

***Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida: el dilema del tratamiento**

Isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: the treatment dilemma

José Iván Castillo-Bejarano,* Nina Araceli Guerrero-Márquez,† Denisse Natalie Vaquera-Aparicio,*
Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,* Bárbara Gabriela Cárdenas-del Castillo,* Raúl Garza-Bulnes†

* Departamento de Pediatría, División de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».
† Departamento de Pediatría, Hospital General Conchita Christus Muguerza.

Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

La tuberculosis resistente es un problema de salud pública mundial. Aunque la resistencia a isoniazida tiene una prevalencia de 5.7% en la región de las Américas, la información disponible sobre el manejo de estos casos en niños es escasa, por lo que la elección del esquema y la duración del tratamiento es un dilema. Describimos un caso con diagnóstico tardío de monorresistencia a isoniazida y una revisión de la literatura.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis pleural, tuberculosis isoniazida-monorresistente.

ABSTRACT

Drug resistant tuberculosis is a global public health problem. Although resistance to isoniazid has a prevalence of 5.7% in the region of the Americas, the information available on the management of these cases in children is scarce, so the scheme and duration of treatment is a dilemma. We describe a case with a delayed diagnosis of isoniazid monoresistance and a review of the literature.

Keywords: Tuberculosis, pleural tuberculosis, isoniazid-monorresistant tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por un solo microorganismo en el mundo. De acuerdo con el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el año 2018 se registraron 1.45 millones de muertes por tuberculosis.¹

La resistencia a fármacos de primera línea es un problema mayúsculo para la atención de la tuberculosis. Durante 2018 se registraron 500 mil casos de TB resistente a rifampicina (TB-RR), de los cuales 78% presentaron resistencia a isoniazida de manera concomitante (TB-MR).¹ El éxito del tratamiento de estos casos de acuerdo con la cohorte de 2018 es de 56%, el cual disminuye a

39% en los casos de tuberculosis extremadamente resistente (TB-XR).¹

La isoniazida es un fármaco de primera línea altamente efectivo contra la TB. La monorresistencia a isoniazida (INH-R) se ha asociado con un aumento de falla terapéutica, recurrencia y resistencia adquirida a rifampicina.^{2,3} En la actualidad, la recomendación de la OMS sobre el manejo de estos casos es rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacino; sin embargo, el análisis estadístico de la población pediátrica no se realizó como subgrupo, ya que representó sólo el 2% del total de casos de INH-R. A continuación describimos un caso de INH-R y sus implicaciones en el diagnóstico y tratamiento.^{4,5}

CASO CLÍNICO

Masculino de 17 años con esquema de vacunación completo. Antecedente heredofamiliar de TB-MR en una tía materna, quien se encuentra en vigilancia luego de dos años de tratamiento, con una fase

Financiamiento: Ninguno.
Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95650>





Figura 1: Radiografía de tórax con derrame pleural derecho.

intensiva que incluyó seis meses de medicamentos inyectables no especificados.

El paciente presenta cuadro clínico de siete días de evolución con tos seca esporádica, no emetizante, cianosante o disneizante. Posteriormente se agregó dolor torácico, de intensidad 8/10, exacerbándose al esfuerzo, además de disnea de medianos esfuerzos, la cual progresó hasta presentarse en reposo, por lo que acude a consulta para su valoración. A su llegada presenta una frecuencia respiratoria de 30 rpm con una saturación de oxígeno de 98%, frecuencia cardíaca de 90 lpm, fiebre cuantificada en 38.5 °C y diaforesis. Exploración física de tórax

con leve tiraje intercostal, movimientos no simétricos, con amplexación y amplexión disminuidos en lado derecho. Campo pulmonar derecho hipoaereado de predominio con base y región media, así como matidez a la percusión y transmisión de la voz disminuida. Campo pulmonar izquierdo sin alteraciones.

Se realiza radiografía de tórax (Figura 1), la cual presenta un derrame pleural derecho, por lo que se trasladó a hospital de tercer nivel para manejo médico. Ingresó a nuestra institución programado para toracocentesis por ultrasonido, de la cual se obtiene 60 mL de líquido de aspecto turbio, con 4,725 leucocitos/mm³, glucosa 81 mg/dL y proteínas en 57 g/L, así como adenosín deaminasa de 56.5 U/L. Biometría hemática con 14.9 g/dL de Hb, 7,000 leucocitos, 58.5% neutrófilos, plaquetas en 331,000 y proteína C reactiva 94.94 mg/L.

