

ABORDAJE EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE EN EL HOSPITAL INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL, PERÍODO 2006-2015

Approach in the Diagnosis and Treatment of Drog-resistant Tuberculosis Children's Hospital Dr. Robert Reid Cabral, 2006-2015

Elsa Camilo Pantaleón,* Ricardo Elias Melgen,** Carmen Espailat Terrero;***
Leandra Cordero Onate;*** Alcedo Hernández Florentino;*** Paola Hatton;***
Adria Lazala;*** Narielys Abreu Gutiérrez***

Recibido: 22-12-2016. Aprobado: 20-4-2017

Resumen

En este trabajo se presenta la revisión de 95 casos de pacientes menores de 18 años, 61 de los cuales son menores de 5 años (64.2%). El 74% de ellos tuvo un tiempo de exposición mayor de un año a la tuberculosis antes de la evaluación; el 94.7% (90) refirió contacto drogoresistente, mientras el 92% (83) fue intradomiciliario.

En cuanto a los resultados, hubo 5 casos de fracaso a tratamiento con drogas de primera línea, 20 pacientes sintomáticos respiratorios (tos, fiebre, dificultad respiratoria) (21%), así como con adenopatías cervicales y pérdida de peso. La prueba de tuberculina (PPD) aplicada a 71 pacientes (75%) reportó 44 resultados positivos (62%). De las radiografías de tórax al 100% de los pacientes, 14 de ellas fueron patológicas (14.7%). Hubo 9 baciloscopías positivas (26.4%) y 10 cultivos positivos (52%), 79 pacientes resultaron contactos sanos (83%) y 16 pacientes (17%) iniciaron su tratamiento con el diagnóstico de Tuberculosis Multidrogo Resistente (TB-MDR).

De los casos de TB-MDR confirmadas o probables, aparecen 8 pacientes de 11 a 15 años (50%) y 2 menores de 1 año de edad; 9 pacientes (56.2%) TB-MDR nunca antes tratados (primarios) y 97 secundarios al uso de drogas de

primera línea. Asimismo, PPD positiva en 10 pacientes y radiografía patológica en 15. La baciloscopía resultó positiva en 9 pacientes y el cultivo en 10. Resistencia a Isoniacida (H) y Rifampicina (R) observada en 10 pacientes (62%), patrones de resistencia similares al caso índice. Resumiendo, 14 casos fueron pulmonares (87.6%) y 2 ganglionares (12.5%). Los contactos sanos seguidos por dos años no desarrollaron la enfermedad; mientras que los pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de TB-MDR recibieron tratamiento con el esquema estandarizado (inyectables, Pirazinamida, Etionamida, Cicloserina, Quinolonas) por 18 meses, mostrando una curación del 75% (12). Dos pacientes abandonaron el tratamiento antes de finalizar y solamente hubo un fracaso a tratamiento.

A modo de conclusión, encontramos tardanza en la evaluación de los contactos; 17% de los pacientes evaluados fueron diagnosticados con TB-MDR; la curación se evidenció en el 75% de ellos; y, por último, los pacientes sanos seguidos sin tratamiento no desarrollaron la enfermedad, lo cual nos ubica dentro de lo esperado en manejo de TB-MDR a nivel mundial.

Palabras clave: tuberculosis; drogoresistencia; tuberculosis; República Dominicana.

Abstract

Tuberculosis (TB) is a public health problem, affecting 9 million people worldwide per year. The challenge resides in the resistance to anti-TB drugs.

A total of 95 patients under the age of 18 were reviewed, 61 of them (64.2%) were under the age of 5. Time of

* Coordinadora Unidad de Tuberculosis, Servicio de Neumología Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC), República Dominicana. Email: elsacamilo@hotmail.com.

** Centro Nacional de Investigación en Salud Materno Infantil (CENISMI), Servicio de Neumología HIRRC, República Dominicana.

