

40



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:

**"MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE CON
TUBERCULOSIS PULMONAR"**

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :

JOSE JOEL ALEJANDRO MELLADO BALDERAS

280287

ASESOR: M. EN F. C. BEATRIZ DE J. MAYA MONROY



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FARMACIA
HOSPITALARIA
Y
COMUNITARIA**

**“MANEJO
TERAPÉUTICO
DEL PACIENTE
CON
TUBERCULOSIS
PULMONAR”**

DEDICATORIAS

A mi madre Ofelia Balderas Espíndola.

A mis abuelos:

Ramón Balderas M. (†)

Virginia Espíndola A. (†)

A mi tías Catalina B. E. y Carmen B. E.

A mis primos: Irere S. B., Marco Antonio S. B., Edgar S. B., Oscar S. B. y Daniel B. N.

The present work is dedicated to Mrs. Julia Rosenwald and Mr. Julius Rosenwald III, whose unvaluable support made this work possible. Thank you!

A mi amiga y profesora Rocío Madrid.

A todos mis amigos y compañeros de la carrera de QFB de la FESC, especialmente a: Maura E. Matus O., J. Carlos H. Copete, Elizabeth P., J. Enrique V., Fabiola "Manzanita" y César "Chicharo", Vero A., Erika I. L., Eduardo P., Yazmín y Mario, José Luis Odín C. L., Karina D. M., Alejandro D. ("K"), Maribel P. S., Alejandra A., Norma P. S., Maribel 21, e Inés C. Naucalpan.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi madre.

A mi tía Catalina.

To Mrs. Julia Rosenwald and Mr. Julius Rosenwald III.

A la FESC y a la UNAM.

Al pueblo de México.

A todas las profesoras y todos los profesores que hasta ahora han contribuido en mi formación.

A los profesores del Seminario de Titulación "Farmacia Hospitalaria y Comunitaria", en especial a mi asesora, Beatriz de J. Maya Monroy, por el apoyo brindado.

A mi tía Carmen y mis primos Irere, Marco A. Edgar y Oscar, por meses de hospitalidad, apoyo y paciencia, durante los cuales me permitieron utilizar su equipo de cómputo, impresión y acceso a Internet. Gracias.

A Yazmín H. A., Maribel P. S., Erika I. L., y Delia R. R., así como a sus respectivas familias, por su hospitalidad y por acceder gentilmente a prestarme su equipo de cómputo para la captura y edición de este trabajo.

A todas las personas que de alguna manera contribuyeron con sugerencias, comentarios y apoyo moral para la realización del presente trabajo.

*"The captain of all these men of
dead that came against him to take
him away, was the consumption, for
it was that brought him down to the
grave".*

John Bunyan, 1680.

ÍNDICE

	Pág.
1. Objetivo	1.
2. Introducción.	2.
3. Generalidades	5.
3.1. Fisiología del tracto respiratorio	5.
3.1.1. Características generales del tracto respiratorio.	5.
3.1.2. Anatomía y fisiología de los pulmones.	9.
3.2. Tuberculosis.	12.
3.2.1. Definición	12.
3.2.2. Epidemiología.	13.
Aspectos generales.	13.
Diferencias de género en la epidemiología de la tuberculosis	13.
3.2.3. Etiología.	16.
3.2.4. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	18.
Aspectos generales	18.
Factores de virulencia de las micobacterias.	22.
3.2.5. Signos y síntomas de la enfermedad.	24.
3.2.6. Factores predisponentes.	25.
3.2.7. Evolución clínica.	27.
a) Tuberculosis primaria.	28.
b) Resolución completa.	31.
c) Tuberculosis diseminada	31.
d) Tuberculosis latente.	31.
e) Tuberculosis secundaria.	32.
3.2.8. Complicaciones.	34.
3.2.9. Diagnóstico	36.
Microscopía	36.

Cultivo	39.
Radiografía del tórax.	39.
Prueba de la tuberculina (Prueba de Mantoux).	42.
Análisis Clínicos Diversos.	43.
Nuevas alternativas de diagnóstico.	44.
3.2.10. Tuberculosis fármacorresistente.	46.
3.2.11. Tuberculosis e infección por VIH/SIDA	49.
3.2.10. Tuberculosis extrapulmonar.	50.
4. Manejo terapéutico.	55.
4.1. Concepto y utilidad del manejo terapéutico.	55.
4.2. Prevención y control.	57.
4.2.1. Vacunación con BCG.	58.
4.2.2. Quimioprofilaxis.	62.
4.2.3. Medidas generales de control.-	64.
4.3. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar	67.
4.3.1. Tratamiento no farmacológico	68.
4.3.2. Tratamiento farmacológico	71.
4.3.2.1. Precauciones especiales y pruebas a realizar antes de iniciar el tratamiento farmacológico.	73.
4.3.2.2. Preparados farmacéuticos combinadas de dosis fija (polifármacos).	76.
4.3.2.3. El tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES).	77.
4.3.2.4. La dispensación de los medicamentos y la entrevista farmacéutica	79.
4.3.2.5. Tratamiento de pacientes en condiciones especiales.	82.
a) Diabetes	82.
b) Enfermedad hepática	82.
c) Paciente inconscientes.	83.

d) Disfunción renal	83.
e) Embarazo	84.
f) Neonatos	85.
4.2.2.6. Manejo de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos.	86.
4.3.2.7. Corticosteroides en el manejo de la tuberculosis.	93.
4.3.2.8. Fármacos usados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.	98.
Fármacos de "primera línea".	98.
a) Isoniazida	98.
b) Rifampicina	111.
c) Pirazinamida	121.
d) Etambutol	126.
e) Estreptomicina	132.
Fármacos de "segunda línea".	142.
a) Etionamida(y protionamida).	142.
b) Ácido p-aminosalicílico	149.
c) Cicloserina.	154.
d) Tiacetazona	159.
e) Capreomicina	163.
f) Kanamicina y amikacina	167.
g) Viomicina	175.
Fármacos de "tercera línea".	178.
a) Rifabutina	178.
b) Macrólidos	181.
c) Quinolonas	184.
4.3.2.9. Nuevas alternativas de tratamiento	187.
4.3.2.10. Parámetros de seguimiento.	188.
4.3.2.11. Regímenes de dosificación.	190.
5. Discusión	206.

ÍNDICE DE FIGURAS

Nº de figura	Pág.
1. Anatomía del aparato respiratorio	6.
2. Anatomía de los pulmones	10.
3. Esquema de la forma de transmisión de la tuberculosis pulmonar	17.
4. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> visto al microscopio.	21.
5. Cultivo de <i>M. tuberculosis</i> en medio de Lowenstein-Jensen,	21.
6. Esquema de la evolución clínica de la tuberculosis pulmonar	28.
7. Pared del tubérculo	30.
8. Reacción positiva a la prueba de la tuberculina	42.
9. Procedimiento propuesto por Døssing y colaboradores para casos en los que se sospecha hepatotoxicidad inducida por fármacos que implique a isoniazida y pirazinamida	92.
10. Estructura química de la isoniazida	100.
11. Estructura química de la rifampicina	113.
12. Inducción por rifampicina de la ruta hidrolítica de biotransformación de la isoniazida al producto de biotransformación hepatotóxico hidrazina.	120.
13. Estructura química de la pirazinamida	122.
14. Estructura química del etambutol	128.
15. Estructura química de la estreptomina	134.
16. Estructura química de la etionamida	143.
17. Estructura química de la protionamida	143.
18. Estructura química del ácido p-aminosalicílico	150.
19. Estructura química de la cicloserina	156.
20. Estructura química de la tiacetazona	161.
21. Estructura química de la capreomicina	164.
22. Estructura química de la kanamicina	170.

23. Estructura química del sulfato de amikacina	170.
24. Estructura química de la viomicina	176.
25. Estructura química de la rifabutina.	179.
26. Estructura química de la azitromicina	182.
27. Estructura química de la claritromicina	182.
28. Estructura química de la ofloxacina	185.
29. Estructura química de la clofazimina	186.

ÍNDICE DE TABLAS

# de tabla	Título de la tabla	Pág
1.	Clasificación de Runyon de las micobacterias	20.
2.	Indicaciones actuales de la cirugía en tuberculosis	70.
3.	Puntos importantes a recordar durante la entrevista farmacéutica.	81.
4.	Dosis de desafío para detectar hipersensibilidad cutánea o generalizada a fármacos antituberculosos.	90.
5.	Regímenes de tratamiento para tuberculosis recomendado por la OMS (1997).	191.
6.	Regímenes de dosificación según el Proyecto de Norma Oficial Mexicana <u>NOM-006-SSA2-1993</u> para la prevención y control de la tuberculosis en atención primaria a la salud	192.
7.	Dosificación de los fármacos antituberculosos recomendada por la Sociedad Torácica Británica (1998).	193.
8.	Regímenes de fármacos para adultos y niños para adultos y niños recomendados por la Sociedad Torácica Británica (1998).	194.
9.	Opciones de regímenes para el tratamiento inicial de la tuberculosis en niños y adultos, recomendados por "the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis" (1993).	195.
10.	Dosis recomendadas por "The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis" para el tratamiento de la tuberculosis en niños* y adultos	196.
11.	Clasificación en orden de preferencia de los fármacos antituberculosos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente	197.
12.	Régimen de "tercera línea" aceptable para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente	198.

13. Esquema de tratamiento para enfermo con tuberculosis VIH positivo o con SIDA 199.
14. Regímenes de tratamiento para tuberculosis recomendado por Espinosa L., F. R. (1997). 201.
15. Regímenes de tratamiento de la tuberculosis sugeridas en "El Manual Merck" (1994). 203

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG:	Bacilo de Calmette y Guérin.
CDC:	United States Centers for Disease Control and Prevention. (Centros de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos).
EMB:	Etambutol.
INDRE	Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica.
INH:	Isoniazida.
IUATLD:	International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias.
LCR:	Líquido cefalorraquídeo.
MAC:	Complejo <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> .
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PAS	Ácido p-aminosalicílico
PPD.	Purified protein derivative, derivado proteico purificado.
PZA:	Pirazinamida.
RIF:	Rifampicina.
SIDA:	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SM:	Estreptomina
SSA:	Secretaría de Salud, México.
TAES:	Tratamiento acortado estrictamente supervisado.
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana.

I. OBJETIVO.

Realizar la revisión bibliográfica sobre los aspectos clínicos de la tuberculosis pulmonar, con especial énfasis en el tratamiento farmacológico de la enfermedad, con el fin de establecer criterios y medidas adecuadas para el manejo terapéutico de los pacientes con esta enfermedad.

II. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa que provoca más decesos de seres humanos en el mundo ⁽¹⁾. En palabras de Donald Enarson, director científico de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (IUATLD), una persona muere cada diez segundos en el mundo a causa de la tuberculosis, para un total de entre 2 y 3 millones de muertes por tuberculosis al año ⁽²⁾. Por otra parte, según cálculos de la OMS, aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* ⁽³⁾. Al ser una de las enfermedades de la denominada "patología de la pobreza", la aparición de casos de tuberculosis se ha favorecido a lo largo de la historia ahí donde se han dado condiciones como la pobreza, el hacinamiento y la desnutrición. Esta enfermedad, tiene un gran impacto sobre personas en edad productiva, por lo que no sólo es causa de muerte, sino también de pobreza y orfandad.

Así, aunque desde el descubrimiento del agente etiológico en 1882, por Robert Koch, se han logrado progresos en herramientas de control de la enfermedad, tales como métodos de diagnóstico, la quimioterapia, que se comenzó a usar desde hace aproximadamente 50 años y la vacunación con BCG, la tuberculosis fue declarada emergencia mundial por la OMS en 1993.

La aparición de la infección por VIH/SIDA ha agravado dramáticamente la evolución epidemiológica de la tuberculosis, a la vez que cambia el curso clínico de la enfermedad, con frecuentes presentaciones extrapulmonares, lo que representa

un gran reto para los integrantes del equipo de salud. Además, la tuberculosis multirresistente a fármacos se ha convertido en un gran problema de salud, debido tanto a la inadecuada prescripción de terapia farmacológica, así como al incumplimiento de ésta por parte del paciente. Este tipo de tuberculosis precisa de un tratamiento más largo y costoso y generalmente no tiene un buen pronóstico.

La tuberculosis pulmonar es, en principio, una enfermedad curable, siempre y cuando sea diagnosticada oportunamente y se dé un tratamiento adecuado por el tiempo suficiente y que este tratamiento sea cumplido estrictamente por el paciente.

El adecuado control y tratamiento de la tuberculosis pulmonar requiere del esfuerzo coordinado de los profesionales de las ciencias de la salud. Una herramienta muy valiosa para lograr este objetivo es el manejo terapéutico, el cual es un protocolo diseñado para aportar la información necesaria para la individualización de la terapia de cada paciente, sobre la base de las características particulares de éste, tales como la edad, el sexo y la presencia de enfermedades concomitantes, entre otras. En la elaboración de dicho protocolo es indispensable la participación del farmacéutico, pues es el profesional de la salud capacitado en el correcto uso de los medicamentos, al fundamentar dicho uso en el conocimiento de fenómenos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

El presente trabajo plantea el manejo terapéutico de la tuberculosis pulmonar, la cual es la presentación clínica más frecuente y de mayor impacto de la enfermedad. En primer lugar se establece el marco teórico, que incluye una breve descripción de la anatomía del aparato respiratorio, así como una exposición sobre diversos aspectos de la enfermedad, con énfasis en la evolución clínica.

Posteriormente se aborda el problema del manejo terapéutico, el cual incluye tanto al tratamiento farmacológico como al no farmacológico. En razón de que el primero es el que tiene mayor impacto sobre la enfermedad, se le da énfasis en este trabajo. De esta manera, se señalan algunas condiciones especiales que deben ser tomadas en consideración para individualizar la terapia del paciente, como la presencia de embarazo por ejemplo. A continuación se exponen las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antituberculosos. Además, se estudian las medidas de control de la enfermedad.

En la discusión y las conclusiones del presente trabajo se destaca lo que basándose en la información recopilada se ha considerado como los puntos más importantes en el manejo terapéutico de la tuberculosis pulmonar.

3. GENERALIDADES

3.1. FISIOLÓGÍA DEL TRACTO RESPIRATORIO.

3.1.1. Características generales del tracto respiratorio.

El propósito obvio de la respiración es proveer oxígeno a los tejidos y eliminar el bióxido de carbono. El proceso de la respiración puede dividirse en cuatro etapas funcionales principales: 1) ventilación pulmonar, que consiste en el movimiento de entrada y salida de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares; 2) difusión del oxígeno y bióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre; 3) transporte en sangre y los diferentes líquidos corporales de oxígeno y bióxido de carbono hacia las células y viceversa; y 4) regulación de la ventilación y otros aspectos de la respiración ⁽⁴⁾.

Los conductos principales del aparato respiratorio son las fosas nasales, faringe, laringe y tráquea (figura 1). Dentro de los pulmones, la tráquea se ramifica en bronquios, bronquiolos y alvéolos ⁽⁵⁾.

La nariz incluye una porción externa que sobresale del rostro y una cavidad interna para el paso de aire. Los senos paranasales ayudan, en pequeña medida, a calentar y humedecer el aire inspirado. La cavidad nasal está dividida en dos mitades

laterales o fosas nasales, por el tabique nasal. El vestíbulo es la porción anterior expandida de cada fosa nasal. En la pared lateral de cada fosa hay tres cavidades a manera de conchas, llamadas cornetes (superior, medio e inferior; unidos entre si por los meatos, que sirven para el paso del aire). Los orificios externos (ventanas de la nariz) se abren por delante en la cavidad nasal y las coanas (orificios posteriores) la comunican hacia atrás con la nasofaringe ⁽⁵⁾.

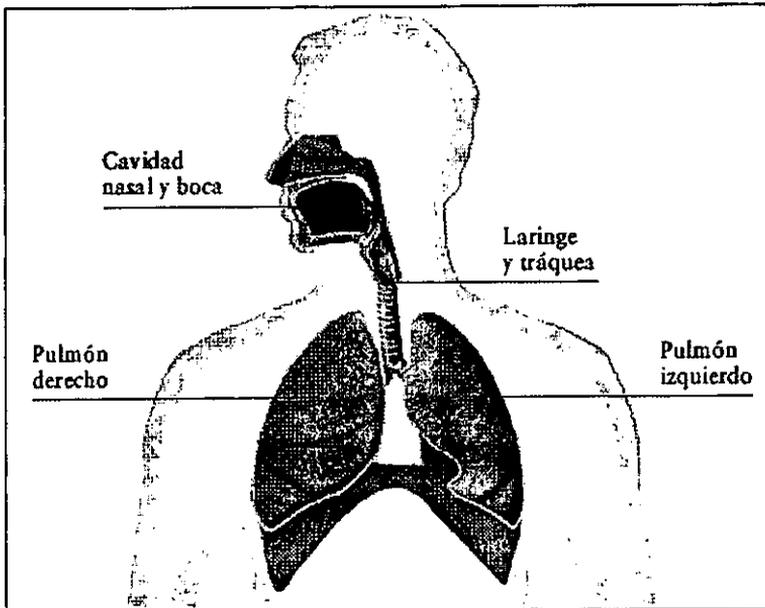


Figura 1. Anatomía del aparato respiratorio.

El revestimiento de los vestíbulos es de epitelio plano estratificado no queratinizado; este epitelio se renueva con rapidez y sostiene los pelos protectores de la nariz. Los cornetes de las fosas nasales están revestidos de epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado con exocinocitos caliciformes, que producen moco para atrapar las partículas suspendidas en el aire inspirado, como polvos polen o humo. Un epitelio cilíndrico especializado, reviste la porción superior media de la cavidad nasal ⁽⁵⁾.

La faringe se divide según su localización y función en nasofaringe, bucofaringe y laringofaringe. En la nasofaringe están las trompas auditivas (de Eustaquio), la úvula y las amígdalas faríngeas, en la bucofaringe están las amígdalas palatinas y linguales. La bucofaringe y la laringofaringe tienen funciones respiratorias y digestivas (tránsito del bolo alimenticio), mientras que la nasofaringe sólo pertenece al aparato respiratorio ⁽⁵⁾.

La laringe forma la entrada a la tráquea. Una función primaria de la laringe es evitar la entrada de líquidos y/o alimentos a la tráquea y los pulmones durante la deglución y permitir el paso del aire a la tráquea en otros momentos. Una función secundaria es la de producir vibraciones sonoras ⁽⁵⁾.

La tráquea (ver figuras 1 y 2), es una estructura tubular que se mantiene abierta dada la presencia de anillos cartilaginosos incompletos que forman parte de su pared; dichos anillos en forma de U formados por cartílago hialino están

colocados de tal manera que su abertura dé hacia atrás y así las paredes anteriores y laterales de la tráquea son firmes. La tráquea, que se inicia en el cuello penetra al mediastino superior a través de la abertura correspondiente del tórax. En la porción inferior del mediastino superior se divide en bronquios derecho e izquierdo que se dirigen hacia los pulmones respectivos. En la porción central de esta división se forma un borde saliente en el interior de la tráquea, que recibe el nombre de carina. La tráquea varía de longitud en los adultos 9 a 13 cm y tienen aproximadamente dos centímetros de diámetro interno. En el sujeto de pie se divide aproximadamente al nivel de la quinta vértebra torácica^(5, 6).

Los bronquios primarios se extienden hacia abajo y lateralmente a partir de la división de la tráquea y entran al pulmón respectivo por el hilio. El bronquio derecho es más grueso, corto y vertical que el izquierdo; éste duplica aproximadamente la longitud del derecho y toma una dirección que se acerca más a la horizontal para alcanzar al pulmón izquierdo dado que la tráquea está desplazada ligeramente hacia la derecha y el corazón ocupa una zona mayor hacia la izquierda, lo que aleja en esta dirección el hilio del pulmón correspondiente. Esta dirección diferente de los bronquios hace que la mayor parte de los cuerpos extraños penetre en el bronquio y pulmón derechos con mayor frecuencia que en el izquierdo^(5, 6).

3.1.2. Anatomía y fisiología de los pulmones.

Los pulmones (ver figura 2) ocupan la mayor parte de la cavidad torácica; el derecho se compone de tres lóbulos: superior, medio e inferior, separados entre sí por fisuras o cisuras horizontales. El izquierdo, de menor volumen debido a la presencia del corazón en el hemitórax izquierdo, tiene dos lóbulos; superior e inferior, separados por una cisura oblicua; ambos pulmones tienen base inferior vértice o ápex que sobrepasa al nivel horizontal de la primera costilla. Ambos también tienen cara costal, diafragmática y mediastínica que están en contacto con las costillas, diafragma y estructuras mediastínicas, respectivamente. Las estructuras que entran y salen del pulmón lo hacen por una región, el hilio (hilium); la mayor parte del volumen pulmonar se encuentra en la región torácica posterior. Los pulmones están cubiertos por una membrana serosa, la pleura visceral, que es continuación directa de la pleura parietal que se refleja sobre sí misma en el hilio del pulmón. La pleura visceral está íntimamente adherida al pulmón y se extiende hasta cubrir las porciones del pulmón separadas por las fisuras que dividen los lóbulos ^(5, 6).

El pulmón derecho se proyecta por su base desde un punto, junto a la línea media, sigue una línea cóncava inferiormente que cruza la sexta costilla hacia delante, la octava en la línea media auxiliar y la décima dorsalmente. El vértice es redondo y se proyecta, en la base del cuello por lo menos hasta 2.5 cm por arriba de la clavícula. La base es cóncava dado que el diafragma se proyecta superiormente

en forma de bóveda o cúpula y los bordes de la base son agudos en los sitios en que el pulmón penetra dentro del espacio triangular entre la pared del tórax y el diafragma (seno costodiafrágico) ⁽⁶⁾.

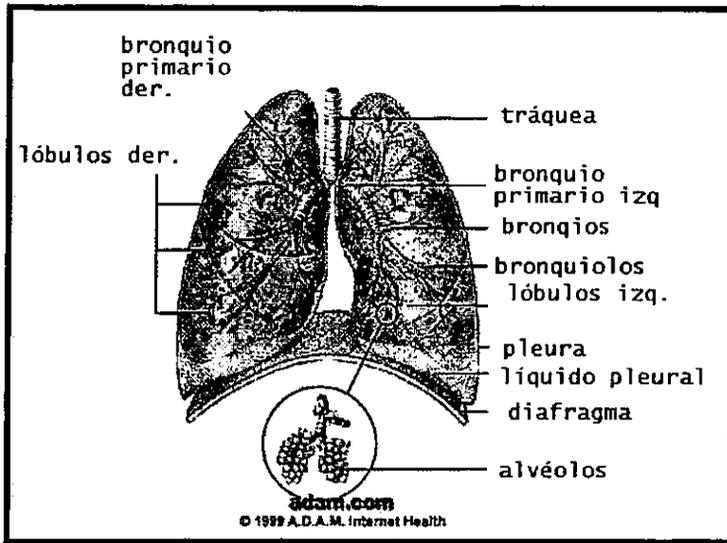


Figura 2. Anatomía de los pulmones ⁽¹⁰⁶⁾.

La cisura oblicua del pulmón sigue la sexta costilla, empieza aproximadamente a 6.5 cm por abajo del vértice del pulmón frente a la segunda apófisis espinosa torácica y continúa hacia abajo y adelante para terminar a la altura del sexto o séptimo cartílago costal más o menos a 5 cm de la línea media. La cisura horizontal del pulmón derecho sigue aproximadamente el trayecto de la cuarta costilla. Los

lóbulo superior y medio se examinan clínicamente en la cara anterior mientras que el inferior debe ser estudiado en la pared posterior del tórax ^(5, 6).

El hilio del pulmón derecho, da paso al bronquio, arteria pulmonar, venas pulmonares, varias ramas de los plexos pulmonares, arteria y venas bronquiales y linfáticos. El hilio del pulmón derecho difiere del izquierdo porque tiene tres lóbulos, de donde resulta un bronquio extra ^(5, 6).

El pulmón izquierdo es similar al derecho excepto porque tiene menor volumen debido a la presencia del corazón. Tiene solamente dos lóbulos, superior e inferior; su borde anterior presenta la escotadura cardiaca, la cual produce una proyección del tejido pulmonar en forma de lengua llamada llingula. Estas diferencias hacen que la superficie media pulmón izquierdo sea un tanto irregular si se compara con la del derecho. Por otra parte, el diseño general de los dos pulmones es similar ^(5, 6).

El hilio del pulmón izquierdo contiene las mismas estructuras que el derecho excepto el bronquio eparterial. La arteria pulmonar tiende a contornear el bronquio izquierdo y obtiene así una posición arriba de éste; por lo tanto, la arteria pulmonar es la estructura colocada más arriba de la región hilar del pulmón izquierdo y el bronquio está colocado inmediatamente por debajo de ella. Las venas pulmonares se encuentran por delante y debajo de ambas estructuras, igual que en el caso del lado derecho ^(5, 6).

Se ha encontrado que cada lóbulo del pulmón puede ser dividido en segmentos, cosa de suma importancia dado que uno de ellos puede ser removido quirúrgicamente, lo que resulta menos grave que la extirpación de un lóbulo completo.

Los linfáticos que drenan los pulmones se vacían en nódulos o ganglios linfáticos colocados a lo largo de la bifurcación de los bronquios dentro del pulmón mismo. Desde estos ganglios los linfáticos continúan hasta otros que están colocados en el hilio del pulmón y de ahí a los traqueobronquiales que se encuentran rodeando la tráquea cerca de la bifurcación. Estos ganglios son grandes, drenan en los troncos linfáticos mediastinales derecho e izquierdo, que a su vez se vacían en el punto en que se unen la vena yugular interna y subclavia a cada lado del cuerpo ^(5, 6).

3.2. TUBERCULOSIS.

3.2.1. Definición.

Enfermedad infectocontagiosa, crónica y recurrente, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta con mayor frecuencia los pulmones, pero que puede afectar cualquier órgano ⁽⁷⁾.

3.2.2. Epidemiología.

Aspectos generales.

La tuberculosis pulmonar es un grave y creciente problema de salud a escala mundial. Se ha calculado que un tercio de la población del orbe está infectada con *M. tuberculosis* ^(1,3) La tuberculosis constituye la enfermedad infecciosa que causa más muertes en el mundo ⁽¹⁾ Por ejemplo, en 1990 hubo 1.9 millones de muertes de pacientes de más de 5 años de edad por tuberculosis, comparadas con 1.1 millones de muertes por lepra, malaria, enfermedades tropicales, SIDA y diarrea combinadas ⁽³⁾.

En México la infección tuberculosa presenta una alta prevalencia, como se ha demostrado por diversos estudios de campo realizados ^(8,9). Cabe mencionar que en 1997 la tuberculosis ocupó el lugar número 17 entre las causas de muerte en México. Se reportaron 3 666 defunciones, para una tasa de 4.4 por cada 100 000 habitantes ⁽¹¹⁾. De esto se desprende que la tuberculosis sea un problema hospitalario vigente.

Diferencias de género en la epidemiología de la tuberculosis.

La tuberculosis mata más de un millón de mujeres al año. Es la infección que causa más muertes de mujeres a escala mundial. Las consecuencias de tuberculosis

en mujeres son de largo alcance, pues afectan a las propias mujeres, a sus hijos y a la sociedad en general ⁽¹⁰⁾. La tuberculosis femenina es causa de la existencia de huérfanos, empobrecimiento de familias y reducción del desarrollo económico de la sociedad ⁽¹⁰⁾.

Las diferencias de género en los papeles y actividades sociales y económicos pueden llevar a diferencias en la exposición al bacilo ^(10, 12). Estudios de diferencias de género han mostrado que el riesgo y la prevalencia de la infección tuberculosa son similares en individuos de sexo femenino y masculino hasta la adolescencia, después de la cual son más altos en varones. Se piensa que los valores más altos en varones se deben al gran número de contactos sociales que experimenta un hombre que tiende a trabajar fuera de casa más que las mujeres ⁽¹⁰⁾.

El estado nutricional e inmunológico de las personas infectadas por tuberculosis afecta su grado de progresión de la enfermedad. En áreas donde la salud de la mujer es peor que la del hombre (especialmente en términos de nutrición y status de infección por VIH), el riesgo para la mujer puede incrementarse.

Las mujeres en edad reproductiva tienen una mayor mortalidad por tuberculosis que los hombres de la misma edad, esto podría deberse en parte al aumento en la susceptibilidad biológica a la tuberculosis debida al embarazo ⁽¹⁰⁾. Varios estudios sugieren que la respuesta a la enfermedad varía entre hombres y mujeres y que las barreras para el diagnóstico y tratamiento tempranos de la

tuberculosis varían (y son probablemente mayores) en mujeres que en hombres ⁽¹⁰⁾, ⁽¹²⁾, como indica, por ejemplo, un reciente estudio realizado en Vietnam ⁽¹³⁾.

La tuberculosis puede seguir un curso que gradualmente causa discapacidad a la mujer. Sin tratamiento, la enfermedad es fatal en 50-60% de los casos, 5 años después del inicio de los síntomas ⁽¹⁰⁾. Varios estudios han mostrado que las mujeres tienden a demorar más en reportar su enfermedad que los hombres y que sólo lo hacen cuando la enfermedad interfiere seriamente con sus actividades diarias. En el caso de la tuberculosis, esto provoca un mal pronóstico ⁽¹⁰⁾. También existen diferencias de género en el cumplimiento.

Debido a que la salud y el bienestar de los niños están relacionada a los de sus madres, la tuberculosis femenina puede tener enormes repercusiones para las familias. Los niños cuyas madres mueren tiene una probabilidad 3 a 10 veces mayor de morir en un lapso de dos años que aquellos cuyos dos padres viven ⁽¹⁰⁾.

La tuberculosis afecta la productividad económica de las mujeres. La enfermedad tiene su más grande impacto en personas entre 15 y 49 años de edad, que representan la parte económicamente más productiva de la sociedad ⁽¹⁰⁾.

Los factores socioeconómicos y culturales desempeñan un papel relevante en el control de la tuberculosis. La tuberculosis es una enfermedad de la "patología de la pobreza", más de 95 % de los casos se presentan en paises de bajos ingresos. En

estos países, la pobreza desproporcionada de las mujeres, el bajo nivel social y al papel reproductivo pueden llevar a que haya barreras para acceder a los servicios de salud. El conocimiento sobre la enfermedad y el reconocimiento de sus signos y síntomas requieren de un cierto grado de instrucción ⁽¹⁰⁾. En muchos países subdesarrollados, las mujeres tienen un menor estándar de educación y alfabetización

3.2.3. Etiología.

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* o *M. africanum*. ^(7, 15, 16) Hay otras micobacterias estrechamente relacionadas, que pueden causar enfermedades muy similares a la tuberculosis, pero éstas no son generalmente virulentas para pacientes normales, sino solamente para pacientes inmunocomprometidos, como los enfermos con SIDA. En su mayoría, tales micobacterias responden mal al tratamiento con fármacos eficaces contra la tuberculosis.

Los bacilos de la tuberculosis pueden penetrar en el cuerpo a través del sistema respiratorio, el tubo digestivo, el sistema genitourinario, la conjuntiva o la piel ⁽¹⁶⁾. *M. bovis* se transmite por la leche de las vacas enfermas e inicialmente produce lesiones intestinales o faríngeas. En países donde la tuberculosis bovina está controlada con medidas como la pasteurización de la leche, la infección ocurre casi

siempre por inhalación de núcleos goticulares y el polvo, provenientes de una persona cuya extensión de esputo es positiva a tuberculosis (ver figura 3). Los microorganismos pueden flotar y permanecer viables en el aire ambiental durante varias horas, lo cual aumenta la probabilidad de infección por un contacto inadvertido. Las partículas infecciosas que se encuentran en el aire inspirado se filtran y se depositan en las superficies mucosas de la nariz, la boca y la laringe para entrar en los alvéolos y adherirse.

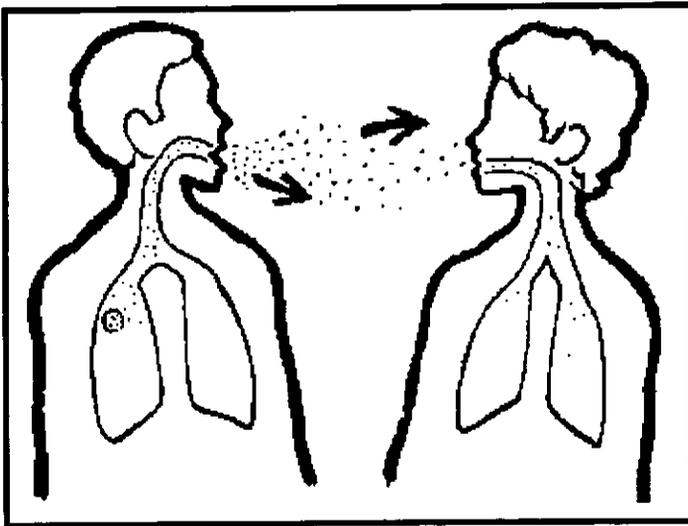


Figura 3. Esquema de la forma de transmisión de la tuberculosis pulmonar ⁽¹⁰⁶⁾

Estas pequeñas gotas se producen cuando el paciente tose expectora o habla (14). El número de bacilos expulsados por la mayoría de las personas infectadas no es grande: lo característico es que se necesiten muchos meses de convivencia con un enfermo para que se produzca la transmisión. Sin embargo, son sumamente contagiosas la tuberculosis laríngea o endobronquial, las formas recientes de diseminación broncógena de la tuberculosis y las formas pulmonares con cavitación extensa. La probabilidad de ser contagiado guarda relación con el número de bacilos en el esputo, con la extensión del proceso en el pulmón y con la frecuencia de la tos. Las micobacterias son sensibles a la radiación UV de modo que es rara la transmisión en la calle a la luz del día.

Al parecer, los fomites (objetos inanimados tales como cubiertos o ropa) no desempeñan papel alguno en la transmisión (7), pero ésta puede ocurrir en los laboratorios de microbiología y en las salas de autopsia (7).

3.2.4. *Mycobacterium tuberculosis*

Aspectos generales

Se considera que en realidad 4 especies del género *Mycobacterium* son bacilos de la tuberculosis, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, si bien por criterios taxonómicos convencionales y análisis de DNA no hay duda de que ellos

son en realidad variantes de una misma especie ⁽¹⁷⁾. En general, para fines prácticos, bacilo de la tuberculosis es sinónimo de *M. tuberculosis* ⁽¹⁸⁾.

M. tuberculosis, especie del género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* orden *Actinomycetae*, (ver figura 4), es un bacilo no formador de esporas, motilidad negativo, aerobio estricto ^(15, 16, 19), no produce endotoxinas ni exotoxinas ⁽¹⁶⁾, es sensible a la desecación y a la luz. Está clasificado dentro del grupo III de Runyon como bacteria no cromógena ⁽¹⁹⁾ (ver tabla 1). Son bastoncillos delgados, a veces ligeramente curvos, de 0.2 a 0.6 μm de longitud. Aparecen como células aisladas, pero, con frecuencia, se encuentran en grupos pequeños y a veces, en masas compactadas en las que no se puede distinguir cada bacilo. Los bacilos de *M. tuberculosis* tienden a ser más largos y delgados que los de *M. bovis*, pero la morfología de ambos es variable y no pueden distinguirse sobre la base de su morfología ⁽¹⁶⁾. Las micobacterias no pueden ser clasificadas basándose en la tinción de Gram, pues una vez teñidos no se pueden decolorar con alcohol, independientemente del tratamiento con yodo; hay una resistencia marcada a la penetración de los colorantes en la célula, a causa de la presencia relativamente grande de lípidos celulares. Los verdaderos bacilos tuberculosos están caracterizados por su resistencia al alcohol y a los ácidos. Para la identificación de bacterias ácido alcohol resistentes se utiliza la tinción de Ziehl Nielsen. En frotis de esputo o cortes de tejido, puede demostrarse la presencia de micobacterias mediante la fluorescencia amarillo naranja, después de teñir con colorantes como auramina o

rodamina.

Tabla 1. Clasificación de Runyon de las micobacterias ⁽¹⁹⁾.

GRUPO	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
I.	Fotocromógenas	Crecimiento lento. Colonias no pigmentadas en la oscuridad. Los cultivos jóvenes adquieren un color amarillo al exponerlo a la luz
II.	Escotocromógenas	Crecimiento lento. Colonias pigmentadas amarillentas o anaranjadas aunque sean cultivadas en la oscuridad.
III.	No cromógenas	Crecimiento lento. Colonias generalmente muy poco o nada pigmentadas.
IV.	De crecimiento rápido	Desarrollan colonias en los medios de cultivo en 7 días o menos. Pueden o no ser cromógenas.

