como recaída al ingreso, donde esta alcanzó 50 %.

Tabla 3. Tiempo de los resultados negativos de baciloscopias y cultivos según categorías de casos al ingreso

Categoría de caso	Baciloscopia			Cultivo		
	Media	DE	IC 95%	Media	DE	IC 95%
Fracaso	2,8	2,2	0,2-3,8	3,9	2,8	2,1-5,7
Abandono	7	4,2	2,6-5,1	9	4,2	4,1-13,9
Recaída	7,8	6,1	5,1-10,5	9,5	5,6	2,9-16,1
Crónico	4,3	3,5	2,1-6,5	6,1	3,9	3,4-8

Tabla 4. Distribución de los enfermos con multidrogorresistencia según los grupos de respuesta terapéutica propuestos por la Organización Mundial de la Salud

Respuesta terapéutica	No.	%
Curado	22	52,3
Posible cura	1	2,3
Respuesta	1	2,3
Fracaso	9	21,4
Fallecido	9	21,4
Total	42	100

Tabla 5. Respuesta terapéutica según las categorías de casos

Categoría de casos	Respuesta terapéutica	No.	%
Fracaso	Curado	9	81,8
	Respuesta	1	9,0
	Fallecido	1	9,0
Abandono	Curado	1	12,5
	Fracaso	5	62,5
	Fallecido	2	25,0
Recaída	Curado	2	33,3
	Fracaso	1	16,3
	Fallecido	3	50,0
Crónico	Curado	10	58,8
	Posible cura	1	5,8
	Fracaso	3	17,6
	Fallecido	3	17,6

DISCUSIÓN

El aumento en el número de enfermos con tuberculosis y de multidrogorresistencia en las últimas décadas obedece a varios factores, identificándose el deterioro de los sistemas sanitarios, y en ellos los programas nacionales de control de la tuberculosis que provocan fallos en el tratamiento, principalmente la aplicación de esquemas no estandarizados, los tratamientos incompletos, la no supervisión de estos, la mala adherencia de los pacientes a la terapéutica, el desabastecimiento de drogas o la utilización de drogas de baja calidad, vigilancia irregular de los pacientes por el sector privado, ausencia de control de infecciones en los hospitales, prisiones y asilos, así como la coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA).^{1,2,9-11}

Aunque se mantiene una mayor incidencia en el sexo masculino, no existe condición de género que lo explique, solo algunos determinantes sociales pudieran estar en relación con esto, y las edades en que se reportan la mayoría de casos coincide con las más activas de la vida.

La principal premisa para el control y tratamiento de estos casos debe ser evitar la selección de resistencia, responsable de que cada día más enfermos de TB resistentes no curen, por lo que es necesario identificar y tratar a los pacientes MDR que son la principal fuente de propagación de la enfermedad a personas sanas o susceptibles.⁷

Las bases del tratamiento exitoso en los enfermos con resistencia a los fármacos es la utilización de drogas a las cuales la cepa a tratar sea sensible o con cierta efectividad. Según recomienda la OMS, esta efectividad debe ser preferiblemente determinada por la prueba de sensibilidad, por los patrones de resistencia encontrados en una región específica, o teniendo en cuenta los tratamientos previamente impuestos. Este esquema terapéutico debe incluir al menos 4 drogas, entre ellas un inyectable, por no menos de 6 meses, diariamente 6 d a la semana y bajo observación directa durante 18 meses hasta la conversión del cultivo.¹²

El régimen estandarizado que se impone cuando existen patrones de resistencia homogéneos obtenidos por pruebas de sensibilidad en estudios locales, es menos complejo de aplicar y de manejar clínicamente, y puede cubrir con drogas efectivas a todos los pacientes independientemente de la prueba de sensibilidad individual.¹² El régimen individualizado tiene la ventaja de que optimiza el tratamiento para cada paciente, y se minimiza la variabilidad de respuesta individual, pero resulta complejo por sus requerimientos técnicos, necesidad de personal calificado, tiempo para obtener el resultado y disponibilidad de las drogas a emplear, situaciones que se presentan en muchos países y que dificultan su aplicación en los programas nacionales.¹³