*** Servicio Neumología HIRRC, República Dominicana.

exposure to TB-MDR before the initial evaluation was at least 1 year in 74% (71) of patients. 94.7% (90) referred contact with TB-MDR, 92% (83) were household exposures and 5 cases of failed 1st line treatment. 21% (20) presented symptoms of cough, fever, respiratory distress, cervical adenopathy and weight loss. PPD test was conducted in 75% (71), 62% (44) returned positive. CRX performed in 100% of patients, 14.7% (14) resulted positive. 34 bacilloscopy samples collected yielded 26.4% (9) positive results. 19 cultures were collected, 52% (10) were positive. 83% (79) were diagnosed as healthy contacts and 17% (16) patients started treatment as MDR-TB. Healthy contacts with a 2-year follow up did not develop TB infection. Of the TB-MDR patients, 87.6% (14) were pulmonary cases and 12.5 % (2) were cervical TB.

The most frequent age range affected was from 11-15 y/o (50%). 2 cases were reported in patients less than 1 y/o. Resistance to the anti-TB drugs were as follows: Isoniazin (H) and Rifampicin in 62% (10). Patients with confirmed or presumptive TB-MDR infection were treated with a standardized injected protocol consisting of: Pyrazinamide, Ethionamide, Cycloserine and Quinolones for 18 months yielding a cure rate of 75% (12) of patients. Two patients abandoned the treatment and there was only one case of treatment failure.

Conclusion: Detection of close contacts was delayed, 17% of patients were diagnosed with TB-MDR with a cure rate of 75% and healthy patients with no installed treatment did not contract the illness. These results are within the reported global margins of TB-MDR index.

Keywords: tuberculosis; drogorresistente; tuberculosis; Dominican Republic.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad y todavía hoy día sigue siendo un importante problema para la salud pública. En las últimas décadas, nos encontramos ante dos nuevas amenazas para el control de la TB que están emergiendo como causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo: la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y los casos de TB resistente a múltiples drogas.¹

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), 9 millones de personas se enferman y 1.5 millones de pacientes mueren cada año por TB.² La mayor parte de los casos de TB corresponde a TB sensible a fármacos antituberculosis de primera línea que, de no recibir tratamiento adecuado, corren el riesgo de convertirse en TB drogoresistente, siendo capaces de contagiar a otras personas.

Los casos de TB drogoresistente que mayor morbimortalidad ocasiona es la TB multidrogoresistente (TB MDR), resistente al menos a la Isoniacida y Rifampicina, y la TB extremadamente resistente (TB XDR), resistente a la Isoniacida, Rifampicina y a otros medicamentos antituberculosis de segunda línea.

Desde el año 2009, se viene reportando un mayor número de casos de TB MDR; específicamente, entre 2012 y 2013 este aumento fue del 23%. Para el año 2013, se estimaron 480,000 casos nuevos de TB MDR, de los cuales el 62.5% (300,000) correspondió a TB pulmonar, representando un riesgo de contagio para los convivientes, principalmente para los niños.³

República Dominicana presenta una elevada carga de TB. Se estima una tasa de incidencia de 60 casos por cada 100,000 habitantes. El 2.2% de los casos nuevos y el 11% de los antes tratados son TB MDR, estimándose unos 153 casos por año.⁴

No se cuenta con datos oficiales de TB drogoresistente en menores de 15 años. En 2013 la OMS/OPS estimó más de 400 casos en la región de las Américas, reportándose menos del 10% de los mismos. Algunas series han sido publicadas, como es el caso de Perú, cuyos especialistas publicaron su experiencia en 2006, reportando desde 1999 al 2002 unos 16 pacientes menores de 15 años con drogoresistencia; se confirmaron como MDR 15 pacientes, con edad promedio de 10 años. Estos pacientes recibieron tratamiento por un período de 9 a 18 meses, obteniendo buena tolerancia y éxito clínico.^{5,6}

En otro sentido, llegar al diagnóstico de TB MDR en niños no es tarea fácil, especialmente en el menor de 5 años, pues esta labor representa un gran desafío por la dificultad que conlleva la obtención de muestras adecuadas para la confirmación de la enfermedad.