Esta bacteria puede crecer en medios simples de cultivo, sin embargo, se obtienen mejores resultados con un medio que contenga yema de huevo y almidón, como el medio Lowenstein Jensen ⁽²⁰⁾ (ver figura 5). Como ya se ha mencionado, estas bacterias son aerobias estrictas y obtienen energía de oxidación de muchos compuestos sencillos de carbono. Las fuentes de carbono preferidas en el laboratorio

son, por orden de preferencia glicerol, piruvato o glucosa ⁽¹⁸⁾. La asparagina es la fuente preferida de nitrógeno para el crecimiento de *M. tuberculosis*. Sin embargo, ésta puede ser sustituida por glutamina, ácido aspártico, glutamato o incluso sales de amonio. Además de las fuentes de carbono y nitrógeno, *M. tuberculosis* necesita 4 elementos inorgánicos para su crecimiento: K, Mg, S y P; y elementos traza tales como Fe, Zn y probablemente Mn. Todos ellos están presentes en medios de cultivo semisintéticos, así como en el cuerpo humano ⁽²¹⁾. El aumento de la tensión de CO₂ estimula el crecimiento. Sus actividades bioquímicas no son características y su rapidez de crecimiento es mucho más lenta que la de la mayor parte de las bacterias. El tiempo de duplicación del bacilo tuberculoso es aproximadamente de 18 horas y se requiere de varias semanas para la aparición de colonias visibles. Las colonias son rugosas con una coloración café-amarillenta característica ⁽²²⁾.

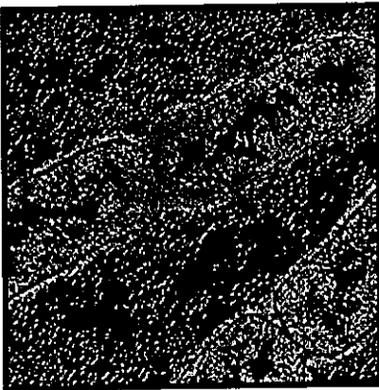


Figura 4. *M. tuberculosis* visto al microscopio ⁽¹⁰⁷⁾.

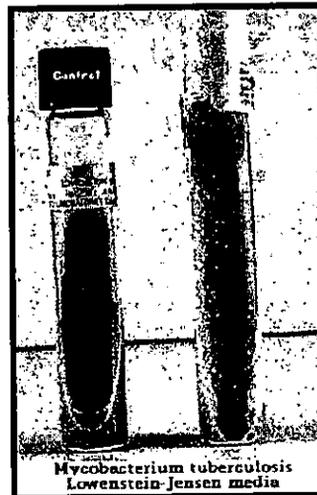


Figura 5. Cultivo de *M. tuberculosis* en medio de Lowenstein-Jensen ⁽¹⁰⁷⁾.

Puede producirse variación en las colonias en lo referente al aspecto, pigmentación, virulencia, temperatura óptima para proliferación y muchas otras características celulares sobre el crecimiento. Generalmente la variación de las colonias está relacionada con cambios ambientales. La característica clave para la identificación de *M. tuberculosis* es la acumulación de niacina sobre el medio apropiado debido a la deficiencia de una enzima presente en casi todas las especies de *Mycobacterium*, que convierte la niacina libre en ribonucleótido de niacina. *M. simiae*, ciertas cepas de *M. bovis* y ocasionalmente cepas de *M. marinum* y *M. chelonae* también pueden ser niacina positivas, por lo tanto, no es una característica absoluta.

Igual que otras bacterias, el bacilo de la tuberculosis puede hacerse resistente a algunos fármacos. La resistencia a algunos de los fármacos efectivos, estreptomycin e isoniazida en particular, esencialmente propensa a aparecer. En las micobacterias patógenas, la resistencia a isoniazida está relacionada con pérdida de la actividad catalasa.

Factores de virulencia de las micobacterias.

El desarrollo de una enfermedad infecciosa es un proceso compuesto de varias etapas. Por esto, la virulencia de un microorganismo no puede imputarse a la acción de un solo componente. Una posible definición para factor de virulencia es: aquel componente que provoca que el patógeno sea capaz de sobrevivir en o incluso explotar el ambiente especial que representa el hospedero o que provoca daño para

éste último. Bajo esta definición, factores que no tienen influencia sobre el comportamiento de patógenos oportunistas en personas inmunocompetentes, pueden servir como factores de virulencia cuando el microorganismo infecta a un individuo inmunocomprometido ⁽²³⁾.

Determinación de la virulencia: Las cepas de *M. tuberculosis* son descritas como virulentas si han sido aisladas de casos de tuberculosis activa y son capaces de causar enfermedad progresiva en animales de experimentación. Los más utilizados en este tipo de estudios para micobacterias son el ratón y el conejillo de Indias.

El hecho de que se considere la resistencia al peróxido de hidrógeno como determinante de virulencia resulta de la comparación entre cepas de alta y baja virulencia en conejillos de Indias. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación general entre el nivel de catalasa y la virulencia. Además, se han encontrado cepas atenuada que son resistentes al peróxido de hidrogeno, por lo tanto, deben requerirse otros factores para resistencia completa. Asimismo, estudios recientes han mostrado una posible correlación entre la resistencia de micobacterias al oxido nítrico y la virulencia. Por otra parte, se ha sugerido que los componentes de la pared celular de las micobacterias influyen en su virulencia.

Se han realizado estudios sobre la relación entre la virulencia y factores tales como: la interacción entre fagosomas y lisosomas, la captura por fagocitos y el

metabolismo de las propias micobacterias; sin embargo, los estudios no han sido concluyentes⁽²³⁾.

3.2.5. Signos y síntomas de la enfermedad.

La tuberculosis pulmonar es muy a menudo asintomática, de modo que es posible que el paciente no refiera síntomas, con excepción de una vaga sensación de "no encontrarse bien", pese a que la radiografía de tórax revele una alteración definida⁽⁷⁾.

Puede presentarse fatiga, anorexia y pérdida de peso⁽²⁴⁾, a veces, los pacientes presentan enfermedad febril aguda que recuerda a la influenza o bien fiebre de poca intensidad.

La tos es el síntoma más común de la tuberculosis pulmonar, aunque con frecuencia se atribuye al tabaco, a un resfriado reciente o a una gripa padecida en las semanas previas. Inicialmente, la tos produce solamente un esputo escaso, amarillento o verdoso, por lo general cuando el paciente se levanta por la mañana. A medida que la enfermedad progresa, la tos se hace cada vez más productiva. Algunos pacientes niegan la producción de esputo porque ello es socialmente inaceptable. La disnea puede ocurrir debido a la rotura de tejido pulmonar (neumotórax espontáneo) o la existencia de un gran derrame pleural causado por

una reacción inflamatoria intensa frente a una pequeña cantidad de material gaseoso liberado de un pequeño granuloma gaseoso superficial. Aunque esto último puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad, por lo general sugiere infección reciente o tuberculosis primaria progresiva. La hemoptisis no es habitual en los primeros estadios de la tuberculosis ⁽⁷⁾. De aparecer, lo habitual es que se limite a estrías sanguinolentas en el esputo. Es rara la hemoptisis masiva con riesgo para la vida.

3.2.6. Factores predisponentes.

La infección con el bacilo de la tuberculosis es extremadamente frecuente en las áreas endémicas. En cierta época, pocos adultos de los medios urbanos escapaban a la infección. La tuberculosis es una enfermedad que se relaciona con el confinamiento y la superpoblación, situaciones en las que las oportunidades de transmisión son mucho mayores. Aparentemente el ser humano presenta poca resistencia a la infección, aunque el desarrollo de una respuesta inmune es muy eficaz para contener la infección, de manera que la tuberculosis clínica sólo se desarrolla en una pequeña proporción de los individuos infectados.

Por consiguiente, la tendencia a desarrollar una enfermedad clínicamente aparente está relacionada con factores que dificultan el desarrollo de la respuesta inmune. Entre estos factores predisponentes se pueden incluir la desnutrición,

especialmente la deficiencia de proteínas; infecciones concomitantes, el SIDA, diabetes; el tratamiento con inmunosupresores, el alcoholismo y la fatiga crónica ⁽⁷⁾.

Además de la desnutrición, cierto tipo de regímenes alimenticios podría provocar una predisposición a la enfermedad. En un estudio realizado en Londres, sobre una población de inmigrantes hindúes vegetarianos de origen asiático, los resultados mostraron una mayor tendencia a padecer la enfermedad, lo cual se atribuyó a deficiencias nutricionales ⁽²⁵⁾.

En individuos expuestos al polvo hay una notable predisposición ocupacional a la enfermedad pulmonar. La inhalación de casi cualquier clase de polvo da lugar a un aumento de la incidencia; el polvo de sílice parece predisponer casi específicamente a la tuberculosis y esta predisposición continúa aún después de que el individuo ya no está expuesto al polvo de sílice ⁽²⁶⁾. El riesgo aumenta en enfermos de silicosis ^(26, 27).

En un estudio realizado en Sudáfrica ⁽²⁸⁾, se detectaron macrófagos alveolares llenos de partículas de carbón en un grupo de individuos. Se postuló que tal condición era resultado de la inhalación excesiva de humo de hogueras domésticas y la consecuente fagocitosis por macrófagos alveolares. El estudio concluyó que grandes cantidades de carbón en los macrófagos disminuyen significativamente la concentración intracelular de las enzimas fosfatasa ácida y lisozima, que tienen acción bactericida sobre *M. tuberculosis*.

En un estudio comparativo sobre tuberculosis infiltrativa en pacientes fumadores y no fumadores, los resultados mostraron una notable relación entre la condición de fumador y el curso de la enfermedad, la cual fue mucho más severa en los fumadores ⁽²⁹⁾.

Se ha sospechado durante mucho tiempo que en el hombre hay tendencias familiares o hereditarias a padecer tuberculosis. En los animales de experimentación la resistencia a la infección está determinada genéticamente en cierto grado, pero la demostración definitiva de un fenómeno similar en el hombre es difícil.

La incidencia de una nueva infección en una familia es considerablemente mayor que en la población general, pero no está claro si es sólo una consecuencia del aumento del riesgo o se debe, en parte a factores determinados genéticamente.

3.2.7. Evolución clínica.

Solo alrededor del 20 % de los casos de tuberculosis pulmonar de los adultos se debe a una infección recién adquirida. Por el contrario, la mayoría de los casos constituyen una recrudescencia de una infección adquirida años o décadas antes. La evolución de la tuberculosis (ver figura 6), es muy variable y depende de múltiples factores, como el tamaño del inóculo, la virulencia del bacilo, la competencia del

hospedero para defenderse y la presencia de otras enfermedades (p. ej. diabetes, infección por VIH).

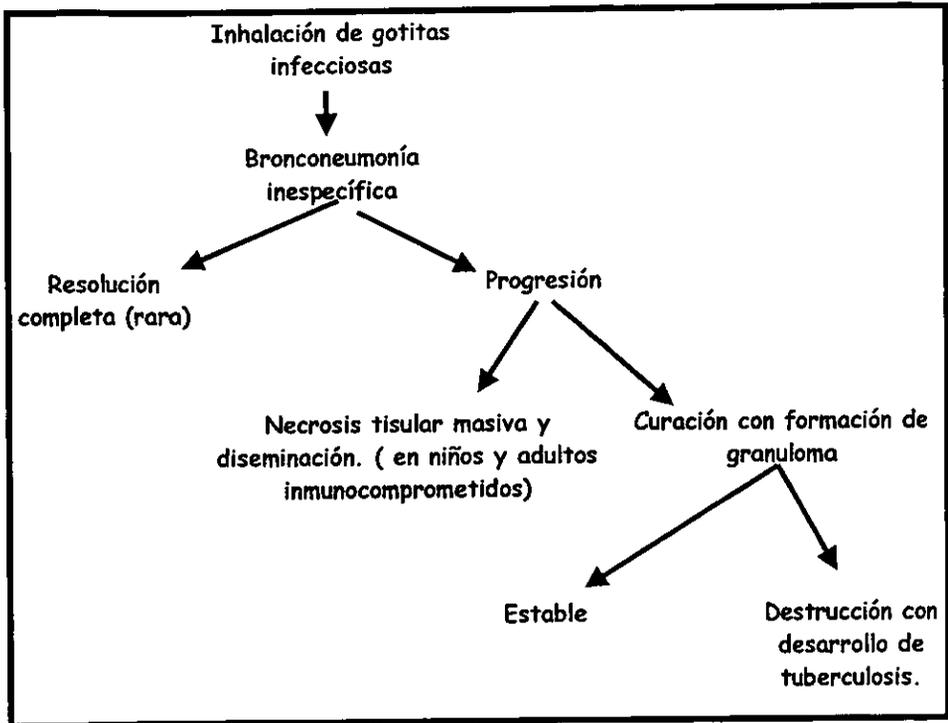


Figura 6. Esquema de la evolución clínica de la tuberculosis pulmonar.

a) Tuberculosis primaria.

La etapa primaria de la enfermedad se produce cuando una persona se infecta

por primera vez. Las bacterias suspendidas en aerosol que son inhaladas y llegan a los alvéolos son capaces de causar infección. Estos bacilos comienzan a multiplicarse lentamente y muchos son fagocitados por los macrófagos alveolares, pero estas células fagocíticas son generalmente incapaces de destruir los bacilos.

El foco inicial de la primoinfección es el complejo de Gohn, que comprende: 1) una lesión parenquimatosa subpleural situada muchas veces inmediatamente por encima o por debajo de la cisura que separa los lóbulos superior e inferior y 2) unos ganglios linfáticos agrandados y caseosos que han servido de drenaje del foco parenquimatoso. A partir de esto, la prueba de tuberculina se vuelve positiva.

La fagocitosis de las bacterias, estimula el desarrollo de inmunidad mediada por células contra los antígenos de las micobacterias. Una brusca reacción ocurre y los macrófagos se concentran alrededor del foco de crecimiento bacteriano. El nódulo resultante de tejido de cicatrización que resulta es llamado tubérculo ⁽¹⁶⁾ (ver figura 7). En algunos casos se deposita calcio en el tubérculo con lo que se convierte en un cuerpo duro, seco y friable que puede estar encapsulado y separado completamente de los tejidos circundantes ⁽¹⁶⁾.

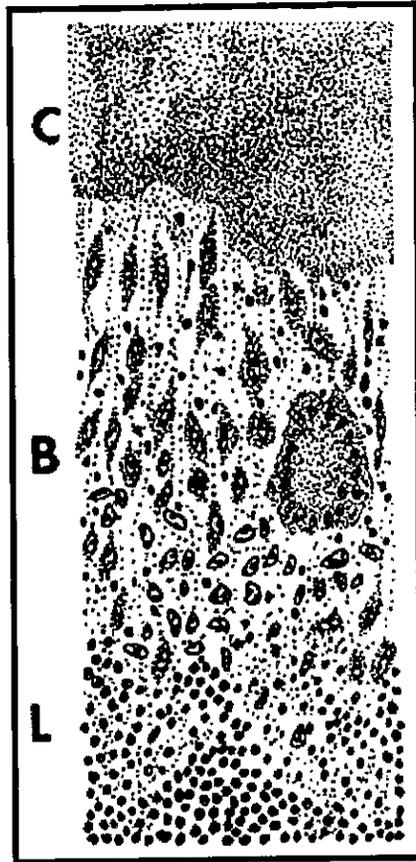


Figura 7. Pared del tuberculoma ⁽¹⁰⁸⁾. C: Caseificación. B: barrera epiteliodea con célula gigante de Langhans. L: barrera linfocitaria

b) Resolución completa.

La infección puede ser completamente contenida y las bacterias ser destruidas por la respuesta primaria. El paciente puede no haber presentado síntomas, pero se hace positivo a la prueba cutánea. En personas que no han recibido quimioterapia adecuada, es difícil determinar si esta curación en realidad ocurre.

c) Tuberculosis diseminada.

En un pequeño porcentaje de personas, principalmente niños jóvenes o individuos inmunocomprometidos, la infección se disemina del sitio primario de multiplicación hacia la sangre y la bacteria se puede diseminar en el cuerpo. La inmunidad celular no se desarrolla en algunos pacientes y los bacilos crecen en muchos tejidos corporales, lo que produce una infección que puede ser fatal. Si ocurre la diseminación y se desarrolla hipersensibilidad, se forman numerosos tubérculos pequeños, una condición llamada tuberculosis miliar. Este tipo de tuberculosis tiene un índice de mortandad alto. ^(16, 20, 30).

d) Tuberculosis latente.

La etapa latente es el resultado usual de la tuberculosis primaria; durante ésta,

se desarrollan usualmente focos secundarios alrededor del foco inicial y en los nodos linfáticos adyacentes. Alrededor de estos focos se forman tubérculos. Los bacilos pueden permanecer viables dentro de estos tubérculos por muchos años, incluso por el tiempo de vida de la persona infectada. Antes de que hubiera quimioterapia eficaz contra la tuberculosis solía decirse "una vez infectado, siempre infectado".

Durante esta etapa, las defensas del hospedero previenen la diseminación del bacilo a otras partes del cuerpo y el ambiente dentro del tubérculo protege al bacilo de estas mismas defensas. Esta "tregua" puede durar toda la vida de la persona o puede ser "rota" por la influencia de varios cambios en la fisiología del hospedero, a menudo no bien comprendidos. La mayoría de los casos de tuberculosis pulmonar son consecuencia de esta infección latente, por lo tanto, no puede restarse importancia a esta forma latente de la enfermedad.

e) Tuberculosis secundaria.

La etapa secundaria de la tuberculosis puede desarrollarse como continuación directa de la etapa primaria, pero la mayoría de los casos son resultado del "despertar" de la lesión latente. Se ha estimado que más del 90% de las personas con tuberculosis activa fueron portadores de bacilos tuberculosos por un año o más. Los mecanismos exactos asociados con la reactivación posterior a largos periodos de latencia no han sido dilucidados. Es más común en personas inmunocomprometidas, por ejemplo, adultos jóvenes exhaustos por el trabajo

excesivo, desnutridos o estresados, personas de la tercera edad cuya salud en general esté en declive, alcohólicos, personas con enfermedades tales como SIDA, diabetes o silicosis y aquellas con terapia inmunosupresora.

El tubérculo hasta entonces latente comienza a crecer y provoca la formación de un área central aumentada de tejido necrosado. Este fenómeno es llamado necrosis caseosa, que es una forma de necrosis coagulativa. El término "caseosa" deriva de la apariencia microscópica (blanca, "con aspecto de queso") del área de la necrosis. Histológicamente, el foco necrótico aparece como un detrito granular amorfo que parece estar compuesto por células coaguladas, fragmentadas, encerradas dentro de un borde inflamatorio definido conocido como reacción granulomatosa ⁽³⁰⁾. Eventualmente, el tubérculo en crecimiento erosiona un tubo bronquial y su contenido es expulsado hacia las vías aéreas. En esta etapa, el paciente comienza a expulsar gran número de bacilos del tracto respiratorio. Las paredes fibrosas y calcificadas del tubérculo entonces forman una cavidad llena de aire, donde los bacilos tuberculosos pueden continuar creciendo. En esta fase de la enfermedad, la curación o el tratamiento, puesto que la pared de la cavidad forma una barrera no solamente contra los mecanismos de defensa del cuerpo sino también contra la quimioterapia. A menudo es necesaria la remoción quirúrgica de tales cavidades. Sin tratamiento, las lesiones tuberculosas pueden continuar creciendo y consumir el tejido normal hasta provocar la muerte. Anteriormente la tuberculosis era llamada "consunción", debido a esta destrucción o consumición de los tejidos. En algunos casos, los factores adversos que estimularon el "despertar" de

la enfermedad pueden ser tratarse la enfermedad puede nuevamente estabilizarse en una etapa latente.

3.2.8. Complicaciones.

La presencia de infección por VIH acelera la evolución de muchas infecciones, incluida la tuberculosis. Además, reduce la reacción inflamatoria y el proceso de cavitación de las lesiones pulmonares. En consecuencia, la radiografía de tórax del paciente puede ser normal, a pesar de existir BAAR en cantidad suficiente para ser detectados en una extensión del esputo. Aunque muchos de estos bacilos pertenecen al complejo *M. avium* (MAC) o *M. avium-intracellulare* otros son *M. tuberculosis* viables. Puesto que los pacientes con SIDA pueden propagar *M. tuberculosis* con facilidad a otros hospederos normales, es necesario identificar con rapidez la tuberculosis en estos pacientes, tratarlos con politerapia y mantener una esterilización del aire mediante el empleo de luces ultravioleta en las habitaciones compartidas con enfermos con SIDA o pacientes afectados con tuberculosis contagiosa. No se ha demostrado que los bacilos de MAC se transmitan de persona a persona.

La tuberculosis pleural aparece cuando se rompe una lesión pulmonar subpleural y este material caseoso hacia la cavidad pleural. El tipo más frecuente es el derrame seroso, que contiene muy pocos bacilos y es el resultado de la rotura de

una lesión de tuberculosis primaria de pequeño tamaño. Por lo general, en estos casos no se produce neumotórax y el derrame con frecuencia se soluciona de forma espontánea en pocas semanas. Cuando este tipo de derrame ocurre en una persona joven con prueba de la tuberculina positiva, las probabilidades de que se trate de un derrame tuberculoso son de 10:1, por lo que está justificado el uso de la quimioterapia.

El empiema tuberculoso con fístula broncopleurales está causado por una contaminación masiva de la cavidad pleural como consecuencia de la rotura de una lesión tuberculosa suficientemente grande para contener bronquios que permita el escape de aire y el colapso del pulmón. Al contrario de lo que ocurre con la pleuritis serosa, ésta es una de las complicaciones más temidas de la tuberculosis y exige el drenaje inmediato de pus y el inicio de un politratamiento farmacológico.

En ambos tipos de tuberculosis pleural hay que realizar inicio de un politratamiento farmacológico, toracocentesis y biopsia pleural, con determinación del contenido total de proteínas, recuento de leucocitos (total diferencial) contenido de glucosa, pH del líquido y estudio histológico y cultivo de la muestra de biopsia. La omisión del diagnóstico del derrame tuberculoso puede tener consecuencias graves, puesto que en estos casos la probabilidad de presentar más adelante una tuberculosis activa es de alrededor del 67% sin embargo, el tratamiento precoz evita ese riesgo y produce una curación en un tiempo relativamente breve ⁽⁷⁾.

3.2.9. Diagnóstico

El diagnóstico oportuno es fundamental en el control de la tuberculosis pulmonar, para identificar los casos e implantar el tratamiento adecuado

A continuación se hace una breve exposición sobre las más relevantes técnicas de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar.

Microscopía.

La microscopía de esputo es, por mucho, uno de los métodos más confiables y el más barato que puede ser usado. En la mayoría de las situaciones se recomienda hacer examinar 3 muestras, tomadas por la mañana temprano, por 3 días consecutivos ^(24, 31, 32), esto con la finalidad de maximizar el rendimiento y minimizar el tiempo y recursos necesarios ⁽³²⁾. El INDRE (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica) aconseja tomar las tres muestras como sigue: primera muestra cuando se identifica al tosedor, segunda al despertar por la mañana siguiente y tercera al entregar la segunda en la unidad de salud ⁽¹⁹⁾. Una buena muestra de esputo es la que proviene del árbol bronquial obtenida después de un esfuerzo de tos y no la que se obtiene de faringe o por aspiración de secreciones nasales o saliva ⁽¹⁹⁾.

En un estudio reciente, los autores mostraron que una sola muestra de esputo fue suficiente para establecer el diagnóstico de tuberculosis en pacientes con infección por VIH ³².

Se utiliza generalmente la tinción de Ziehl Nielsen ^(16, 20), puede utilizarse asimismo la tinción de auramina-rodamina ^(20, 33). El límite de detección es de 10 000 bacilos mL⁻¹ y se ha reportado sensibilidad en un intervalo de 22 a 78% de los casos confirmados por cultivo ⁽³³⁾.

Se requiere por lo menos de 5 a 10 mL de recolección diaria; hay poca probabilidad de aislamiento con alícuotas menores de 2mL. La producción de esputo se puede inducir si se inhala solución salina hipertónica (3 a 10%) también se puede recolectar por succión nasotraqueal o broncoscopia ⁽²⁴⁾, durante este procedimiento es posible así mismo obtener muestras de cepillado para cultivo. Las muestras de tejido se pueden extraer mediante biopsia transbronquial para examen histológico y para cultivo.

La demostración de presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes permite un diagnóstico provisional, pero no indica si hay bacilos virulentos de la tuberculosis. Su presencia en muestras de orina, sobre todo, debe interpretarse con precaución ya

que con frecuencia aparece también el bacilo del esmegma, *Mycobacterium smegmatis*, que también es ácido alcohol resistente ⁽¹⁶⁾.

Otras muestras que pueden analizarse por microscopía son:

- **Secreción laríngea:** se deben obtener por lo menos 2 mL de muestra.
- **Lavado gástrico:** en el adulto y niño se requiere de 20 a 40 mL en agua estéril y a temperatura ambiente este tipo de muestra no ha mostrado utilidad en paciente pediátrico.
- **Orina:** las muestras deben ser en número de 6, debe recolectarse toda la orina de la primera micción de la mañana, previa higiene externa con agua y la muestra debe procesarse de inmediato ⁽¹⁶⁾.
- **Líquido cefalorraquídeo:** La obtención de este material está reservada a personal médico, se extraen de 1 a 3 mL de LCR, no debe agregarse anticoagulante ⁽¹⁶⁾.
- **Líquido pleural, de ascitis y otros:** La obtención de este material debe hacerse por personal médico, se procesa todo el líquido extraído al paciente, el sedimento se utiliza para baciloscopia y cultivo ⁽¹⁶⁾.

Cultivo.

El cultivo de *M. tuberculosis* se considera el "estándar de oro", en el diagnóstico de la tuberculosis ⁽³³⁾. El cultivo es indispensable para diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias y también para someter a prueba su susceptibilidad a fármacos ⁽²⁴⁾. Los medios para cultivo incluyen el medio de Lowenstein- Jensen ^(16, 20), el cual requiere de 3 a 8 semanas para el crecimiento y BACTEC (Bectron- Diagnostic Instruments Systems, Sparks, MD) con el cual se puede detectar *M. tuberculosis* dentro de un periodo de 1 a 3 semanas ⁽³⁴⁾, y puede ser utilizado en cultivos sanguíneos, de secreciones de vías respiratorias y de orina. El límite de detección del cultivo es de 100 bacilos/mL ⁽³³⁾. Los análisis bioquímicos subsecuentes para la identificación específica requieren 2 a 3 semanas adicionales. El diagnóstico definitivo es la identificación del microorganismo en la muestra ⁽³³⁾. Así, aun con la introducción de métodos basados en el cultivo, como el citado BACTEC, ha reducido el tiempo de diagnóstico, los procedimientos siguen siendo considerablemente más lentos que en la bacteriología convencional ⁽³³⁾.

Radiografía del tórax.

La tuberculosis es difícil de diagnosticar con certeza basándose únicamente en los rayos X y se recomienda nunca tratar a un paciente así antes hacer examinar al esputo. El uso de rayos X es costoso y poco confiable. A menudo se trata a

pacientes contra tuberculosis cuando no la tienen en realidad ⁽³¹⁾. Los rayos X son necesarios a veces para problemas individuales, en particular para pacientes VIH-positivos en los que se sospecha tuberculosis, pero se considera que no son adecuados para búsqueda masiva de casos en países de alta prevalencia ⁽³¹⁾.

En el diagnóstico radiológico para tuberculosis, no hay un patrón específico. La enfermedad puede sospecharse tras realizar una radiografía de tórax para estudiar síntomas inespecíficos o de modo rutinario al ingresar en el hospital. En los adultos, la observación de un infiltrado multinodular por encima o por detrás de la clavícula (la localización más característica) sugiere la recrudescencia de una lesión "antigua". En las personas jóvenes es más común la infección reciente y el infiltrado puede observarse en cualquier parte del pulmón; en estos casos, con frecuencia se observa un derrame pleural unilateral ⁽⁷⁾.

La radiografía puede mostrar :

- Enfisema parcelar.
- Fibrotórax.
- Fístula bronquial.
- Neumonía caseosa.
- Bronconeumonía
- Lesión miliar.
- Atelectasia
- Fístula ganglionar.

- Caverna ganglionar.
- Neumonía
- Pleuresía fímica
- Crecimiento ganglionar

Leung publicó un extenso trabajo sobre la radiografía en tuberculosis pulmonar, al cual se puede acudir para más información al respecto ⁽³⁶⁾.

Prueba de la tuberculina (Prueba de Mantoux).

La prueba cutánea de la tuberculina puede ser una importante ayuda para el diagnóstico, a pesar de no ser definitiva. Se inyecta por vía intradérmica la dosis estándar, que es de 5 U tuberculina de PPD (derivado proteico purificado) en 0.1 mL de solución. ^(7, 24). El área de induración debe medirse 48 a 72 horas después de la inyección ⁽²⁴⁾. Un área de induración > 10 mm ^(7, 24) (> 5mm en pacientes con inyección por VIH ⁽⁷⁾) se considera como prueba positiva (ver figura 8). Una prueba de tuberculina negativa no excluye la infección ^(31, 24). La vacunación con BCG puede provocar falsos positivos, lo que también es posible por reactividad con micobacterias no tuberculosas, que predominan en clima húmedo y caluroso ⁽⁸⁾. La

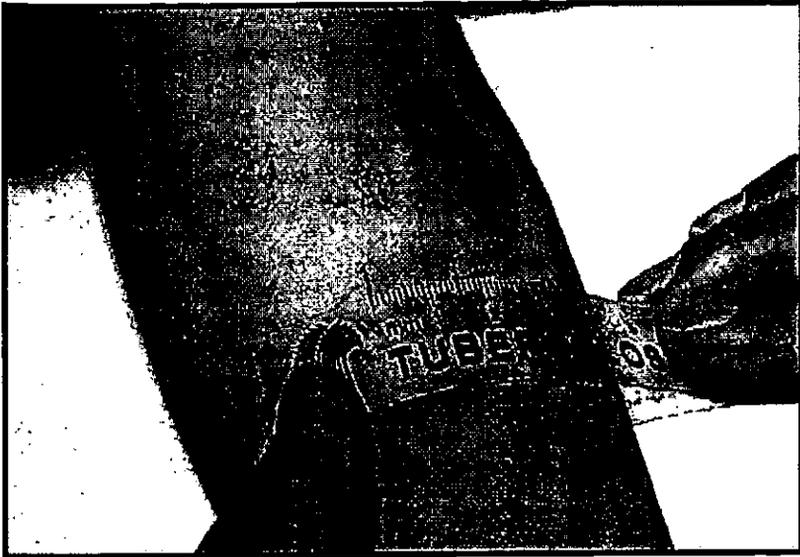


Figura 8. Reacción positiva a la prueba de la tuberculina

prueba positiva indica infección por *M. tuberculosis* pero no aporta información acerca de la actividad de ésta, lo cual debe determinarse mediante la clínica, la exploración radiológica y los estudios bacteriológicos ⁽⁷⁾. Pueden presentarse resultados falsos negativos debido a aplicación incorrecta de la tuberculina o a interpretación errónea de la prueba, también por tuberculosis grave ya que estos pacientes a veces no reaccionan a la prueba cutánea debido a la presencia de anticuerpos inhibitorios o porque se han movilizado tantos linfocitos T hacia la lesión que son insuficientes los que quedan disponibles para producir una lesión cutánea importante ⁽⁷⁾.

En países con un alto estándar de vida una prueba positiva puede ser de utilidad como indicio diagnóstico, pero en países en vías de desarrollo, muchas de los resultados positivos a la prueba de la tuberculina se deben a contacto con especies ambientales ubicuas ⁽³⁶⁾ así mismo, en dichos países, debido a desnutrición, otra infección como la causada por VIH o la severidad de la tuberculosis, el resultado de la prueba puede ser débil o negativo cuando el paciente (adulto o pediátrico) tiene enfermedad tuberculosa activa ⁽³¹⁾.

Análisis Clínicos Diversos.

Se deben analizar los líquidos pleural, cefalorraquídeo, peritoneal y pericardio para determinar cuenta de células, proteínas y glucosa ⁽²⁴⁾. En pacientes con infección tuberculosa es habitual observar linfocitosis y niveles bajos de glucosa y elevación de proteínas ⁽²⁴⁾ (más de 3g/100 mL). Asimismo puede presentarse monocitosis en sangre periférica, puede haber anemia moderada y la velocidad de eritrosedimentación suele ser alta. Para incrementar la eficiencia del diagnóstico se pueden practicar biopsias de los tejidos pleural y peritoneal en el momento de la toracocentesis o la paracentesis. También se deben tomar muestras de pulmón, pericardio, ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, intestino, trompas de falopio y epidídimo cuando las técnicas no invasivas fracasan para establecer el diagnóstico. Cuando hay posibilidad de enfermedad hematógena o miliar se debe considerar biopsia de médula ósea, pulmón o hígado para examen histológico y cultivo ⁽²⁴⁾.

Nuevas Alternativas de diagnóstico.

Actualmente, el examen microscópico es el único método disponible de diagnóstico rápido. La técnica es simple y puede ser realizada en cualquier laboratorio. Una baja sensibilidad es su única limitación. El cultivo, mediante nuevos sistemas radiométricos y cultivo bifásico puede requerir más de 2 semanas para confirmar el diagnóstico ⁽³⁷⁾.

Se han desarrollado muchos métodos alternativos a fin de reducir el tiempo necesario para confirmar la tuberculosis, por ejemplo la cromatografía de gases y espectroscopía de masas, que se usan para detectar la presencia del ácido tuberculoestéarico o de los ácidos micólicos. A pesar de que estos métodos son útiles, requieren de equipo caro y con frecuencias no son lo suficientemente sensibles para usarse directamente sobre muestras clínicas. Por otra parte, la investigación sobre serología y componentes estructurales tales como el ácido tuberculoesteárico no es usada ampliamente en laboratorios de microbiología, en algunos casos debido al alto costo implicado y en otros casos debido a la carencia de especificidad, sensibilidad o ambas ⁽³⁷⁾.

Se tienen dos alternativas en el diagnóstico inmunológico una es la determinación de anticuerpos contra antígenos micobacterianos y la otra, es la determinación de antígenos de micobacterias presentes en la muestra. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos varían con la prevalencia de la

enfermedad y la técnica utilizada ⁽³⁸⁾.

En un trabajo realizado en México, se probaron diversos inmunoensayos, por una parte se usaron dos sistemas de ELISA (enzime-linked immunosorbent assay) para la detección de anticuerpos y, por otra parte, un sistema de detección de antígeno- tipo arabinamano-(LAM) de *M. tuberculosis*. La detección de anticuerpos por pruebas de ELISA mostró una sensibilidad de 80%, con especificidad del 60% con LAM. La sensibilidad fue de 50%. Los autores señalan que la interpretación de la prueba de detección de anticuerpos se vio afectada por el hecho de que un alto porcentaje de la población tiene anticuerpos contra micobacterias. Las causas probables para esto incluyen: la vacunación con BCG, la exposición a micobacterias comensales y el contacto eventual con *M. tuberculosis*. Por otra parte, consideran que la detección de antígenos puede ser una alternativa para diagnóstico ya que para su aplicación no se tiene el problema del desarrollo de anticuerpos por la exposición previa al bacilo ⁽³⁸⁾.

Diversos estudios se han enfocado en la utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico oportuno de la tuberculosis ⁽³⁴⁾. Un estudio de Acetti ⁽³⁹⁾ y colaboradores han mostrado la eficacia de la PCR usando muestras de orina para el diagnóstico rápido de tuberculosis pulmonar en pacientes con coinfección por VIH.

Para Butcher y colaboradores ⁽³³⁾ el valor real del rápido diagnóstico de la tuberculosis por PCR se muestra en situaciones donde el cuadro clínico es poco claro o donde la microscopía es menos confiable, lo cual se aplica especialmente cuando el retraso asociado con la confirmación por cultivo afecta significativamente el pronóstico, como en la meningitis tuberculosa, la cual es una de las formas más peligrosas de tuberculosis extrapulmonar; para la cual el retraso en el diagnóstico se relaciona con malos resultados e incrementos en la incidencia de secuelas neurológicas. Por lo anterior, la PCR es especialmente valiosa en el diagnóstico de este tipo de tuberculosis, en los que se alcanzan valores de sensibilidad de hasta 85 % ⁽³³⁾.