Se programa para tomografía axial computarizada (Figura 2), en la cual se describe un derrame pleural derecho con volumen aproximado de 2,116 mL, además de atelectasia del lóbulo inferior derecho y acúmulo de secreciones en región parahiliar derecha, sin nódulos o masas mediastinales. Se decide hacer una toracoscopia en la que se describe la presencia de granulomas pleurales (Figura 3). Se realiza biopsia de tejido pleural y se somete a análisis histopatológico y prueba de GeneXpert MTB/RIF, con resultado positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, gen rpoB negativo. Debido al diagnóstico de tuberculosis se realiza prueba de ELISA para VIH con resultado negativo.

Se decide iniciar tratamiento con cuádruple esquema a base de isoniazida, rifampicina, etambutol y

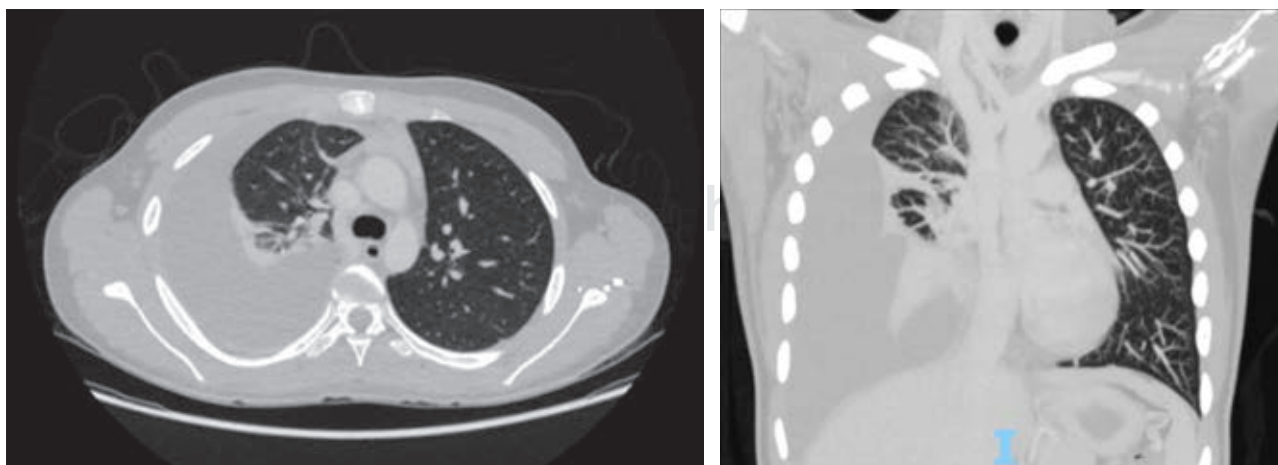


Figura 2: Tomografía computarizada en distintos cortes con involucro de parénquima pulmonar previo a cirugía.

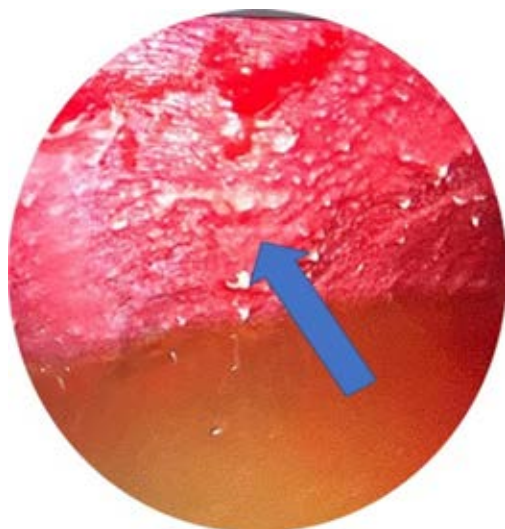


Figura 3: Granulomas caseificantes de tejido pleural (flecha azul).

pirazinamida vía oral cada 24 horas durante seis días de la semana. Con el inicio del tratamiento presentó mejoría clínica, ausencia de fiebre y disminución en la disnea y tos, motivo por el cual se decide seguimiento de forma ambulatoria. Luego de dos meses de fase intensiva se obtiene resultado de cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina sensible en tejido pleural, por lo que se decide agregar levofloxacino y continuar el cuádruple durante seis meses. En la actualidad se mantiene afebril con evolución clínica favorable.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A ISONIAZIDA

