

## Tratamiento de la tuberculosis

Luis Enrique Soto-Ramírez\*

La frecuencia de casos de tuberculosis ha aumentado considerablemente en todo el mundo desde 1986, debido a un incremento dramático en la frecuencia de este padecimiento en personas afectadas por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y a la aparición de tuberculosis causada por cepas resistentes a uno o múltiples de los medicamentos antituberculosos comúnmente usados, que a su vez ha cambiado el acercamiento terapéutico. Son tres los principios para establecer recomendaciones terapéuticas en tuberculosis: a) los esquemas deben contener múltiples medicamentos a los que la bacteria sea susceptible; b) los medicamentos deben ser tomados por el paciente en forma estricta; y c) el tratamiento debe ser continuado por un período adecuado de tiempo. El objetivo debe de ser administrar el tratamiento más seguro y efectivo en el tiempo más corto posible.

### Consideraciones terapéuticas

A) Medicamentos antituberculosos, dosis y efectos tóxicos. Los de mayor potencia y con una efectividad médicamente probada son isoniacida (300 mg oral o IM) y rifampicina (600 mg oral o IV). Ambas producen daño hepático y a la isoniacida se asocia a neuropatía periférica. Los siguientes son moderadamente potentes pero también han demostrado su efectividad: etambutol (15-25 mg/kg oral), asociado a neuritis péptica; pirazinamida (25 mg/kg oral), asociada a hepatitis e hiperuricemia; el grupo de aminoglucósidos incluyendo estreptomycin, kana-

micina, amikacina y capreomicina, todos administrados a razón de 15 mg/kg IM y asociados a sordera, daño vestibular y renal; etionamida (0.5-1 gramo oral) que causa hepatitis; cicloserina (0.5-1 gramo oral) asociada a depresión y convulsiones y ácido para-aminosalicílico (12 gr/día en 3 dosis oral) y que causa gran intolerancia gástrica. Finalmente, existen algunos medicamentos activos cuya potencia real eficacia es desconocida y que incluyen a las fluoroquinolonas (ofloxacina-400 mg y ciprofloxacina-750 mg en dos dosis diarias por vía oral), rifabutina, clofazimina, beta-lactámicos en combinación con inhibidores de beta-lactamasas y los nuevos macrólidos.

B) Principios básicos. Los bacilos tuberculosos existen en tres poblaciones diferentes. Una metabólicamente activa y extracelular, otra relativamente inactiva intracelular y aquella presente en los sitios de necrosis gaseosa. El único medicamento bactericida para todas ellas es la rifampicina, de tal manera que los esquemas que contienen este medicamento no deben prolongarse por tanto tiempo, en comparación con los que no lo incluyen. La isoniacida y la estreptomycin son bactericidas en contra de los organismos activos extracelulares y la isoniacida y la pirazinamida son bactericidas en contra de organismos intracelulares. El etambutol es siempre bacteriostático.

Debido al prolongado período de generación de las micobacterias y sus largos periodos de inactividad metabólica, cursos prolongados de tratamiento son siempre necesarios. Los regímenes terapéuticos no difieren en el tratamiento de tubercu-

\* Investigador titular, Departamento de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Correspondencia a: [licsoto@desobretro.net](mailto:licsoto@desobretro.net); Luis Enrique Soto-Ramírez, Departamento de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga No. 15, Sección XVI, 14000 México, D. F. Teléfono 573 12 00.

lisis pulmonar y extrapulmonar, con la excepción de que en casos de tuberculosis miliar, ósea-articular y meníngea el tratamiento debe ser de al menos 12 meses de duración.

C) Tratamiento inicial. Cuando existe tuberculosis activa documentada o se sospecha fuertemente, se debe iniciar tratamiento con al menos dos medicamentos a los que la micobacteria implicada sea susceptible. La monoterapia tiene una falla de 70% o más por el desarrollo de resistencia que ocurre en un bacilo cada  $10^6$  bacilos existentes. Dado que se encuentran  $10^7$  a  $10^9$  bacterias en el sitio de infección activa, mutantes resistentes existen en la mayor parte de los casos incluso antes del inicio del tratamiento. El tratamiento con dos medicamentos que actúan en diferentes blancos es más efectivo, porque la posibilidad de resistencia doble es de 101,2, es decir más alta que el número de organismos infectantes.

La mayor parte de las veces los resultados de la susceptibilidad bacteriana no están disponibles al inicio del tratamiento, de tal manera que los medicamentos deben ser escogidos de acuerdo con su potencia y a datos de susceptibilidad obtenidos de la comunidad del paciente. Algunos datos recabados de los ensayos clínicos publicados en la literatura mundial, son de utilidad para esta decisión: a) los medicamentos más potentes son isoniácida y rifampicina; b) Los esquemas de menos de 6 meses (4 meses) tienen una tasa de recurrencia muy alta y sólo deben ser usados en casos de tuberculosis pulmonar en adultos con cultivo de expectoración negativo; c) Para esquemas de 6 meses la isoniácida y rifampicina son esenciales durante todo el tiempo; d) La pirazinamida usada en la fase inicial del tratamiento mejora la eficacia de los esquemas de menos de 9 meses; e) La administración de medicamentos 2 o 3 veces por semana con una fase inicial de hasta 2 semanas de dosis diaria son igual de efectivos. En base a estos datos y al seguimiento que se da a los pacientes en nuestro país, se recomienda para el tratamiento inicial de pacientes con tuberculosis el uso de isoniácida, rifampicina y pirazinamida en farmacodinamia por 2 meses. El tratamiento cotidiano por solo dos semanas incluyendo un cuarto medicamento y posteriormente 2 o 3 dosis semanales, puede ser peligroso si no se tiene una vigilancia muy estrecha del tratamiento.