3.2.10. Tuberculosis fármacorresistente.

La tuberculosis resistente a fármacos no constituye un fenómeno nuevo, la resistencia a los fármacos antituberculosos ha sido notada desde que estos fármacos fueron introducidos por primera vez, y ocasionalmente había habido reportes de brotes de tuberculosis resistente, sin embargo, los brotes recientes difieren notablemente de los anteriores y constituyen un grave problema de salud pública ⁽⁴⁰⁾.

Los microorganismos resistentes a fármacos son producidos por mutaciones aleatorias que ocurren en las cepas silvestres aún antes de que las cepas tengan contacto con un fármaco antituberculoso ⁽¹⁰⁹⁾. Las mutaciones pueden producir

bacilos resistentes a cualquiera de los fármacos antifímicos, aunque ocurren más frecuentemente para algunos fármacos que para otros. La proporción de mutaciones en *M. tuberculosis* para resistencia a isoniazida es 2.56×10^{-8} mutaciones por bacteria por generación; para rifampicina, 2.25×10^{-10} . La proporción de mutaciones para resistencia a más de un fármaco es calculada multiplicándolas proporciones para cada fármaco. Por ejemplo, la proporción de mutaciones para resistencia a isoniazida y rifampicina es aproximadamente 2.56×10^{-8} por 2.25×10^{-10} o sea 5.76×10^{-18} . La proporción esperada de bacilos resistentes respecto a bacilos sensibles en una población dada de *M. tuberculosis* es de aproximadamente $1:10^6$ tanto para isoniazida como para estreptomycin y $1:10^8$ para rifampicina. Mutantes resistentes tanto a isoniazida como a rifampicina deben de ocurrir menos de una vez en una población de 10^{14} bacilos. Las cavidades pulmonares contienen alrededor de 10^7 a 10^9 bacilos; por lo tanto, es probable que contengan un número pequeño de bacilos resistentes a cada uno de los fármacos antituberculosos, pero es poco probable que contengan bacilos resistentes a 2 fármacos simultáneamente ⁽⁴¹⁾.

Las mutantes resistentes a fármacos son seleccionadas cuando la terapia es inadecuada, por ejemplo, cuando un solo fármaco es usado para combatir una gran población de bacilos. El tratamiento de una cepa silvestre de *M. tuberculosis* con un fármaco único mata a la mayoría de los bacilos en la población, pero el pequeño número de mutantes resistentes al fármaco continúa multiplicándose. Después de un periodo que varía entre 2 semanas y varios meses de terapia monofármaco, los bacilos resistentes superarán en número a los bacilos susceptibles, lo que provoca resistencia clínica al fármaco. Además, en una gran población de bacilos resistentes,

pueden ocurrir mutantes adicionales lo que puede causar la aparición de mutantes resistentes a 2 fármacos ⁽⁴¹⁾.

La aparición de resistencia a fármacos es mucho menos probable en la mayoría de los tipos de tuberculosis extrapulmonar, en la que la población de bacilos es considerablemente menor que en la enfermedad pulmonar. La población bacteriana es aún menor en la infección tuberculosa latente, así que las posibilidades de que surja resistencia a fármacos durante la quimioprofilaxis son despreciables.

La resistencia a fármacos se divide en 2 tipos: resistencia primaria y resistencia secundaria (o adquirida). La resistencia primaria ocurre en personas que no tienen una historia de tratamiento previo; estas personas son infectadas inicialmente con microorganismos resistentes. La resistencia secundaria se desarrolla durante la terapia antituberculosa, ya sea porque el paciente fue tratado con un régimen inadecuado o bien porque el paciente no tomó el régimen prescrito apropiadamente. El tratamiento con 2 o más fármacos en combinación puede prevenirla emergencia de resistencia a fármacos, si el régimen incluye al menos 2 fármacos a los cuales se demuestre que el microorganismo es susceptible *in vitro*.

La multirresistencia a fármacos se define como la resistencia *in vitro* de una cepa de *M. tuberculosis* a 2 o más fármacos antituberculosos. Clínicamente, el patrón más importante de multirresistencia es la resistencia tanto a isoniazida como a rifampicina. Esta combinación se ha asociado con una proporción de alivios menor al 60 % en algunos reportes, similar a la proporción de curaciones antes del descubrimiento de los fármacos antituberculosos

Los bacilos fármacorresistentes se desarrollan a consecuencia de errores humanos en relación con:

- La prescripción de la quimioterapia.
- El manejo del suministro de medicamentos.
- El tratamiento del caso.
- El procedimiento de entrega de medicamentos a los pacientes.

Las 2 principales causas del desarrollo de tuberculosis multirresistente son la falta de adherencia del paciente al tratamiento y el uso de regímenes inadecuados de tratamiento ⁽¹⁰⁹⁾.

3.2.11. Tuberculosis e infección por VIH/SIDA.

Los pacientes con infección por VIH desarrollan fácilmente tuberculosis clínica por problemas inmunológicos asociados, tales como un número bajo de linfocitos CD4 y alteraciones en la producción de citocinas importantes para la protección. La propagación de *M. tuberculosis* puede darse por reactivación de una infección latente, que es lo más común dada la alta frecuencia de infección en la población general o bien por la adquisición de una infección exógena reciente que puede ser progresiva ⁽⁴²⁾.

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en pacientes con VIH son atípicas. En su presentación pulmonar es rara la cavitación; afecta lóbulos inferiores

con un patrón micronodular; puede ser miliar, existe frecuentemente linfadenopatía mediastinal y puede haber derrame pleural. En un alto porcentaje de pacientes existe afección extrapulmonar, incluyendo ganglios linfáticos, hígado, médula ósea y afección meníngea. El diagnóstico de tuberculosis se establece por baciloscopías de muestras de diferentes partes del cuerpo ⁽⁴²⁾.

Whalen y colaboradores ⁽⁴³⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que comparó la evolución clínica de grupos de individuos infectados por VIH con y sin tuberculosis activa. Encontraron que en el grupo de enfermos con tuberculosis, la incidencia de infecciones oportunistas definitorias de SIDA fue de 4 infecciones por 100 personas al mes, comparados con 2.8 infecciones por 100 personas al mes en el grupo control. El grupo estudiado tuvo una menor supervivencia. Los autores de este estudio señalan que si bien la tuberculosis puede ser un marcador independiente de la inmunosupresión de personas infectadas por VIH, también puede actuar como un cofactor para acelerar la evolución clínica de la infección por VIH.

3.2.11. Tuberculosis extrapulmonar.

Hasta el siglo XIX, se consideraba que las lesiones "tísicas" que se presentaban en órganos distintos a los pulmones, correspondían a una enfermedad diferente. Laënnec, basándose en estudios de necropsia, fue el primero en postular

que tales lesiones eran manifestaciones de una misma enfermedad, lo cual fue posteriormente corroborado por Koch ⁽⁴⁴⁾.

Pleuresía con derrame. Cuando se inocula *M. tuberculosis* en el espacio pleural se produce una pleuresía con derrame. A partir de una primoinfección situada periféricamente en el pulmón, el espacio pleural puede contaminarse con bacilos tuberculosos que se propagan por vía linfática hacia la pleura, y desde ahí, por la superficie del pulmón, hasta el hilio. A veces, la exudación pleural es masiva y suele acompañarse de dolor pleurítico intenso. Con frecuencia el comienzo es brusco, y el derrame es casi siempre unilateral. El derrame es un exudado y su rasgo más característico es una concentración de proteínas mayor de 3g/dL. Entre las células del líquido pleural predominan habitualmente, pero no siempre, los linfocitos ⁽⁴⁵⁾.

La fístula broncopleural y el empiema tuberculoso son complicaciones catastróficas de la tuberculosis no tratada y proceden de la rotura de una lesión pulmonar en el espacio pleural. El diagnóstico no es difícil y los bacilos suelen demostrarse fácilmente en el espacio pleural. El tratamiento comprende un drenaje quirúrgico suficiente más la quimioterapia.

Pericarditis y peritonitis tuberculosa. El pericardio y el peritoneo son localizaciones nada raras de la tuberculosis. A veces, la pericarditis aparece simultáneamente con la pleuresía, y es consecuencia del mismo proceso.

La pericarditis tuberculosa es consecutiva a una siembra hematógica del peritoneo o a la llegada de bacilos procedentes de los linfáticos abdominales o de un órgano genitourinario. Se produce un derrame exudativo como en otras serositis. El comienzo suele ser insidioso y es frecuente que se confunda con cirrosis hepática en

enfermos alcohólicos. Al igual que en la pericarditis, el diagnóstico suele ser difícil y sólo en una minoría de los casos se logra aislar al microorganismo en el líquido de paracentesis. Para el diagnóstico de ambos tipos de tuberculosis, suele ser necesario acudir a la biopsia quirúrgica. ⁽⁴⁵⁾.

Tuberculosis laríngea y endobronquial. La tuberculosis laríngea suele observarse coincidiendo con una tuberculosis pulmonar muy avanzada y es mucho más rara si la afectación pulmonar es solamente mínima. Aparece por siembra de la superficie mucosa por la expectoración y el proceso empeora desde una laringitis superficial hasta la ulceración y la formación de cavidades. A veces se afecta la epiglotis y la hipofaringe. Estas formas de tuberculosis responden rápidamente a la quimioterapia y tiene pronóstico favorable con el tratamiento. ⁽⁴⁵⁾.

Adenitis tuberculosa. La escrófula es una linfadenitis tuberculosa crónica de los ganglios cervicales. Cualquiera de ellos puede afectarse, pero la enfermedad se localiza más a menudo en los ganglios de la porción alta del cuello, inmediatamente por debajo de la mandíbula. ⁽⁴⁵⁾. Los ganglios tuberculosos tienen consistencia elástica o gomosa y no suelen doler. El curso de esta forma de tuberculosis suele ser insidioso. El diagnóstico se efectúa mediante biopsia de los ganglios, cuyas muestras deben envasarse también para cultivo y examen histológico; la quimioterapia debe iniciarse antes o en el momento de la extirpación quirúrgica para impedir la aparición de fistulas postoperatorias en el punto de la incisión ⁽⁴⁵⁾.

Tuberculosis ósea y osteoartricular. Este tipo de tuberculosis sigue siendo una afección frecuente en los países en vías de desarrollo ⁽⁴⁵⁾. Aproximadamente en la

mitad de los casos de tuberculosis ósea hay afectación de la columna vertebral (mal de Pott), la otra mitad ocurre en huesos periféricos ⁽⁴⁴⁾. Es excepcional la localización craneal ⁽⁴⁵⁾. Los bacilos tuberculosos llegan a la columna por vía hematógena o por los linfáticos desde el espacio pleural hasta los ganglios linfáticos paravertebrales. La erosión de la porción anterior de los cuerpos vertebrales provoca su colapso y esto motiva una acusada cifosis angulada, sin escoliosis (deformidad en giba). La consecuencia de esto puede ser una paraplejia. Si no hay compromiso neurológico, la enfermedad de Pott puede tratarse por quimioterapia, pero si la columna es inestable puede ser necesaria la inmovilización quirúrgica.

La tuberculosis articular afecta principalmente a articulaciones grandes que soportan peso, como cadera y rodilla. Responde bien a la inmovilización y a la quimioterapia.

La sinovitis tuberculosa puede presentarse sola o acompañada de artritis tuberculosa.

Tuberculosis genitourinaria. Este tipo de tuberculosis puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario del varón o de la mujer. La tuberculosis genital del varón o la mujer. La tuberculosis renal suele manifestarse por piuria y hematuria microscópica con urocultivo estéril. El diagnóstico se consigue por hallazgo del bacilo tuberculoso en cultivo de orina. Al avanzar la enfermedad, se produce cavitación del parénquima renal. Si la quimioterapia es suficiente, casi nunca es necesaria la extirpación quirúrgica del riñón enfermo. Los uréteres y la vejiga pueden infectarse por diseminación canalicular del microorganismo, lo que origina estrecheces ureterales.

Tuberculosis del sistema nervioso central. Con mucho, la forma más común es la meningitis fímica. La cual suele ocurrir por diseminación a partir de lesiones

subependimarias: por ello, habitualmente la sintomatología inicia algunas semanas después del cuadro respiratorio ⁽⁴⁴⁾. Esta es una de las formas más graves de la enfermedad. El tratamiento debe incluir por lo menos 3 fármacos que crucen la barrera hematoencefálica. Los tuberculomas se resuelven con tratamiento médico, dejando secuelas menores que la escisión quirúrgica ⁽⁴⁴⁾.

Tuberculosis gastrointestinal. La mucosa del tracto gastrointestinal es resistente a la invasión del bacilo tuberculoso, y ésta ocurre solamente tras un largo periodo, o cuando el número de bacilos es enorme. En países donde es común bovina, pueden aparecer úlceras bucales y orofaríngeas debido a la deglución de secreciones infecciosas, así como lesiones primarias en el intestino delgado ⁽⁷⁾. El estómago es sumamente resistente a la infección tuberculosa, y pueden deglutirse gran cantidad de bacilos sin que se produzca infección ^(45, 47). Igualmente rara es la tuberculosis a nivel de duodeno. La tuberculosis gastrointestinal responde bien a la quimioterapia. La cirugía debe reservarse a aquellos casos en los que existe estenosis residual.

IV. MANEJO TERAPÉUTICO

4.1. CONCEPTO Y UTILIDAD DEL MANEJO TERAPÉUTICO.

La lucha contra las enfermedades del ser humano requiere la participación de distintos profesionales, que deben conformar un equipo coordinado. Este equipo incluye, entre otros, al médico, al farmacéutico y a la enfermera, cada uno de los cuales ha recibido una formación teórica y práctica en distintas áreas del cuidado de la salud humana y que colaboran en la atención a los pacientes. Una de las herramientas más útiles para el equipo de salud es el manejo terapéutico, el cual es un protocolo escrito y diseñado con la finalidad de individualizar la terapia recibida por cada paciente, tomando en consideración para ello, factores como la edad, sexo, embarazo, entre varios otros, para asegurar que el paciente recupere la salud o en su defecto, evitar en lo posible que su padecimiento disminuya su calidad de vida. Asimismo en el protocolo de manejo terapéutico se debe incluir información pertinente sobre la prevención y control de la enfermedad. Este protocolo debe reunir características que lo hagan útil y asequible a los integrantes del equipo de profesionales de salud.

El farmacéutico, en razón de su formación profesional, tiene la responsabilidad de participar activamente en su elaboración, para que sobre la base de los distintos

aspectos relacionados con el paciente y la terapia que éste debe recibir, se diseñe el manejo terapéutico adecuado para él.

En esta parte del trabajo se trata propiamente sobre el manejo terapéutico de la tuberculosis pulmonar. En primer lugar se presenta información sobre la prevención y control de la tuberculosis, que abarca medidas tales como la vacunación con BCG y la quimioprofilaxis. A continuación se aborda el tratamiento, que se divide en farmacológico y no farmacológico. Dado que este último es el que tiene mayor impacto sobre la enfermedad, se le da un énfasis mayor.

4.2. PREVENCIÓN Y CONTROL.

Un programa de prevención y control de la tuberculosis se basa en la pesquisa de casos, el adecuado tratamiento de los mismos y en la profilaxis, que incluye la aplicación de la vacuna BCG ⁽⁴⁸⁾.

La reglamentación mexicana sobre tuberculosis divide la prevención en general y específica ⁽⁴⁹⁾.

La prevención general de la tuberculosis se lleva a cabo a través de acciones de educación para la salud y promoción de la participación social y comprenderá las medidas siguientes:

1. Información a los diferentes sectores de la población respecto a la tuberculosis como problema de salud pública, así como de los recursos para el diagnóstico, tratamiento y la responsabilidad personal y social en el autocuidado de la salud ⁽⁴⁹⁾.
2. Promover la participación activa de la organización social así, como la integración y capacitación de grupos para que contribuyan en acciones de promoción para el mejoramiento de la nutrición, vivienda, prevención y control de la tuberculosis ⁽⁴⁹⁾.
3. La prevención específica de la tuberculosis se lleva a cabo en personas en riesgo de contraer la enfermedad, mediante la vacunación con BCG y la quimioprofilaxis.

4.2.1. Vacunación con BCG.

La vacuna con BCG está preparada con bacterias vivas liofilizadas de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Más de 90% de las vacunas BCG actualmente en uso en el mundo contienen sólo tres cepas emparentadas de BCG (Glaxo-1077, Tokyo-172 y Pasteur-1173P2) ⁽⁶⁰⁾.

La vacuna BCG es la vacuna más ampliamente usada en el mundo ⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, desde el inicio de su empleo se ha cuestionado tanto su verdadera capacidad para protección contra la tuberculosis, como la frecuencia de sus reacciones adversas. Se han realizado estudios para valorar el grado de protección que confiere esta vacuna y se han encontrado resultados desde protección nula en un estudio realizado en el sur de la India, hasta 80 % en estudios realizados en Estados Unidos ⁽⁴⁸⁾. Esta variación se ha atribuido a diversos factores, entre ellos, diferencias en la cepa utilizada, la capacidad de la respuesta inmune del niño vacunado y la exposición de los sujetos a micobacterias no tuberculosas presentes en el ambiente. García E. señala que la gran ventaja del uso de las vacunas, aun en los casos de bajo grado de protección, es la ausencia de formas extrapulmonares del padecimiento, en especial las formas graves, como la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar ⁽⁴⁸⁾.

Las recomendaciones sobre el uso de esta vacuna en distintos países varían, principalmente, en función de la prevalencia de la infección. La OMS recomienda la vacunación con BCG a todos los niños menores de 5 años que vivan en zonas de alta prevalencia, exceptuando a los VIH (+) sintomáticos.

En Estados Unidos su uso es limitado ^(7, 61) debido a que se considera incierta su efectividad y a que produce reactividad a la prueba de tuberculina; por lo que en ese país sólo se recomienda para ciertas personas que cumplen criterios específicos, como niños que habitan localidades donde existe probabilidad alta de transmisión de *M. tuberculosis*; así como para trabajadores de la salud que desempeñan sus labores en lugares donde la probabilidad de transmisión de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida y rifampicina es alta.

La reglamentación mexicana (Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en atención primaria a la salud) establece las siguientes disposiciones respecto a la aplicación de la vacuna BCG ⁽⁴⁹⁾:

Indicaciones, administración y dosis:

- Obligatoria a los niños recién nacidos,
- Todo niño que no haya sido vacunado al nacimiento debe recibir BCG antes de cumplir un año de edad;
- Todo niño vacunado al nacer o antes de cumplir un año de edad deberá ser revacunado al ingreso a la escuela primaria;

- Excepcionalmente hasta los 14 años y posteriormente a esa edad cuando se considere necesario;
- Se administrará por vía intradérmica, en la inserción inferior del deltoides derecho;
- En dosis de un décimo de mililitro de vacuna reconstituida;
- Sin prueba tuberculínica previa y
- Sola o simultáneamente con otras vacunas.

Seguridad de la vacuna.

Aunque la vacunación con BCG a menudo provoca reacciones adversas leves, son raras las complicaciones serias o de largo término. La administración de la vacuna BCG se hace usualmente por vía intradérmica y las reacciones que pueden esperarse después de la vacunación incluyen moderada linfadenopatía axilar o cervical, e induración y subsiguiente formación de pústula en el sitio de infección; estas reacciones pueden durar hasta por los tres meses posteriores a la vacunación ⁽⁵¹⁾. La vacunación con BCG generalmente deja una cicatriz permanente en el sitio de inyección. Las reacciones locales más severas incluyen ulceración en el sitio de inyección, linfadenitis regional supurativa o lesiones caseosas o secreción en el sitio de inyección. Estas manifestaciones pueden aparecer dentro de los 5 meses posteriores a la vacunación y pueden durar por varias semanas. La incidencia de

reacciones adversas locales aumenta si la inyección es subcutánea en vez de intradérmica.

La más seria complicación asociada a la vacuna BCG es la infección diseminada por BCG. La osteítis por BCG que afecta la epífisis de los huesos largos, particularmente de los de las extremidades inferiores, puede ocurrir desde 4 meses a 2 años después de la vacunación ⁽⁵¹⁾. El riesgo de desarrollar osteítis después de vacunación con BCG varía según el país, en un estudio de revisión, este riesgo varió desde 0.01 casos por millón de vacunas en Japón a 32.5 y 43.4 casos por millón de vacunas en Suecia y Finlandia, respectivamente ⁽⁵¹⁾. Los reportes de casos de otras reacciones adversas han incluido eritema multiforme, tuberculosis pulmonar y meningitis. Ha incurrido enfermedad diseminada fatal con una tasa de 0.06 — 1.56 casos por millón de dosis de vacuna administrada, estas muertes ocurrieron principalmente entre personas inmunocomprometidas. Se recomienda terapia antituberculosa para el tratamiento de enfermedad diseminada por BCG, sin embargo, como todas las cepas de BCG son resistentes a pirazinamida, este antibiótico no debe ser utilizado ⁽⁵¹⁾.

En resumen, millones de personas en todo el mundo han recibido la vacuna BCG y las complicaciones serias o de largo plazo han sido infrecuentes ^(48, 51).

4.2.2. Quimioprofilaxis.

La profilaxis con isoniazida para individuos infectados por cepas de *M. tuberculosis* sensibles a este fármaco está bien establecida en la práctica médica⁽⁵²⁾. En casos de resistencia a isoniazida puede utilizarse rifampicina⁽⁵¹⁾. Por otra parte, cuando la infección es causada por cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes (resistentes a isoniazida y rifampicina) no está bien dilucidado el tratamiento adecuado. Stevens y Daniel han propuesto la posibilidad de utilizar ciprofloxacina y pirazinamida en la profilaxis para personal de salud infectado por cepas multirresistentes⁽⁵³⁾.

Desde 1990, los CDC han recomendado terapia preventiva para todas las personas VIH (+) con reacción al PPD de al menos 5 mm⁽⁵⁴⁾. Las personas VIH (+) anérgicas y las que dan resultado negativo a PPD deben ser vigiladas más que recibir terapia preventiva, si bien sujetos anérgicos seleccionados pueden beneficiarse de su uso⁽⁵⁴⁾. Recomendaciones similares han sido hechas por la OMS y la IUATLD. En Estados Unidos se recomienda que se haga la prueba de la tuberculina a todos los pacientes VIH (+). Internacionalmente, la eficacia de la terapia preventiva para personas infectada por VIH, PPD positivas ha sido probada⁽⁵⁴⁾.

Anglaret y colaboradores⁽⁵²⁾ han señalado que en países en vías de desarrollo pueden presentarse los siguientes problemas en la aplicación de quimioprofilaxis en personas VIH (+):

- Se desconoce qué proporción de los pacientes tiene probabilidades de reinfección una vez concluido el tratamiento profiláctico en países donde la tuberculosis es endémica.
- Es posible que se induzca la selección de bacilos resistentes debido a que se aplique quimioprofilaxis en personas con tuberculosis activa.
- Puede ser difícil identificar a portadores asintomáticos de *M. tuberculosis*.
- Es difícil esperar que los pacientes cumplan con un tratamiento que dura varios meses.

La reglamentación mexicana sobre tuberculosis ⁽⁴⁹⁾ establece lo siguiente respecto a la quimioprofilaxis:

La quimioprofilaxis se administra a los contactos menores de 15 años asintomáticos no vacunados con BCG, de acuerdo con las indicaciones siguientes:

1. Quimioprofilaxis primaria en los no reactivos al PPD;
2. Quimioprofilaxis secundaria en los reactivos al PPD.

El medicamento a usar en quimioprofilaxis es la isoniazida por vía oral durante seis meses, a dosis de 5 a 10 mg por kilogramo de peso por día, en una toma, sin exceder de 300 mg.

4.2.3. Medidas generales de control.

A continuación se expone lo señalado por la reglamentación mexicana, (Proyecto de Norma Oficial Mexicana **NOM-006-SSA2-1993** para la prevención y control de la tuberculosis en atención primaria a la salud) ⁽⁴⁹⁾, respecto a las medidas de control para la tuberculosis.

“El control de la tuberculosis comprenderá la identificación y diagnóstico oportuno, la atención y el tratamiento del paciente, así como estudio de contactos y el riesgo del caso.

Identificación del caso.

La búsqueda del caso se hace entre los consultantes que presentan tos y expectoración, sin importar el motivo de demanda, entre los contactos de un caso de tuberculosis y en grupos de alto riesgo.

La comprobación del caso de tuberculosis, se llevará a cabo mediante la baciloscopía o cuando se requiera, mediante el cultivo de tejidos, líquidos o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas, radiológicas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad.

De toda muestra de tejido u órgano de pacientes para examen histopatológico, además de someterse a este estudio, una fracción de ella deberá enviarse al servicio de bacteriología para la identificación de *Mycobacterium*, mediante cultivo.

La baciloscopia se realizará de acuerdo con las indicaciones siguientes:

1. De manera sistemática en los tosedores consultantes y entre los contactos de 15 y más años de edad, en tres muestras sucesivas de esputo;
2. En quienes clínica o radiológicamente se sospeche tuberculosis independientemente de la edad, en tres a seis muestras sucesivas;
3. En el control del tratamiento antituberculoso con una muestra cada mes y dos muestras en días sucesivos al terminar el tratamiento y
4. Cuando el paciente dado de alta por curación regrese al servicio con tos productiva.

El cultivo se realizará de acuerdo con las indicaciones siguientes:

1. Para monitoreo de la sensibilidad primaria a fármacos.
2. Para el diagnóstico en caso de sospecha clínica o radiológica, con resultado negativo de seis baciloscopías;
3. Para confirmar el resultado del tratamiento y
4. Para investigaciones epidemiológicas, terapéuticas y bacteriológicas.

El diagnóstico de un caso de tuberculosis no comprobado por bacteriología o por estudio clínico que comprenderá el examen radiológico, inmunológico con PPD y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad.

Se realizará estudio radiológico para precisar la localización y la extensión de las lesiones cuando el servicio disponga del recurso.

La prueba tuberculínica con la aplicación de PPD, se llevará a cabo de acuerdo a las especificaciones siguientes: Indicaciones.

- Estudio de contactos menores de 15 años;
- Apoyo al diagnóstico diferencial de tuberculosis y
- Estudios epidemiológicos
- dosis, administración e interpretación:
- Un décimo de mililitro equivalente a dos UT de PPD RT-23 o 5 UT de PPD - S, por vía intradérmica, en la cara externa del brazo izquierdo
- Lectura a las 72 horas expresada siempre en milímetros del diámetro de la induración, e

Induración de 10 milímetros o más indica reactor en la población general, en los pacientes VIH positivos o con SIDA, se considera reactor al que presenta una induración de 5 o más milímetros”.

4.3. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR.

Los objetivos del tratamiento de la tuberculosis pulmonar son ⁽³¹⁾:

1. Curar a los pacientes con interferencia mínima en sus vidas.
2. Prevenir la muerte en pacientes gravemente enfermos.
3. Prevenir daño extenso a los pulmones con las complicaciones consecuentes.
4. Evitar recaídas.
5. Prevenir el desarrollo de bacilos de la tuberculosis resistentes a fármacos (resistencia adquirida).
6. Proteger a la familia del paciente, así como a la comunidad en general, de la infección.

El tratamiento de las distintas enfermedades y padecimientos que afectan al ser humano puede dividirse en no farmacológico y farmacológico. El primero hace referencia al conjunto de acciones y disposiciones, distintas a la administración de fármacos, que deben ejecutarse para cumplir los objetivos arriba mencionados, mientras que el tratamiento farmacológico comprende a la administración adecuada de medicamentos.

4.3.1. Tratamiento no farmacológico.

En el caso de la tuberculosis pulmonar, el éxito terapéutico depende principalmente del tratamiento farmacológico, pero hay ciertos aspectos no farmacológicos que merecen ser considerados, y que se tratan a continuación.

Reposo.

Se ha señalado que si el paciente no está muy enfermo y está bajo tratamiento, el trabajo no es dañino para su evolución clínica. Es un gran error hacer que aquel que aporta el sustento familiar deje de trabajar por tener tuberculosis. La admisión del paciente a un hospital debe depender en parte de la severidad de la enfermedad, la política nacional respecto a pacientes con tuberculosis y los efectos económicos para su familia. Todos estos aspectos deben ser tomados en consideración ⁽³¹⁾.

Estilo de vida.

Es mejor evitar el consumo de tabaco y alcohol, pero es más importante que el paciente persista con el tratamiento. Así que puede ser conveniente que el médico no los prohíba si cree que ello podría hacer que el paciente desistiera del tratamiento ⁽³¹⁾.

Después de 2 a 3 semanas de comenzado el tratamiento, el paciente generalmente ya no es infeccioso, por lo que no es necesario alterar el grado de actividad sexual. Sin embargo, él debe evitar cualquier práctica sexual que conlleve un riesgo de infección por VIH, ya que, entre otras cosas, ésta hace la curación completa de la tuberculosis más difícil. En áreas de alta incidencia de VIH, se debe dar educación sanitaria al paciente sobre cómo protegerse mediante el uso de condón ⁽³¹⁾.

Hospitalización.

La tuberculosis es un problema hospitalario presente en México, si bien las formas graves de la tuberculosis han disminuido considerablemente. Actualmente, un paciente con tuberculosis debe hospitalizarse exclusivamente si existe alguno de los siguientes factores ⁽⁵⁵⁾:

1. Hemoptisis.
2. Enfermedad asociada descompensada.
3. Insuficiencia cardiorrespiratoria.
4. Deterioro general severo.

Los casos con SIDA pueden requerir de hospitalización, si concomitantemente presentan tuberculosis diseminada o grave.

Cirugía.

La cirugía en la tuberculosis pulmonar no tiene impacto evidente en el control de la enfermedad; sin embargo, los procedimientos quirúrgicos necesarios deben ser realizados cuando exista una indicación precisa (tabla 2), por cirujanos capacitados con experiencia en el área. Los riesgos de la cirugía en tuberculosis pulmonar son la insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, fístula broncopleurales y el empiema, así como el fracaso de los procedimientos en pacientes diabéticos, nefróticos, cirróticos y alcohólicos ⁽⁵⁶⁾.

Tabla 2. Indicaciones actuales de la cirugía en tuberculosis ⁽⁵⁶⁾.

→ Lesiones con baciloscopia positiva resistente a tratamiento farmacológico, toma de biopsia para diagnóstico diferencial con otras patologías (biopsia de pleura, de pulmón, peritoneal y ganglionar, nódulo pulmonar solitario).
→ Tuberculosis vertebral (mal de Pott).
→ Tuberculosis articular, renal, genital, intestinal.
→ Tuberculosis cerebral (tuberculoma)
→ Colonización de cavernas por hongos (aspergiloma).
→ Hemoptisis: Colocación de obturadores endobronquiales
Resección pulmonar
→ Embolización de arterias bronquiales.
→ Láser: granulomas traqueobronquiales o laríngeos.
→ Toracoplastia
→ Toracostomía y mioplastia
→ Pericardiectomía (en casos de serositis o pericarditis constructiva)

4.3.2. Tratamiento farmacológico.

Si el médico prescribe los medicamentos adecuados y si el paciente toma sus medicamentos como fueron prescritos, durante el tiempo suficiente, todos los pacientes deben curarse. La excepción a esta regla es que los bacilos causantes de la enfermedad sean resistentes a los fármacos cuando el tratamiento comienza ⁽³¹⁾.

El tratamiento farmacológico es de capital importancia para el control de la enfermedad. Debido a la importancia que la tuberculosis tiene como problema de salud pública, el tratamiento farmacológico debe ser una responsabilidad compartida por los miembros del equipo de profesionales de la salud, con participación activa por parte del farmacéutico ya que, debido a la velocidad de crecimiento de las micobacterias, relativamente lenta y a su localización intracelular, la administración de fármacos debe ser usada por periodos más largos que los usuales en otras enfermedades infecciosas. Por lo tanto, el riesgo de aparición de reacciones adversas es mayor. Además, para prevenir el surgimiento de cepas fármacorresistentes, especialmente con el tratamiento con un solo fármaco, es vital el empleo de terapias combinadas, con al menos 2 agentes a los cuales sea susceptible el microorganismo ^(57, 58, 59). La farmacoterapia contra la tuberculosis pulmonar representa, consecuentemente, un gran reto para el farmacéutico y el médico.

Bases teóricas de la quimioterapia de la tuberculosis.

Con los primeros ensayos clínicos de la terapia antituberculosa para determinar la eficacia de la estreptomina, se descubrieron 2 importantes principios del tratamiento. El primer principio es que la terapia exitosa requiere de la administración de un mínimo de 2 fármacos a los cuales sea susceptible el microorganismo, al menos uno de estos fármacos debe ser bactericida.

El segundo principio de la terapia es que la cura de la tuberculosis requiere que el tratamiento prosiga después de que el paciente mejore clínicamente. Se requiere de una farmacoterapia prolongada para eliminar bacilos "persistentes" (41).

A partir de estos principios, la terapia antituberculosa puede ser dividida en una fase inicial bactericida y una fase subsiguiente esterilizante. Los agentes antituberculosos que son bactericidas activos pueden no ser los fármacos más activos como esterilizantes y aquellos que son particularmente efectivos en la fase esterilizante pueden no ser los fármacos bactericidas más activos. Los estudios realizados muestran que la isoniazida es el fármaco mejor bactericida disponible, mientras que se ha sugerido que la rifampicina y la pirazinamida son los fármacos esterilizantes más efectivos.

Los fármacos antituberculosos actúan sobre diferentes poblaciones de bacilos. La población más grande consiste en microorganismos extracelulares metabólicamente activos que son rápidamente eliminados por los fármacos bactericidas, especialmente la isoniazida. La rifampicina es particularmente efectiva contra bacilos latentes que periódicamente activan su metabolismo. Una tercera

población consistente en aquellos microorganismos que se encuentran en un ambiente ácido (p. ej. bacilos intracelulares y los que se localizan en el material caseoso) que son particularmente susceptibles a la acción de la pirazinamida. Finalmente puede existir una población de bacilos metabólicamente inactivos que no son afectados por agente antituberculoso alguno pero que son eliminados con el tiempo por el sistema inmune del hospedero ^(27, 41).

A continuación se presenta información que se ha considerado útil para individualizar la terapia de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

4.3.2.1. Precauciones especiales y pruebas a realizar antes de iniciar el tratamiento.

Debido a los posibles (aunque raros) efectos tóxicos del etambutol sobre el ojo, se recomienda probar la agudeza visual antes de prescribirlo. Este fármaco sólo debe ser usado en aquellos pacientes que tengan una adecuada agudeza visual y que sean capaces de apreciar y reportar síntomas visuales o cambios en la visión. Debe registrarse que el paciente ha recibido la indicación de interrumpir el uso del fármaco inmediatamente si dichos síntomas ocurren y acudir con su médico tratante ⁽⁶⁰⁾.

→ Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar tratamiento con estreptomycinina o etambutol. De ser posible debe evitarse el uso de estos fármacos en casos de insuficiencia renal ⁽⁶⁰⁾.

- Los pacientes deben ser informados sobre los posibles efectos colaterales y se les debe dar la indicación de interrumpir el tratamiento y buscar atención médica ^(7, 60).
- En el caso de pacientes con enfermedad hepática crónica conocida, deben hacerse exámenes regulares de la función hepática, semanalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y después dos veces a la semana durante el primer mes o los primeros 2 meses ⁽⁶⁰⁾.
- Debe considerarse la posibilidad de efectuar pruebas virológicas para excluir hepatitis viral coexistente ⁽⁶⁰⁾.
- No es raro que se presenten elevaciones moderadas en las transaminasas hepáticas (ALT/AST) en las pruebas pre-tratamiento de los pacientes tuberculosos ⁽⁶⁰⁾.
- Si las concentraciones en suero de (ALT/AST) son 2 o más veces superiores a las normales debe hacerse monitoreos de la función hepática, semanalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y posteriormente dos veces a la semana hasta los valores se normalicen ⁽⁶⁰⁾.
- Si las concentraciones en suero de (ALT/AST) son 2 veces inferiores a las normales debe hacerse monitoreos de la función hepática, las pruebas de funcionamiento hepático deben repetirse dos semanas después. Si han disminuido los valores de transaminasa, sólo se requieren pruebas posteriores respecto a los síntomas. Si la prueba repetida muestra que las concentraciones en suero de (ALT/AST) son 2 o más veces superiores a las normales, el manejo debe ser como se indicó en el punto anterior ⁽⁶⁰⁾.