Durante el año 2018 se registraron 10 millones de casos de tuberculosis (rango de nueve a 11.1 millones), de los cuales 390,000 casos (rango de 417,000-556,000) corresponden a TB-MR. A nivel mundial 3.4% de los casos nuevos de TB y 18% de los casos previamente tratados son TB-MR.¹

La información sobre la carga real de la enfermedad por TB-MR en niños es escasa. Jenkins y colegas⁶ mediante un modelo matemático estimaron un total de 31,948 casos de TB-MR en niños durante 2010. En otro estudio realizado por Dodd y colaboradores⁷ se estimaron un total de 25 mil casos, los cuales comprendieron 2.9% del total de casos de TB-MR a nivel mundial.

Durante el periodo de 2002 a 2018 el 7.2% (IC 95%, 6.2-8.2%) de los nuevos y el 11.6% (IC 95%,

9.9-13.3%) de los casos previamente tratados de TB fueron INH-R.¹ Al analizar los datos de la población pediátrica se estima una prevalencia de INH-R de 12.1% (IC 95%, 9.8-14.8%), la cual se traduce en 120,872 (IC 95%, 96,628-149,059) casos.⁸ Esta proporción de casos en niños varía de acuerdo con las regiones de la OMS, desde 5.7% (IC 95%, 2.2-9.2%) en la región de las Américas hasta 26.1% (IC 95%, 20-33.6%) en la región de Europa.⁹

La resistencia concomitante a levofloxacino se analizó en el último reporte de la OMS con los datos proporcionados de seis países de alta prevalencia.¹ De acuerdo con el reporte, la resistencia concomitante a levofloxacino en los casos de INH-R tiene un rango de 1.9 a 13.5%. El porcentaje más alto de INH-R con resistencia a levofloxacino se reportó en Pakistán.

DIAGNÓSTICO Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los cultivos requieren muestras con 10 a 100 microorganismos por mL para obtener un resultado positivo. Para mejorar el crecimiento de las micobacterias se puede someter el cultivo a una estufa con 5 a 10% de CO₂ durante los primeros siete a 10 días de la siembra antes de pasar a una estufa convencional. La temperatura de crecimiento óptima es de 35-37 °C. Las colonias de *M. tuberculosis* se describen como rugosas, de crecimiento lento (> 7 días), sin pigmento y con aspecto de migas de pan. La primera lectura del cultivo se lleva a cabo después de tres a cinco días de la siembra, posteriormente dos veces por semana durante las primeras cuatro semanas y luego una vez a la semana hasta el final de la incubación. Hoy en día la OMS recomienda usar un cultivo en medio líquido y al menos uno en medio sólido. La sensibilidad del cultivo es de 88% en MGIT, 76% en medio sólido y en conjunto de 92% (87-95%).¹⁰

Las pruebas fenotípicas tradicionales se pueden realizar en el medio de cultivo sólido y permite el diagnóstico de monorresistencia al obtener una inhibición inferior al 95% de las colonias de TB. Si la prueba fenotípica de isoniazida consigue inhibición del crecimiento de las cepas mediante altas concentraciones, se puede considerar agregar isoniazida al tratamiento con una dosis alta de 15 mg/kg.¹¹

El principal mecanismo de resistencia a INH es mediante mutaciones puntuales en los genes *katG* en 50-95% de los casos e *inhA* en 8-43% de los casos.

La resistencia se puede clasificar en bajo nivel (CMI es de 0.1-1 mg/mL) cuando ocurren mutaciones o deleciones cortas en *katG* y en alto nivel (CMI de > 1 mg/mL) cuando hay pérdida total de la actividad enzimática secundaria a las mutaciones en *inhA*.¹¹ Las mutaciones en el gen *inhA* producen resistencia cruzada a etionamida y pretomanida.¹²