Como respuesta a la referida situación, en 2006 se inician los trabajos del Comité de evaluación y tratamiento de los casos de TB MDR en el país, organizándose la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de TB MDR para pacientes menores de 18 años de edad, en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

Sintetizando, el objetivo de la presente investigación es analizar la experiencia a lo largo de estos 10 años en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la TB MDR en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Material y métodos

El estudio es de carácter descriptivo. Para su realización, se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes menores de 18 años de edad, evaluados y seguidos en la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de TB multidrogo resistente del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, en Santo Domingo, República Dominicana, durante el período 2006-2015.

Se utilizó un formulario diseñado para la recolección de los datos; posteriormente, se analizaron los datos epidemiológicos, clínicos y bacteriológicos de cada caso. La información fue procesada y tabulada en una base de datos en Microsoft Office Excel 2007 y, finalmente, fue analizada mediante técnicas de estadística descriptiva.

Resultados

Durante el período de estudio se evaluaron 95 casos con sospecha de TB MDR; 90 (94.7%) de estos

referían el antecedente de haber estado en contacto con un caso bacilífero drogoresistente; 71 personas (78.9%) contaban que el contacto había ocurrido hacía más de un año y 83 de ellas (92.2%) relataban que el contacto fue intradomiciliario. En 5 (5.3%) casos se evidenció el antecedente de fracaso a tratamiento con drogas antituberculosis de primera línea.

De los casos estudiados, el 55.0% (52) correspondía al sexo masculino, con una edad media de 6.1, el 64.2% (61) tenía una edad menor de 5 años y el 10.5% (10) tenía menos de 1 año de edad (ver tabla 1). La edad mínima fue 6 meses y la máxima fue 16 años.

Tabla 1. Distribución según edad y sexo de casos evaluados

Edad (años)	Total	%	% acumulado	Fem.	%	Masc.	%
< 1	10	10.5	10.5	6	14.0	4	7.7
1-5	51	53.7	64.2	19	44.2	32	61.5
6-10	20	21.1	85.2	7	16.3	13	25.0
11-15	12	12.6	97.9	9	20.9	3	5.8
> 15	2	2.1	100.0	2	4.7	0	0.0
Total	95	100.0		43	45.3	52	55.0

De los 95 casos seguidos durante el referido período, el 83.2% (79) no presentó enfermedad activa y fueron catalogados como contactos sanos; pero, en el 16.8% (16) se diagnosticó TB MDR, iniciando tratamiento antituberculosis con drogas de segunda línea; el 75% (12) de los casos TB MDR era mayor de 5 años de edad; mientras que el 12.5% (2) tenía menos de 1 año.

En 6 (37.5%) de los casos diagnosticados con TB MDR no se obtuvo confirmación bacteriológica, considerándose como sospechosos de TB-MDR; en 10 pacientes (62.5%) se confirmó TB MDR por bacteriología. Hubo un caso con confirmación bacteriológica cuyo paciente tenía menos de 1 año de edad (ver tabla 2).

De los casos diagnosticados con TB MDR, 9 de ellos (56.2%) nunca antes habían recibido tratamiento antituberculosis (primario); mientras 7 pacientes

Tabla 2. Tipos de tuberculosis

Edad(años)	Sano	%	Caso TB MDR	%	Sospechoso TB-MDR	%	TB-MDR confirmado	%
< 1	8	10.1	2	12.5	1	16.7	1	10.0
1-5	49	62.0	2	12.5	2	33.3	0	0.0
6-10	18	22.8	2	12.5	1	16.7	1	10.0
11-15	4	5.1	8	50.0	2	33.3	6	60.0
> 15	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	20.0
Total	79	100	16	100	6	100	10	100

(43.8%) habían recibido tratamiento antituberculosis con drogas de primera línea (secundario).