- Si se elevan los niveles de bilirrubina, debe interrumpirse el uso de isoniazida, rifampicina y pirazinamida ⁽⁶⁰⁾.
- Si el paciente no está desmejorado y la forma de tuberculosis es no infecciosa, puede no ser necesario dar tratamiento hasta que la función hepática regresa a la normalidad ⁽⁶⁰⁾.
- Si el paciente se ha agravado o su extensión de esputo es positiva a las dos semanas de comenzado el tratamiento es necesario administrar una forma de tratamiento, preferiblemente como paciente hospitalizado hasta que se normalice la función hepática ⁽⁶⁰⁾.
- Una vez que la función hepática ha regresado a la normalidad, se pueden reintroducir los fármacos secuencialmente, en el siguiente orden: isoniazida, rifampicina y pirazinamida ⁽⁶⁰⁾ (ver manejo de reacciones adversas).
- Si no hay reacción se puede continuar el tratamiento y cualquier fármaco alternativo introducido temporalmente puede ser eliminado de la terapia ⁽⁶⁰⁾.
- Si se presenta reacción el agente ofensor debe ser excluido y debe entonces usarse un régimen alternativo, el cual debe ser decidido y supervisado por un médico calificado. Si se concluye que la pirazinamida es responsable de la hepatotoxicidad, es necesario considerar la necesidad de implantar un tratamiento de 9 meses con isoniazida y rifampicina, complementado con etambutol durante los 2 primeros meses.
- Ocasionalmente la elección de fármacos está tan limitada (por ejemplo, por la resistencia bacteriana o la biodisponibilidad), que si ocurren reacciones adversas puede ser necesario proceder a la desensibilización y reintroducción del agente

causal, (ver manejo de reacciones adversas). Para evitar que surja resistencia bacteriana durante la desensibilización, el procedimiento debe efectuarse en conjunto con la administración de 2 otros fármacos antituberculosos ⁽⁶⁰⁾.

4.3.2.2. Preparados farmacéuticos combinados de dosis fija (polifármacos).

Las tabletas de combinación de dosis fija incorporan 2 o más fármacos en una sola forma farmacéutica ^(60, 61). Se ha observado que la biodisponibilidad de los fármacos de dichas tabletas es similar a la de las mismas dosis de fármacos administrados individualmente ^(60, 62, 63). Asimismo, El uso de este tipo de tabletas que contienen rifampicina provee un medio útil para vigilar el cumplimiento de la terapia ya que puede verificarse visualmente o en el laboratorio la coloración rojo naranja en la orina ⁶⁰. Como se ha reiterado, la terapia monofármaco de la tuberculosis puede incrementar el riesgo de aparición de resistencia bacteriana. Las tabletas de combinación fija deben usarse siempre que sea posible, en pacientes bajo régimen de tratamiento diario, en la modalidad de tratamiento estrictamente supervisado, para ayudar al cumplimiento y prevenir la monoterapia accidental ^(60,110).

En resumen, el uso de las tabletas de combinación fija resulta en un régimen más efectivo, disminuye el riesgo de medicación errónea y mejora el cumplimiento ^(60, 61).

4.3.2.3. El tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES)

El tratamiento acortado estrictamente supervisado, (en inglés "directly observed treatment, short course", DOTS), es una modalidad de administración de medicamentos, virtualmente única para tuberculosis, en la cual cada toma de las formas farmacéuticas por el paciente es atestiguada por una persona, que puede ser un profesional de la salud o un voluntario capacitado, por ejemplo un familiar. El TAES debe ser considerado para todos los pacientes debido a que los médicos a menudo son inexactos en sus predicciones sobre cuáles pacientes se adherirán al tratamiento por sí mismos ⁽⁶⁴⁾. El tratamiento estrictamente supervisado ha mostrado ser efectivo en cuanto a costo cuando se usan regímenes intermitentes. Casi todos los regímenes para tuberculosis pueden ser dados de forma intermitente si son administrados bajo supervisión directa. El uso de regímenes intermitentes reduce el número total de dosis que un paciente debe tomar, así como el número total de encuentros con el profesional de la salud o el voluntario encargado de atestiguar la toma de medicamentos. El tratamiento estrictamente supervisado puede reducir significativamente la aparición de resistencia adquirida a fármacos, así como las recaídas ⁽⁶⁴⁾. Un reciente estudio comparativo ⁽⁶⁵⁾ ha sugerido que el costo global del tratamiento es menor si se aplica el TAES, respecto al tratamiento "tradicional". Esta disminución de costo se debe, entre otros factores, a una menor duración del tratamiento, menores hospitalizaciones, así como menor tiempo de estancia hospitalaria y menos recaídas. Diversas autoridades, como la OMS, e investigadores han señalado que ésta es una de las herramientas más útiles en el control de la

tuberculosis pulmonar.

Hay cinco elementos clave en la aplicación del TAES ⁽⁶⁶⁾:

1. Detección de casos por microscopía de esputo de pacientes sintomáticos que acudan a los servicios de salud.
2. Régimen de tratamiento estandarizado de 6 a 8 meses para todos los casos con extensión de esputo positiva confirmada, con tratamiento estrictamente supervisado, por al menos los dos primeros meses.
3. La dispensación regular y sin interrupciones de todos los fármacos antituberculosos esenciales.
4. Un sistema estandarizado de registro y reporte que permita el seguimiento de los resultados del tratamiento para cada paciente y del programa de control de la tuberculosis en general.
5. El compromiso de los gobiernos en actividades sostenidas de control de la tuberculosis.

En todos los países que han adoptado la estrategia TAES, las tasas de curación en los casos de tuberculosis con baciloscopia positiva superan el 80 %.

El término de tratamiento acortado se refiere a un régimen de tratamiento farmacológico que dure de 6 a 8 meses y utiliza una combinación de fármacos antituberculosos adecuados. Los regímenes estandarizados se basan en la clasificación del paciente como caso nuevo o como caso previamente tratado. Los

fármacos antituberculosos más comúnmente usados son la isoniazida, la rifampicina, la pirazinamida, el etambutol, la estreptomycinina y la tiacetazona ⁽⁶⁴⁾.

El tratamiento estrictamente supervisado (atestiguar que el paciente tome sus medicamentos) es esencial por lo menos durante la fase intensiva del tratamiento, para asegurarse de que los fármacos son tomados en la combinación correcta y por la duración apropiada. Con la observación directa del tratamiento, el paciente no lleva solo la responsabilidad de adherirse al tratamiento. Los profesionales de las ciencias de la salud, las autoridades de salubridad, los gobiernos y la comunidad en general deben compartir esta responsabilidad. Una de las metas de los sistemas efectivos de control de la tuberculosis es organizar los servicios de atención para tuberculosis de tal manera que el paciente tenga flexibilidad en cuanto al lugar donde recibe el tratamiento, por ejemplo en su hogar o en el lugar de trabajo. El observador del tratamiento puede ser cualquier persona que tenga la voluntad y sea entrenado, responsable, aceptable para el paciente y confiable para los servicios de control de la tuberculosis ⁽⁶⁴⁾.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

4.3.2.4. La dispensación de los medicamentos y la entrevista farmacéutica.

El papel del farmacéutico hospitalario o comunitario dentro del equipo de profesionales de la salud va más allá de la entrega de los medicamentos al paciente. Debe participar apoyando al médico en la selección adecuada de la farmacoterapia del paciente. Y la dispensación de los medicamentos al paciente debe trascender el

acto de entrega de estos y para ello puede ser muy útil la entrevista farmacéutica.

El farmacéutico, siendo el último profesional de la salud que entra en contacto con el paciente, desempeña un papel fundamental en la educación al paciente sobre el uso de los medicamentos ⁽⁶⁷⁾. La entrevista del farmacéutico con el paciente puede servir para varios fines. Por ejemplo, permite establecer si el paciente está bajo otro tipo de tratamiento farmacológico, lo que puede traer como consecuencia interacciones farmacológicas indeseables. Además, permite impartir al paciente, así como a su familia, educación sanitaria y así explicarle el correcto modo de tomar sus medicamentos, en cuanto aspectos como intervalos de dosificación o las posibles repercusiones de tomarlos junto con alimentos. Por otra parte puede explicarse al paciente su padecimiento o enfermedad y los cuidados pertinentes que debe de tener. La entrevista farmacéutica puede tener un impacto positivo en el cumplimiento adecuado de la terapia por parte del paciente ⁽⁶⁸⁾, lo que constituye uno de los puntos críticos en cuanto al éxito del tratamiento de la tuberculosis, y que es prioritario para evitar en lo posible la aparición de cepas resistentes a fármacos, así como para impedir el desarrollo de ciertas reacciones adversas, específicamente en el caso de la rifampicina.

Las particularidades del tratamiento farmacológico de la tuberculosis pulmonar hacen de la entrevista farmacéutica un punto muy importante para lograr la curación del paciente. En la tabla 3. se muestran algunos puntos importantes que se deben de tener en cuenta durante la entrevista

TABLA 3. Puntos importantes a recordar durante la entrevista farmacéutica

→ Sea amable amistoso y paciente.
→ Explique la enfermedad al paciente y a sus familiares, al hacer esto, recuerde que puede haber creencias locales sobre la enfermedad.
→ Explique la importancia de cumplir con el tratamiento completo al paciente y su familia.
→ Muestre al paciente y a sus familiares el tipo de formas farmacéuticas que él tomará e indíquele como tomarlas.
→ Advierta al paciente sobre las posibles reacciones adversas a los fármacos. Indíquele que debe acudir con su médico tratante en caso de que alguna reacción se presente.
→ Dé al paciente un folleto sobre la tuberculosis y su tratamiento.
→ Tome en consideración los posibles problemas personales del paciente que pudieran interferir con el cumplimiento de su tratamiento. Dé al paciente asesoría para poder cumplir con su terapia adecuadamente.

4.3.2.5. Tratamiento farmacológico de pacientes con condiciones especiales

a). Diabetes.

Aunque los individuos con diabetes tienen una incidencia aumentada de tuberculosis y la enfermedad pulmonar es generalmente más extensa, debe administrarse tratamiento estándar ⁽⁶⁰⁾. La rifampicina reduce la eficacia de las sulfonilureas. La diabetes es considerada como factor predisponente para la aparición de reacciones adversas neurológicas a la isoniazida ⁽⁶⁹⁾. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles de glucosa en pacientes diabéticos tratados con pirazinamida, dado que pueden cambiar rápidamente.

b). Enfermedad hepática.

Aunque se considera a la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida como potencialmente hepatotóxicas, la adición de pirazinamida a los regímenes que incluyen los otros fármacos no aumenta la morbilidad ⁽⁶⁰⁾. Se requiere vigilancia regular de la función hepática en pacientes que presentan enfermedad hepática crónica conocida tal como daño debido a alcoholismo, hepatitis crónica activa, cirrosis y en aquellos que se conozca que son positivos a antígenos de hepatitis B o C ⁽⁶⁰⁾. En tales pacientes la vigilancia debe ser particularmente frecuente en los primeros dos meses del tratamiento (pruebas semanales de la función hepática por las primeras dos semanas y posteriormente a intervalos de dos semanas) ⁽⁶⁰⁾.

c). Paciente inconscientes.

Debe de darse tratamiento estándar a los pacientes inconscientes. Isoniazida y rifampicina pueden ser administradas en forma de jarabe y la pirazinamida como jarabe o en tabletas trituradas, administradas mediante sonda de alimentación enteral (nasogástrica) ⁽⁶⁰⁾. Como alternativa, la isoniazida y la rifampicina pueden ser administradas como una infusión intravenosa una vez al día ⁽⁶⁰⁾. La isoniazida también puede administrarse por vía intramuscular. La estreptomycinina se administra por vía intramuscular ^(60, 70).

d). Disfunción renal.

En pacientes con deterioro parcial de la función renal deben evitarse, de ser posible, la estreptomycinina, la kanamicina y la capreomicina. Si la función renal está severamente dañada, pueden ser necesaria la reducción de las dosis o aumento en los intervalos de dosificación de los fármacos antituberculosos. La medición de los niveles de fármaco en sangre puede ser de utilidad para ajustar la dosificación ⁽⁶⁴⁾.

e). Embarazo.

La tuberculosis puede causar morbilidad significativa en la mujer embarazada y el feto ⁽⁷¹⁾. Los agentes de primera línea sugeridos por autoridades como los centros de control de enfermedades de Estados Unidos o la Sociedad Torácica Británica (isoniazida, rifampicina y etambutol) parecen tener riesgos mínimos de inducir anomalías congénitas ^(60, 71) y la morbilidad por terapia en las embarazadas parece no elevarse sobre los niveles observados en personas no embarazadas ⁽⁷¹⁾. En Estados Unidos se ha expresado precaución sobre el uso de pirazinamida en embarazo, pero no hay datos que indiquen efectos adversos ⁽⁷²⁾. La estreptomycinina y otros aminoglucósidos deben ser evitados durante el embarazo puesto que pueden ser ototóxicos para el feto ⁽⁶⁰⁾. Un trabajo de revisión bibliográfica en el cual se estudiaron más de 2 000 casos de embarazos en mujeres con tuberculosis ⁽⁷³⁾, los autores no encontraron diferencias en la aparición de efectos colaterales en estas mujeres comparadas con personas no embarazadas, ni mayor incidencia de anomalías fetales; y comentan que no hay indicación para la interrupción del embarazo, para las mujeres con tuberculosis y que la tuberculosis no tratada representa un riesgo mucho más grande para una mujer embarazada y su feto que el representado por el tratamiento de la enfermedad.

La educación sanitaria a la paciente sobre los efectos adversos potenciales puede disminuir los problemas causados por éstos. La terapia debe iniciarse tan pronto sea confirmado el diagnóstico (o cuando se sospeche en mujeres infectadas por VIH) o después del tercer trimestre en mujeres menores de 35 años con reciente conversión a positivas a la prueba de la tuberculina ⁽⁷¹⁾. La vigilancia del cumplimiento de la toma de los fármacos es importante para proporcionar una terapia efectiva y evitar el desarrollo de microorganismos resistentes ⁽⁷¹⁾.

f). Neonatos

El manejo del neonato debe hacerse de la siguiente manera:

1. No separar al neonato de su madre a menos que ella esté gravemente enferma ⁽³¹⁾,
2. Si la madre es negativa a baciloscopia de esputo, vacunar con BCG inmediatamente ⁽³¹⁾.
3. Si la madre fue positiva a la baciloscopia de esputo durante la gestación o aún lo es al momento del parto:
 - a) Si el infante está enfermo al nacer y se sospecha de tuberculosis congénita, dar tratamiento antituberculoso ⁽³¹⁾.
 - b) Si el estado general del niño es bueno, administrar isoniazida 5 mg/Kg en una sola dosis diaria por dos meses. Entonces hacer prueba de la tuberculina, si ésta resulta negativa interrumpir la isoniazida y dar vacuna BCG. Si continúa positiva, continuar isoniazida por 4 meses

adicionales. No vacunar con BCG al mismo tiempo que se está administrando isoniazida ⁽³¹⁾.

4.3.2.6. Manejo de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos.

Éste es un aspecto importante, debido a que estas reacciones, causan incomodidad al paciente y pueden provocar interrupción o incumplimiento de la terapia ⁽³¹⁾.

Reacciones de hipersensibilidad.

Éstas rara vez ocurren en la primera semana del tratamiento, pero son más comunes entre la segunda y cuarta semana. Son mucho menos frecuentes con isoniazida, rifampicina y etambutol de lo que lo son con estreptomycinina o tiacetazona ⁽³¹⁾.

Hay varios grados de reacción:

1. **Leve:** solamente comezón en la piel, este es a menudo el único signo de la alergia a rifampicina ⁽³¹⁾.
2. **Moderada:** fiebre y erupciones cutáneas. Si las erupciones son severas, la piel muestra ampollas y se asemeja a un cuadro de urticaria ⁽³¹⁾.

3. **Severa:** Además de la fiebre y erupciones puede haber inflamación de los nodos linfáticos, crecimiento del hígado y el bazo, inflamación alrededor de los ojos y en las membranas mucosas de la boca y los labios. Síndrome de Stevens-Johnson: fiebre alta, erupciones con ampollas generalizadas y ulceración de las membranas mucosas de la boca, genitales y ojos. Ésta es una reacción rara pero peligrosa, particularmente a tiacetazona ^(31, 60) y particularmente en personas con infección por VIH. Muy raramente hay enema crónico que afecta a los miembros y que ocurre después de la octava semana. Esto casi siempre es debido a alergia a la estreptomina ⁽³¹⁾.

Manejo: este se discute en dos partes: inmediato y desensibilización.

Inmediato. Si el único problema es comezón leve, el uso del fármaco puede generalmente continuar, mientras que el paciente se desensibiliza por sí mismo; pueden administrarse antihistamínicos ⁽³¹⁾.

Si hay fiebre y erupciones, se debe interrumpir el uso de todos los fármacos y administrar de ser posible antihistamínicos ⁽³¹⁾. Si se presenta una reacción muy severa se deben interrumpir todos los fármacos.

Si el paciente parece muy enfermo, puede ser necesario canalizar al paciente a un hospital para que sea tratado con:

- Hidrocortisona 200 mg i.v. o i.m., después:
- Dexametasona 4 mg i.v. o i.v. hasta que el paciente pueda deglutir y después:
- Prednisolona 15 mg 3 veces al día por vía oral, reduciendo la dosis gradualmente cada 2 días dependiendo de la respuesta del paciente.
- Fluidos intravenosos si son necesarios.

La desensibilización no debe intentarse si el paciente ha tenido una reacción muy severa ⁽³¹⁾.

Desensibilización: Ésta debe iniciarse hasta que la reacción de hipersensibilidad ha desaparecido. La desensibilización se puede llevar a cabo mejor en hospitales ⁽³¹⁾.

Si es posible se recomienda administrar 2 fármacos antituberculosos que el paciente no haya recibido previamente mientras se está llevando a cabo la desensibilización ⁽³¹⁾

Las pruebas se deben comenzar usando las dosis mostradas en la tabla 4. La tiacetazona y la estreptomina tienen más probabilidades de causar reacciones alérgicas, por lo que deben ser probadas al último. La reacción es usualmente una ligera erupción cutánea o fiebre ligera y aparece en 2 a 3 horas después de la aplicación, por lo que es posible probar dos dosis al día, a intervalos de 2 horas, si el paciente está en un hospital ⁽³¹⁾.

Se deben probar todos los fármacos que el paciente ha recibido puesto que es posible administrar 2 de los fármacos mientras se hace la desensibilización de un tercero.

En caso de haber disponibilidad de varios fármacos efectivos, es usualmente más fácil sustituir con otro fármaco aquel que ha causado la reacción, esto no necesariamente significa cambiar de un régimen de tratamiento acortado a otro más largo.

Si ocurre una reacción con la primera dosis de desafío de un fármaco (ver tabla 4), se considera que el paciente es hipersensible a ese fármaco. Al comienzo de la desensibilización es usualmente seguro comenzar con un décimo de la dosis normal. Después hay que incrementar la dosis en una décima parte cada día. Si el paciente presenta una reacción leve a una dosis, se debe dar esa misma dosis (en lugar de aumentarla) el día siguiente. Si la reacción es severa, lo cual es inusual, debe regresarse a dosis menores e incrementarlas de modo más gradual.

Si el paciente está en un hospital o puede ser atendido a intervalos de 12 horas, pueden darse dosis cada 12 horas y ahorrar tiempo. En la mayoría de los casos es posible completar el esquema de desensibilización en 7-10 días.

Tan pronto como se ha completado el esquema de desensibilización al fármaco, puede comenzarse a usar regularmente pero debe siempre asociarse al

uso de por lo menos otro fármaco (al cual el paciente no es hipersensible) para prevenir la aparición de resistencia ⁽³¹⁾.

Tabla 4. Dosis de desafío para detectar hipersensibilidad cutánea o generalizada a fármacos antituberculosos ⁽³¹⁾.

Fármaco	Dosis de desafío	
	Día 1	Día 2
Isoniazida	50 mg	300 mg
Rifampicina	75 mg	300 mg
Pirazinamida	250 mg	1.0 g
Etambutol	100 mg	500 mg
Tiacetazona	25 mg	50 mg
Estreptomina u otros aminoglucósidos	125 mg	500 mg

Daño hepático.

La mayoría de los fármacos antituberculosos pueden causar daño hepático, si bien etambutol y cicloserina prácticamente no lo hacen. Puede ser muy difícil establecer si la hepatitis es provocada por fármacos o si se trata de hepatitis infecciosa en países donde esta enfermedad es común.

La hepatitis es un efecto colateral que probablemente ocurra en 1 % de los pacientes tratados y es probablemente más común con tiacetazona y pirazinamida ⁽³¹⁾.

Un aumento asintomático de las enzimas en suero es algo que ocurre frecuentemente, esto no indica la necesidad de interrumpir el uso de los fármacos ^(31, 74). Si hay anorexia, ictericia y hepatomegalia, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la función hepática haya regresado a la normalidad ⁽³¹⁾.

Un procedimiento para identificar a un posible agente hepatotóxico puede ser interrumpir todos los fármacos antituberculosos y después reintroducirlos uno por uno, vigilando cuidadosamente el perfil hepático del paciente ⁽⁷⁴⁾. Døssing y colaboradores ⁽⁷⁴⁾ han propuesto un procedimiento para casos en los que se sospecha hepatotoxicidad inducida por fármacos que implique a isoniazida y pirazinamida (ver figura 9). Ellos consideran que el mayor factor de riesgo para daño hepático agudo causado por antituberculosos es la continuación de la terapia sin advertir que se está produciendo la reacción hepática.

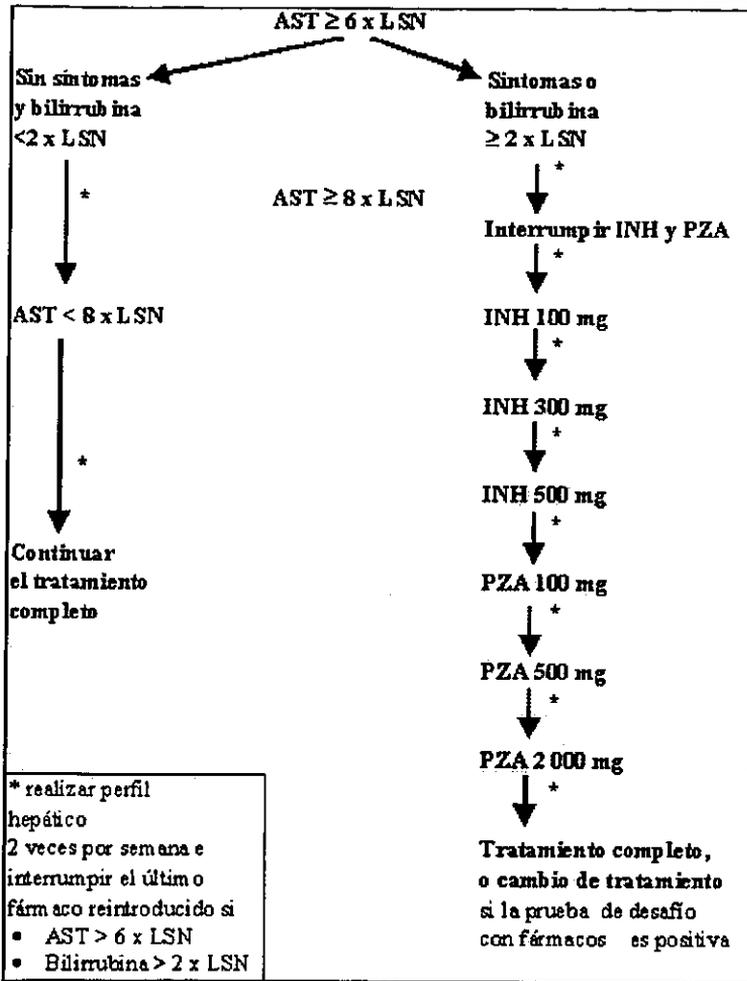


Figura 9. Procedimiento propuesto por Døssing y colaboradores ⁽⁷⁴⁾ para casos en los que se sospecha hepatotoxicidad inducida por fármacos que implique a isoniazida y pirazinamida. **AST:** aspartato-aminotransferasa, **LSN:** límite superior normal, **INH:** isoniazida, **PZA:** pirazinamida

4.3.2.7. Corticosteroides en el manejo de la tuberculosis.

A primera vista resulta paradójica la administración de corticosteroides en pacientes tuberculosos y esta práctica ha causado controversia, pues si se administran esteroides a pacientes con tuberculosis no tratada o no diagnosticada puede provocar recrudescencia de la enfermedad e incluso la muerte ⁽⁷⁵⁾. Sin embargo, en América Latina, Asia y África, se han usados esteroides desde hace tiempo en varias formas de tuberculosis para reducir la toxicidad causada por la enfermedad aguda, severa o fulminante ⁽⁷⁶⁾. Muchos médicos han notado que los esteroides administrados a pacientes que reciben tratamiento con antituberculosos no sufren efectos indeseables y muchos de estos pacientes se benefician clínicamente de la adición de esteroides a su régimen de tratamiento ⁽⁷⁵⁾.

Los pacientes con tuberculosis pulmonar usualmente presentan síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, anorexia y sudoración nocturnas ^(7, 31, 76, 76). Subsecuentemente a la terapia antituberculosa, el curso de la fiebre varía de 2 a 3 semanas ⁽⁷⁶⁾. Se ha postulado que la liberación de linfocinas estimulada por antígenos de linfocitos específicamente sintetizadas podría asociarse con la fiebre producida por la propia tuberculosis ^(76, 77). Por otra parte, los antígenos micobacterianos también podrían estimular la liberación de TNF de los macrófagos y células mononucleadas de sangre periférica; por lo tanto, el TNF, uno de los mediadores significativos liberados durante el curso de la septicemia en humanos,

podría ser responsable de la fiebre persistente, pérdida de peso y necrosis de las lesiones. Además en algunos casos de tuberculosis pulmonar no hay mejoría en los síntomas y los pacientes continúan teniendo reacciones tóxicas, a pesar de que haya disminución de la cuenta de bacilos en esputo durante la terapia inicial ⁽⁷⁶⁾. La liberación de proteínas tuberculosas de una gran cantidad de bacilos tuberculosos destruidos podría dar una explicación para esta paradójica buena respuesta en el esputo y un cuadro clínico tóxico ⁽⁷⁷⁾.

Hay estudios que muestran que los corticosteroides administrados en las fases tempranas del tratamiento con antituberculosos puede ser benéfico en el manejo de reacciones tóxicas mediante supresión de los efectos del TNF ⁽⁷⁷⁾.

Por lo anterior, si bien es cierto que no está bien establecido que el uso de corticosteroides en pacientes tuberculosos es benéfico ⁽⁷⁶⁾, vale la pena tomarlo en cuenta. Dado que los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a daño o infección, pueden no solamente ser benéficos sino, por otra parte, ser perjudiciales. Es muy importante nunca administrar corticosteroides en casos sospechosos o confirmados de tuberculosis, a menos que el paciente reciba conjuntamente terapia antituberculosa ⁽³¹⁾. La única excepción factible es el tratamiento de una reacción alérgica severa a fármacos ⁽³¹⁾.

Posibles indicaciones para el uso de corticosteroides en tuberculosis.

1. Son definitivamente útiles en el tratamiento de reacciones alérgicas severas (hipersensibilidad) a fármacos, incluyendo pacientes con coinfección por VIH ⁽³¹⁾.
2. Son útiles para reducir el flujo de fluidos de superficies serosas (efusión pleural, efusión pericárdica con flujo excesivo y efusión peritoneal) ⁽³¹⁾.
3. Ayudan a reducir la fibrosis y tejido de cicatrización, por ejemplo en tuberculosis del ojo, la laringe y obstrucción del uréter en tuberculosis renal ⁽³¹⁾.
4. Hay desacuerdo sobre su utilidad en meningitis tuberculosis, pero debe usarse en pacientes seriamente enfermos ⁽³¹⁾.
5. Se recomienda no dar rutinariamente corticosteroides en casos de tuberculosis pulmonar ⁽³¹⁾. Pero puede ser de utilidad en enfermos graves en las primeras fases del tratamiento ^(31, 75, 76, 77).
6. En caso de enfermedad de Addison, debe administrarse terapia de sustitución con corticosteroides. Debe tenerse en cuenta que la rifampicina

provoca disminución de niveles plasmáticos de estos compuestos, por lo que se hace necesario realizar ajustes en las dosis ^(60, 70).

Precauciones.

A pesar de que hay reportes de que no se han presentado efectos adversos de los corticosteroides administrados a pacientes tuberculosos ^(75, 76, 77), debe tenerse en cuenta que estos compuestos pueden provocar reacciones tales como retención de fluidos, "cara de luna" ocasionalmente síntomas mentales y pueden agravar úlceras gástricas o duodenales. En tuberculosis, los corticosteroides, tales como la prednisolona, sólo deben ser administrados por algunas semanas o a lo sumo un mes o dos, de tal manera que no aparezcan efectos debidos al uso prolongado de estos compuestos, como hipertensión arterial, diabetes y pérdida de la consistencia de los huesos ⁽³¹⁾.

Dosis.

En condiciones leves, una dosis inicial de prednisolona de 10 mg, 2 veces al día por 4-6 semanas suele ser suficiente. Posteriormente hay que reducir la dosis en 5 mg cada semana.

En pacientes seriamente enfermos, particularmente en meningitis tuberculosa, la dosis de be ser 60-80 mg diario y después reducirla gradualmente como en el caso anterior ⁽³¹⁾.

La dosis pediátrica es de 1-3 mg, dependiendo de la severidad de la infección ⁽³¹⁾. Debe tenerse en cuenta la necesidad de ajustar la dosis en caso de que el paciente esté recibiendo rifampicina ^(31, 60).

4.3.2.8. Fármacos usados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Los fármacos antituberculosos se clasifican en fármacos de primera o de segunda línea, sobre la base de su eficacia, actividad y riesgo de reacciones adversas ⁽⁵⁷⁾.

Los fármacos de segunda línea se recomiendan solamente cuando los organismos de *M. tuberculosis* son resistentes a los agentes de primera línea. En general, los fármacos de segunda línea son más tóxicos y menos efectivos que los fármacos de primera línea.

Fármacos de “primera línea”.

a) Isoniazida.

La isoniazida es el fármaco principal de la terapia antituberculosa y todos los enfermos con el cuadro causado por cepas del bacilo tuberculosos sensible a isoniazida deben recibirla ^(70, 78). Es un fármaco muy activo frente a *M. tuberculosis*, relativamente poco tóxico y barato ⁽⁶⁴⁾.

Indicaciones y usos clínicos

La isoniazida es la "piedra angular" del tratamiento de la tuberculosis en todas sus formas, siempre en combinación con al menos otro fármaco antituberculoso.

Por otra parte, la isoniazida está indicada como monofármaco en la quimioprofilaxis contra tuberculosis.

Vía de administración y dosis.

La isoniazida normalmente es administrada por vía oral, pero puede también ser administrada intramuscularmente para pacientes críticamente enfermos ⁽⁶¹⁾.

Dosis (recomendadas por la OMS ⁽⁶¹⁾).

A. Tratamiento de la tuberculosis.

→ Adultos y niños: 5 mg/Kg (4-6 mg/Kg) diariamente (máximo 300 mg/día), o 10 mg/Kg tres veces a la semana o 15 mg/día dos veces a la semana.

B. Quimioprofilaxis

→ Adultos: 300 mg/día por al menos 6 meses.

→ Niños: 5 mg/Kg por al menos 6 meses.

Estructura y propiedades químicas.

Isoniazida (INH), $C_6H_7N_3O$, hidrazida del ácido isonicotínico ^(70, 78), hidrazida del ácido 4-piridocarboxílico (ver figura 10). Polvo cristalino incoloro o blanco o cristales blancos, inodoro, se afecta lentamente por exposición al aire y a la luz, se prepara por síntesis química ⁽⁷⁸⁾.

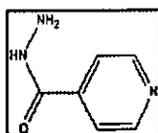


Figura 10. Estructura química de la isoniazida.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

La isoniazida es un antimicrobiano de espectro reducido, puesto que tiene una alta selectividad por micobacterias ^(79, 80). Se requieren concentraciones de 600 mg/L o mayores de isoniazida para inhibir bacterias Gram (+) y Gram (-), pero la concentración tuberculostática mínima es de 0.025 a 05 $\mu\text{g/mL}$ ^(70, 78). La isoniazida es bactericida, *in vitro* e *in vivo*, contra bacilos de la tuberculosis en fase de división

rápida, es menos activa contra bacterias en "etapa de reposo", contra las cuales sólo es bacteriostática ^(67, 78, 70). Las bacterias prosiguen una o dos divisiones antes de interrumpir su multiplicación ⁽⁷⁰⁾. Entre las diversas micobacterias no tuberculosas, solamente *M. kansasii* suele ser sensible a la isoniazida ⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, es importante probar *in vitro* la sensibilidad porque suelen ser muy grandes las concentraciones inhibitorias mínimas ⁽⁷⁰⁾.

Se ha propuesto que la isoniazida interfiere en la síntesis de los ácidos micólicos ^(57, 60, 70, 78), que son constituyentes importantes de la pared celular de las micobacterias, lo cual explicaría la especificidad de la isoniazida.

En algunos de los primeros estudios sobre aislados resistentes a isoniazida de *M. tuberculosis*, se observó actividad catalasa-peroxidasa atenuada al clonar el *M. tuberculosis kat G*, el gen que codifica para catalasa-peroxidasa, fue entonces posibles transformar el gen tipo silvestre en *M. smegmatis* o *E. coli*, que son menos susceptibles a isoniazida o en *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y hacer sensibles estos microorganismos al fármaco. Por lo tanto, la evidencia sugiere que la isoniazida es un profármaco que es activado por *katG* en la forma activa. De hecho hay estudios que demuestran que las peroxidases pueden reaccionar con isoniazida para generar varios productos oxidados y estudios recientes han demostrado que las catalasas-peroxidases pueden oxidar a la isoniazida a una especie electrofílica, la presunta forma activa de isoniazida ⁽⁷⁹⁾.

Respecto al sitio de acción de la isoniazida activada, desde hace más de 20 años se ha establecido que la isoniazida tiene un efecto profundo y específico en la síntesis de ácidos micólicos ⁽⁷⁹⁾. Se ha demostrado que la isoniazida inhibe la insaturación de ácidos C₂₄ y C₂₆, lo que conduce a acumulación de ácidos grasos saturados con la correspondiente longitud de cadena y que el sitio de acción molecular sería probablemente una enzima implicada en la producción de un ácido graso C₂₄. Asimismo se han descrito un mecanismo y sitio de acción, en estudios que han concluido que la isoniazida activada por catalasa-peroxidasa se une al complejo binario reductasa-NADH ⁽⁷⁹⁾.

Farmacocinética.

Absorción. La isoniazida se absorbe bien después de administración oral y parenteral ^(64, 70, 81). Los antiácidos con aluminio y la presencia de alimento interfieren con su absorción ^(70, 78, 82, 83). Se alcanzan concentraciones pico en plasma de 3 a 5 µg/mL una o dos horas después de la ingestión.

La isoniazida sufre biotransformación presistémica apreciable (primer paso) en la pared del intestino delgado y el hígado, lo que provoca que las concentraciones plasmáticas de los acetiladores rápidos sean 50 % menores que las de los acetiladores lentos después de ingerir las dosis normales. No hay diferencias

mensurables entre la concentración pico de isoniazida entre acetiladores rápidos y acetiladores lentos después de la administración por vía intravenosa ⁽⁷⁸⁾.

Distribución. La isoniazida difunde fácilmente a todos los líquidos y células corporales ^(27, 64, 81). Es detectable en cantidades significativas en pulmones y piel, lo que sugiere que estos órganos pueden servir como depósitos. Se detecta en líquido pleural y ascítico, nervios, eritrocitos, caseum, heces, saliva, placenta y leche materna ⁽⁶⁹⁾ y LCR ^(31, 67, 68). Su volumen de distribución aparente es de 0.67 ± 0.15 L/Kg, varía en ancianos y en pacientes con uremia ⁽⁷⁰⁾. El volumen de distribución es independiente del status como acetilador ⁽⁷⁸⁾.

Biotransformación. Como ya se mencionó, la isoniazida sufre una importante biotransformación presistémica en las paredes del intestino delgado y el hígado.

La N acetilación es la ruta más importante de biotransformación. Numerosos estudios han demostrado que las diferencias de biotransformación y eliminación son atribuibles a diferencias genéticamente determinadas como acetiladores lentos o rápidos ⁽⁷⁸⁾. La frecuencia de cada fenotipo de acetilación depende de la raza, pero no es influido por el sexo o la edad ⁽⁷⁰⁾.

Eliminación. Se elimina por orina y es detectable en leche materna. Después de la ingestión la orina contiene isoniazida, hidrazona del ácido pirúvico, hidrazida del

ácido α -cetoglutárico, isonicotinil glicina, monoacetilhidrazona y diacetil hidrazina ⁽⁷⁸⁾. La isoniazida es convertida en acetilisoniazida 4 a 5 veces más rápido en acetiladores rápidos que en acetiladores lentos ⁽⁷⁸⁾. Todos los productos de biotransformación están desprovistos de actividad antituberculosa; pero la monoacetilhidrazina está asociada con hepatotoxicidad ⁽⁷⁸⁾.