La relevancia del conocimiento de los genes asociados al desarrollo de resistencia a INH radica en la posibilidad de utilizar una prueba molecular para su diagnóstico. La PCR múltiple en tiempo real cualitativa, también conocida como Gene Xpert MTB/RIF® (Cepheid, EUA), es una plataforma que secuencía el gen IS6110 para detectar el complejo *M. tuberculosis* y el gen *rpoB* para la detección de resistencia a rifampicina; sin embargo, no detecta las mutaciones en los genes *katG* o *inhA*.¹³ Una prueba útil en estos casos es el Genotype® Mycobacteria series (Hain Lifescence, Alemania). La técnica contiene dos tiras que identifican tanto las bacterias del complejo *M. tuberculosis* como las micobacterias atípicas, aunque no detecta *Mycobacterium canettii*, *M. pinnipedii*, *M. mungi* y *M. orygis*. La prueba tiene la ventaja de detectar la resistencia a rifampicina mediante el gen *rpoB* y a isoniazida mediante *katG* e *inhA*. La sensibilidad de la prueba es de 98% para la detección de resistencia a rifampicina, 84-92% para la detección de resistencia a isoniazida y tiene una especificidad de 99% para ambos casos. Para interpretar los resultados de la prueba se debe considerar la heterorresistencia y la discrepancia genotipo/fenotipo, fenómenos que se reportan con una frecuencia de 1-15%, por lo que no sustituye la toma de cultivo. La desventaja de la prueba es su complejidad técnica y la necesidad de una adecuada infraestructura de laboratorio.¹⁴

TRATAMIENTO

De acuerdo con la última guía de la OMS publicada en 2019, el tratamiento consiste en rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacino durante seis meses.¹ En los países donde se cuente con el recurso de pruebas moleculares se debe complementar el diagnóstico con la identificación del gen *inhA* o *katG*, además de conocer el estado de acetilación regional, ya que puede tener un impacto en la dosis recomendada de isoniazida. En los casos con resistencia secundaria a la expresión del gen *inhA* se puede considerar continuar con el uso de isoniazida a dosis de 15 mg/kg.¹¹

La duración de seis meses obedece a una nula diferencia estadística en la tasa de resolución de la TB en los casos con duración superior a seis meses y al riesgo agregado de selección de cepas o desarrollo de resistencia agregada a rifampicina. Los tratamientos superiores a seis meses se deben considerar en casos con enfermedad diseminada, con cavitaciones o la persistencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en esputo luego de tres meses de tratamiento.^{2,15}

La adición de levofloxacino al tratamiento se debe considerar en todos los escenarios, excepto: 1) sensibilidad a rifampicina no confirmada, 2) resistencia conocida o sospecha de resistencia a levofloxacino, 3) intolerancia a las quinolonas, 4) riesgo de prolongación del intervalo QT y 5) embarazo. En estos cinco escenarios donde no se debe considerar el uso de levofloxacino, se debe mantener el esquema de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante seis meses. En los casos con resistencia adicional a pirazinamida, los tratamientos se deben individualizar.^{4,5}

En nuestro caso se inició el esquema recomendado por la OMS con levofloxacino debido a la asociación de un caso índice con diagnóstico de probable TB-MR, con lo cual se obtuvo una evolución clínica favorable.

CONCLUSIÓN

La INH-R se asocia a un mayor riesgo de recurrencia y a una menor tasa de éxito. Estos riesgos tienen una asociación directa con la falta de pruebas de sensibilidad oportunas. Debido a las implicaciones en el pronóstico en los casos de INH-R el personal clínico debe considerar la adición de levofloxacino al esquema tradicional una vez confirmada la INH-R sin resistencia concomitante a rifampicina en países de alta incidencia. Es mandatorio continuar en la búsqueda de mejores pruebas de sensibilidad para conseguir inicios de tratamiento oportunos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
2. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (2): 223-234.
3. Stagg HR, Harris RJ, Hatherell HA et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant

- tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (10): 940-949.
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
 5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
 6. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22 (5): S3-S6.
 7. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (10): 1193-1201.
 8. Yuen CM, Tolman AW, Cohen T, Parr JB, Keshavjee S, Becerra MC. Isoniazid-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32 (5): e217-e226.
 9. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis. *Pediatrics*. 2015; 136 (1): e50-e59.
 10. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
 11. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20:1099-1104.
 12. Abate D, Tedla Y, Meressa D, Ameni G. Isoniazid and rifampicin resistance mutations and their effect on second-line anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18 (8): 946-951.
 13. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol*. 2011; 49 (7): 2540-2545.
 14. Bates M. The development, evaluation and performance of molecular diagnostics for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16 (3): 307-322.
 15. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (4): 265-275.

Correspondencia:

Denisse Natalie Vaquera Aparicio

Departamento de Pediatría,
División de Infectología Pediátrica,
Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n,
Col. Mitras Centro, 64460,
Monterrey, Nuevo León, México.
Tel: (81) 83-89-11-11
E-mail: dra.denissevaquera@gmail.com