Los esquemas de 3 o 4 medicamentos se recomiendan para aquellos pacientes con factores de riesgo para tener una infección con bacilos resistentes, como son: haber tenido tratamiento previo, haber fallado a un esquema completo de tratamiento, haber llevado un tratamiento sin apego adecuado y haber tenido contacto con enfermos de Asia, América Latina y África en donde la prevalencia de cepas resistentes es mayor al 4-5%. En vista de los brotes de cepas multi-resistentes en pacientes VIH positivos en Miami y Nueva York, así como la existencia de cepas con mono y multi-resistencia en áreas urbanas y rurales de México, recientemente se recomienda como estrategia inicial de tratamiento antituberculoso a un esquema de 4 medicamentos que incluyen isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol administrados diariamente, de preferencia en una sola dosis, en espera de la susceptibilidad de los cultivos. Puede ser razonable añadir a substituir otros medicamentos de acuerdo a los datos epidemiológicos de la localidad del paciente afectado. Por ejemplo, si un paciente ha recurrido o no ha respondido a un tratamiento en particular, se deben de usar al menos dos medicamentos no usados previamente. La selección de otros medicamentos dependerá de su potencia y de los efectos tóxicos que origine, especialmente en el paciente que se está tratando.

D) Tratamiento. Si se asume que inició con un régimen de 4 medicamentos y que la bacteria fue susceptible a todos, el etambutol se discontinúa y el triple esquema debe seguirse hasta completar 2 meses, después de los cuales la pirazinamida se suspende continuándose con isoniácida y rifampicina por 6 meses. El tratamiento de tuberculosis pulmonar se prolonga a 9 o 12 meses en casos de mal apego al tratamiento o evidencia de respuesta bacteriológica lenta. Si la pirazinamida es utilizada en los primeros 2 meses, el esquema doble debe de prolongarse durante 9 a 12 meses. El tratamiento doble después de los primeros 2 meses o 2 semanas de tratamiento, se puede administrar en dosis dos o tres veces por semana (incrementando la dosis de isoniácida a 900 mg por día), con una respuesta terapéutica aparentemente similar, sin embargo esto se debe de realizar con una supervisión directa del tratamiento la cual generalmente no es llevada en nuestro país. Si por razones de resistencia o toxicidad, se em-

plean otros esquemas diferentes a los mencionados, el tratamiento debe prolongarse (rifampicina + etambutol por 12 meses, isoniacida mas tioacetazona por 12-18 meses y etambutal + isoniacida, por 18 a 24 meses). El esquema de isoniacida con tioacetazona tiene la ventaja de ser el mas barato y asociarse a un 80 a 90% de curación.

E) Problemas en el tratamiento. Las recurrencias después de tratamiento completo son raras (menos de 1%), sin embargo, es común que en una clínica de tratamiento de pacientes con tuberculosis, 44 a 60% de los casos no completen adecuadamente el tratamiento. Este fenómeno se asocia desde luego a falla terapéutica así como a desarrollo de resistencia. Una forma de evitar esto es el uso de tratamientos cortos y otra es la terapia directamente supervisada, la cual es muy efectiva pero muy costosa y a veces muy difícil de llevar a cabo por el entorno del paciente. El uso de isoniacida y rifampicina administradas 2 o 3 veces por semana, ha demostrado una adecuada respuesta terapéutica, con mejor apego pero con un mayor porcentaje de recurrencias.

La toxicidad de los medicamentos antifímicos siempre debe de tenerse en mente. Tres a 5% de los pacientes con isoniacida y rifampicina puede requerir cambio de tratamiento por hepatotoxicidad y hasta 15% en casos de isoniacida y etambutol. No se recomienda sin embargo, un seguimiento rutinario con pruebas de función hepática. En pacientes de edad avanzada, diabéticos y desnutridos o alcohólicos, se debe de administrar piridoxina junto con isoniacida para prevenir el desarrollo de neuropatía periférica.

En vista de que la tuberculosis generalmente se exacerba durante o después del embarazo, el tratamiento nunca debe de diferirse. En mujeres embarazadas, la isoniacida es tóxica y teratogénica. La rifampicina y el etambutol parecen ser también confiables pero la evidencia es incompleta. No debe usarse estreptomina y existe controversia acerca del uso de la pirazinamida.