Se ha sugerido que los infantes que requieran tratamiento con isoniazida deben ser tratados en la inteligencia de que puede presentarse una vida media extremadamente prolongada y que debe tenerse en consideración esto para modificar la dosis o el intervalo de dosificación ⁽⁷⁸⁾.

La eliminación de isoniazida depende sólo en grado pequeño del estado de la función renal, pero las personas que biotransforman con lentitud dicho fármaco pueden acumularlo hasta presentar cifras tóxicas si hay deficiencias en función renal, se ha sugerido que es posible administrar de forma inocua 300 mg/día de isoniazida a personas cuya concentración de creatinina plasmática es menor de 12 mg/mL (1.1 mM).

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas a isoniazida son poco comunes ⁽³¹⁾. Se ha calculado que la incidencia de reacciones adversas es de 5.4 % en más de 2 000 individuos

que la recibieron ⁽⁷⁰⁾. Los acetiladores lentos tienden a tener una mayor incidencia de efectos adversos, especialmente neuritis periférica y pueden requerir dosis menores ⁽⁶¹⁾.

Las reacciones adversas incluyen:

1. Reacciones neurológicas

Neuropatías periféricas ^(7, 64, 69):

1. Neuritis periférica,
2. Parestesias, en pies y manos especialmente ^(57, 69).
3. Pérdida de la sensibilidad vibratoria y de posición,
4. Arreflexia aquiliana y patelar,
5. Debilidad muscular.

Son factores predisponentes para la aparición de estas reacciones adversas la desnutrición, alcoholismo, diabetes, embarazo, status de acetilador lento, edad avanzada, cáncer e insuficiencia renal crónica ^(7, 64, 69).

Otras alteraciones neurológicas posibles son:

- trastornos psíquicos: ^(61, 69, 70)
 - Euforia ⁽⁷⁰⁾,
 - Disminución transitoria de la memoria ⁽⁷⁰⁾,
 - Separación de ideas y la realidad ⁽⁷⁰⁾,

→ Psicosis ^(61, 70)

- Somnolencia ⁽⁶⁹⁾,
- Mareos ^(69, 70),
- Vértigo ^(69, 84),
- Hiperreflexia
- Temblores
- Neuritis óptica ^(61, 69),

Pueden aparecer convulsiones, particularmente en etapas tardías del tratamiento ⁽⁶¹⁾.

Las neuropatías se atribuyen a la deficiencia de piridoxina (vitamina B6), causada por la formación de hidrazona de piridoxina con la isoniazida; dicha deficiencia puede ser prevenida con la administración diaria de 10 mg de piridoxina. La administración profiláctica de piridoxina evita no sólo que surja la neuritis periférica, sino también otros trastornos del sistema nervioso, incluso si el tratamiento dura más de 2 años ⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, en el caso de la aparición de otros problemas neurológicos, más raros, como la neuritis óptica, psicosis tóxica o convulsiones, puede ser necesario eliminar de la terapia a la isoniazida.

2. Reacciones hepáticas.

Pueden presentarse lesiones hepáticas graves, (pero reversibles). Edad mayor a 35 años y el consumo de alcohol, así como el daño hepático previo, son considerados como factores predisponentes ^(7, 61). Aunque el daño hepático es generalmente reversible, puede llegar a hepatitis ^(7, 57, 84), en tal caso debe suspenderse el tratamiento con isoniazida. El mejor modo de controlar las reacciones hepáticas es informar al paciente sobre su posible aparición e indicarle que comunique su presencia, si éste es el caso. El daño hepático puede evidenciarse por: anorexia, náuseas, vómitos e ictericia, que indica la hepatotoxicidad y la necesidad de realizar pruebas de funcionamiento hepático y aumento de las transaminasas en suero. La isoniazida debe interrumpirse si los niveles de AST (GOT) o ALT (GTP) se elevan a 150- 200 UI en pacientes asintomáticos. La continuación del tratamiento después de que han surgido síntomas de disfunción hepática ha tendido a agravar el daño ⁽⁷⁰⁾ y existen reportes de muertes causadas por hepatitis inducida por isoniazida ^(84, 85). Se desconocen los mecanismos que explican la hepatotoxicidad, aunque la acetilhidrazina, un producto de biotransformación de la isoniazida ocasiona lesión hepática en adultos.

3. Manifestaciones cutáneas.

Las reacciones cutáneas y de hipersensibilidad son poco frecuentes, la mayoría de las veces pueden ser tratadas sintomáticamente. En casos graves, debe

suspenderse la administración del fármaco y en casos en los que es esencial, puede reiniciarse después de un periodo de desensibilización.

Rara vez la isoniazida puede provocar pelagra

4. Otras manifestaciones.

La isoniazida puede ocasionar otras manifestaciones clínicas como

- fiebre
- linfadenopatías,
- ginecomastia ⁽⁶⁰⁾,
- síndrome reumatoide,
- agranulocitosis,
- anemia hemolítica ^(60, 69),
- anemia aplástica, ⁽⁶⁰⁾,
- anemia sideroblástica ⁽⁶⁰⁾,
- síndrome lupoide ^(69, 78).

Se desconoce el mecanismo por el cual se produce la reacción tipo lupus, pero se cree que puede estar implicado un producto de la biotransformación del fármaco. Los autores de un estudio al respecto proponen que la isoniazida es oxidada por leucocitos activados, posiblemente a intermediarios reactivos, que pueden tener implicaciones en la aparición de la reacción lupoide ⁽⁸⁵⁾.

Un artículo de 1998 sugiere como causa de glomerulonefritis a la isoniazida en una niña, en cuyo caso se interrumpió la isoniazida y se dio tratamiento con esteroides y ciclofosfamida, lo que condujo a la recuperación renal ⁽⁸⁶⁾.

Contraindicaciones.

Enfermedad hepática activa ⁽⁶¹⁾.

Interacciones farmacológicas.

Interacciones potencialmente peligrosas.

Fenitoína. La interacción entre fenitoína e isoniazida está bien establecida y tiene efectos clínicos significativos. Cuando se incluye isoniazida en la terapia de pacientes que reciben fenitoína o viceversa, se presentan incrementos substanciales en la concentración sérica de ambos fármacos ⁽⁶⁴⁾, lo que puede dar por resultado toxicidad debida a la fenitoína (somnolencia, ataxia). Esta interacción se presenta a dosis terapéuticas de isoniazida y es dosis dependiente. La ocurrencia de intoxicación por fenitoína en pacientes que reciben ambos fármacos es más probable en acetiladores lentos, especialmente en los muy lentos ⁽⁷⁸⁾.

Prednisolona. La prednisolona puede causar un descenso significativo de los niveles de isoniazida en plasma, tanto en acetiladores rápidos como en los lentos, pero el efecto es más pronunciado en éstos últimos ⁽⁷⁸⁾.

Insulina. La isoniazida (250-400 mg diarios) antagoniza la acción hipoglucemiante de la isoniazida y eleva los niveles séricos de glucosa. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. Por otra parte no se ha encontrado evidencia definitiva de una interacción de isoniazida con fármacos hipoglucemiantes orales tales como la tolbutamida.

Incrementa los niveles en suero de warfarina, diazepam y carbamazepina ⁽⁶⁰⁾. Se ha reportado letargo por esta última interacción ⁽⁸⁴⁾.

Disminuye las concentraciones plasmáticas de enflurano y azoles ⁽⁶⁰⁾.

Acetaminofén: Numerosos estudios han señalado al acetaminofén como causa potencial de la hepatotoxicidad inducida por isoniazida ⁽⁷⁴⁾.

Interacciones potencialmente benéficas

Como ya se ha apuntado, en la terapia contra tuberculosis activa se utilizan siempre dos o más fármacos conjuntamente, para evitar que el desarrollo de resistencia complique el tratamiento.

Melatonina. Los resultados de un estudio reciente muestran que la melatonina, que es producida por la glándula pineal, puede causar un aumento de por lo menos 3 veces en la actividad de la isoniazida ⁽⁸⁷⁾.

b) Rifampicina.

Las rifamicinas son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos con estructuras semejantes producidos por *Streptomyces mediterranei*. La rifampicina o rifampina, es un derivado semisintético de uno de ellos, la rifamicina B.

Indicaciones y usos clínicos.

La rifampicina, junto con la isoniazida, forma la base del tratamiento de todas las formas de tuberculosis, de hecho, es un componente de todos los regímenes antituberculosos actualmente recomendados por la OMS ⁽⁸¹⁾. La rifampicina siempre debe asociarse con por lo menos otro fármaco en la terapia antituberculosa puesto que la monoterapia con rifampicina está contra indicada en las infecciones causadas por micobacterias. Los regímenes que incluyen rifampicina resultan útiles en la terapia de infecciones por *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. marinum* y el bacilo Calmette-Guérin (BCG) ⁽⁸¹⁾.

La rifampicina ha sido aprobada por la FDA de Estados Unidos como profilaxis para los contactos cercanos de pacientes con meningitis meningocócica. Se emplea a una dosis diaria de 10 mg/Kg (600 mg como máximo) durante 4 días. Se ha demostrado que la rifampicina erradica el meningococo de la nasofaringe aproximadamente en el 90 % de los portadores ⁽⁸¹⁾.

También está indicada en la profilaxis de la meningitis por *H. Influenzae* (tipo B), algunas autoridades recomiendan una dosis de 20 mg/Kg/día durante 4 días ⁽⁷⁹⁾.

Vía de administración y dosis.

La rifampicina se administra por vía oral. Dar al menos 30 minutos antes de comer dado que la absorción de rifampicina se reduce cuando se toma junto con los alimentos ^(57, 61, 88), a menos que se presenten trastornos gastrointestinales (ver reacciones adversas).

La dosis recomendada por la OMS es:

Adultos y niños: 10 mg/Kg diario o 2 o 3 veces por semana, la dosis máxima es de 600 mg diarios ⁽⁶¹⁾.

Estructura y propiedades químicas.

Rifampicina; $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$; RIF; peso molecular 822.95, (ver estructura en la figura 11).

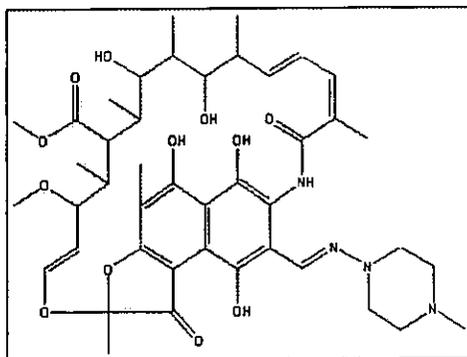


Figura 11. Estructura química de la rifampicina

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

Las rifamicinas son antibióticos de amplio espectro ^(79, 80), el cual incluye cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indol positivo e indol negativo y *Klebsiella*. Así como *M. tuberculosis*. Las rifamicinas de importancia clínica son derivados de la rifamicina B, la cual tiene poca actividad antimicrobiana. La rifampicina y la rifabutina se incluyen en regímenes de tratamiento para tuberculosis.

Las rifamicinas se unen a la subunidad β de la RNA polimerasa de bacterias para prevenir la iniciación de la transcripción ⁽⁷⁹⁾. Si bien la mayoría de los estudios sobre el mecanismo de acción de la rifampicina han sido efectuados utilizando especies distintas a las micobacterias, hay evidencia suficiente de que la acción de la rifampicina es similar esencialmente a su acción en otros microorganismos ⁽⁷⁹⁾. La RNA polimerasa nuclear de diversas células eucarióticas no se liga a la rifampicina y de esta manera, no hay alteración de la síntesis de RNA. La rifampicina bloquea la síntesis de RNA en la mitocondria de mamíferos, pero se necesitan concentraciones mucho mayores de ella que para la inhibición de la enzima bacteriana ⁽⁷⁰⁾. La rifampicina es bactericida en microorganismos intracelulares y extracelulares.

Farmacocinética.

Absorción. La rifampicina se administra por vía oral y es bien absorbida del tracto gastrointestinal y se alcanzan los niveles pico en sangre después de 2 a 4 horas ⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, la absorción de este fármaco es deteriorada por la presencia de alimento ^(57, 82, 88). El ácido p-aminosalicílico puede retardar la absorción de rifampicina y quizá no se alcancen concentraciones plasmáticas adecuadas ⁽⁷⁰⁾. Si se emplean juntos ambos fármacos habrá que dejar un intervalo de 8 a 12 horas entre el consumo de uno y otro ⁽⁷⁰⁾.

Distribución. Aproximadamente el 89 ± 1 % de la rifampicina se une a proteínas plasmáticas ⁽⁷⁰⁾. La rifampicina penetra bien en los tejidos y se alcanzan niveles terapéuticos en pulmones, secreciones bronquiales, LCR, líquido pleural, hígado, bilis orina y en las cavidades tuberculosas. La buena distribución de la rifampicina se ejemplifica por el hecho de que puede dar un color rojo naranja a orina, heces, saliva, esputo, lagrimas y sudor, lo cual debe señalarse a los pacientes con anticipación ^(61, 70). El volumen de distribución aparente de la rifampicina es de 0.97 ± 0.36 , puede variar en ancianos y se eleva en pacientes urémicos ⁽⁷⁰⁾.

Biotransformación y excreción. La vida media es de 3.5 ± 0.8 , ésta aumenta en pacientes con hepatitis o cirrosis y en pacientes urémicos, los niños y ancianos presentan variaciones en los valores de la vida media del fármaco ⁽⁷⁰⁾. La vida media de la rifampicina se acorta progresivamente en 40 %, aproximadamente, en los primeros 14 días del tratamiento por la inducción de enzimas microsomales hepáticas que provoca aceleración de la desacetilación de este antibiótico ^(57, 70).

Una vez absorbida la rifampicina del tracto gastrointestinal, ésta es eliminada por la bilis y se inicia una circulación enterohepática. En ese lapso, el fármaco es desacetilado de manera progresiva, al grado de que después de 6 horas prácticamente todo el fármaco en la bilis se encuentra en su forma desacetilada. Dicho producto de biotransformación conserva casi toda su actividad antimicrobiana. Por la orina se excreta incluso 30 % de una dosis del medicamento y por las heces

60 a 65 %; menos de la mitad de esa cantidad puede ser antibiótico inalterado. No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas.

La rifampicina es un fármaco bien tolerado, que rara vez produce toxicidad grave ^(69, 89).

Debe advertirse al paciente que la administración de rifampicina provoca la aparición de una coloración rojo-naranja en heces orina, lágrimas, esputo y saliva y que los lentes de contacto blandos pueden ser teñidos permanentemente, por lo que debe evitarse el uso de dicho tipo de lentes si se está bajo tratamiento con rifampicina.

La rifampicina está asociada con la aparición de los siguientes efectos adversos:

Trastornos gastrointestinales: se encuentran entre los efectos adversos más comúnmente observados ^(57, 59, 60, 64, 69, 70), e incluyen dolor abdominal y diarrea. Estas reacciones pueden ser minimizadas con tratamiento sintomático o tomándola en la noche antes de acostarse o en última instancia puede administrarse durante o inmediatamente después de una comida ⁽⁶⁹⁾.

Efectos sobre el sistema nervioso: son también comunes, puede presentarse dolor de cabeza, ataxia, confusión y fatiga, somnolencia, incapacidad de concentración, insensibilidad generalizada, dolor en las extremidades y/o dolor muscular ⁽⁶⁷⁾.

Proporcionar rifampicina en un plan intermitente (menos de 2 veces por semana) o a dosis diarias de 1 200 mg o en ambos esquemas posológicos provoca una mayor incidencia de efectos adversos ⁽⁷⁰⁾ y es mejor no utilizarla de esta manera; asimismo debe advertirse al paciente no omitir dosis.

Síndrome gripal, que aparece en 20 % de los pacientes sometidos a esta posología con episodios de fiebre, escalofríos, a veces cefaleas, vahídos y artralgias ^(58, 60, 69, 70). Los síntomas aparecen una o dos horas después de la administración de rifampicina y tienen una duración máxima de 8 horas ⁽⁶⁹⁾. Se ha señalado que este síndrome tiene un origen inmunológico ⁽⁶⁹⁾ cabe hacer notar que las reacciones de hipersensibilidad a la rifampicina a menudo están asociadas con la presencia de anticuerpos anti-rifampicina ⁽⁶⁹⁾.

Alteraciones hematológicas: se ha reportado eosinofilia y anemia hemolítica aguda ^(31, 70). Asimismo hay reportes de trombocitopenia y púrpura ^(61, 64, 69, 70, 90), uno de estos reportes ⁽⁹⁰⁾ describe 3 casos de pacientes tuberculosos que desarrollaron trombocitopenia inducida por rifampicina, en los cuales se detectaron anticuerpos anti-plaquetas. En caso de presentarse trombocitopenia es imperativo interrumpir el uso de rifampicina inmediatamente.

Nefrotoxicidad: puede presentarse nefritis intersticial y necrosis tubular aguda ⁽⁷⁰⁾. En un reporte reciente de un caso de glomerulonefritis rápidamente progresiva, se menciona que fueron detectados anticuerpos anti-rifampicina en sangre periférica ⁽⁹¹⁾.

Síndrome respiratorio y de choque, con dificultad para respirar, jadeos, disminución de la presión sanguínea y colapso, puede ser necesario el uso de corticosteroides ⁽³¹⁾.

La rifampicina no debe administrarse de nuevo en caso de que se haya presentado el síndrome de shock, la anemia hemolítica aguda o la insuficiencia renal ⁽³¹⁾.

Reacciones cutáneas, generalmente de poca gravedad y poco frecuentes, que incluyen eritema, prurito con o sin erupción, conjuntivitis, puede haber hipersensibilidad generalizada ⁽⁶⁹⁾. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen fiebre, eosinofilia y dolor de la lengua y boca ⁽⁷⁰⁾.

Hepatotoxicidad: Se considera el daño hepático, con ictericia, como la reacción adversa más peligrosa. La OMS recomienda no exceder la dosis diaria recomendada (600 mg) dado que puede ocurrir hepatitis relacionada a la dosis, potencialmente fatal ⁽⁶¹⁾. Rara vez se presenta daño hepático en personas con función hepática normal, en quienes la combinación isoniazida-rifampicina resulta inocua ⁽⁷⁰⁾. Sin

embargo, se consideran factores predisponentes las hepatopatías crónicas, el alcoholismo y la edad avanzada ⁽⁷⁰⁾.

La combinación de isoniazida y rifampicina aumenta el riesgo de hepatotoxicidad ⁶⁷. Askgaard y colaboradores ⁽⁹²⁾, reportaron un caso de interacción hepatotóxica en humano entre isoniazida y rifampicina y propusieron que la reacción hepatotóxica dosis-dependiente involucra un efecto de inducción por parte de la rifampicina sobre la ruta de biotransformación por hidrólisis no acetiladora de la isoniazida que produce una hidrazina hepatotóxica (ver figura 12). Autores que participaron en el trabajo mencionado y que realizaron un estudio sobre el daño hepático asociado a tratamiento antituberculoso ⁽⁷⁴⁾, consideran que la rifampicina, sin isoniazida concomitante, sea hepatotóxica, pues indican que en virtualmente todos los reportes de hepatotoxicidad inducida por rifampicina, este fármaco ha sido administrado conjuntamente con isoniazida. Basados en la literatura y en su experiencia profesional, estos autores no consideran que la rifampicina, en dosis de 450 mg, tenga algún potencial hepatotóxico.

Interacciones farmacológicas.

Interacciones potencialmente dañinas: La rifampicina es un potente inductor de las enzimas microsomales hepáticas, razón por la cual su administración provoca disminución de las vidas medias de diversos fármacos. Esto puede hacer necesario dar dosis mayores de ciertos fármacos, en caso de que el paciente reciba rifampicina en su terapia. Esto incluye a los estrógenos, por lo que debe advertirse a mujeres

que toman anticonceptivos orales que la rifampicina interfiere con estos, por lo que es aconsejable utilizar otros métodos anticonceptivos. La rifampicina interactúa de la manera mencionada con warfarina, azoles, metadona, derivados de la cumarina, glucocorticoides, sulfonilureas, digitoxina, agentes antiarrítmicos (quinidina, verapamilo), teofilina, anticonvulsivos, diazepam, vitamina D, inhibidores de la proteasa, ciclosporina halotano y fluconazol (27, 70, 89). La inducción de la biotransformación de la metadona ha causado la aparición de síndrome de abstinencia. El ácido p-aminosalicílico puede retardar la absorción de rifampicina (70). Ya se ha mencionado que la rifampicina puede aumentar la potencial hepatotoxicidad de la isoniazida.

Interacciones potencialmente benéficas: La rifampicina siempre debe asociarse con otros fármacos en el tratamiento de la tuberculosis.

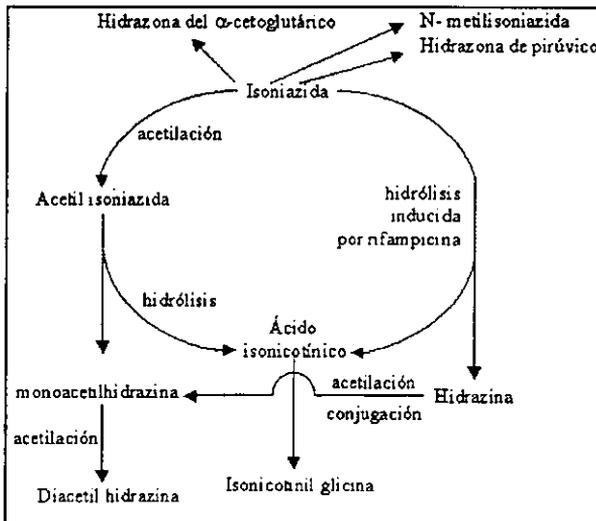


Figura 12. Inducción por rifampicina de la ruta hidrolítica de biotransformación de la isoniazida al producto de biotransformación hepatotóxico hidracina ⁽⁹²⁾.

c) Pirazinamida

Indicaciones y usos clínicos.

La pirazinamida se ha vuelto un componente importante de la terapéutica antituberculosa basada en el uso de varios fármacos y por lapsos breves (6 a 8 meses) ^(61,70). La resistencia a la pirazinamida no es adquirida fácilmente por los microorganismos ni tampoco es fácil de demostrar mediante pruebas de sensibilidad.

Vía de administración y dosis.

Se administra por vía oral.

Adultos y niños: 25 mg/Kg o 35 mg/Kg diario o 3 veces/semana o 50 mg/Kg 2 veces/semana.

Estructura y propiedades químicas.

Pirazinamida, PZA, amida del ácido pirazinoico, $C_5H_5N_3O$, peso molecular 123.11, ver estructura en la figura 13.

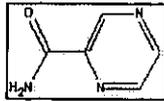


Figura 13. Estructura química de la pirazinamida.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

Es bactericida, en medio ácido. El fármaco es activo dentro de los macrófagos, presumiblemente debido al ambiente ácido dentro de la célula ^(27, 67, 64, 70), sólo es activa frente a micobacterias ^(79, 89). El fármaco actúa principalmente contra los microorganismos de metabolismo lento situados dentro del fagocito o en el granuloma caseoso ⁽⁸⁹⁾.

Así, la pirazinamida tiene un lugar especial dentro de la terapia moderna de la tuberculosis, dado que ataca poblaciones de bacilos tuberculosos en estado semilaciente menos afectadas por otros fármacos. La inclusión de PZA con INH y rifampina acorta considerablemente el periodo de tratamiento y estos 3 fármacos juntos forman la base del actualmente del TAES (tratamiento acortado estrictamente observado), actualmente recomendado por la OMS.

Hace años se observó una correlación entre el desarrollo de resistencia a PZA y pérdida de actividad pirazinamidasa (PZasa)/nicotinamidasa, que es responsable

de convertir la pirazinamida a ácido pirazinoico, el agente bactericida. De hecho, la medición de actividad de Pzasa es una manera simple de detectar resistencia a PZA. Por esto, PZA tiene en común con isoniazida el ser un profármaco.

Sin embargo, a diferencia de la isoniazida, se sabe poco sobre el modo de acción de PZA. Es activa solamente en medio ácido dentro de los macrófagos, lo que había llevado inicialmente a la especulación de que el microambiente intracelular es ácido, lo que ha sido desmentido. Es probable que una combinación de pH ácido y ambiente intracelular induce un componente (tal vez PZasa) necesario para la acción de la pirazinamida. Se desconoce el mecanismo o el sitio blanco. Se ha demostrado que mutaciones en el gene que codifica para pirazinamidasa (*pncA*) son responsables de la resistencia clínica a pirazinamida.

Farmacocinética

Absorción. Se absorbe casi completamente del tracto gastrointestinal y se alcanzan concentraciones pico en suero en aproximadamente 2 horas después de la administración oral ^(27, 57, 64, 70).

Distribución. Se une en aproximadamente 50% a las proteínas plásticas y se distribuye ampliamente en todos los tejidos y líquidos orgánicos ^(64, 69), penetra los macrófagos y las cavidades tuberculosas ^(27, 57), también atraviesa la barrera

hematoencefálica ^(64, 69).

Biotransformación y eliminación. La pirazinamida es desaminada por la enzima biotransformadora pirazinamidasesamidasa para formar ácido pirazinoico, el cual es considerado la forma activa farmacológicamente ^(57, 69, 79, 89). Este a su vez es hidrolizado a ácido 5-hidroxipirazinoico, que es el principal producto de excreción ⁽⁷⁰⁾.

La filtración glomerular renal es la principal ruta de excreción para pirazinamida y sus productos de biotransformación.

Reacciones adversas.

La afección hepática es el efecto adverso más común y más grave ^(57, 64, 70, 93). Algunas de las anormalidades más tempranas son incrementos en las enzimas alanino y aspartato aminotransferasas en suero ^(61, 70).

Cuando se administraba una dosis diaria de 3 g (40 a 50 mg/Kg de peso) hasta en 15% de pacientes aproximadamente surgían síntomas y signos de hepatopatía ^(70, 81), con ictericia en 2 a 3% de ellos y muerte por necrosis hepática en casos infrecuentes ⁽⁷⁰⁾.

Se ha probado que el riesgo de hepatitis es dosis dependiente ⁽⁶⁹⁾; los regímenes utilizados actualmente (15 a 30 mg/Kg/día en una sola dosis) son más

inocuos (27, 69, 70).

Otro efecto es la hiperuricemia que en general es benigna y rara vez produce la aparición de gota (7, 27, 57, 61, 64, 69, 81, 89) y que probablemente se deba a que la PZA interfiera con la excreción de ácido úrico (69, 89). Cabe señalar que el efecto hiperuricémico de la pirazinamida puede ser antagonizado por la administración concomitante de rifampicina, lo cual intensifica la excreción de ácido úrico (81, 89).

Es común que se presente artralgia, especialmente de los hombros y que puede tratarse con analgésicos (61, 69).

Otras reacciones adversas comunes incluyen anorexia y náuseas; menos comunes son el vómito y las erupciones cutáneas (especialmente al exponerse al sol) trastornos gastrointestinales (93), disuria, malestar y fiebre (27, 31, 70).

Se deben vigilar cuidadosamente los niveles de glucosa en pacientes diabéticos tratados con pirazinamida, dado que pueden cambiar rápidamente.

Contraindicaciones.

- Insuficiencia renal grave.
- Hipersensibilidad conocida (61).

→ Daño hepático grave ⁽⁶¹⁾

Interacciones farmacológicas.

- Aumenta los niveles de probenecid en suero ⁶⁰.
- La pirazinamida reduce ligeramente los niveles en suero de isoniazida, sobre todo en acetiladores lentos de isoniazida, pero se piensa que esto no tiene relevancia clínica alguna ⁷⁸.

d) Etambutol

Indicaciones y usos clínicos.

El etambutol ha reemplazado al ácido p-aminosalicílico como fármaco de primera línea para uso en combinación con isoniazida y rifampicina. Es mucho mejor tolerado que el PAS y el riesgo de aparición de efectos indeseables es menor ⁶⁷. Es un componente opcional de varios regímenes antituberculosos combinados recomendados por la OMS ⁽⁶¹⁾, así como por la Sociedad Torácica Británica ⁶⁰ y los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos.

Se recomienda que antes de que el paciente inicie el tratamiento se le realice un examen oftalmológico y que éste sea cuestionado cuidadosamente respecto a su

agudeza visual.

Vía de administración y dosis.

Se administra por vía oral. La dosis debe calcularse siempre sobre la base del peso corporal para evitar la toxicidad, y debe reducirse en pacientes con disfunción renal ⁽⁶¹⁾.

Adultos: 15 mg/Kg diario o 30 mg/Kg 3 veces/semana.

Estructura y propiedades químicas.

Etambutol, $C_{10}H_{24}N_2O_2$; peso molecular 204.31, ver estructura en la figura 14.

El clorhidrato de etambutol es un polvo blanco cristalino, inodoro o casi inodoro, termoestable e higroscópico, con punto de fusión de 199–204 °C ^(57, 78). Las soluciones en aguas son dextrógiras ⁽⁷⁸⁾. El etambutol es preparado por síntesis química ⁽⁷⁸⁾.

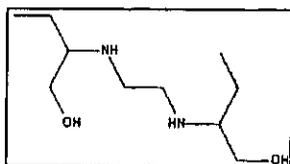


Figura 14. Estructura química del etambutol.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

El etambutol tiene actividad exclusivamente frente a las micobacterias. Prácticamente todas las cepas de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* y MAC son sensibles al etambutol ^(70, 89). Es bacteriostático ^(7, 64, 69, 81), suprime la proliferación de casi todos los bacilos tuberculosos resistentes a isoniazida y a estreptomycin. La resistencia al etambutol surge con gran lentitud *in vitro* ⁽⁷⁰⁾.

Parece que el mecanismo de acción está relacionado con la biosíntesis de arabinan, se ha sugerido que el fármaco afecta la síntesis de arabinan, no en sus etapas tempranas, sino en los aspectos de la polimerización final. Esto hace pensar que las arabinosiltransferasas están implicadas como sitios blanco ⁽⁷⁹⁾.

Un trabajo reciente ha indicado que la terminal ramificada A a b común a arabinogalactano y lipoarabinomanano es una entidad estructural para una pared celular funcional y en consecuencia, la maquinaria biosintetizadora responsable de

su síntesis es el blanco efectivo del etambutol ⁽⁷⁹⁾.

Farmacocinética.

Absorción. Entre 75 y 80% de una dosis oral etambutol se absorbe rápidamente del tubo digestivo ^(57, 70, 78, 81, 89). Las concentraciones en plasma máximas se alcanzan de 2 a 4 horas posteriores a la administración y son proporcionales a la dosis ^(57, 70, 89). Su vida media es de 3 a 4 horas ⁽⁷⁰⁾ su absorción no es afectada por alimentos ^(57, 82).

Distribución. El etambutol se distribuye en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluyendo riñones, eritrocitos, pulmonares, donde se acumula y saliva ^(57, 78). Penetra en el LCR sólo cuando las meninges están inflamadas ⁽⁷⁸⁾. Se ha reportado su unión a proteínas plasmáticas entre 10-40%, pero esto varía con la concentración de etambutol ⁽⁷⁸⁾. Puede cruzar la placenta ⁽⁷⁸⁾. Se ha reportado un volumen de distribución aparente de 1.6 ± 0.2 L/Kg ⁽⁷⁰⁾.

Biotransformación y eliminación. Una pequeña proporción de la dosis (hasta el 15%) es biotransformado, presumiblemente en el hígado y posiblemente en otros tejidos y se eliminan por orina 2 productos de biotransformación, un dialdehído y un ácido dicarboxílico ^(57, 78, 81) y también por orina se elimina aproximadamente 50-60% del fármaco inalterado ^(78, 81); 20% del fármaco inalterado se elimina por heces.

El fármaco se excreta por secreción tubular y filtración glomerular ⁽⁸¹⁾. La eliminación del fármaco es retardada en sujetos con función renal reducida, tales como pacientes con insuficiencia renal y de la tercera edad, en estos pacientes es necesario ajustar la dosis ⁽⁷⁰⁾. El etambutol es rápidamente eliminado y es virtualmente indetectable 24 horas después de la última dosis ⁽⁵⁷⁾.

Son limitados los datos sobre la excreción en leche materna humana pero se ha reportado que los niveles en leche son muy similares a los plasmáticos y se ha estimado que un lactante recibiría no más del 6% de dosis terapéutica en 24 horas ⁽⁷⁸⁾.

Reacciones adversas.

El etambutol es bien tolerado. El principal efecto colateral asociado con su uso es una neuritis óptica retrobulbar dosis dependiente que afecta las fibras centrales del nervio óptico, que provoca deterioro de la discriminación del color rojo/verde y posteriormente pérdida de la agudeza visual ^(7, 57, 69, 61, 69, 70, 78). Estos efectos pueden ser bilaterales y unilaterales y generalmente son reversibles al suspender el tratamiento ^(69, 70, 78, 81). De continuar la administración de etambutol puede producirse ceguera ^(31, 61). El mecanismo por el cual ocurre la neuritis retrobulbar se desconoce, pero se ha sugerido que podría estar asociado con la depleción progresiva de cobre y zinc. Asimismo puede presentarse artralgia.

Otras reacciones más raras, incluyen hepatitis ^(31, 60), neuropatía periférica, especialmente en las piernas ^(60, 61), e hipersensibilidad cutánea ^(31, 61).

Puede presentarse hiperuricemia debido a que el etambutol provoca disminución de la excreción de ácido úrico por los riñones ^(61, 70, 81), por lo cual puede precipitar ataques de gota ⁽⁶¹⁾.

El medicamento tiene un alto contenido de sodio, por lo que se debe tener precaución en casos de pacientes con hipertensión arterial.

Interacciones farmacológicas.

Interacciones potencialmente perjudiciales. El hidróxido de aluminio deteriora su absorción, por lo que debe usarse un antiácido alternativo en caso de requerirse ⁽⁷⁸⁾.

Interacciones potencialmente útiles. Este fármaco se usa siempre en combinación con otros antituberculosos.

e) Estreptomina.

La resistencia a estreptomina es menos frecuente desde que se emplea más el etambutol como cuarto medicamento en el régimen estándar de la OMS para los casos nuevos y solamente se utiliza estreptomina durante los primeros dos meses en el régimen estándar de la OMS para el retratamiento.

Indicaciones y usos clínicos.

La estreptomina, debido a su relativa toxicidad, es el menos usado de los antituberculosos de "primera línea", de hecho, algunos autores y autoridades la consideran dentro del grupo de los fármacos de "segunda línea" ⁽⁶⁷⁾. También es usada en el tratamiento de enfermedades causadas por micobacterias no tuberculosas ⁽⁷⁾.

En un estudio reciente ⁽⁹⁴⁾, se estudio la posibilidad de que la inclusión de estreptomina en vez de etambutol en la fase intensiva del tratamiento de pacientes con extensión de esputo positiva a tuberculosis favoreciera el cumplimiento, debido a que el paciente tendría que acudir a la institución de salud para recibir la inyección, sin embargo, los resultados mostraron que el tratamiento que incluía estreptomina no tenía un mejor cumplimiento que el tratamiento con etambutol, el cual era eficiente y mejor tolerado.

La estreptomina se utiliza actualmente para tratar algunas enfermedades poco comunes, por lo regular en combinación con otros antimicrobianos. Se usa en endocarditis bacteriana, en combinación con penicilina G ^(70, 96), tularemia ^(7, 70, 81), peste ^(7, 70, 81), brucelosis del adulto en las primeras 2 semanas del tratamiento, junto con tetraciclinas ^(7, 70).

Vía de administración y dosis.

El sulfato de estreptomina se administra por vía intramuscular. La solución debe prepararse inmediatamente antes de la administración. Debe asegurarse que la enfermera aplique la inyección en un sitio diferente cada día. Las inyecciones diarias en un mismo sitio son muy dolorosas. Debido a lo anterior, la estreptomina sólo debe ser administrada a niños si es esencial ⁽³¹⁾.

La enfermera que aplique la inyección debe usar guantes, en caso contrario ella corre el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas a la estreptomina. ⁽³¹⁾.

Adultos: 15 mg/Kg diario dos o 3 veces por semana. Los pacientes de más de 60 años pueden no tolerar más de 500-700 mg diarios ⁽⁶¹⁾.

Estructura y propiedades químicas.

Estreptomina, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, peso molecular 581.58, ver estructura en figura 15.

Los aminoglucósidos consisten en 2 o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa. En el caso de la estreptomina, la hexosa o aminociclitol es una estreptidina, la cual no está en posición central, a diferencia del aminociclitol de otros aminoglucósidos ^{70, 95}.