Cuando no es posible realizar la prueba de sensibilidad o mientras esté disponible su resultado, o bien cuando no puede realizarse el tratamiento individualizado, está indicado iniciar un régimen empírico o estandarizado, que en algunas investigaciones han demostrado efectividad.^{14,15}

A los pacientes que ingresan en este hospital por fracaso, recaída, abandono y fallo del retratamiento, se les toman muestras para cultivo y prueba de sensibilidad, y se instaura regímenes DOTS para el retratamiento, o el estandarizado en los fracasos de retratamiento, basado en el análisis individual de la historia terapéutica previa, hasta tanto se dispongan de los resultados de la prueba de sensibilidad.

La definición del tiempo en el cual los cultivos comienzan a ser negativos es de gran valor para sugerir superioridad de un régimen de tratamiento en términos de rapidez de esterilización de las lesiones y, a la vez, la conversión del cultivo tiene un alto valor predictivo para las recaídas. En la actualidad no son muchos los estudios que han investigado el tiempo de conversión del cultivo, y no está claro aún si las consideraciones para la tuberculosis sensible, en cuanto a los resultados negativos de cultivos tempranamente (alrededor de los 2 meses), son válidas y con posibilidad de generalizar en la TB-MDR.^{13,15,16}

En estudios de TB-MDR, el intervalo medio para la conversión del cultivo puede prolongarse, excediendo a menudo los 2 meses.¹⁷⁻¹⁹

Se observa que los pacientes hospitalizados por fracaso negativizaron las baciloscopias y los cultivos más temprano. Los tiempos medios para los resultados negativos en las categorías abandono y recaída, son superiores a la media, tanto en baciloscopia como cultivo.

En los pacientes que curaron, se logró negativizar la baciloscopia y el cultivo en los 2 primeros meses. Si se compara este tiempo con el de la muestra total, se confirma que la conversión temprana de la baciloscopia y el cultivo puede ser un indicador de evolución favorable de los casos, a la vez permite evaluar la efectividad del tratamiento en curso.

Estos datos apoyan el planteamiento de que la detección temprana de la sensibilidad a las drogas incide de modo favorable en los casos de fracaso, para que el esquema individualizado que se instaure sea eficaz, porque en ellos la persistencia de baciloscopias positivas o su reaparición ocurren durante el tratamiento previo.

En el caso de las recaídas, a diferencia de los fracasos, realizaron un tratamiento parcialmente eficaz o ineficaz, lo que en la práctica representa el haber realizado tratamiento con 1, 2 o 3 drogas en dependencia del perfil de resistencia de la cepa en cuestión; situación que ha demostrado ser determinante en la génesis de la multidrogorresistencia.

Especialmente en el caso de los crónicos, el análisis minucioso del historial de tratamiento de cada paciente permite decidir algún esquema a la espera del resultado de la prueba de sensibilidad.

Los pacientes crónicos y fracasos fueron los que mostraron mayor porcentaje de curación. En relación con los crónicos puede parecer incongruente este resultado, pero aun en las buenas condiciones de aplicación y cumplimiento del Plan Nacional de Control de la tuberculosis de Cuba, además de la individualización del tratamiento sobre la base de la sensibilidad de la cepa, se requiere el análisis exhaustivo de cada medicamento y esquemas antes empleados, los antecedentes personales médico-sociales, la observación estricta del tratamiento y evolución, así como la introducción de otras drogas que estuvieron disponibles. Cuando se realizó este análisis, se comprobó la existencia de incumplimientos en los tratamientos, atribuibles a indisciplinas, abandonos reiterados, y situaciones sociales individuales de los pacientes.

Con la hospitalización prolongada de estos enfermos, se puede verificar la supervisión diaria del tratamiento, la actuación temprana ante reacciones de intolerancia, el control de enfermedades asociadas, ofrecer apoyo nutricional, controlar los factores de riesgo (alcohol, tabaco); limita los incumplimientos que

con el tratamiento ambulatorio pueden aparecer y lograr una evolución favorable en algunos de ellos.

