

Tuberculosis multiresistente y diabetes mellitus: la confluencia de dos pandemias genera casos complicados

Julia Maurino¹, Israel V. Molina-Pinargote², Núria Forcada², Yoel D. González-Díaz², Mariló Montes², M^a Carmen Ruíz², Miriam Montoro², José Maldonado², Juaní Soteras², Neus Altet², Joan-Pau Millet²

¹Residencia de Medicina General y de Familia. Municipalidad de Rosario, Santa Fe, Argentina. ²Unidad de Tratamiento Directamente Observado. Serveis Clínics. Barcelona. España.

Resumen

Antecedentes: En las últimas décadas a escala mundial coexisten altas incidencias de enfermedades infecciosas como la tuberculosis (TB) con altas prevalencias de otras no transmisibles como la diabetes mellitus (DM). Se presenta un caso complicado de TB multiresistente (MDR-TB) y DM ingresado en Serveis Clínics, centro especializado en el manejo de casos de TB en Cataluña.

Caso clínico: Paciente de 35 años originario de Filipinas que el 23 de Octubre de 2013 ingresó en la clínica con diagnóstico de TB-MDR. Presentó una baciloscopia positiva y se indicó tratamiento directamente observado (TDO) utilizando un esquema de fármacos de segunda línea. Durante el tratamiento se le diagnosticó DM exigiendo un estricto seguimiento de ambas enfermedades. A los tres meses de iniciado el tratamiento desarrolló efectos adversos a los fármacos antituberculosos lo que obligó a ajustar el tratamiento. La evolución clínica fue correcta, con mejoría sintomática y radiológica al poco tiempo de iniciado el mismo, logrando un buen control metabólico de la DM con fármacos orales.

Discusión: La DM es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de TB. Los esquemas para TB-MDR incluyen al menos cuatro fármacos de segunda línea, siempre menos eficaces, más tóxicos, con pautas más largas y más caras. Todo ello conlleva un riesgo de adherencia irregular e interrupción del tratamiento. Además, las enfermedades infecciosas en pacientes con DM dificultan un adecuado control metabólico. Por ello, la coexistencia de ambas patologías de forma sindémica, requiere una supervisión estricta por personal especializado. Esto es esencial para el control de las mismas y la evaluación no solo de la eficacia sino también de los efectos adversos que puedan presentarse.

Conclusiones: Siguiendo las recomendaciones de la OMS, las personas con TB deberían ser cribadas para DM. En pacientes con TB-MDR es necesario realizar el tratamiento de forma observada y un estricto control evolutivo. Recomendamos que en algunos casos la realización del TDO se asocie además a una supervisión del control glicémico y del tratamiento de la DM. Todo ello permitirá conseguir una buena evolución tanto de la TB como de la DM del paciente.

Palabras clave:

Diabetes. Tuberculosis.
Tratamiento directamente observado.
Tuberculosis multiresistente.

Multi drug resistant Tuberculosis and diabetes mellitus: the confluence of two pandemics creates complicated cases

Summary

Background: Last decades, on a global scale, high incidences of infectious diseases such as tuberculosis (TB) coexist with high prevalence of other noncommunicable diseases such as diabetes mellitus (DM). We present a complicated case of multi-drug resistant TB (MDR-TB) and DM admitted to Serveis Clínics, a center specialized in the management of TB cases in Catalonia.

Clinical case: This is a 35-year-old patient from the Philippines admitted to the clinic with the diagnosis of MDR-TB on October 23, 2013. He presented a smear positive and directly observed treatment (DOT) was indicated using a second line drug regimen. During TB treatment, a diagnosis of DM was performed, demanding strict monitoring of both diseases. Three months after initiating treatment, he developed adverse events on TB drugs, which forced to adjust TB treatment. The clinical evolution was correct, with symptomatic and radiological improvement shortly after starting the treatment. A good metabolic control of DM with oral drugs was also achieved.