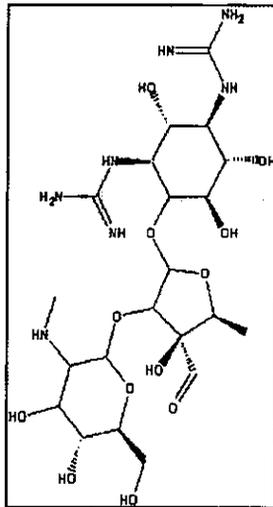


Figura 15. Estructura química de la estreptomina.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción de la bacteria depende de la concentración y cuanto mayor es ésta, mayor es la concentración con que destruye a los microorganismos. Un efecto posantibiótico, es decir, una actividad bactericida residual que persiste después de que disminuye la concentración sérica a menos de la concentración inhibitoria también es característico de los antibióticos aminoglucósidos y la duración de dicho efecto depende de la concentración ⁽⁷⁰⁾.

Los antibióticos aminoglucósidos después de penetrar la membrana citoplasmática, interfieren en la síntesis proteica al causar una lectura errónea y la terminación prematura de la traducción de mRNA, con lo que se producen proteínas aberrantes ⁽⁷⁰⁾.

El modo de acción de la estreptomina ha sido principalmente estudiado con amplitud en *E. coli* ⁷⁹. El antibiótico se une irreversiblemente a un sitio único en la subunidad ribosomal 30S ^{79, 7}, con lo que evita la iniciación de la síntesis de proteínas, lo que provoca una lectura errónea de proteínas que está en proceso. El mecanismo de acción de la estreptomina en micobacterias parece ser similar al que ocurre en *E. coli* y algunas de las evidencias más tempranas que señalaban la inhibición de la síntesis proteica por el antibiótico fueron obtenidas usando

micobacterias ⁽⁷⁹⁾. La resistencia a estreptomycin en tuberculosis está asociada con mutaciones en componentes de la subunidad ribosomal 30S ⁽⁷⁹⁾.

La estreptomycin es un antibiótico de amplio espectro ^(79, 80, 95), el cual incluye *Brucella*, *Nocardia*, *Shigella*, *Yersinia*, *Pasteurella*, *Erysipelotrix*, *Listeria* ⁽⁹⁵⁾, *M. tuberculosis* ^(27, 59, 70, 81, 89, 89) y *M. kansasii* ⁽⁷⁰⁾.

Farmacocinética.

Absorción. Los aminoglucósidos son cationes fuertemente polares y por tanto, en las vías gastrointestinales su absorción es muy pequeña. Estos fármacos no son alterados en el intestino y se les elimina cuantitativamente en las heces. Sin embargo, la ingestión por tiempo prolongado o la administración rectal pueden provocar acumulación de aminoglucósidos hasta llegar a concentraciones tóxicas en personas con insuficiencia renal ^(70, 95). La instilación de estos antibióticos en cavidades corporales con superficies serosas puede estimular su absorción rápida y la aparición de toxicidad, por ejemplo bloqueo neuromuscular ^(70, 81). De manera semejante, puede aparecer intoxicación si se aplican en forma local aminoglucósidos por tiempos prolongados, en grandes heridas, quemaduras o úlceras cutáneas, en particular si hay insuficiencia renal ^(70, 95).

La estreptomycin es administrada por vía intramuscular y es absorbida rápidamente (70, 81, 95). Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de 30 a 90 minutos (70, 81).

Distribución. Los aminoglucósidos, por su naturaleza polar, son excluidos en gran medida de casi todas las células del sistema nervioso central y ojo (70). Estos fármacos prácticamente no se unen a la albúmina plasmática, excepto la estreptomycin, que se une a proteínas plasmáticas en $48 \pm 14\%$ (70). El volumen aparente de distribución de estos fármacos es de 25 % del peso corporal magro, cifra cercana a la del líquido extracelular (70). En un estudio con niños con tuberculosis se obtuvo un volumen de distribución aparente de 0.25 ± 0.02 L/Kg (70).

Las concentraciones de aminoglucósidos en líquidos y tejidos corporales son pequeñas (70, 81). Se detectan cifras altas únicamente en la corteza renal y en la endolinfa y perilinfa del oído interno, donde se concentran y pueden llegar a alcanzar el equivalente a 20 veces las concentraciones en plasma. Más aún, la cinética de salida desde estas estructuras es mucho más lenta que la eliminación desde plasma, por lo que tienden a acumularse, lo cual puede contribuir a su nefrotoxicidad y ototoxicidad (70, 95). Las concentraciones en bilis se acercan a 30% de las detectadas en plasma, como consecuencia de la secreción hepática, pero ésta constituye una vía de poca importancia para la eliminación de estos antibióticos. Es poca la penetración en las secreciones respiratorias. La difusión en el líquido pleural y en el

sinovial es relativamente lenta, pero después de la administración repetida se pueden alcanzar concentraciones próximas a las del plasma ⁽⁷⁰⁾.

Las concentraciones de aminoglucósidos en LCR que se obtienen tras su administración parenteral por lo regular son subterapéuticas (<10-18 % de las plasmáticas) ^(70, 81, 95). Los aminoglucósidos atraviesan la placenta y la administración de aminoglucósidos al final del embarazo puede hacer que se acumulen los compuestos en plasma fetal y líquido amniótico. La estreptomycinina causa pérdida auditiva en hijos de mujeres que la recibieron durante embarazo, por lo anterior está contraindicada en embarazo ^(7, 70, 95).

Eliminación. Se considera que los aminoglucósidos no son biotransformados ⁽⁹⁵⁾. Se excretan casi por completo mediante filtración glomerular ^(70, 81, 95). Una fracción grande de la dosis parenteral inalterada (hasta 75-95 %) se excreta en las primeras 24 horas y la mayor parte de ella en las primeras 12 horas ^(70, 95). Se ha sugerido que existe moderada resorción tubular de estos fármacos ^(70, 95). Es necesario ajustar la dosis en pacientes con problemas renales y en ancianos, se recomienda no usar aminoglucósidos en este tipo de paciente. La excreción de estos antibióticos es semejante en adultos y niños pero en el neonato la vida media de estos fármacos puede prolongarse significativamente ⁽⁷⁰⁾.

Reacciones adversas

Todos los aminoglucósidos tienen un índice terapéutico pequeño, lo que limita su utilidad clínica. La estreptomycinina puede provocar lesión tubular renal, lesión vestibular y ototoxicidad ^(57, 61, 89). Estos efectos son dependientes de la dosis, la cual no debe ser mayor a 1 g/día y no debe administrarse diariamente durante más de dos meses ⁽⁷⁾.

Dado que la estreptomycinina puede producir nefrotoxicidad, se recomienda una cuidadosa vigilancia de la función renal ⁽⁶¹⁾. Se recomienda disminuir a la mitad la dosis si el volumen urinario decae o se presentan albuminuria y cilindruemia ⁽⁶¹⁾.

La ototoxicidad incluye pérdida de la audición o zumbidos o la sensación de tener "llenos de algo" los oídos ⁽⁶¹⁾.

La estreptomycinina afecta la función vestibular más a menudo que la función auditiva, pero el deterioro de la función vestibular parece ser poco común con las dosis actualmente recomendadas. El daño vestibular se denota por mareos y vértigo ^(31, 61). Puede empezar súbitamente y si es agudo, también puede haber vómito. La falta de equilibrio puede ser más notable en la oscuridad. Este efecto es más probable de ocurrir en pacientes de la tercera edad, por lo que se debe de dar mucha atención a la dosis. En caso de presentarse daño vestibular el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. El daño puede ser permanente si se continúa

con el fármaco cuando comienzan los síntomas. Si la administración de estreptomycin se suspende inmediatamente los síntomas remiten en unas semanas (31).

Las reacciones de hipersensibilidad a la estreptomycin incluyen exantema cutáneo y fiebre. Con frecuencia aparecen sofocaciones y hormigueos peribucuales tras cada inyección pero estos efectos desaparecen rápidamente (7). Pueden formarse abscesos dolorosos y estériles en el lugar de la inyección (61).

Puede presentarse reacción anafiláctica posterior a la inyección, con hormigueos peribucuales, náusea y ocasionalmente con colapso súbito.

Raramente produce anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia y reacciones lupoides (31).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al fármaco, disfunción hepática severa (61).
- La estreptomycin está contraindicada durante el embarazo puesto que puede lesionar el VIII par craneal del feto (7).

Interacciones farmacológicas.

- El dimenhidrinato puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad ⁽⁶⁹⁾.
- El ácido ascórbico puede disminuir es efecto antibacteriano en el tracto urinario por acidificación ⁽⁶⁹⁾.
- El ácido etacrínico y la furosemida aumentan su ototoxicidad ⁽⁶⁹⁾.
- La vancomicina aumenta la nefrotoxicidad de la estreptomina ⁽⁶⁹⁾.
- La penicilina en casos de insuficiencia renal puede disminuir la efectividad de la estreptomina ⁽⁶⁹⁾.

Fármacos de “segunda línea”.

Los fármacos antituberculosos de segunda línea son de utilidad en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente comprobada o sospechada.

a) Etionamida (y protionamida) .

Son fármacos secundario que se usan junto con otros fármacos sólo cuando los compuestos de “primera línea” son ineficaces o están contraindicados ⁽⁸¹⁾.

Indicaciones y usos clínicos.

Fracaso del tratamiento de la tuberculosis con fármacos de primera línea. El fármaco está reservado como complemento y es dispensado con al menos uno o más agentes efectivos en el tratamiento.

Vía de administración y dosis.

Se administra por vía oral. La dosis es:

- Niños: 15-20 mg/Kg.
- Adultos de menos de 50 Kg: 750 mg (250 mg en la mañana y 500 mg inmediatamente antes de acostarse por la noche, esto ayuda a evitar las náuseas) ⁽³¹⁾.
- Adultos de más de 50 Kg: 1 g, 500 mg 2 veces al día, pero muchos pacientes sólo pueden tolerar 250 +500 mg, como arriba se describe ⁽³¹⁾.

Estructura y propiedades químicas.

Etionamida, 2-etiltioisonicotinamida, $C_8H_{10}N_2S$, peso molecular 166.2, ver estructura en figura 16. Se prepara por síntesis química ⁷⁸. Es un análogo del ácido nicotínico y por lo tanto, tiene alguna similitud estructural con la isoniazida ⁵⁷. La protionamida es un derivado N-propil de la etionamida, $C_9H_{12}N_2S$, peso molecular 180.29, ver figura 17. La protionamida se tolera a veces mejor que la etionamida en ciertos grupos de población ⁽⁶⁶⁾.

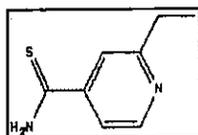


Figura 16. Estructura química de la etionamida.

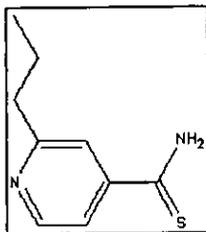


Figura 17. Estructura química de la protionamida

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

Su espectro es reducido ⁽⁷⁹⁾, es bactericida para *M. tuberculosis* a una concentración inhibitoria mínima de 0.6 a 1.2 mg /L. Otras especies de micobacterias también son susceptibles ⁽⁷⁸⁾. Se cree que es un profármaco y que su mecanismo de acción es similar al de la isoniazida ⁽⁷⁹⁾.

Puede surgir rápidamente la resistencia *in vitro*. La concentración de 10 µg o más inhibe en promedio 75 % de las micobacterias fotocromógenas, las escotocromógenas son más resistentes. A menudo se observa resistencia cruzada parcial con tiacetazona (los bacilos de la tuberculosis resistentes a la tiacetazona suelen ser sensibles a etionamida y protionamida, pero rara vez ocurre lo contrario ⁽⁶⁶⁾). La etionamida es muy eficaz en el tratamiento de la tuberculosis experimental en animales de laboratorio, aunque su actividad varía enormemente con el modelo animal estudiado ⁽⁷⁰⁾.

Si bien la etionamida está relacionada a al isoniazida en estructura química, es menos efectiva, más tóxica y no hay usualmente resistencia cruzada con micobacterias resistentes a isoniazida ⁽⁷⁸⁾.

Farmacocinética.

Absorción. La etionamida se absorbe bien (>90 %) después de la ingestión oral ⁽⁷⁸⁾. Con dosis de 1 g pueden alcanzarse concentraciones máximas en plasma de 20 µg/mL, 3 horas después de la administración ^(67, 70) y a las 9 horas la concentración es de 3 µg/mL. La vida media plasmática varía en un intervalo de 1.8-2.4 horas, con una media de 2.1 horas ⁽⁷⁸⁾.

Distribución. Se une a proteínas plasmáticas en un 30 %, se distribuye en forma rápida y amplia en todos los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo el LCR ^(67, 78). La concentración en LCR es similar a la del fármaco libre en suero ⁽⁷⁸⁾. La concentración pico en suero se alcanza aproximadamente dos horas antes que la concentración pico en LCR; posteriormente, las concentraciones en suero y LCR son esencialmente las mismas en humanos con meningitis tuberculosa activa y en aquellos con barreras hematoencefálicas normales ⁽⁷⁸⁾, aunque cabe señalar que en el estudio en que se determinó lo anterior se administró etionamida en presencia de otros agentes antituberculosos. No se han observado cantidades mensurables de este fármaco en leche materna humana o en placenta. Al igual que el ácido p-aminosalicílico la etionamida puede funcionar como un sustrato alternativo y por lo tanto bloquear la acetilación hepática de isoniazida.

Biotransformación. La etionamida sufre biotransformación extensa en el hígado y sólo 1.6 % del fármaco y 1.2 % de su producto de biotransformación sulfóxido se excretan inalterados en orina. Toma lugar una extensa interconversión entre el fármaco y su producto de biotransformación in vivo, independientemente de qué compuesto se administra ⁽⁷⁸⁾.

Se han descrito 3 rutas de interconversión y biotransformación: sulfoxidación, desulfuración y desaminación oxidativa y se han detectado productos de biotransformación. Uno de ellos, el sulfóxido de etionamida, tiene actividad antimicobacteriana aproximadamente igual, con una concentración mínima inhibitoria de 0.078 mg/L. Su concentración plasmática y vida media de excreción urinaria son similares a los de etionamida.

Eliminación. La excreción es casi enteramente por orina con menos de 1% del fármaco libre encontrado en las heces ⁽⁷⁸⁾. Las vidas medias globales promedio de eliminación urinaria de etionamida y su producto de biotransformación sulfóxido son 1.87 y 1.92 horas, respectivamente, con un intervalo de 1.74-2.0 horas y 1.68-2.25 horas para cada compuesto ⁽⁷⁸⁾ respectivamente.

Puede surgir rápidamente la resistencia *in vitro*. La concentración de 10 µg o más inhibe en promedio 75 % de las micobacterias fotocromógenas, las escotocromógenas son más resistentes. La etionamida es muy eficaz en el

tratamiento de la tuberculosis experimental en animales de laboratorio, aunque su actividad varía enormemente con el modelo animal estudiado ⁽⁷⁰⁾.

Si bien la etionamida está relacionada a la isoniazida en estructura química, es menos efectiva, más tóxica y no hay usualmente resistencia cruzada con micobacterias resistentes a isoniazida ⁽⁷⁸⁾.

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes están relacionadas con intolerancia gastrointestinal, con salivación, dolor abdominal, náusea y vómito ^(27, 31, 57, 58, 60, 70, 78, 81, 93); en promedio, la mitad de los pacientes no tolera una dosis única mayor de 500 mg porque se presentan los trastornos gastrointestinales ^(70, 78, 69). También se presenta a veces un sabor metálico ^(31, 69, 70).

Son infrecuentes las convulsiones y la neuropatía periférica ^(70, 95), en caso de aparecer ésta última debe interrumpirse. Otras reacciones en el sistema nervioso incluyen perturbaciones olfativas, visión borrosa, diplopía, mareos, parestesias, cefaleas, inquietud y temblores, astenia, depresión mental, alucinaciones y reacciones psicóticas ^(69,70).

Se han reportado erupciones cutáneas graves, púrpura, estomatitis, acné, alopecia ^(69, 70, 78), así como ginecomastia, trastornos menstruales, impotencia, hemorragias, fiebre, hipoglucemia, fotosensibilidad, e ictiosis ^(27, 57, 61, 69, 70).

En 5 % de los casos aproximadamente, el uso de etionamida se ha relacionado con hepatitis ⁽⁷⁰⁾. Puede presentarse ictericia con aumento en la aspartato aminotransferasa (SGOT) en plasma ⁽⁷⁸⁾. En pacientes con diabetes mellitus el tratamiento de esa enfermedad puede ser más difícil y la hepatitis ocurre más frecuentemente si se administra etionamida ^(27, 78).

Se ha demostrado que la etionamida es teratogénica en ratas y conejos ⁽⁷⁸⁾. Se recomienda evitar su administración durante el embarazo ^(60, 78). Asimismo se recomienda siempre dar piridoxina junto con etionamida.

Interacciones farmacológicas.

Rifampicina. La administración conjunta de estos fármacos ha resultado en interacciones farmacológicas raras pero severas ⁽⁷⁸⁾. Hepatitis, principalmente con ictericia ocurrió en 4.5 % de 596 pacientes con lepra tratados por 6 meses con rifampicina 600 mg, etionamida 500 mg y dapsona 100 mg ⁽⁷⁸⁾.

Isoniazida: una dosis de 750 mg de etionamida incrementó significativamente la concentración de isoniazida en 4 horas, tanto en acetiladores rápidos como en los lentos ⁽⁷⁸⁾.

Cicloserina. Se ha reportado encefalitis similar a pelagra, relacionada a la administración de cicloserina con etionamida ⁽⁷⁸⁾.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad severa al fármaco.
- Daño hepático
- Se recomienda evitar durante el embarazo.

b) Ácido p-aminosalicílico.

Se trata de un agente bacteriostático, utilizado para prevenir la resistencia a la isoniazida y estreptomycinina en tiempos pasados y a otros fármacos bactericidas en la actualidad ⁽⁶⁶⁾.

Indicaciones y usos clínicos.

El ácido p-aminosalicílico es un fármaco antituberculoso de segunda elección, su importancia en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y otras formas de la enfermedad ha disminuido considerablemente desde que se cuenta con fármacos más activos y mejor tolerados como la rifampicina y el etambutol ⁽⁷⁰⁾.

Se reserva para aquellos casos en los que los antituberculosos de 1ª línea están contraindicados o no han dado los resultados esperados ⁽⁸¹⁾.

Vía de administración y dosis.

Se administra por vía oral, a una dosis diaria de 10 a 12 g. Irrita al estómago y por ello es recomendable ingerirlo después de los alimentos y dividir las dosis en 2 o 3 fracciones iguales. Los niños deben recibir 15 a 30 mg/Kg de peso, en 3 o 4 tomas ⁽⁷⁰⁾.

Estructura y propiedades químicas.

El ácido p-aminosalicílico (PAS), ácido 2-hidroxi-4-aminobenzoico, $C_7H_7NO_3$, peso molecular 153.14, (ver estructura en figura 18). Es un sólido cristalino, ligeramente soluble en agua, termolábil, inestable a la luz y al calor. Se utiliza en terapéutica como sal de sodio, mucho más estable e hidrosoluble ⁽⁵⁹⁾.

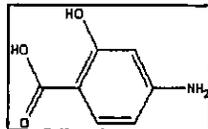


Figura 18. Estructura química del ácido p-aminosalicílico.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

El PAS es bacteriostático ⁽⁷⁰⁾ y de espectro reducido ^(79, 80). Ha mostrado una alta actividad contra *M. tuberculosis*, pero otras micobacterias son menos susceptibles ⁽⁷⁹⁾.

El mecanismo de acción del PAS no está bien dilucidado. Hay evidencia no concluyente que sugiere que el PAS, como las sulfonamidas, compite con el ácido p-aminobenzoico (PABA) ⁽⁷⁹⁾. Una explicación alternativa, que tampoco está apoyada por datos concluyentes, sugiere que el PAS interfiere con la biosíntesis dependiente de salicilatos de micobactinas quelantes del hierro, implicadas en la asimilación de este elemento ⁽⁷⁹⁾. Ésta última explicación parece ser más consistente con el hecho de que el PAS sea un agente antimicobacteriano específico, de espectro reducido y parece congruente con un estudio reciente de Oliva y colaboradores ⁽⁸⁰⁾.

Farmacocinética

Absorción. El PAS se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal ^(57, 59, 69, 70) aunque sufre descarboxilación parcial en el estómago ⁽⁵⁹⁾. Con una dosis oral de 4 g del fármaco libre, se obtienen cifras máximas de unos 75 µg/mL de plasma en término de 1.5 a 2 horas ^(57, 70). La sal de sodio se absorbe incluso con mayor rapidez ⁽⁷⁰⁾.

Distribución. El fármaco se distribuye en toda el agua corporal total y alcanza elevadas concentraciones en líquido pleural y tejido caseoso ⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, su concentración en LCR sólo alcanza valores bajos, quizá por el transporte activo hacia afuera ⁽⁷⁰⁾. La vida media es de 1 hora aproximadamente y las concentraciones plasmáticas son muy bajas 4 a 5 horas después de una dosis única ⁵⁷.

Biotransformación y excreción. El PAS es biotransformado en el hígado principalmente ⁽⁵⁷⁾. Un 28-63 % de la dosis administrada sufre un proceso de acetilación a nivel de grupo amino, con lo que es transformado en ácido acetil p-aminosalicílico. Se conjuga con la glicocola en 1 a 26 % y e elimina como ácido p-aminosalicilúrico, puede conjugarse con ácido glutámico y una mínima parte es desaminada, con lo que se transforma en ácido 2-4 dihidroxibenzoico ⁵⁹.

Una proporción mayor al 80 % de la dosis se excreta por orina, más de la mitad está en forma del derivado acetilado. La fracción mayor del resto se compone del ácido libre ⁽⁷⁰⁾. Los productos de biotransformación del PAS son poco solubles, por lo que existe el peligro de que se presente cristaluria ⁽⁵⁹⁾. La excreción de PAS se retarda notablemente cuando hay disfunción renal y no se recomienda utilizarlo en pacientes con dicho problema ⁽⁷⁰⁾.

Reacciones adversas.

El PAS es un fármaco relativamente seguro. Sin embargo se sabe que la incidencia de efectos adversos del PAS es de 20 a 30 % ^(67, 70) y son:

- **Trastornos gastrointestinales**, que son los más frecuentes y que incluyen sabor desagradable, anorexia, náuseas, dolor epigástrico, molestias abdominales y diarrea ^(69, 70, 89). Puede incluso producirse sangrado ⁽⁶⁷⁾ y los pacientes con úlcera péptica casi no toleran al fármaco ^(69, 70). La diarrea puede ser tan grave que puede producir esteatorrea y síndrome de malabsorción ⁽⁶⁹⁾. El paciente casi nunca cumple las indicaciones terapéuticas a causa de las molestias gastrointestinales.

- **Reacciones de hipersensibilidad**, que ocurren en 5 a 10 % de los pacientes que lo reciben ⁽⁷⁰⁾. Estas incluyen fiebre ^(57, 60, 69, 70), que puede aparecer de manera repentina intensa e intermitente o aparecer de manera gradual y ser de poca intensidad ⁽⁷⁰⁾. Al mismo tiempo el paciente puede tener malestar generalizado, artralgias o dolor faríngeo ^(69, 70). Pueden ocurrir erupciones cutáneas ^(31, 60, 69, 70) como fenómeno aislado o bien acompañar a la fiebre ⁽⁷⁰⁾.

- **Anormalidades hematológicas**, entre las cuales puede presentarse leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, linfocitosis, un síndrome de mononucleosis atípica y trombocitopenia, hipopotasemia y en algunos casos se observa anemia hemolítica aguda ^(59, 69, 70, 81).

- **Interferencia con la captación y metabolismo de yodo** a nivel de la tiroides ^(57, 69), lo que provoca bocio e hipotiroidismo, que desaparecen con la interrupción del fármaco ⁽⁶⁹⁾.

- **Hepatitis** ^(57, 60, 69, 89).

Interacciones farmacológicas.

El probenecid disminuye la excreción de PAS por los riñones ^(69, 70).

c) Cicloserina.

Es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptomyces orchidaceus* ^(57, 59, 69). Actualmente se utiliza para el tratamiento de la tuberculosis cuando no son eficaces los compuestos primarios ^(70, 81).

Indicaciones y usos clínicos.

La cicloserina es utilizada casi exclusivamente para el tratamiento de tuberculosis causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos de 1ª línea y de enfermedad producida por micobacterias no tuberculosas, causada por cepas

sensibles o en caso de retratamiento de tuberculosis ^(27, 70). No hay resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos. Este fármaco podría resultar útil para prevenir la resistencia a otros fármacos activos, pero sus reacciones adversas limitan las posibilidades de su empleo ⁽⁶⁶⁾.

Contraindicaciones

La cicloserina está contraindicada en pacientes epilépticos o con antecedentes de epilepsia, depresión o psicosis ^(67, 70).

Vía de administración y dosis.

Se dispensa para administración oral y la dosis usual para adultos es de 250 a 50 mg dos o tres veces por día (15-20 mg/Kg) ^(81, 89) y en niños 20 mg/Kg ⁽⁸¹⁾. Es recomendable vigilar y mantener los niveles plasmáticos por debajo de 30 mg/mL ^(27, 89). Se considera conveniente asociarla con sedantes y piridoxina ^(27, 69, 69).

Estructura y propiedades químicas

La D-cicloserina es la D-4-amino-3-isoazolidona, $C_3H_6N_2O_2$, peso molecular 102.09; ver estructura en figura 19. El fármaco es estable en solución alcalina, pero es degradado rápidamente si se le expone a pH neutro o ácido ⁽⁷⁰⁾.

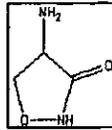


Figura 19. Estructura química de la cicloserina.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

Es un antibiótico de amplio espectro ^(79, 80) activo frente a *M. tuberculosis*. Bloquea la proliferación *in vitro* de enterococos, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Nocardia* y *Chlamydia* ⁽⁷⁹⁾. Aunque ha sido utilizada en infecciones de vías urinarias, se le utiliza principalmente como agente de segunda línea en la terapia de la tuberculosis, cuando los microorganismos son resistentes a los fármacos de 1ª línea ⁽⁷⁹⁾.

Estudios en especies no micobacterianas han establecido que la D-cicloserina bloquea la síntesis de péptidoglicano por inhibición competitiva de D-alanina racemasa (*alr*) y D-alanil-D-alanina sintetasa (*ddlA*). En *M. tuberculosis* y *M. smegmatis*, la biosíntesis del complejo micoliarabinogalactano-péptidoglicano, componente de capital importancia para la pared celular, es inhibida por la D-cicloserina, lo que provoca acumulación de glucolípidos precursores, así como de ácido UDP-N-glucolilmuramil-L-alanil- α -D-glutamil-meso- $\alpha\alpha'$ -diaminopimélico, lo que

implica a la D-alanina racemasa o la D-alanina ligasa como el sitio blanco para la D-cicloserina ⁽⁷⁹⁾.

Farmacocinética.

Absorción. Después de administrarla por vía oral, se absorbe rápidamente entre 70 y 90 % de la dosis ⁽⁷⁰⁾, se alcanzan concentraciones pico en plasma 3 o 4 horas después de ingerir una sola dosis ^(67, 70) y éstas se ubican en límites de 20 a 35 mg/mL en niños que reciben 20 mg/Kg ⁽⁷⁰⁾.

Distribución. La cicloserina se distribuye en todos los líquidos y tejidos corporales, incluyendo macrófagos, leche materna y LCR, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas ^(27, 67, 70). Atraviesa la barrera placentaria, e desconocen sus efectos sobre el feto ⁽⁶⁹⁾.

Biotransformación y eliminación. La cicloserina sólo es biotransformada en una muy pequeña proporción ⁽⁷⁰⁾. 60 a 80 % del fármaco inalterado es excretado por filtración glomerular ⁽⁵⁷⁾. La cicloserina alcanza concentraciones altas en orina y por ello es muy útil en tuberculosis renal ⁽⁵⁷⁾. Su posología debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal ⁽⁸⁹⁾ ya que puede acumularse hasta alcanzar concentraciones tóxicas, con la necesidad de realizar diálisis ^(70, 81).

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas de la cicloserina, que principalmente son a nivel de sistema nervioso central (SNC) son peligrosas, lo que limita su utilidad ^(27, 58). Estas reacciones tienden a aparecer en las primeras 2 semanas del tratamiento ⁽⁷⁰⁾ y desaparecen cuando se interrumpe el uso del producto ^(70, 81). Entre las manifestaciones de afectación al SNC pueden presentarse:

- estados sicóticos con tendencias suicidas ^(31,70, 89).
- somnolencia,
- cefalea,
- temblores,
- disartria,
- vértigo,
- confusión,
- irritabilidad,
- reacciones paranoides,
- reacciones catatónicas y depresivas,
- contracciones,
- clono aquilino,
- hiperreflexia,
- parestesias,

→ convulsiones o crisis de ausencia ^(57, 69, 70, 89, 93).

En caso de aparición de los síntomas de toxicidad, la dosis de cicloserina debe ser reducida o bien suspender el uso del fármaco ⁽⁶⁹⁾. Las dosis grandes (> 500 mg/día) de cicloserina o la ingestión de alcohol incrementan el riesgo de la toxicidad neurológica ^(27, 70). Los fármacos anticonvulsivos o sedantes pueden ser efectivos para controlar estos síntomas ⁽²⁷⁾.

También se han reportado náuseas, vómitos, síndrome de malabsorción, hipotensión, neuritis periférica ⁽⁵⁷⁾, así como reacciones de hipersensibilidad ⁽⁶⁹⁾, erupciones cutáneas y hepatitis ^(57, 69).

d) Tiacetazona.

La tiacetazona es un fármaco sintético conocido desde 1948 pero poco usado debido a su toxicidad ⁽⁶⁹⁾, actualmente se utiliza en países subdesarrollados en razón de su bajo costo ^(89, 79).

Indicaciones y usos clínicos.

La tiacetazona se utiliza en combinación con isoniazida en países subdesarrollados, para el tratamiento de la tuberculosis. La combinación de isoniazida y tiacetazona es

componente de la fase 3 de los regímenes antituberculosos de 8 meses recomendados por la OMS ⁽⁶¹⁾. La tiacetazona no tiene lugar(salvo en casos extremos) en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Entraña riesgos de resistencia cruzada con etionamida ⁽⁶⁶⁾. El riesgo de graves reacciones adversas proscribire el empleo de la tiacetazona en los enfermos VIH-positivos.

Via de administración y dosis.

Se administra por vía oral y siempre en combinación con isoniazida.

La dosis recomendada por la OMS es:

Adultos y niños 2.5 mg/Kg tiacetazona + 5 mg/Kg isoniazida diario ⁽⁶¹⁾.

Contraindicaciones

Evitar su uso en pacientes con infección por VIH ^(60, 61). Se ha reportado que la tiacetazona produce una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad serias y algunas veces letales en pacientes infectados por VIH.

No administrar tiacetazona en pacientes con daño hepático o disfunción renal.

Estructura y propiedades químicas

Tiacetazona, 4-acetilamino benzaldehído tiosemicarbazona ⁽⁶⁹⁾, $C_{10}H_{12}N_4OS$, peso molecular 236.29, (ver estructura en la figura 20), polvo blanco amarillento cristalino soluble en disolventes orgánicos, la molécula es poco estable ⁶⁹.

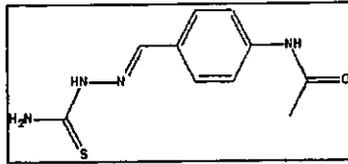


Figura 20. Estructura química de la tiacetazona.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

La actividad antibiótica de la tiacetazona es muy selectiva a micobacterias, por lo que se le considera de espectro reducido ^(69, 79, 80). Exhibe actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* y *M. avium* ⁽⁷⁹⁾. Un estudio reciente parece confirmar la especificidad de este fármaco hacia micobacterias ⁽⁸⁰⁾.

Su mecanismo de acción es desconocido. Sin embargo, dado que cepas de *M. tuberculosis* resistentes a tiacetazona exhiben resistencia cruzada a etionamida, se ha sugerido que la tiacetazona, al igual que la etionamida, podría inhibir la biosíntesis de ácidos micólicos ⁽⁷⁹⁾. Sin embargo, los fenotipos observados podrían

también ser explicados a nivel de la captación del fármaco, más que a nivel del sitio blanco para los fármacos ⁽⁷⁸⁾.

Farmacocinética.

La tiacetazona se absorbe del tracto gastrointestinal, se biotransforma parcialmente a nivel del hígado y el 80 % de la dosis administrada se elimina por orina en las 48 h subsecuentes a su administración ⁵⁹.

Reacciones adversas

Antes de usar la tiacetazona en una comunidad, deben determinarse la eficacia y toxicidad de este fármaco en ella ya que parece haber diferencias geográficas ⁽⁶¹⁾.

Los efectos indeseables están relacionados a la dosis ⁽⁶⁹⁾ e incluyen:

- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos ^(27, 67, 61, 69).
- Reacciones de hipersensibilidad: conjuntivitis, erupciones cutáneas ^(61, 60), y síndrome de Stevens-Johnson ⁽⁶⁰⁾, en personas con infección por VIH.
- Mareos, vértigo ^(69, 60, 69), edema cerebral ^(69, 69).
- Alteraciones hematológicas: pueden ocurrir agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica aguda ^(69, 61, 69). Un gran porcentaje de los pacientes tratados desarrolla algún grado menor de anemia ⁽⁶¹⁾.

- Puede ocurrir daño hepático con ictericia, que puede ser fatal ^(59, 60, 61, 69). Los efectos sobre el hígado desaparecen al suspender el uso del fármaco ⁽⁶⁹⁾.
- Puede causar nefritis tóxica y diabetes después de tiempo prolongado ⁽⁶⁹⁾.

Interacciones farmacológicas.

Puede potenciar la ototoxicidad de la estreptomina ^(61, 69).

e) Capreomicina

Indicaciones y usos clínicos.

Ha resultado eficaz en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos ⁽⁸¹⁾. La capreomicina representa el fármaco parenteral de elección en la tuberculosis de los pacientes que no toleran la estreptomina por hipersensibilidad o cuya enfermedad es causada por cepas resistentes a la estreptomina ⁽⁶⁹⁾. La resistencia cruzada a viomicina, kanamicina y amikacina es frecuente ^(79, 89), pero no frente a estreptomina.

Vía de administración y dosis.

Se administra por vía intramuscular, la dosis diaria es de 10-15 mg/Kg diaria o 5 veces por semana (dosis diaria máxima de 1 g), los niveles en suero máximos son

de 20-40 $\mu\text{g/mL}$ ⁽⁸⁹⁾. Siempre se debe asociar con otros fármacos antituberculosos. Conviene vigilar cuidadosamente a los enfermos para descartar toxicidad renal y del VIII par craneal, que son las principales complicaciones del tratamiento ⁽⁸⁹⁾.

Estructura y propiedades químicas.

Capreomicina, $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_{13}\text{O}_8$, peso molecular 653.70, (ver estructura en la figura 21.).

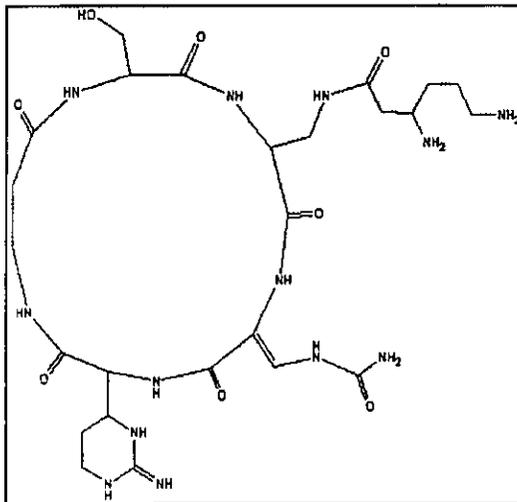


Figura 21. Estructura química de la capreomicina

La capreomicina es un antibiótico producido por *Streptomyces capreolus*, es un péptido cíclico, que se utiliza como sulfato. Posee 4 componentes activos, que son las capreomicinas I A, I B, II A y II B. El compuesto que se utiliza en clínica contiene más bien capreomicinas I A y I B ⁽⁷⁰⁾.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

La capreomicina es particularmente activa contra *M. tuberculosis*, es ocasionalmente usada en el tratamiento de la tuberculosis, pero no tiene un papel establecido en la terapia de otras infecciones micobacterianas ⁽⁷⁹⁾, aunque se sabe que es activa frente a *M. fortuitum* ⁽⁵⁹⁾. En un estudio conducido para recabar información sobre la especificidad de los fármacos antimicobacterianos, la capreomicina mostró actividad moderada contra *E. coli* y *Bacillus subtilis* ⁽⁸⁰⁾.