La manifestación pulmonar se estableció en 14 (87.5%) de los casos de TB MDR; de estos, 10 (71.4%) presentaron bacteriología positiva (9 con baciloscopia y cultivo positivo, 1 baciloscopia negativa y cultivo positivo) y prueba de sensibilidad resistente a Isoniacida y Rifampicina, con un patrón de resistencia similar al caso índice y 4 casos (28.5%) mostraron bacteriología negativa, con antecedentes de contacto TB-MDR, manifestaciones clínicas compatibles con TB e imágenes radiográficas de tórax sugerentes de TB.

En 2 (12.5%) de los casos de TB MDR, la manifestación fue ganglionar. La biopsia de tejido ganglionar reportó enfermedad granulomatosa crónica. Uno de estos casos refirió antecedentes de contacto TB-MDR y el otro describió antecedentes de tratamiento con drogas de primera línea (ver tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico de los casos evaluados

	Casos TB MDR	%
TB MDR	16	
TB MDR pulmonar	14	87.5
· TB MDR pulmonar con bacteriología positiva	10	71.4
· TB MDR pulmonar con bacteriología negativa	4	28.6
TB MDR extra pulmonar (ganglionar)	2	12.5

Por otra parte, dos (2) pacientes presentaban concomitantemente tetralogía de Falop, uno (1) anemia de células falciforme y uno (1) con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Los contactos sanos no recibieron tratamiento preventivo, pero han recibido seguimiento clínico durante un período de 6 a 24 meses, sin que desarrollaran enfermedad hasta el momento del estudio.

Los casos con diagnóstico de TB-MDR recibieron tratamiento con medicamentos de segunda línea recomendado por el Comité de Evaluación y Tratamiento de TB droga resistente (CONE), con inyectable (Kanaamicina o Capreomicina), Pirazinamida, Ethionamida, Ciclocerina, Quinolonas (Ciclocerina o Levofloxacina) y Etambutol, si se reportaba sensibilidad. El resultado al tratamiento ha sido 81.2% (13) con éxito al tratamiento, 12.5% (2) perdidos durante tratamiento y 6.3% (1) con fracaso a tratamiento (ver tabla 4).

Tabla 4. Resultados al tratamiento

Resultado al tratamiento	Casos TB MDR	%
Curado	7	43.7
Tratamiento terminado	6	37.5
Éxito al tratamiento	13	81.2
Perdidos durante tratamiento	2	12.5
Fracaso a tratamiento	1	6.3
Total	16	100

No se presentó ninguna reacción adversa a los medicamentos que ameritara la modificación o la suspensión de la medicación.

Discusión

En la revisión realizada encontramos dos casos de niños menores de 1 año a quienes se les diagnosticó la enfermedad (TB-MDR), recibiendo el esquema estandarizado sin mayores efectos adversos. El grupo etáreo más frecuente fue de 1 a 5 años (64%), pero no podemos establecer referencias, ya que solo existe una serie de investigación de contacto con relación a casos índices, no estudios de casos y controles en pediatría^{6,7}.

Los pacientes fueron referidos, en el 95% de los casos, por contacto TB-MDR. Dicho referimiento fue tardío, pues se realizó después de un año de contacto, en la mayoría de los casos, lo que pone en riesgo la condición de salud del paciente.

El contacto intradomiciliario es un factor de riesgo para contraer la enfermedad, según refiere la literatura; además el grupo más frecuente fue de 1 a 5 años, edades consideradas de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad después de exposición⁸. Este aspecto fue confirmado en nuestra serie.

Por otro lado, la prueba de tuberculina no es de utilidad en el diagnóstico de resistencia, mientras que la radiografía de tórax es útil cuando el foco es pulmonar. En nuestra serie, dos pacientes (12%) enfermos presentaron radiografía de tórax normal, por tener una tuberculosis extrapulmonar (ganglionar) (13%).