Los pacientes que abandonaron el tratamiento, en muchos casos por indisciplina, alcoholismo, situaciones sociales diversas, fueron en el estudio los que más fracasaron al esquema de tratamiento de multidrogorresistencia. En general en ellos concurren grados diversos de malnutrición, alcoholismo y conductas sociales inadecuadas, con el consiguiente deterioro orgánico, donde la respuesta al tratamiento, de aparecer, es más lenta.

Este estudio brinda el primer reporte de pacientes con tuberculosis multidrogorresistentes tratados en el país.

Los resultados obtenidos demuestran que la curación es posible en algo más de la mitad de los casos, utilizando esquemas iniciales estandarizados e individualizados posteriormente.

No se puede determinar la efectividad del tratamiento estandarizado exclusivamente, porque la totalidad de los casos tuvieron pruebas de sensibilidad y tratamiento ajustado a ellas, no obstante los principios en la utilización de los medicamentos son similares. Es importante subrayar el hecho de que con el tratamiento estandarizado que precedió en al menos 3 a 4 meses a la prueba de sensibilidad, se logró negativizar tempranamente a un número importante de los casos, quienes al final resultaron curados.

La estrategia de hospitalización para todos los casos de fracaso, abandono y recaída evita demoras en la evaluación de probables o posibles resistencias, y comprobada la multidrogorresistencia, mejor supervisión y control del tratamiento.

El cumplimiento del Programa Nacional de Control de la tuberculosis es un aspecto determinante para prevenir la aparición y circulación en la comunidad de cepas resistentes. Orientar, entrenar y actualizar científicamente a los integrantes de los equipos de salud; educar, sensibilizar y adherir a pacientes y familiares, forman parte importante de este programa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.340. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report. Geneva: World Health Organization; 2006. WHO/HTM/TB/2006. 362.
3. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP, Dirección Nacional de Estadística; 2010.
4. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD global project on antituberculosis drug resistance surveillance 2002-2007. WHO/TB/07394. Geneva: World Health Organization; 2008.

5. Palmero DJ, Laniado R, Caminero JA. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Arch Bronconeumol. 2008;44(10):578-80.
6. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization; 2010. WHO/HTM/TB/2010.3.
7. Montoro CE. Multiple drug resistance: a threat for tuberculosis control. Rev Panam Salud Publica. 2004;(16):1:68.
8. Machado D. Robert Koch, el Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico" y la tuberculosis en Cuba. Rev Cubana Hig Epidemiol [serie en Internet]. 2004 Dic [citado 2011 Ene 13];42(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032004000300008&lng=es
9. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of Tuberculosis. Clin Chest Med. 2005;26:247-71.
10. Glikman SW, Rasiel EB, Hamilton CD, Kubataev A, Shylman KA. A portfolio model of drug development for tuberculosis. Science. 2006;311:1246-7.
11. Espinal MA. Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in low- and middle-income countries. In: Bastian I, Portaels F, editors. Multidrug-resistant tuberculosis. London: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 35-48.
12. World Health Organization Stop TB Department. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switserland: WHO; 2008.
13. Lienhardt C, Davies G. Methodological issues in the design of clinical trials for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities. Int J Tuberc Dis. 2010;14(5):528-37.
14. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(3):361-8.
15. Martínez D, Torres A, Villarreal H, Báez R, Salazar MA. Resultado de retratamiento estandarizado en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". México 2003-2005. Neumología y Cirugía de Tórax. 2009;6(1):7-16.
16. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies R, Levin J, Mthiyane T. Study of the sterilizing activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:128-38.
17. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. New Engl J Med. 2001;345:170-4.

18. Holtz T, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med.* 2006;144:650-9.
19. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and metanalysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:153-61.

Recibido: 16 de septiembre de 2011.
Aprobado: 13 de enero de 2012.

Mercedes de la Paz García de la Osa. Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico". Calzada del Cerro 1352 esq. a Lombillo. CP 12000. Teléf.: 874 9343. Correo electrónico: mercedes.delapaz@infomed.sld.cu