No hay información directa sobre el modo de acción de la capreomicina. Sin embargo, la capreomicina está relacionada estructuralmente con la viomicina, la cual se sabe inhibe la síntesis de proteínas de *M. smegmatis* y *E. coli* ⁽⁷⁹⁾. Por ello, es probable que la capreomicina también inhiba la síntesis proteica. Esta conclusión es apoyada además por la observación de que las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a viomicina generalmente tienen resistencia cruzada a capreomicina ⁷⁹. Dado que se considera que el sitio blanco para capreomicina, p. ej. el ribosoma 70 S, no es único para *M. tuberculosis*, la potente actividad de ese fármaco contra *M. tuberculosis* es

probablemente debida a captación eficiente del compuesto en la célula micobacteriana en comparación con otros microorganismos. Se desconocen las bases moleculares de la diferencia propuesta en la captación ⁷⁹.

Farmacocinética

No es activa por vía oral, así que se administra por vía intramuscular ^{69, 89}. Su vida media es de 5.2 ± 1.9 horas, pero aumenta en pacientes urémicos; su volumen de distribución aparente es de 0.40 ± 0.09 L/Kg, se excreta por orina en $57 \pm 19\%$ ⁽⁷⁰⁾.

Reacciones adversas.

La capreomicina puede causar ototoxicidad, especialmente sobre la rama auditiva del VIII par ^(68, 69, 89) y puede producir hipoacusia, tinnitus y vértigo.

Por otra parte, puede presentarse proteinuria transitoria, cilindruria y retención de nitrógeno ⁽⁷⁰⁾. Es infrecuente la insuficiencia renal grave ⁽⁷⁰⁾. Por otra parte, la eosinofilia es común. Se ha observado leucocitosis, leucopenia, erupciones cutáneas y fiebre; además, las inyecciones suelen ser dolorosas ⁽⁷⁰⁾. La ototoxicidad y nefrotoxicidad son favorecidas en caso de insuficiencia renal preexistente.

f) Kanamicina y amikacina.

Estos fármacos pertenecen al grupo de antibióticos aminoglucósidos, muchos de cuyos aspectos farmacológicos relevantes ya fueron expuestos en el apartado de estreptomicina. Aquí solamente se consideran algunas características propias de estos 2 aminoglucósidos.

Indicaciones y usos clínicos.

Kanamicina: infección por uno o más de los siguientes patógenos: *E. coli*, *Proteus sp.* (indol + o -), *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter sp.*

Amikacina: La amikacina es casi exclusivamente usada para tratamiento de infecciones sospechadas o probadas debidas a microorganismos Gram (-) aerobios, especialmente en hospitales, donde es común la resistencia a aminoglucósidos de aparición anterior a la amikacina, como kanamicina y gentamicina.

Ambos aminoglucósidos inhiben el crecimiento de *M. tuberculosis*, la kanamicina casi nunca se usa debido a su mayor toxicidad ⁽⁸⁹⁾. La amikacina es activa frente a varias especies de micobacterias no tuberculosas ^(70, 81), como *M. scrofulaceum*, MAC y *M. leprae* ⁽⁸⁹⁾.

En los casos de tuberculosis con resistencia confirmada o muy probable a la estreptomina, cabe utilizar alguno de estos aminoglucósidos como agente bactericida ⁽⁶⁶⁾. Es frecuente la resistencia cruzada entre la amikacina y la kanamicina.

Vía de administración y dosis.

Ambos se administran por vía intramuscular, además de que pueden ser también administrados por vía intravenosa ^(78, 89).

La dosis recomendada es de 10 mg/Kg 3 a 5 veces por semana, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 0.5 g ⁽⁸⁹⁾.

Estructura y propiedades químicas.

Kanamicina, $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$, peso molecular 484.50, ver estructura en la figura 22. La kanamicina es un aminoglucósido producido por *Streptomyces kanamycetus*. Como ya se ha mencionado, los aminoglucósidos consisten en 2 o más aminoazúcares unidos a un núcleo de hexosa que por lo común está en posición central. La hexosa o aminociclitol es una estreptidina (como en la estreptomina) o una 2-desoxiestreptamina (característica de todos los demás aminoglucósidos

disponibles) ⁽⁷⁰⁾. En la subfamilia de la kanamicina, que incluye las kanamicinas A y B, la amikacina y la tobramicina, dos aminoazúcares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina, uno de ellos es la 3-aminohexosa. La kanamicina A es el componente principal del producto comercial ⁽⁷⁰⁾.

Amikacina, $C_{22}H_{47}N_5O_{21}S_2$, peso molecular 781.75, ver estructura en la figura 23. La amikacina es un derivado semisintético preparado a partir de la kanamicina A por acilación en el grupo C-1 amino de la fracción 2-desoxiestreptamina con ácido 4-amino-hidroxibutírico ^(70, 78). Aunque la amikacina es similar farmacológica, física y químicamente a la kanamicina, la adición de la cadena lateral la hace más resistente a degradación causada por la mayoría de las enzimas bacterianas que modifican a los aminoglucósidos ⁽⁷⁸⁾. Al igual que su predecesor, kanamicina, el sulfato de amikacina es un polvo cristalino, blanco, inodoro, muy soluble en agua, de carácter catiónico y altamente polar ⁽⁷⁸⁾.

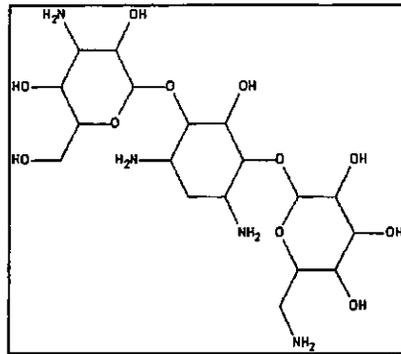


Figura 22. Estructura química de la kanamicina

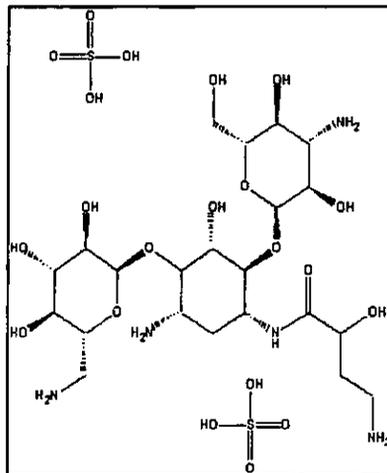


Figura 23. Estructura química del sulfato de amikacina

Espectro y mecanismo de acción.

La actividad antibacteriana de kanamicina y amikacina, entre otros aminoglucósidos, se orienta fundamentalmente contra bacilos Gram (-) aerobios. La kanamicina, a semejanza de la estreptomina, tiene un espectro más limitado en comparación con otros aminoglucósidos y no debe usarse en particular para tratar infecciones por *Serratia* o *Pseudomonas aeruginosa* ⁽⁷⁰⁾.

La mayoría de los bacilos Gram (-) es inhibida por 3-6 mg/L de amikacina, pero algunas cepas de *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* y *Acinetobacter* son menos sensibles. Entre las bacterias Gram (+), *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes* son usualmente resistentes y los estafilococos, aunque sensibles *in vitro*, tienden a ser resistentes en clínica ya sea debido a que los aminoglucósidos no penetran en los macrófagos o por el desarrollo de variantes resistentes durante la terapia ⁽⁷⁸⁾.

La kanamicina y la amikacina son activas frente a *M. tuberculosis*, pero se presenta resistencia cruzada a capreomicina ⁽²⁷⁾. La kanamicina ha sido usada en infección por *M. avium intracellulare* (MAC) en pacientes coinfectados por VIH. Las concentraciones inhibitorias de amikacina para algunas micobacterias no tuberculosas son: para *M. fortuitum* 1 mg/L y para *M. chelonae* 2-4 mg/L.

La amikacina y en general los aminoglucósidos, no son activos frente a microorganismos anaerobios ⁽⁷⁸⁾.

El mecanismo de acción de los aminoglucósidos, como se explicó para estreptomina, consiste en interferir con la síntesis proteica.

Farmacocinética

Como ya se mencionó para estreptomina, los aminoglucósidos no son absorbidos del tracto digestivo, excepto en casos de daño extenso de la mucosa ⁽⁷⁸⁾.

Después de la administración intramuscular, la kanamicina se absorbe rápidamente. La vida media es de 2.1 ± 0.2 horas, pero aumenta en pacientes con uremia, recién nacidos y prematuros y disminuye en pacientes con quemaduras ⁽⁷⁹⁾.

Se distribuye en la mayoría de los líquidos corporales, pero, por su naturaleza polar, la kanamicina, al igual que todos los aminoglucósidos apenas penetra al interior celular. En adultos, los niveles que se alcanzan de kanamicina en LCR son mínimos. Se considera que la kanamicina no se une a proteínas plasmáticas ⁽⁷⁹⁾. El volumen de distribución aparente es de 0.26 ± 0.05 mg/Kg de peso ⁽⁷⁹⁾.

La kanamicina se excreta en orina en un 90 % ⁽⁷⁹⁾, por filtración glomerular y se alcanzan concentraciones altas en orina ⁽⁷⁹⁾.

Después de la inyección intramuscular, la amikacina alcanza concentraciones pico en plasma en 60-90 minutos ⁽⁷⁸⁾. Su vida media es de 2.3 ± 0.4 horas, pero ésta aumenta en pacientes con uremia y puede presentar variaciones en pacientes obesos, por otra parte, la vida media disminuye en pacientes con quemaduras, pediátricos o con fibrosis quística ⁽⁷⁰⁾.

Su unión a proteínas plasmáticas es mínima (menor al 10 %) ⁽⁷⁸⁾ y su volumen de distribución aparente es de 0.27 ± 0.06 L/Kg, volumen similar al del líquido extracelular ^(70, 78).

La amikacina se excreta sólo por filtración glomerular, de tal manera que la concentración en orina es normalmente de 100-800 mg/L y excede normalmente la concentración plasmática amenos que haya disfunción renal. Su depuración que es ligeramente menor que la de la creatinina endógena, se explica por la parcial reabsorción del fármaco por las células tubulares proximales ⁽⁷⁸⁾. Más del 90 % del fármaco es recuperado inalterado en orina después de 24 horas ⁽⁷⁸⁾.

La kanamicina y la amikacina atraviesan la placenta, se desconoce si amikacina penetra en leche materna. La eliminación de ambos fármacos es retardada en casos de disfunción renal, por otra parte, se considera poco probable que las enfermedades hepáticas afecten la farmacocinética de estos antibióticos.

Reacciones adversas.

Los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad y nefrotoxicidad (ver estreptomina). La amikacina y la kanamicina tienden más a causar daño auditivo (cloquear) que vestibular ⁽⁷⁸⁾, caso contrario a que estreptomina y gentamicina ⁽⁷⁸⁾.

El primer síntoma de futuros problemas suele ser el tinnitus de tono agudo, si no se interrumpe el uso del fármaco, después de algunos días puede haber deficiencia de la audición ⁽⁷⁰⁾. La hipoacusia es más probable en individuos con deficiencia auditiva preexistente ⁽⁷⁰⁾.

La amikacina parece ser menos nefrotóxica que la gentamicina en ratas, pero los estudios prospectivos realizados usualmente no han revelado diferencias consistentes entre la nefrotoxicidad de la amikacina y otros aminoglucósidos ⁽⁷⁸⁾.

Interacciones farmacológicas.

Los agentes bloqueadores neuromusculares pueden ser potenciados por los aminoglucósidos y este aspecto es revertido por el uso de sales de calcio ⁽⁷⁸⁾.

Los antibióticos β -lactámicos se combinan con grupos amino de aminoglucósidos para formar amidas inactivas. La desactivación se relaciona con el tiempo de exposición, las proporciones molares de ambos compuestos y la temperatura. La amikacina, a diferencia de la gentamicina y la tobramicina, se inactiva en forma mínima por tal exposición y solamente en presencia de altos niveles de fármacos tales como carbenicilina ⁽⁷⁸⁾.

g) Viomicina.

La vomicina es un fármaco que rara vez se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis ⁽⁵⁹⁾ y sólo se usa en casos de tuberculosis resistentes a otros fármacos más manejables (ver figura 24).

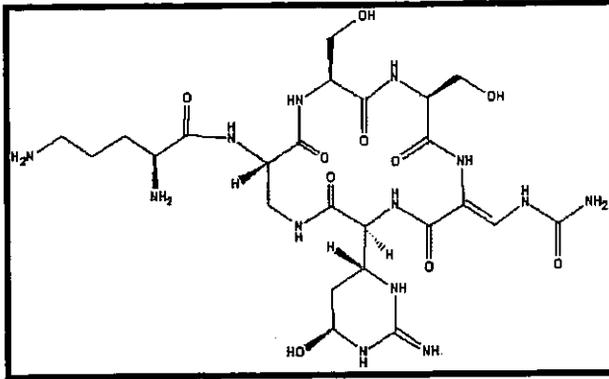


Figura 24. Estructura química de la viomicina.

Espectro y mecanismo de acción

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis proteica ⁽⁷⁹⁾. Su espectro de actividad es similar al de la estreptomycin, aunque es menos activa y más ototóxica ⁽⁵⁹⁾. Las cepas resistentes a viomicina generalmente también lo son a estreptomycin y kanamicina.

Farmacocinética.

No es activa por vía oral, se administra por vía i.m., su concentración pico en plasma se alcanza dos horas después de administrada, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sólo es activa sobre microorganismos extracelulares. Se elimina por orina ⁽⁵⁹⁾.

Reacciones adversas

Entre estas destacan: manifestaciones alérgicas (fiebre, reacciones cutáneas etc.), lesiones renales ^(57, 59), con hematuria, proteinuria y cilindruria, además es ototóxica ^(57, 59).

Fármacos de “tercera línea”.

Los siguientes fármacos, algunos de los cuales son usados en la terapia contra micobacterias no tuberculosas, han mostrado ser una opción en ciertos casos de tuberculosis resistente a fármacos

a) Rifabutina.

La rifabutina es un derivado de la rifamicina S. Se utiliza en regímenes farmacológicos para el tratamiento de tuberculosis, lepra e infecciones enfermedad causada por micobacterias no tuberculosas en pacientes con SIDA ⁽⁷⁰⁾.

Tiene resistencia cruzada con la rifampicina, por lo que no es útil en la tuberculosis resistente a ésta ⁽⁶⁶⁾.

Indicaciones y usos clínicos

En un estudio realizado sobre pacientes tuberculosos provenientes de varias localizaciones geográficas ⁽⁹⁶⁾, en el que se compararon diversos esquemas terapéuticos que incluían rifampicina o rifabutina, los resultados indicaron que la rifabutina a 150 mg/Kg mostró una buena relación riesgo-beneficio, con un alto índice de pacientes que completaron el tratamiento, la más alta tasa de negativización del esputo y la más baja incidencia de efectos adversos, en la población estudiada.

Estructura y propiedades químicas

Rifabutin, $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$, peso molecular 847.02, ver estructura en la figura 25.

La rifabutin es útil en solventes orgánicos y a bajas concentraciones en agua (0.019 mg/mL) ⁽⁷⁰⁾.

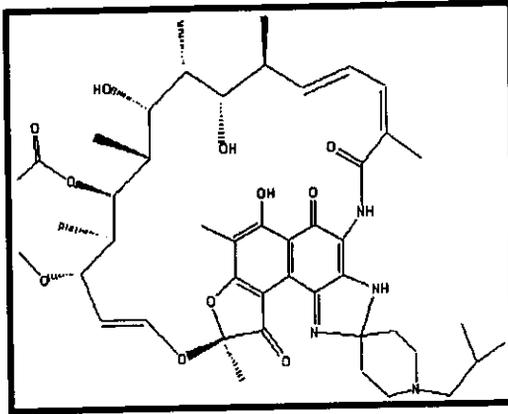


Figura 25. Estructura química de la rifabutin.

Espectro de actividad y mecanismo de acción.

La rifabutin comparte el mecanismo de acción de la rifampicina (ver), inhibición de la RNA polimerasa micobacteriana ^(70, 79). Tiene mayor actividad contra *complejo M. avium* que la rifampicina, con concentraciones inhibitorias que varían entre 0.25 a 1.0 mg/L. También inhibe la proliferación de casi todas las cepas de *M. tuberculosis* a concentraciones $1.25 \leq \text{mg/mL}$ ⁽⁷⁰⁾ Puede aparecer resistencia cruzada con

rifampicina en cepas de *M. avium* y *M. tuberculosis* ⁽⁷⁰⁾.

Farmacocinética.

Después de ingerir 300 mg de rifabutina, se observa una concertación plasmática máxima de 0.4 mg/L en término de 2 a 3 horas. El fármaco se elimina por un mecanismo bifásico. La rifabutina es lipofílica y por ello las concertaciones son mucho mayores en tejidos (5 a 10 veces mayores) que en plasma. El antibiótico es eliminado por orina y bilis. No se necesita ajustar la dosis en individuos con deficiencia de la función renal ⁽⁷⁰⁾.

Reacciones adversas

En términos generales, las personas con infección por VIH toleran adecuadamente la rifabutina. Entre los motivos para interrupción de tratamiento se incluyen erupciones cutáneas (4 %), intolerancia gastrointestinal (3 %) y neutropenia (2 %). En pacientes que han recibido este fármaco en dosis mayores a 450 mg/día en combinación con claritromicina o fluconazol, se ha observado uveitis y artralgia. Debe recomendarse a los pacientes que interrumpan el uso del fármaco si surgen síntomas de la vista (dolor o visión borrosa). A semejanza de la rifampicina, el fármaco provoca una coloración anaranjada en la piel orina, heces, saliva, lágrimas y lentes de contacto. En raras ocasiones, han surgido, en individuos que reciben este antibiótico,

trombocitopenia, un síndrome pseudogripal, hemólisis, miositis, dolor retrosternal y hepatitis ⁽⁷⁰⁾.

Interacciones farmacológicas.

La rifabutina comparte con la rifampicina la propiedad de inducir la actividad de inducir la actividad de las enzimas microsomales del hígado y su administración disminuye la vida media de diversos compuestos como zidovudina, quinidina, ketoconazol, propanolol, fenilhidantoína, sulfonilureas y warfarina ⁽⁷⁰⁾.

b) Macrólidos.

Propiedades químicas

Azitromicina, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, peso molecular 748.99 (ver figura 26).

Claritromicina, $C_{33}H_{69}NO_{13}$, 747.96 (ver figura 27).

Actividad antimicobacteriana.

La claritromicina tiene una actividad 4 veces mayor que la de la azitromicina contra bacterias MAC *in vitro* y es activa contra casi todas las bacterias no tuberculosas, con excepción de *M. simiae* a concentraciones $\leq 4 \mu\text{g/mL}$. La menor potencia de la azitromicina puede ser compensada *in vitro* por su mayor penetración

intracelular ya que los valores tisulares por lo común exceden dos tantos de los valores plasmáticos ⁽⁷⁰⁾. Se recomienda no usar estos fármacos como monoterapia para infección por *M. avium*, pues puede surgir resistencia ⁽⁷⁰⁾.

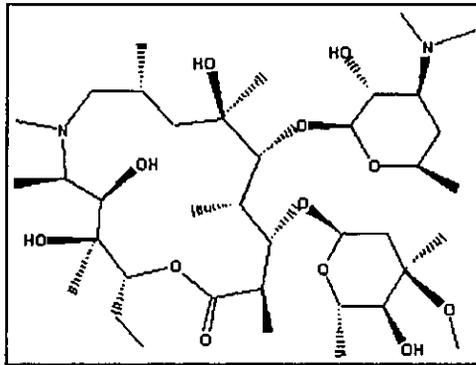


Figura 26. Estructura química de la azitromicina

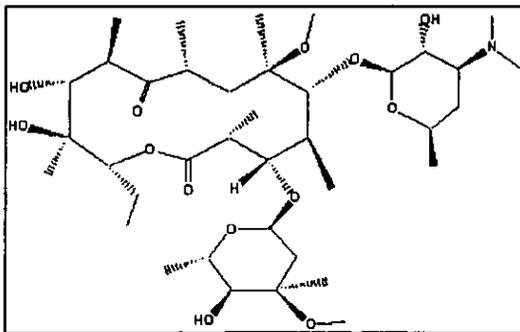


Figura 27. Estructura química de la claritromicina

Indicaciones y usos clínicos.

La claritromicina (500 a 1 000 mg dos veces al día) o la azitromicina (500 mg al día) se usan en combinación, como mínimo, con otro compuesto (como etambutol, rifampicina, rifabutina, ciprofloxacina, amikacina o clofazimina) en el tratamiento de infecciones por MAC. Los resultados preliminares de estudios con sujetos testigo sugieren que el efecto bactericida puede ser mayor cuando se administran 1000 mg de claritromicina 2 veces al día, en comparación don un régimen de 500 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse durante toda la vida en la persona infectada por VIH ⁽⁷⁰⁾.

Cavalieri y colaboradores realizaron un estudio cuyos resultados muestran que la claritromicina puede presentar sinergismo en la actividad antituberculosa de isoniazida, etambutol y rifampicina *in vitro*, lo que podría sugerir que la combinación de estos fármacos pudiera ser eficaz en el tratamiento de tuberculosis multirresistente ⁽⁹⁷⁾. Aunque por otra parte Truffot-Pernot y colaboradores ⁽⁹⁸⁾ han concluido que la claritromicina como monofármaco es inactiva contra *M. tuberculosis* ya que ellos encontraron que la concentración inhibitoria mínima de clatritromicina es superior a la concentración pico en suero.

c) Quinolonas.

De las quinolonas, ciprofloxacina ofloxacina, feroxacina y esparfloxacina poseen actividad inhibitoria contra *M. tuberculosis* y bacterias de MAC *in vitro* (a concentraciones de $\leq 1.3 \mu\text{g/mL}$ en el caso de *M. tuberculosis* y ≤ 10 a $100 \mu\text{g/mL}$ en caso de bacterias de MAC)

Las concentraciones inhibitorias mínimas para *M. fortuitum* y *M. kansasii* son 3 mg/mL ⁽⁷⁰⁾.

Respecto al tratamiento de la tuberculosis, la ofloxacina y la ciprofloxacina son 2 fármacos diferentes, pero presentan resistencia cruzada ⁽⁶⁶⁾. Estos fármacos tienen una actividad bactericida baja y resultan útiles en asociación con otros. Conviene evitar la esparfloxacina debido a sus graves efectos secundarios en la piel (fotosensibilización). No debe usarse la norfloxacina, ya que no se alcanzan concentraciones suficientes en suero ⁽⁶⁶⁾.

Ofloxacina, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$, peso molecular 361.37 (ver figura 28). La ciprofloxacina es una fluoroquinolona de amplio espectro, que ha mostrado potente actividad *in vitro* contra microorganismos Gram + y Gram - y contra *M. tuberculosis*, la concentración mínima inhibitoria contra esta especie se sitúa entre 0.125 y 2.0 mg/L . Sbarbaro y colaboradores han reportado la posible utilidad de ofloxacina en combinación con pirazinamida en casos de tuberculosis resistente a fármacos ⁽⁶⁹⁾.

Clofazimina, $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4$, peso molecular 473.40 (ver figura 29).

La clofazimina bloquea casi todas las cepas de MAC *in vitro* a valores de 1.6 a 2.0, aunque ha sido muy desalentadora la experiencia clínica con el fármaco en combinación con otros compuestos ⁽⁷⁰⁾.

En un estudio que se realizó con clofazimina y dos de sus análogos, CFM y B4157, se observó que cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes fueron susceptibles a los 2 últimos, lo que podría ser de interés para el tratamiento de tuberculosis multirresistente ⁽⁹⁷⁾.

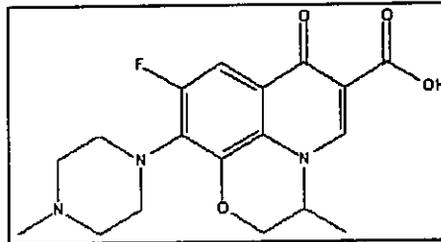


Figura 28. Estructura química de la ofloxacina

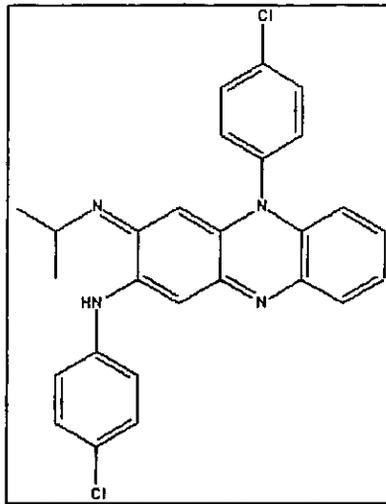


Figura 29. Estructura química de la clofazimina.

4.3.2.9. Nuevas alternativas de tratamiento

El uso de fármacos de segunda línea está asociado a menudo con efectos adversos e intolerancia, lo que conduce a un deficiente cumplimiento y a malos resultados, con una mortalidad que es significativamente mayor en individuos infectados por el VIH. Por lo anterior es imperativo desarrollar terapias alternativas para tuberculosis multirresistente a fármacos usando combinaciones de los antibacterianos existentes y nuevos agentes para mejorar la respuesta y supervivencia del paciente.

El control de la tuberculosis depende de la generación de una competente respuesta inmune mediada por células. La interleucina 2 (IL2) secretada por linfocitos T activados, desempeña un papel central para el desarrollo de una respuesta inmune a la infección. Johnson y colaboradores ⁽¹⁰⁰⁾ realizaron un estudio en el que compararon 2 regímenes con interleucina recombinante humana (rhIL-2) y un régimen con placebo, como tratamiento coadyuvante en pacientes con pacientes que recibían terapia con fármacos antituberculosos. Ellos encontraron que dosis diarias bajas del tratamiento coadyuvante con rhIL-2 estimula la activación inmune y puede aumentar la respuesta antimicrobiana en tuberculosis multirresistente. Los autores mencionados consideran que son necesarios más estudios para determinar si hay beneficios a largo plazo derivados de ésta terapia.

Por otra parte se han hecho estudios sobre la inmunoterapia con inyecciones de bacilos muertos de *Mycobacterium vaccae* ⁽¹⁰¹⁾, que no han mostrado efectos

adversos. Stanford y Stanford ⁽¹⁰¹⁾ señalan que esta terapia muestra sus mejores beneficios cuando se aplica a pacientes que reciben quimioterapia inadecuada y sea por incumplimiento o falta de disponibilidad de medicamentos indicados o resistencia a fármacos. Cuando la tuberculosis se vuelve crónica, por ejemplo, cuando hay historia de 2 años o más, pueden ser necesarias dosis repetidas de *M. vaccae* y sólo parte de los pacientes responden al tratamiento. Stanford y Stanford opinan que, dado que de otra manera estos pacientes morirían, esto representa un progreso considerable. Es probable que el fracaso para responder a lo que básicamente es una terapia que depende de los mecanismos intracelulares, se deba a la existencia de un número creciente de bacilos que se replican en localizaciones extracelulares, lo cual se sabe es el caso de la tuberculosis crónicas ⁽¹⁰¹⁾.

4.3.2.10. Parámetros de seguimiento.

Para el control de la tuberculosis es fundamental tener parámetros que sirvan para determinar los progresos del paciente y el resultado del tratamiento. Por una parte, el seguimiento permite establecer oportunamente si el tratamiento farmacológico de un paciente está resultando efectivo y si no es el caso tomar las decisiones pertinentes. Por otra parte, el sistema de control y registro de los avances de los pacientes es muy importante en los programas de control de la enfermedad en la comunidad.

La microscopía es generalmente utilizada para seguir el progreso de la terapia; una vez que la extensión de esputo es negativa, el paciente es considerado como no infeccioso, por lo que ya no es necesario su aislamiento ⁽³³⁾. La realización de baciloscopías de esputo a los pacientes después de estar 2 meses bajo tratamiento puede ser útil para identificar a candidatos par alargamiento de la fase intensiva del tratamiento.

Se colectan series de muestras de esputo para baciloscopia y cultivo. Idealmente se colectan especimenes cada 2 semanas durante la fase inicial de la terapia hasta que el esputo se hace negativo. A partir de entonces, el esputo debe ser colectado una vez al mes durante el tiempo restante de la terapia o al menos hasta que la conversión del esputo sea documentad, y un espécimen final debe ser obtenido al final del tratamiento. El esputo debe asimismo ser colectado en cualquier etapa en la que se sospeche fracaso del tratamiento.

La evaluación radiológica tiene menor relevancia para el seguimiento ⁽³⁵⁾. Sin embargo, en personas con esputo negativo antes del tratamiento, la evaluación radiológica y clínica resultan ser los principales indicadores de la respuesta a la terapia y son los métodos más comúnmente usados en niños, en quienes la confirmación bacteriológica es posible sólo en aproximadamente un tercio de los casos ⁽³⁶⁾. La regresión de las anormalidades radiológicas en tuberculosis pulmonar es un proceso lento. En los primeros tres meses del tratamiento, pueden observarse empeoramiento de los hallazgos radiológicos, consistente en extensión de la afectación del parénquima y desarrollo o aumento de las lesiones en hasta un tercio

de los pacientes pediátricos que reciben tratamiento antituberculoso, también se ha observado una tendencia similar en pacientes adultos con linfadenitis tuberculosa. Se desconoce la causa de la progresión de la enfermedad en tuberculosis primaria pero puede estar relacionada con los efectos de la reacción de hipersensibilidad que normalmente ocurre 2-10 semanas después de la infección. En la mayoría de los pacientes, las anomalías del parénquima y los nodos linfáticos remiten paralelamente. En los adultos, el que los hallazgos radiológicos no mejoren después de 3 meses bajo tratamiento farmacológico puede sugerir que la enfermedad es causada por cepas resistentes ⁽³⁵⁾. Se ha observado que la resolución de las anomalías del parénquima en las radiografías requiere de 5 meses a 2 años y hasta 15 meses en los resultados de tomografía computarizada. La linfadenopatía puede persistir por muchos años posteriores al tratamiento ⁽³⁵⁾.

Para casos de tuberculosis extrapulmonar se han propuesto varios parámetros de seguimiento. Por ejemplo: en un estudio realizado en España, para el seguimiento de tuberculosis peritoneal se propone el uso de la determinación de un marcador tumoral en suero para el seguimiento de la actividad de las ascitis tuberculosas ⁽¹⁰²⁾.

4.3.2.11. Regímenes de dosificación.

A continuación se muestran regímenes de dosificación recomendados por distintas autoridades y autores, con el propósito de ofrecer distintas opciones de tratamiento farmacológico.

Tabla 5. Regímenes de tratamiento para tuberculosis recomendado por la Organización Mundial de la Salud* (1997) ⁽⁶¹⁾.

RÉGIMEN DE 6 MESES		
Fármaco	Fase 1: 2 meses	Fase 2: 4 meses
Isoniazida	5 mg/Kg diario	5 mg/Kg diario
Rifampicina	10 mg/Kg diario	10 mg/Kg diario
Pirazinamida	25 mg/Kg diario	10 mg/Kg diario
<i>junto con</i>		
Estreptomicina	15 mg/Kg diario	
○		
Etambutol	15 mg/Kg diario ^a	
○		
isoniazida	10 mg/Kg 3 veces a la semana	10 mg/Kg 3 veces a la semana
rifampicina	10 mg/Kg 3 veces a la semana	10 mg/Kg 3 veces a la semana
pirazinamida	35 mg/Kg 3 veces a la semana	
<i>junto con</i>		
estreptomicina	15 mg/Kg 3 veces a la semana	
○		
Etambutol	30 mg/Kg 3 veces a la semana ^a	
RÉGIMEN DE 8 MESES		
Fármaco	Fase 1: 2 meses	Fase 2: 6 meses
Isoniazida	5 mg/Kg diario	5 mg/Kg diario
rifampicina	10 mg/Kg diario	
pirazinamida	30 mg/Kg diario	
tiacetazona		2.5 mg/Kg diario
<i>junto con</i>		
Estreptomicina	15 mg/Kg diario	
○		
Etambutol	25 mg/Kg diario ^a	25 mg/Kg diario

* A menos que se indique de otra manera, las dosis son adecuadas para adultos y niños.

^a No adecuado para niños.

Tabla 6. Regímenes de dosificación según el Proyecto de Norma Oficial Mexicana **NOM-006-SSA2-1993** para la prevención y control de la tuberculosis en atención primaria a la salud

Fármacos	Presentación	Niño Adulto		
		mg/Kg	Diario	Intermitente ^a
Isoniazida	comp. 100 mg	5-10	300 mg	600-800 mg
Rifampicina	cap. 300 mg, jarabe 100 mg x 5 mL	10-20	600 mg	600 mg
Pirazinamida ^b	comp. 500 mg	20-30	1.5-2 g	2.5 g
Estreptomicina ^{c, d}	Frasco Nampula 1 g	15-20	1 g	1 g
Etambutol ^e	comp. 200-400 mg	--	1200	2400 mg
TRATAMIENTO PRIMARIO SUPERVISADO				
Fase intensiva: diaria de lunes a sábado hasta completar 60 dosis.				
Administración en una toma.				
Medicamentos separados		Combinación fija		administrar 4 grageas juntas
Isoniazida	300 mg	75 mg		
Rifampicina	600 mg	150 mg		
Pirazinamida	1.5 a 2 g	400 mg		
Fase de sostén: intermitente: dos veces por semana, lunes y jueves o martes y viernes hasta completar 30 dosis.				
Administración en una toma				
Medicamentos separados		Combinación fija		administrar 4 grageas juntas
Isoniazida	800 mg	200 mg		
Rifampicina	600 mg	150 mg		

^a dos a tres veces por semana según la tabla de referencia

^b enfermos de menos de 50 Kg de peso, 1.5 g por día

^c enfermos mayores de 50 años, mitad de la dosis

^d no utilizarlo durante el embarazo

^e no usarlo en niños

Tabla 7. Dosificación de los fármacos antituberculosos recomendada por la Sociedad Torácica Británica ⁽⁶⁰⁾.

Fármaco	Dosificación diaria			Dosificación intermitente		
	Niños	Adultos		Niños	Adultos	
		Peso	Dosis		Peso	Dosis
Isoniazida	5 mg/Kg	--	300 mg	15 mg/Kg, 3 veces por semana	--	15 mg/kg, 3 veces por semana
Rifampicina	10 mg/Kg	< 50 Kg	450 mg	15 mg/Kg, 3 veces por semana	--	600-900 mg, 3 veces por semana
		≥ 50 Kg	600 mg			
Pirazinamida	35 mg/Kg	< 50 Kg	1.5 g	50 mg/Kg, 3 veces por semana	< 50 Kg	2.0 g
		≥ 50 Kg	2.0 g	75 mg/Kg 2 veces por semana	≥ 50 Kg	2.5 g, 3 veces por semana
					< 50 Kg	3.0 g
					≥ 50 Kg	3.5 g 2 veces por semana
Etambutol**	15 mg/kg		15 mg/kg	30 mg/kg 3 veces por semana 45 mg/Kg 3 veces por semana		30 mg/Kg, 3 veces por semana 45 mg/Kg, 3 veces por semana

** Se requieren cálculos especiales de dosis para reducir el riesgo de toxicidad

Tabla 8. Regímenes de fármacos para adultos y niños para adultos y niños recomendados por la Sociedad Torácica Británica (1998) ⁽⁶⁰⁾.

	<i>Fase inicial</i>		<i>Fase de continuación</i>		Total de meses
	Fármacos	Meses	Fármacos	Meses	
Tuberculosis respiratoria y no respiratoria	HRZ(E)	2	HR	4	6
Meningitis tuberculosa, tuberculosis del SNC	HRZ(E)	2	HR	10	12
Quimioprofilaxis	H				6
	HR				3
Para microorganismos resistentes a isoniazida.	R				6

R =Rifampicina; H = Isoniazida; Z = Pirazinamida; E= Etambutol.

Tabla 9. Opciones de regímenes para el tratamiento inicial de la tuberculosis en niños y adultos, recomendados por "The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis" (1993) ⁽¹⁰³⁾.