Las pruebas bacteriológicas siguen siendo el gold estándar del diagnóstico de tuberculosis drogo sensible y resistente¹. En nuestra unidad realizamos 34 baciloscopías y 19 cultivos, encontrando que solo un cultivo sobrepasó el rendimiento de la baciloscopia, lo cual fue explicado por el personal calificado con que contamos en nuestro hospital.

En cuanto a la comorbilidad de los pacientes, encontramos dos pacientes con tetralogía de Falot, la cual no guarda relación como factor de riesgo para la tuberculosis; además, una paciente falcémica y un paciente con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), relacionado como factor de riesgo importante para la tuberculosis y resistencia. En nuestro país se evidencia un índice de confección TB/VIH de alrededor de 20% de los enfermos⁴, no así en los TB-MDR, la cual es menor de 10%⁴⁻⁹, asumiéndose como un sub-registro y/o una intervención poco oportuna.

Al llegar a los 10 años de la unidad con 95 pacientes evaluados, el 16.8% presentó la enfermedad, logrando curar el 81% (12 pacientes) de ellos. De los 12 pacientes que finalizaron el tratamiento con remisión de los síntomas, solo en 7 (54%) de ellos se pudo confirmar por cultivo, mientras que en 6 (46%) solo se tuvo remisión clínica; nuestras cifras de curación sobrepasan lo esperado para casos de TB drogoresistente, que representa una expectativa de curación del 70% de los casos¹⁰. En cuanto al seguimiento de los contactos sanos, ninguno de ellos presentó enfermedad en los primeros dos años de seguimiento, lo que confirma las recomendaciones de la OMS de no dar tratamiento de prevención a los contactos sanos de TB-MDR.³

Son muchos los retos que aún tenemos, como son reducir el abandono a cero y la implementación del diagnóstico molecular de forma masiva para optimizar el diagnóstico de la tuberculosis, la prueba molecular Xpert TB/Rif, con alta sensibilidad para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar; además de ofrecer la identificación de resistencia a Rifampicina en solo dos (2) horas en el laboratorio¹¹⁻¹². Otro gran desafío es el diseño de políticas de salud para enfrentar la problemática de la resistencia y la elaboración de protocolos para menores de 18 años de edad.

Bibliografía

1. Victoriano F, Caminero JA. Tuberculosis, 3^a ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2011. 13 p.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. ISBN 978 92 4 156480 9 (NLM classification: WF 300).
3. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2^a ed. 2014. ISBN: 978 92 4 154874 8.
4. Programa Nacional Control Tuberculosis RD. Informe Operacional. MESPAS 2014.
5. Del Castillo H et al. Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; (7):637-644.
6. Drobac PC, Mukherjee JS et al. Community-based therapy for children with multi-drug resistant tuberculosis. *Pediatrics*. 2006;117:2022-2029.
7. Schaaf HS et al. *Pediatrics*. 2002;109:765-71. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):490-5.
8. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6 (12): 1038-1045.
9. Rodríguez M1, Monedero I. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Abr;17(4):520-5. Disponible en: doi: 10.5588/ijtld.12.0481.
10. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2013;17(4):520-525. 2013 The Union.
11. Peralta A, Salazar R. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a Rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomédica*. 2016;36(1):78-89.
12. Vallejo P, Rodríguez J, Searle M, Farvas V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de Tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir*. 2015;31:127-131.
13. Lazala A. Comportamiento de los casos de tuberculosis evaluados en el departamento de neumología del Hospital infantil Dr. Robert Reid Cabral 2007 - 2012. Trabajo de Tesis. Universidad Autónoma de Santo Domingo.
14. Espinal MA, Báez J, Soriano G et al. Drug-resistant tuberculosis in the Dominican Republic: results of a nationwide survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:490-4.