Discussion: DM is one of the main risk factors for developing TB. The MDR-TB regimens include at least four second-line drugs, always less effective, more toxic, with longer and more expensive regimens. All this entails a risk of irregular adherence and treatment default. Moreover, infectious diseases in patients with DM also hamper adequate metabolic control. Therefore, the coexistence of both diseases as a syndemia, requires a strict monitoring by specialized personnel. This is essential for their control and the evaluation not only of the effectiveness but also of the adverse events that can occur.

Conclusions: Following WHO recommendations, people with TB should be screened for DM. Inpatients with MDR-TB it is necessary to perform the treatment under DOT and a strict control of their evolution. We recommend to associate in some cases, glycemic control and DM treatment to TB DOT. This would allow a good evolution of both the TB and DM patients.

Key words:

Diabetes. Tuberculosis.
Directly observed treatment.
Multidrug-resistant tuberculosis.

Antecedentes

En las últimas décadas a escala mundial coexisten altas incidencias de enfermedades infecciosas como la tuberculosis (TB) con altas prevalencias de otras no transmisibles como la diabetes mellitus (DM). De hecho, muchos países con alta incidencia de TB están entrando en lo que se ha llamado transición epidemiológica, donde coexisten altas tasas de enfermedades infecciosas características de países de baja renta como TB, Malaria o SIDA, con otras propias de países de alta renta como DM, dislipemia o hipertensión arterial. En este sentido, la aparición de la TB multiresistente (MDR-TB: resistente a Isoniacida y Rifampicina), asociada a comorbilidades como la DM, dificulta aún más el control de la TB. Presentamos el seguimiento y evolución de un paciente afecto de TB-MDR y al que se le diagnosticó DM mientras estaba en tratamiento directamente observado en *Serveis Clínics*, centro especializado en el manejo de casos de TB en Cataluña.

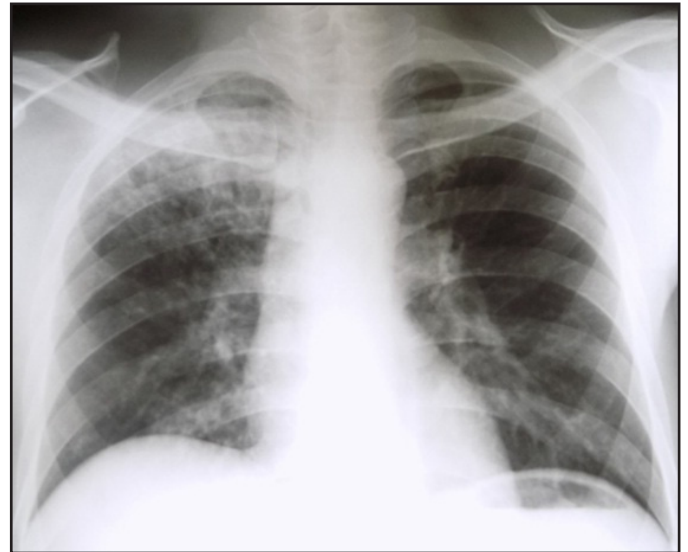
Caso clínico

Paciente varón de 35 años de edad natural de Filipinas, sin alergias medicamentosas ni antecedentes médicos de interés. Fue atendido inicialmente en la unidad de tuberculosis Vall d'Hebrón-Drassanes por presentar clínica de dos meses de evolución con tos y expectoración ocasionalmente hemoptoica asociado a fiebre vespertina con pérdida de peso no cuantificada. Tras observarse en la radiografía de tórax una imagen de condensación en el lóbulo superior derecho (Figura 1), se cursaron baciloscopias de esputo que observaron a la tinción de Zihel Neelsen, bacilos ácido-alcohol resistentes. A las cuatro semanas se confirmó el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y el antibiograma informó de resistencia a Isoniazida y Rifampicina.

Con el diagnóstico de TB pulmonar TB-MDR primaria, ingresó en nuestro centro el 23 de Octubre de 2013 para control evolutivo y realizar tratamiento directamente observado (TDO) de la medicación. Se pautó un esquema de tratamiento con fármacos de segunda línea ajustado a antibiograma con Capreomicina (Cp), Moxifloxacina (Mfx), Protionamida (Pto), Cicloserina (Cs) y Linezolid (Lzd). El antibiograma informó resistencia a isoniazida (mutación KatG), Rifampicina y Rifabutina, y sensible a Amikacina, Kanamicina, Capreomicina, Levofloxacina, Etambutol, Estreptomina y Etionamida (Eto).