En pacientes con falla renal crónica, que presentan una frecuencia 10 veces mayor de tuberculosis que la población general, el tratamiento es difícil por la limitada excreción de algunos de los antifímicos. La dosis de isoniacida debe de reducirse a 5 mg/kg de peso dos o tres veces por semana. La dosis de etambutol también debe de darse a

intervalos más largos para evitar especialmente la toxicidad a nivel del nervio óptico. No se necesita modificar la dosis de rifampicina.

F) Otros tratamientos. En algunos casos como meningitis o pericarditis fímicas, se recomienda aparte del tratamiento mencionado, el uso temprano de esteroides por 1 o 2 semanas (prednisona 60 mg/día) para prevenir la presencia de daño residual (déficit neurológico, constricción pericárdica). Así mismo cuando existe afección pulmonar extensa con hipoxemia, el uso de esteroides mejora rápidamente la oxigenación.

## Seguimiento de la efectividad del tratamiento

La respuesta al tratamiento es monitorizada clínicamente y de ser posible bacteriológicamente. La respuesta sintomática al tratamiento se encuentra generalmente en las primeras 2 a 3 semanas. Aun cuando la mejoría radiológica en casos con patología pulmonar puede ser reconocida en el primer mes, generalmente es muy clara del segundo al cuarto mes de tratamiento. Si no existe mejoría radiológica después de 3 meses de tratamiento, se sugiere falla terapéutica o un diagnóstico alterno. Desde el punto de vista bacteriológico, una disminución cualitativa en el número de bacilos en el esputo durante el tratamiento, con muestras mensuales, es un indicador confiable de respuesta a este. La mayoría de los pacientes tratados con el esquema recomendado de 4 medicamentos, que incluye isoniacida y rifampicina negativizan el cultivo de esputo a los 2 o 3 meses. Si el cultivo permanece positivo, se debe sospechar mal apego o resistencia, en cuyo caso la susceptibilidad debe ser repetida y cambiarse el medicamento de acuerdo a ésta.

## Resistencia

Una tercera parte de los pacientes que recurren después de tratamiento adecuado están debidos a la presencia de organismos resistentes. Como ya se mencionó, el tratamiento para un paciente que presenta resistencia, debe incluir dos medicamentos que el paciente no ha tomado previamente siempre y cuando uno de esos dos sea isoniacida

o rifampicina. Si esto último no ocurre, se deben de utilizar cuatro medicamentos incluyendo el mayor número de medicamentos nuevos posibles. Cuando la susceptibilidad de la micobacteria sea reportada, el esquema se puede modificar. Se recomienda, aun cuando el laboratorio reporte resistencia a isoniacida, continuar el tratamiento con este medicamento, en vista de que aparentemente la respuesta terapéutica no se modifica, incluso con esquemas de 4 medicamentos durante 6 meses. Por el contrario cuando existe resistencia a rifampicina, al utilizarla, la recurrencia llega a ser del 50% en un esquema similar. Cuando existe resistencia a rifampicina, esquemas de menos de un año de duración están contraindicados.

En el tratamiento inicial de casos con sospecha de multiresistencia se recomienda isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, una fluoroquinolona y un adrogainyectable (aminoglucósido), e incluso e incluso en algunos casos el uso de un sexto medicamento ya sea cicloserina, etionamida o ácido para-aminosalicílico. El esquema adecuado de acuerdo a la susceptibilidad encontrada, en casos de resistencia a más de un medicamento se debe administrar por un lapso de 24 meses o 12 meses después de la negativización de la expectación.

#### Tratamiento en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

A nivel mundial, la tuberculosis es sin duda la infección oportunista con más frecuencia asociada a infección con VIH y a SIDA. Los esquemas recomendados en pacientes con SIDA o VIH positivos, no son diferentes a los usados en pacientes

no infectados. La duración del tratamiento será mayor, sólo en casos de lenta respuesta al tratamiento (continuar el tratamiento hasta 6 meses después de la negativización del esputo). El porcentaje de falla terapéutica es de sólo 5% con los tratamientos convencionales. A pesar de estas cifras, la duración adecuada del esquema anti-tuberculoso en pacientes con VIH/SIDA, no está bien determinada. En casos en que no se utiliza isoniacina ni rifampicina la duración mínima es de 12 a 15 meses. No se recomienda tratamiento de por vida en pacientes VIH positivos que han completado un esquema adecuado para una bacteria susceptible. En instituciones con brotes de resistencia única o múltiple, y en vista de la elevada mortalidad asociada a tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA, se recomiendan esquemas de hasta 7 medicamentos de acuerdo a la cepa prevalente, mientras se reporta la susceptibilidad de la bacteria implicada.

#### Referencias

- 1 American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Care Med* 1994;149:1359-74.
- 2 Houston S and Fanning A. Current and Potential Treatment of Tuberculosis. *Drugs* 1994;48:689-708.
- 3 Sifuentes-Osorio J, Ponce-de-Leon LA, Camacho-Mezquita FE, Bobadilla-del-Valle JM, Infante-Suarez ML, Rarnirez-Fernandez N, Hernandez-Gomez L, Nelson AM. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. *Rev Invest Clin* 1995;47:273-81.
- 4 Telzak E. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus infection. *Med Clin North Am* 1997;81:345-360.
5. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.