En el control analítico a las cuatro semanas del tratamiento en nuestro centro, el paciente presentó valores de glicemia de 250 mg/dl y de hemoglobina glicada (HBA1c) de 10,7 confirmándose el diagnóstico de DM. Tras iniciar una pauta con biguanidas y sulfonilureas, se realizaron estudios de seguimiento

Figura 1. Radiografía de tórax postero-anterior de paciente diabético con tuberculosis multidrogoresistente.



evidenciando en el fondo de ojo una retinopatía leve no proliferativa. Se logró un adecuado control metabólico durante todo el curso del tratamiento. Al poco tiempo de iniciado el tratamiento se produjo mejoría sintomática y radiológica. La evolución bacteriológica fue adecuada con negativización de las baciloscopias de esputo y del cultivo al mes de iniciado el esquema terapéutico y persistiendo así durante todo el tratamiento. Después de la negativización del cultivo del esputo se decidió continuar con Cp tres veces por semana manteniéndose así hasta cumplir un total de 8 meses.

Durante la evolución, el paciente presentó parestesias en miembros inferiores y acúfenos por lo que se solicitó interconsulta con neurología y otorrinolaringología. Se realizó un electromiograma que informó de una neuropatía axonal sensitiva de probable etiología tóxica y la audiometría resultó normal. Estos síntomas se asociaron finalmente con el Lzd y se suspendió el mismo a los tres meses de iniciado. Se continuó con un esquema de Mfx, Cs y Pto hasta cumplir un total de 24 meses. El paciente completó el tratamiento en TDO de forma ambulatoria (ETODA) presentando al finalizar el mismo criterio clínico, radiológico y microbiológico de curación.

Discusión

La TB continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes en el mundo, donde más de 10,4 millones de personas enferman cada año y más de 1,4 millones mueren a causa de la misma. Además se estima que en 2014 aproximadamente el 23% de la población mundial (1,7 mil millones de

personas) presentaba infección TB latente (ITBL) con riesgo a desarrollar TB activa a lo largo de su vida^{1,2}.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la TB se encuentra la DM, que afecta a 350 millones de personas en el mundo, según estimaciones de OMS. Las personas con DM tienen una probabilidad tres veces mayor de desarrollar TB cuando son infectadas, y se cree que aproximadamente un 15% de los casos de TB en el mundo tienen la DM como factor de riesgo². Este mayor riesgo de evolución de ITBL a enfermedad se atribuye al estado de hiperglicemia asociado a los menores niveles de insulina que genera alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa³⁻⁵.

A escala mundial se estima que existen unos 480.000 de nuevos casos de MDR-TB. Esto supone el 3,3% de los nuevos casos de TB y el 20% de los casos tratados previamente. Nuestro paciente con TB-MDR primaria, natural de Filipinas, desconocía contacto de TB y negaba tratamiento previo. Los países de Europa del este y Asia Central continúan siendo los que notifican niveles más altos de resistencia a fármacos. Por ello, es necesario considerar siempre la posibilidad de una transmisión y circulación de cepas MDR-TB en la comunidad entre personas nunca previamente tratadas provenientes de dichas regiones.

En relación al esquema utilizado para TB-MDR, el mismo fue seleccionado siguiendo publicaciones que recomienda utilizar al menos cuatro fármacos antituberculosos de segunda línea nunca utilizados en el pasado y/o susceptibles por antibiograma que puedan ser eficaces, incluyendo una fluoroquinolona, un inyectable (Cp), Eto (o Pto) y Cs⁶. En cuanto a la duración del tratamiento se recomienda una duración de 18 a 24 meses divididos en una fase intensiva con la utilización de un inyectable durante 6 meses (con un mínimo de 4 meses después de la conversión del cultivo) y una fase de continuación de al menos 14 meses. En nuestro caso, después de la negativización del cultivo al mes de iniciar el tratamiento, se decidió continuar con Cp tres veces por semana manteniéndose así hasta cumplir un total de 8 meses y continuó con un esquema de Mfx, Cs y Pto hasta cumplir un total de 24 meses.

En cuanto a la DM, el diagnóstico de esta patología como consecuencia de la manifestación clínica de alguna de sus complicaciones es habitual, donde la evolución crónica favorece el desarrollo de infecciones debido a que los diabéticos con mal control glicémico se comportan como pacientes inmunodeprimidos.

Al evaluar la forma de presentación en pacientes con TB y DM, existen publicaciones que mantienen que las manifestaciones clínicas y radiológicas son más grave entre los afectados por ambas patologías, habiéndose reportado, además, mayor retraso

en la conversión del esputo⁷. En este caso, el paciente presentó un cuadro clínico característico de dos meses de evolución con mejoría sintomática y radiológica al poco tiempo de iniciado el tratamiento y negativización de las baciloscopias de esputo y del cultivo al mes de iniciado mismo.

Respecto a la aparición de efectos adversos a los fármacos antituberculosos en la asociación TB y DM, nuestro paciente presentó neurotoxicidad atribuida al Lzd. En estos pacientes se describe mayor frecuencia de efectos adversos, condición que representa un riesgo de adherencia irregular e interrupción del tratamiento. Es por ello que deberá considerarse seriamente la posibilidad de indicar la realización de TDO no sólo para asegurar el tratamiento sino además para realizar una monitorización estricta de las complicaciones que puedan aparecer⁸. Recientemente la OMS ha actualizado las guías de tratamiento de la TB-MDR y recomienda el uso de pautas más cortas de tratamiento bajo ciertas condiciones⁹. Si éstas consiguen mejorar los porcentajes de tratamiento exitoso, mejorar la adherencia y no estar asociadas a más recaídas, su impacto podría también ser notable para el control de la TB en pacientes con TB-MDR y DM. Más allá de pandemia, estos dos problemas que afectan a la salud de poblaciones en el contexto de desigualdad social y económica persistente, se las está relacionando ya como sindemia¹⁰.

Conclusiones

Siguiendo las recomendaciones de la OMS, todas las personas con TB deberían hacerse la prueba para descartar DM al igual que ya suele hacerse con el VIH. En TB-MDR es necesario realizar un estricto control del tratamiento, del seguimiento, de la evolución clínica y bacteriológica, con supervisión continua de efectos adversos a los fármacos de segunda línea. Para todo ello, la estrategia de TDO continúa siendo la más adecuada. El trabajo desarrollado de manera coordinada en el diagnóstico precoz y el control de ambas patologías en este paciente permitió su buena evolución y su curación final. Por todo ello recomendamos que la realización del TDO en los pacientes con TB se asocie además a una supervisión del control glicémico y del tratamiento de la DM.

Bibliografía

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. Metcalfe JZ, ed. *PLoS Medicine*. 2016;13(10):e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152.

2. Global Tuberculosis Report. World Health Organization, 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
3. International Diabetes Federation. Global Diabetes Plan 2011-2012; 7 (electronic publishing). (Cited 16 may 2016). Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf. González
4. Hernández Y, Sada Díaz E, Escobar-Gutiérrez A, Muñoz Torrico M, Torres Rojas M. [Association of tuberculosis and diabetes mellitus: Immunological mechanisms involved in susceptibility]. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2009; Vol 22 N° 1:48-55.
5. Dooley K E, Chaisson R E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46.
6. Caminero J A, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J.* 2015;46:887-93.
7. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68:214-20.
8. Caminero J A. Multi-resistant Tuberculosis. *Med Clin (Barc).* 2012; 138(15):660-2.
9. The shorter MDR-TB regimen. World Health Organization, 2016. Disponible en: http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf?ua=1
10. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA, Ndeti D, Prabhakaran D. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):951-63. Review. PubMed PMID: 28271846.