Tuberculosis sin infección por VIH
<p>Opción 1.</p> <p>→ Administrar diario INH, RIF y PZA por 8 semanas, seguidas por 18 semanas de INH y RIF diario 2-3 veces por semana *. En áreas donde no está documentado que la proporción de la resistencia a INH sea < 4 %, debe añadirse EMB o SM hasta que se demuestre que susceptible a INH o RIF. Continuar el tratamiento por al menos 6 meses y tres meses después de la conversión del esputo. Consultar a un médico experto en tuberculosis si el paciente es sintomático o el esputo o cultivo es positivo después de 3 meses.</p>
<p>Opción 2.</p> <p>→ Administrar diario INH, PZA y SM o EMB por 2 semanas, seguidas por 2 semanas de administración 2 veces a la semana de los mismos fármacos por 6 semanas (mediante TES) y subsecuentemente, con administración 2 veces por semana de INH y RIF por 16 semanas (por TES). Consultar a un médico experto en tuberculosis si el paciente es sintomático o el esputo o cultivo es positivo después de 3 meses **.</p>
<p>Opción 3.</p> <p>→ Tratar mediante TES, 3 veces por semana con INH, RIF, PZA y EMB o SM por 6 meses. Consultar a un médico experto en tuberculosis si el paciente es sintomático o el esputo o cultivo es positivo después de 3 meses</p>
Tuberculosis con infección por VIH
<p>→ Pueden usarse las opciones 1, 2 y 3, pero los regímenes de tratamiento deben continuarse por un total de 9 meses y al menos 6 meses después de la conversión del esputo</p>

* Todos los regímenes administrados 2 o 3 veces por semana deben ser vigilados mediante TES por toda la duración de la terapia.

**La evidencia más fuerte de ensayos clínicos apoya la efectividad de los 4 fármacos administrados por los 6 meses completos. Hay evidencia más débil de que la SM puede ser discontinuada después de 4 meses si el microorganismo aislado es susceptible a todos los fármacos. La evidencia que apoya la interrupción de la PZA antes del término de los 6 meses es equívoca para el régimen de 3 veces a la semana y no hay evidencia sobre la efectividad de este régimen con EMB por menos tiempo que los 6 meses completos.

INH: Isoniazida. RIF: Rifampicina. EMB: Etambutol. PZA: Pirazinamida. SM: Estreptomycin. TES: Tratamiento estrictamente supervisado.

Tabla 10. Dosis recomendadas por "The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis" para el tratamiento de la tuberculosis en niños* y adultos⁽¹⁰³⁾.

Fármacos	Diario		2 veces por semana		por 3 veces por semana	
	Niños	Adultos	Niños	Adultos	Niños	Adultos
Isoniazida	10-20 mg/Kg, máx. 300 mg	5 mg/Kg, máx 300 mg	20-40 mg/Kg, máx. 900 mg	15 mg/Kg, máx. 900 mg	20-40 mg/Kg, máx. 900 mg	15 mg/Kg, máx. 900 mg
Rifampicina	10-20 mg/Kg, máx. 600 mg	10 mg/Kg, máx. 600 mg	10-20 mg/Kg, máx. 600 mg	10 mg/Kg, máx. 600 mg	10-20 mg/Kg, máx. 600 mg	10 mg/Kg, máx. 600 mg
Pirazinamida	15-30 mg/Kg, máx 2 g	15-30 mg/Kg, máx 2 g	50-70 mg/Kg, máx. 4 g	50-70 mg/Kg, máx. 4 g	50-70 mg/Kg, máx. 3 g	50-70 mg/Kg, máx. 3 g
Etambutol**	15-25 mg/Kg, máx. 2.5 g	15-25 mg/Kg, máx. 2.5 g	50 mg/Kg, máx. 2.5 g	50 mg/Kg, máx. 2.5 g	25-30 mg/Kg, máx 2.5 g	25-30 mg/Kg, máx 2.5 g
Estreptomycin	20-30 mg/Kg, máx. 1g	15 mg/Kg, máx. 1g	25-30 mg/Kg, máx. 1 g	25-30 mg/Kg, máx. 1 g	25-30 mg/Kg, máx. 1 g	25-30 mg/Kg, máx. 1 g

* Niños ≤ 12 años de edad.

** El etambutol generalmente no es recomendado para niños cuya agudeza visual no puede ser vigilada (<6 años de edad). Sin embargo, el etambutol debe ser considerado en niños con microorganismos resistentes a los otros fármacos, cuando la susceptibilidad al etambutol ha sido demostrada o cuando ésta es probable.

Tabla 11. Clasificación en orden de preferencia de los fármacos antituberculosos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente ⁽⁶⁶⁾.

No. de orden	Fármacos	Dosis diaria media	Tipo de actividad antimicobacteriana.
1	Aminoglucósidos a. Estreptomicina b. Kanamicina o Amikacina c. Capreomicina	15 mg/Kg	Bactericida contra microorganismos en multiplicación activa
2	Etionamida y protionamida	10-20 mg/Kg	Bactericida
3	Pirazinamida	20-30 mg/Kg	Bactericida en pH ácido
4	Ofloxacina	7.5-15 mg/Kg	Bactericida débil
5	Etambutol	15-20 mg/Kg	Bacteriostático
6	Cicloserina	10-20 mg/Kg	Bacteriostático
7	PAS	10-12 g	Bacteriostático

Tabla 12. Régimen de "tercera línea" aceptable para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente ⁽⁶⁶⁾.

Resistencia a:	Fase inicial		Fase de continuación.	
	Fármacos	Duración mínima en meses	Fármacos	Duración mínima en meses
→ Isoniazida, rifampicina y estreptomina	1. Aminoglucósido ^a	3	1. Etionamida	18
	2. Etionamida	3	2. Ofloxacina ^b	18
	3. Pirazinamida	3	3. Etambutol	18
	4. Ofloxacina	3		
	5. Etambutol	3		
→ Isoniazida, rifampicina, estreptomina y etambutol	1. Aminoglucósido ^a	3	1. Etionamida	18
	2. Etionamida	3	2. Ofloxacina ^b	18
	3. Pirazinamida	3	3. Cicloserina ^c	18
	4. Ofloxacina	3		
	5. Cicloserina ^c	3		

^a Kanamicina o amikacina. O utilizar capreomicina.

^b En caso de mala tolerancia, podrá reducirse la dosis.

^c Si no se dispone de cicloserina, o esta provoca reacciones adversas en el paciente, utilizar PAS.

Por lo general no se dispone de información fidedigna sobre la sensibilidad de M. tuberculosis a la pirazinamida. Ahora bien, si la resistencia a la pirazinamida no ofrece dudas y es compatible con los datos clínicos, habrá que interrumpir la administración de ese fármaco e incluir en el régimen la cicloserina o el PAS.

CRITERIOS PARA EL ESTABLECIMIENTO DE TRATAMIENTO ADECUADO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH O CON SIDA (Proyecto de Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la infección por virus de inmunodeficiencia humana NOM-010-SSA2-1993 ⁽¹⁰⁴⁾)

- a) el enfermo con tuberculosis VIH positivo o con SIDA, recibirá el tratamiento bajo estricta supervisión del médico especialista;
- b) el esquema de tratamiento es de diez meses y se utilizan los siguientes medicamentos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol;
- c) el tratamiento consta de dos fases: intensiva de 72 dosis y de sostén con 56 dosis, según el esquema inserto a continuación:

Tabla13. Esquema de tratamiento para enfermo con tuberculosis VIH positivo o con SIDA		
FASE INTENSIVA: * Diaria, de lunes a sábado, hasta completar 72 dosis, administrando todos los medicamentos del día en una sola toma.		
Fármaco	Medicamentos separados	Combinación fija (administrar cuatro cápsulas juntas)
Isoniazida	300 mg	75 mg
Rifampicina	600 mg	150 mg
Pirazinamida	1.5 a 2 g	400 mg
Etambutol**	1200 mg	
FASE DE SOSTÉN : * Intermitente, una vez por semana (lunes a jueves o martes y viernes) hasta completar 56 dosis, administrando una sola toma.		
Fármaco	Medicamentos separados	Combinación fija (administrar cuatro cápsulas juntas)
Isoniazida	800 mg	200 mg
Rifampicina	600 mg	150 mg
Etambutol**	2400 mg	
* En enfermos con peso menor a 50 Kg deberá ajustarse la dosis de acuerdo al peso.		
** El etambutol puede ser reemplazado por estreptomina de 750 mg; en pacientes de más de 50 años se administrarán 500 mg.		

- d) Cuando el enfermo de tuberculosis con coinfección por el VIH o con SIDA sea dado de alta, debe continuar la quimioprofilaxis con isoniazida por lo menos un año, para reducir el riesgo de reactivación o de infección exógena.
- e) El enfermo de tuberculosis con coinfección por el VIH o con SIDA, que haya recaído o abandonado el tratamiento, será referido al especialista en neumología o infectología, para retratamiento en el segundo y tercer niveles de atención.

Tabla14. Regímenes de tratamiento para tuberculosis recomendado por Espinosa L., F. R. (1997). ⁽⁸¹⁾

<p>CATEGORÍA: Exposición CARACTERÍSTICA: Recién nacido TRATAMIENTO: INH (10 mg/Kg/día) por 3 meses. Posteriormente: control con PPD, si es (-) y con radiografía normal suspender. Si es PPD (+) y las radiografías son anormales: INH + RIF (10-20 mg/Kg /día o eritromicina) x 6 meses. Si la madre tiene tratamiento no es necesario separarlos.</p>
<p>CATEGORÍA: Familiares CARACTERÍSTICA: < 5 años TRATAMIENTO: Igual que el recién nacido hasta los primeros 3 meses. Si se repite el PPD y es (-) suspender. Si se repite el PPD y es (+) continuar INH hasta por 9 meses.</p>
<p>CATEGORÍA: Casos potencialmente infecciosos CARACTERÍSTICA: Niños > 5 años de edad y adultos TRATAMIENTO: Realizar PPD c/3 meses, si es (+): tratar con INH x 9 meses.</p>
<p>CATEGORÍA: Infección sin enfermedad, PPD (+) CARACTERÍSTICA: Sin importar edad TRATAMIENTO: INH (5 mg/Kg/día) máximo 300 mg/día: adulto 10 mg/Kg/día sin exceder de 300 mg en niños: x 6 meses hasta 12 meses (la respuesta es similar). Si la radiografía es anormal, tratar x 12 meses. En pacientes con SIDA el tratamiento mínimo es de 12 meses, más 1 meses según evolución</p>
<p>CATEGORÍA: Probable resistencia a isoniazida TRATAMIENTO: EMB +RIF diariamente x 6 meses. PZA + RIF según evolución. Si hay resistencia a INH, suspender y seguir con RIF x 9 meses o INH + RIF x 9 meses.</p>
<p>CATEGORÍA: Probable resistencia a isoniazida y rifampicina. TRATAMIENTO: PZA (25-30 mg/día) x 6 meses, si el paciente es enfermo de SIDA, prolongar hasta 12 meses. PZA + ciprofloxacina (750 mg c/12 horas) u ofloxacina (400 mg c/ 12 horas) x 6 meses.</p>

Tabla 14. Regímenes de tratamiento para tuberculosis recomendado por Espinosa L., F. R. 1997.(continuación).

<p>CATEGORÍA : Infección con enfermedad.</p> <p>CARACTERÍSTICA: Tuberculosis activa</p> <p>TRATAMIENTO: Primeros 2 meses: INH (5 mg/kg/día, máximo 300 mg/ día) + RIF (10 mg/ Kg/día, máximo 600 mg/ día) +PZA (25 mg/Kg/día, máximo 2 g/día). Seguidos por 10 semanas de INH + RIF diariamente 2 o 3 veces por semana, INH + RIF + PZA + SM o EMB por 2 semanas. Después dos veces por semana, por 6 semanas, mediante TES, después INH +RIF por 16 semanas, mediante TES. INH + RIF + EMB o SM 3 veces por semana por 6 meses. **En niños y pacientes inmunocomprometidos agregar al tratamiento complejo B, por lo menos hasta la mitad de la duración total del tratamiento.</p>
<p>CATEGORÍA : Infección con enfermedad.</p> <p>CARACTERÍSTICA: Pacientes con SIDA. Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar</p> <p>TRATAMIENTO: INH 95 mg/Kg /día, máximo 300 mg/Kg/día + RIF (10 mg/Kg/día, máximo 600 mg/día) + (25 mg/Kg/día, máximo 2 g día) por 9 meses o 6 meses siempre y cuando el cultivo sea negativo. Si no se usó INH o RIF prolongar el tratamiento mínimo 18 meses y 12 horas después de cultivos negativos.</p>
<p>CARACTERÍSTICA: Tuberculosis extrapulmonar.</p> <p>TRATAMIENTO: Como la anterior durante 6 meses (usando fármacos eficaces), para meningitis tuberculosa y tuberculosis de huesos y articulaciones, 12 meses de tratamiento.</p>
<p>CARACTERÍSTICA: Meningitis tuberculosa.</p> <p>TRATAMIENTO: 4 antituberculosos +dexametasona 40-80 mg, con disminución gradual en varias semanas. Se puede usar la dosis equivalente de prednisona.</p>
<p>CARACTERÍSTICA: Embarazo.</p> <p>TRATAMIENTO: INH + RIF + EMB por 9 meses.</p> <p>** NO ESTÁ INDICADO EL ABORTO TERAPÉUTICO</p>
<p>CARACTERÍSTICA: Inmigrantes de África, Asia y del resto de Latinoamérica, zonas endémicas de alta resistencia.</p> <p>TRATAMIENTO: Igual que para la tuberculosis activa + EMB (25 mg/Kg/día, máximo 2.5 g/Kg) si los bacilos son sensibles a INH y RIF, suspender EMB después de 2 meses. Posteriormente INH + RIF, diariamente o 2 veces por semana 15 mg/Kg/día, máximo 900 mg y 10 mg/Kg/ día, máximo 600 m, respectivamente por 4 meses. ** Se recomienda tratamiento estrictamente supervisado.</p>

Tabla 15. Regímenes de tratamiento de la tuberculosis sugeridas en "El Manual Merck" (1994) ⁽⁷⁾.

Tipo de tratamiento (complicación clínica)		Pauta recomendada.
Tratamiento inicial (pulmonar o extrapulmonar)		
Quimioprofilaxis (improbable resistencia a fármacos; descartada la enfermedad activa)	INH ^a	durante 6-9 meses.
Enfermedad mínima		
a) 3 extensiones de esputo y cultivo negativos; prueba de la tuberculina positiva.	INH + RIF ^b	durante 4 meses.
b) 3 extensiones de esputo negativas, cultivo positivo.	INH + RIF	durante 6 meses.
Enfermedad cavitaria	INH + RIF	durante 9 meses o INH + RIF durante 9 meses + EMB ^c durante los primeros dos meses.
Pauta intensiva corta	INH + RIF + PZA ^d	diariamente durante 2 meses, seguida de INH + RIF (dosis estándar) durante 6 meses en total.
Retratamiento (o probable resistencia a INH)		
Inicio del tratamiento	SM ^e o EMB + INH + RIF + PZA	durante 2 meses
Continuación del tratamiento (tras conocer la sensibilidad)		
1. Resistencia a INH confirmada	RIF + EMB + PZA	
2. Sensibilidad a INH confirmada	Tratar como enfermedad cavitaria	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no <i>M. avium-intracellulare</i>) resistente a múltiples fármacos	3 fármacos efectivos ^f , en orden de preferencia capreomicina, PZA, etioniamida, cicloserina, kanamicina y amikacina (no debe administrarse más de un aminoglucósido a la vez)	
Pautas de tratamiento especializadas ^g		
Tratamiento bisemanal supervisado	INH + RIF	diariamente durante 1 mes, seguido de INH 900 mg + RIF 600 mg 2/sem, durante 8 meses

Tabla 15. Regímenes de tratamiento de la tuberculosis sugeridas en "El Manual Merck" (1994) ⁽⁷⁾ (continuación).	
Tratamiento intensivo corto	INH + RIF + EMB + PZA diariamente durante 2 semanas, seguido de INH 15 mg/Kg + RIF 10 mg/Kg + EMB 50 mg/Kg + PZA 50 mg/Kg 2/semana, hasta finalizar el tratamiento de 6 meses.
Complicaciones clínicas	
Embarazo	Igual que antes descrito, pero sin utilizar SM o PZA.
Infección por VIH	Igual que antes descrito, más 3 meses adicionales de tratamiento.

INH = isoniazida; RIF = rifampicina, EMB = etambutol; PZA = pirazinamida; SM = estreptomina.

^a 300 mg/día (dosis única por la mañana) en adolescentes y adultos; 10-20 mg/Kg (dosis única) en lactantes y niños pequeños; 10 mg/Kg hasta 300 mg/día (dosis única por la mañana) en niños. El tratamiento profiláctico alternativo consiste en 15 mg/Kg 2/semana en adultos y niños, cuando se requiere supervisión.

^b 600 mg/día (dosis única) en adultos (450 mg/día si peso < 40 Kg); 10-15 mg/Kg/día (dosis única) en niños.

^c 25 mg/Kg/día durante 2 meses o hasta la conversión del esputo o mientras se está bajo cuidadosa observación, reduciendo a 15 mg/Kg /día para uso prolongado o relativamente no controlado, en dosis única, para los adultos. No se utiliza en niños pequeños.

^d 25-30 mg/Kg en dosis única, por lo general 1.5 g en adultos poco corpulentos y 2.5 - 3 g en adultos más corpulentos; 50 mg/Kg 2/semana en adultos y niños.

^e 1 g/día (dosis única) 5 d/sem en adultos < 60 años; 0.5 g en adultos > 60 años, < 45 Kg o con nefropatía; 20 mg/Kg (dosis única) en niños. Por lo general se interrumpe al cabo de 8-16 sem, cuando ha ocurrido la conversión del esputo (en las pautas que inicialmente utilizan 3 fármacos).

^f Eficaz significa que la población microbiana infectante es sensible a este fármaco.

^g Para simplificar el tratamiento en niños con enfermedad activa que se resiste a la administración p.os, los fármacos pueden administrarse 2/semana a la misma dosis (

en mg/Kg) recomendada para adultos. En los niños pequeños es mejor administrar los fármacos en compota de manzana que en jarabe.

5. DISCUSIÓN

La tuberculosis pulmonar es un grave problema de salud en nuestro país y a escala mundial. En la actualidad este problema se presenta con nuevos matices y complicaciones, como su impacto en las personas con infección por VIH/SIDA, y la aparición de casos de tuberculosis multirresistente a fármacos.

El manejo terapéutico de esta enfermedad implica, en primer lugar, el establecimiento de adecuadas medidas para la prevención y control de ésta. La vacunación con BCG, la cual en México es obligatoria para los recién nacidos, si bien ha sido materia de discusión sobre su efectividad y frecuencia de sus efectos adversos, ha mostrado ser efectiva para la prevención de la enfermedad, sobre todo en sus formas extrapulmonares. Por otra parte, la prevención incluye la quimioprofilaxis, generalmente con isoniazida a menos que se sospeche de resistencia, representa una medida para evitar que se desarrolle la enfermedad en personas que han tenido contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar activa. Asimismo, es necesario para el control el diagnóstico oportuno de la enfermedad, para implantar a tiempo el tratamiento adecuado.

El protocolo de manejo terapéutico de la tuberculosis pulmonar debe aportar información necesaria para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de esta enfermedad. El éxito de la terapia antituberculosa depende principalmente de un

correcto tratamiento farmacológico, en tanto que también se apoya en el tratamiento no farmacológico.

Con el fin de evitar el desarrollo de cepas resistentes a fármacos, en el tratamiento farmacológico de la tuberculosis es necesario administrar por lo menos 2 fármacos a los cuales el microorganismo causal sea susceptible. Por otra parte, debido a las características de crecimiento de los bacilos de la tuberculosis, es necesario administrar los fármacos antituberculosos por periodos largos, en comparación con otras enfermedades de etiología bacteriana.. Lo anterior provoca que aumenten las posibilidades de que se presenten reacciones adversas, interacciones farmacológicas indeseables entre los antituberculosos empleados, o intolerancia a alguno de ellos. Cabe recordar que, si bien los antituberculosos de primera línea son bien tolerados, pueden provocar reacciones adversas graves. Por otra parte, debe tenerse en cuenta la amplia gama de interacciones farmacológicas de los fármacos antituberculosos, lo cual puede hacer necesarios ajustes de dosis en caso de que el paciente esté tomando concomitantemente otro tipo de fármacos, particularmente cuando el paciente está tomando rifampicina.

Los errores en el tratamiento, tales como la elección de regímenes inadecuados de tratamiento, o el incumplimiento por parte del paciente, pueden provocar el desarrollo de tuberculosis multirresistente a fármacos, cuyo tratamiento es mucho más caro y tiene un pronóstico desfavorable.

La importancia que tiene la tuberculosis pulmonar como problema de salud pública, ha hecho necesaria la creación de estrategias especiales para controlarla, de entre las cuales destaca el tratamiento acortado estrictamente supervisado, recomendado e impulsado por autoridades tales como la OMS y la IUATLD, el cual ha mostrado ser una herramienta fundamental en los programas de control de la tuberculosis a escala mundial. Asimismo, la prioridad que tiene la tuberculosis dentro de los programas de salud en el mundo, se ve reflejada en el hecho de que varios países han reglamentado el tratamiento de la tuberculosis.

Estas particularidades del tratamiento antituberculoso hacen especialmente indispensable la cooperación del farmacéutico en la individualización de la terapia del paciente con tuberculosis pulmonar, en razón de su capacitación en los fenómenos inherentes a la administración de los fármacos.

Para la elección de los fármacos para la terapia antituberculosa deben tomarse en cuenta diversos aspectos relativos al propio paciente, y al microorganismo causal. En el presente trabajo se tratan aspectos como el tratamiento para pacientes tuberculosos con condiciones especiales, tales como diabetes o enfermedad hepática. Se trata sobre el manejo de las reacciones adversas de los fármacos antifímicos. Por otra parte, para cada fármaco antituberculoso tratado se ha dado énfasis a las reacciones adversas que estos pueden presentar.

Para que se cumplan los objetivos del tratamiento es necesario contar con parámetros de seguimiento que permitan determinar si el tratamiento administrado es el indicado, pues de lo contrario es necesario tomar decisiones tales como el alargamiento de la duración del tratamiento, el parámetro de seguimiento más importante es la baciloscopia de esputo.

En todas las etapas implícitas dentro del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, el farmacéutico debe participar activamente junto con los demás integrantes del equipo de salud. La educación sanitaria desempeña un papel primordial en el éxito de la terapia, el farmacéutico debe entrar en contacto con el paciente y mostrarle la importancia de apegarse escrupulosamente al tratamiento prescrito por el médico, pues la falta de cumplimiento puede no sólo impedir su curación, sino provocar el desarrollo de tuberculosis resistente a fármacos. Asimismo, la omisión de dosis, o no respetar el intervalo de dosificación, puede provocar la aparición de reacciones adversas, especialmente en los regímenes que incluyen rifampicina. La entrevista farmacéutica debe servir, por lo tanto, para impartir la necesaria educación sanitaria al paciente y su familia, con el fin de intentar lograr la curación de aquel.

6. CONCLUSIONES

- 1.** El presente trabajo expone información necesaria para la elaboración del protocolo de manejo terapéutico de la tuberculosis pulmonar; se incluye información sobre la evolución clínica, así como sobre el diagnóstico. Se señalan por otra parte medidas de control y prevención de la tuberculosis pulmonar. Asimismo se presentan aspectos relevantes del tratamiento no farmacológico, y farmacológico de la enfermedad, y además, se exponen los medios para el control de la enfermedad.
- 2.** El presente trabajo muestra la importancia de la función del farmacéutico dentro del equipo de profesionales de la salud, al presentar a los otros integrantes del mismo, así como al paciente y su familia, información útil y necesaria para intentar lograr el propósito de hacer que el paciente recupere la salud.

7. GLOSARIO

Antituberculoso. Antifímico, fármaco utilizado en la terapia contra la tuberculosis.

BCG. Bacilo de Calmette-Guérin, vacuna preparada con bacterias vivas liofilizadas de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*.

Caverna. Cavidad creada en un órgano por la evacuación de una zona que ha perdido su vitalidad; la forma más común es la caverna pulmonar de origen tuberculoso.

Caseificación. Degeneración o necrosis de un tejido, como consecuencia de la cual la zona afectada muestra una consistencia pastosa, blanco amarillenta, que recuerda al queso, por lo que se denomina *caseum*. Es característica de la inflamación tuberculosa; en el caseum suele haber numerosos bacilos de la tuberculosis.

Consunción. Estado de emaciación acentuada y general del organismo, secundario a alguna enfermedad de las llamadas por ello consuntivas, en especial la tuberculosis.

Fímico, fímica. Relativo a la tuberculosis.

Hemoptisis. Salida de sangre por la boca, o en un esputo, a consecuencia de una hemorragia del aparato respiratorio, en especial de bronquios y alvéolos pulmonares; no tiene una sola causa específica, ya que numerosos procesos pueden manifestarse así, aunque por su frecuencia hay que analizar siempre si la causa es una tuberculosis pulmonar.

Multirresistente, Tuberculosis. Tuberculosis que es causada por cepas de bacilos tuberculosos resistentes a isoniazida y rifampicina

PPD. Purified protein derivative, derivado proteico purificado, (ver tuberculina).

Pott, mal de. Tuberculosis que se localiza en las vértebras y en los discos intervertebrales; da lugar a un absceso crónico que se va desplazando a lo largo de la columna; clínicamente origina dolor al nivel de las vértebras y, la larga, puede dar lugar a una serie de deformaciones graves, rigidez, cifosis, lordosis, escoliosis, etc.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Síndrome de inmunodeficiencia secundario a la infección por VIH, que se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas, procesos malignos, lesiones neurológicas y muchos otros síndromes.

Tisis. Término que se usaba para designar la tuberculosis pulmonar.

Tratamiento estrictamente supervisado. Modalidad de tratamiento, en la cual la toma de cada dosis de medicamento es atestiguada, generalmente por un trabajador de la salud, con el fin de asegurar el cumplimiento.

Tuberculina. La tuberculina o PPD es una solución esterilizada, preparada a partir de productos de crecimiento y lisis tratados con calor de una o más cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Se aplica por vía intradérmica como un agente de diagnóstico para probar la hipersensibilidad a la tuberculoproteína.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección por el. Infección causada por uno de los diversos retrovirus relacionados que se incorporan en el DNA de las células del hospedero y producen amplia variedad de manifestaciones clínicas, que comprenden desde el estado de portador asintomático, hasta la patología debilitante grave e incluso mortal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS

1. Bloom, B. R., Murray, C. J. L. Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. *Science* 1992; 257: 1055-1064.
2. Anónimo. Un décès du à la tuberculose toutes les dix secondes dans le monde. *AFP Sciences*, . 1999 (1179):19-20.
3. Benatar, S. R: Prospects for global health: lessons from tuberculosis. *Thorax* 1995; 50: 487-489.
4. Guyton, A. C. 1989. *Tratado de fisiología médica*. 8a ed. Interamericana-McGraw Hill, México, pp. 418-420.
5. Vander Graaf, K., Ward, R. 1989. *Teoría y problemas de anatomía y fisiología humanas*. Interamericana – McGraw Hill, México, pp. 212-225.
6. Craft, R. H. *Anatomía humana y funcional*. Uteha, México, pp. 212-225.
7. Berkow, R., Fletcher, A. J. (eds). 1994. *El Manual Merck*, 9a ed. Mosby Doyma, Barcelona, pp. 140-158, 2261-2263.
8. Olvera C.,R., Jiménez G. A. Rodríguez F., S. Sensibilidad tuberculínica en población rural de Jalisco. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1993; (2):81-87.
9. Laniado-L. R., Cabrales-V. N., López-E., G., Lepe-Z. J. L., Quiñones-M. S., Rico-V. C. E. Prevalencia de infección tuberculosa en escolares de la Ciudad de Tijuana, México. *Salud Pública Mex* 1998; 40 (1): 47-52.
10. Conolly, M., Nunn, P. Women and tuberculosis. *Wid hlth statist. quart* 1996; 49: 115-119.
11. Anónimo. Principales resultados de la estadística sobre mortalidad en México, 1997. *Salud Pública Méx* 1998; 40 (6):517-524.
12. Hudelson, P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77: 391-400.
13. Long N. H., Johanson E., Lönröth K., Eriksson B., Winkvist A., Diwan V. K. Longer delays in tuberculosis diagnosis among women in Vietnam. *Int J Tuberc Lung* 1999; 3 (5): 388-393.
14. Chávez S., F. R., Báez S., R., Montaña E., L. F., Lascurain L. R., Gorocica R., P. S. Zenteno G., E. Respuesta inmune en tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1997; 10(3):195-200.

15. Brooks, G.F., Butel, J. Ornston, L.N. 1996. *Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*, 15a ed. El Manual Moderno, México, pp.323-334.
16. D. Freeman, B. A. 1993. *Microbiología de Borrows*, 22a ed. Interamericana- McGraw Hill, México, pp. 691-704.
17. Grange, J.M. the biology of the genus *Mycobacterium*. *Journal of Applied Bacteriology Symposium Supplement* 1996; 81: 1S-9S.
18. Haas D. W., Des Prez R.1995. "*Mycobacterium tuberculosis*". G. L. Mandell, J. E. Bennet, R. Dollin (eds). *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and practice of infectious diseases*, vol 2, 4th ed. Churchill Livingstone New York.
19. Blancarte M., L., Anzaldo de J., G., Balandrano de S. G.1992. *Manual de técnicas y procedimientos de laboratorio en tuberculosis*. Publicación técnica del INDRE # 20. INDRE, SSA, México, pp.2-3, 53.
20. Jensen, M. M., Wright, D. N. 1993. *Introduction to microbiology for the health sciences*, 3a ed. Prentice Hall, New Jersey, pp. 368-379.
21. Grosset J. H. 1993. "Bacteriology of tuberculosis". En: L.B. Reichmann, E.S. Hershfield (eds.).*Tuberculosis: A comprehensive international approach*. Marcel Dekker, New York, vol. 66, pp. 50-53.
22. Balows A., Hausler W. J., Jr., Herrmann K. L., Iseberg H. D., Shadomy H. J. (eds.). 1991. *Manual of Clinical Microbiology* 5th ed. American Society for Microbiology, Washington D. C, pp. 323-324.
23. Gordon S., Andrew P. W. Mycobacterial virulence factors. *Journal of Applied Bacteriology Symposium Supplement* 1996; 81: 10S-22S
24. Albert R. "Tuberculosis".1994. En Dugdale D. C., Zisemberg M. C. (eds). *Diagnóstico médico*. Interamericana McGraw-Hill, México, pp. 708-713.
25. Strachan D. P., Powell K. J., Tharek A., Millard F. J. C. ,Maxwell J. D. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant South London Asians. *Thorax* 1995; 50: 175-180.
26. Hnizdo E, M. J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup Environ Med* 1998 ;55(7):496-502.

27. O'Brien, R. 1993. "The treatment of tuberculosis". En: L.B. Reichmann, E.S. Hershfield (eds). *Tuberculosis: A comprehensive international approach*. Marcel Dekker, New York, vol. 66, pp. 207-234.
28. Attwood E. M. Weich D. J. V. , Oosthuizen J. M. C. The influence of carbon particles on the concentration of acid phosphatase and lysozyme enzymes within alveolar macrophages during the killing and degradation of *Mycobacterium bovis*. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77: 341-347.
29. Shprykov AS, Zhadnov VZ [Effects of tobacco smoking on the course of infiltrative pulmonary tuberculosis and effectiveness of its treatment] *Probl Tuberk* 1994 ; 5: 26-7
30. Cotran, R. S., Kumar, V., Robbins, S. 1995. *Patología estructural y funcional*, 5a ed. McGraw-Hill, Madrid, pp. 18,362,773-777.
31. Crofton J., Horne N., Miller F. 1992. *Clinical tuberculosis*. MacMillan, Londres, pp. 19, 141-181.
32. Finch D., Beaty C., T. The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis. Comparison between HIV-infected and non-infected patients. *Chest* 1997; 111: 1174-79.
33. Butcher P.D., Hutchinson N.A., Doran T. J. Dale J. W. The application of molecular techniques to the diagnosis and epidemiology of mycobacterial diseases. *Journal of Applied Bacteriology* 1996 81: 53S-71S.
34. Sandoval H., Brownwell G. Uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de la tuberculosis. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1996; 27 (3):27-37.
35. Leung,A. N. Pulmonary Tuberculosis: The Essentials. *Radiology*. 1999; 210:307-322.
36. Rook G. A. Bloom B. R. 1994 "Mechanisms of pathogenesis in tuberculosis". In: B.R. Bloom (ed). *Tuberculosis: Pathogenesis, protection, and control*. American Society for Microbiology, Washington D.C., pp. 485-501.
37. Querol J.M., Farga M. A., Granda D., Gimeno C. Garcia-de-L. J. The utility of polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1995; 107: 1631-35.

38. Sarabia L., M. C., Ramos S., M.E., Torres R., M., Herrera B., T., Pérez G. , E., Quezada R., Sada D., E. Valoración del uso de inmunoensayos para el diagnóstico rápido de tuberculosis en población abierta. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1993; 6 (2): 81-87.
39. Acetti A., Zanetti S., Mura M. S., Sechi L.A. Turrini F., Saba F., Badurieri S., Mannu F., Fadda G. Identification of HIV patients with active tuberculosis using urine based polymerase chain reaction assay. *Thorax* 1999; 54:145-146.
40. CDC. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41(RR-11):1-48
41. Stead W. W. Dutt A. K. 1988. "Changing faces of clinical tuberculosis." En: M. Bendinelli, H. Friedman (eds.) *Mycobacterium tuberculosis. Interactions with the immune system*. Plenum Press, New York, pp 378-387.
42. Calva M., J., del Río C.,C., Guamer L., J. Hermida E., C. Hernández T., G., Ortiz I., F., Magis R., C., Pavia R., N., Ponce de L. R., S., Rangel F. S., Ruíz M. C., Sada D., E. Solórzano S., F., Soto H., J. L., Soto R., Uribe Z., P. Volkow F. 1997. *Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales*, 3a ed. CONASIDA, México, pp. 42-44.
43. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1) 129-35
44. Sánchez-M., F., Sifuentes O., J., "Tuberculosis extrapulmonar". 1995. En: M. Uribe (ed.). *Tratado de medicina interna*, tomo II, 2a ed. Médica Panamericana, México, pp. 1416-1419.
45. Daniel T. M. 1994. "Tuberculosis". En: J. Isselbacher, E. Braunwald, D. Wilson, B. Martin, S. Fauci, L. Kasper (eds.) *Harrison principios de medicina interna*. Vol 1, 13ra ed. Interamericana-McGraw Hill, España. pp. 827-834.
46. Ben Taarit Ch., Turki S., Chaabouni L. Moalla M., Ben Maiz H. Osteíte tuberculeuse de la voûte crânienne. Une localisation exceptionnelle: à propos d'un cas. *Sem Hôp Paris* 1998; 74 (3-4): 96-98.
47. Bellabah A., Badre W, Alioua A., D., Alaoui R., Cherkaoui A. Tuberculose gastro-duodénale. A propos de 3 cas. *Sem Hôp Paris* 1998; 74 (3-4):93-95.

48. **García E., C.** La prevención de la tuberculosis. *Rev. Inst. Nat. Enf. Resp. Méx.* 1994; 7(4): 277-278.
49. **Secretaría de Salud.** Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en atención primaria a la salud, *Diario Oficial de la Federación*, 19 de abril de 1994.
50. **López-Antuñano F. J.** Usos y efectos del bacilo *Mycobacterium bovis* Calmette-Guerin (vacunación con BCG). *Salud Pública Méx* 1997; 39 (2): 156-61
51. **Anónimo.** The role of BCG vaccination in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A Joint Statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and The Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1996; 45(RR-4): 1-18
52. **Anglaret X, Dabis F, Batungwayano J, Perrone C., Taelman H., Bonard D., Sylla-Koko F., Levoy V., Van De Perre P., Vildé J-L, Salamon R.** Chimio prophylaxie primaire de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH dans les pays non industrialisés. *Cahiers Santé* 1997; 7: 89-94.
53. **Stevens J.P., Daniel T.M.** Chemotherapy of multidrug-resistant tuberculous infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. A decision analysis. *Chest* 1995; 108: 712- 17.
54. **Brewer T. F.** Preventive therapy for tuberculosis in HIV infection. *JAMA* 1999; 281 (10): 881-882.
55. **Lugo P., E., Viramontes M., J. L., Cicero S., R., Chay E., L. E., Peña V., M. H.** Tuberculosis pulmonar. Problema hospitalario vigente. *Rev. Inst. Nat. Enf. Resp.* 1994; 7(2): 131-136.
56. **Navarro- R., F. C., Pérez-R., A., Cicero S., R.** Cirugía de la tuberculosis pulmonar. Conceptos actuales. *Rev Inst Nat Enf Resp Méx* 1997; 10(3):203-209.
57. **Snyder, I.S., Finch, R. G.** 1990. "Drugs used in the treatment of tuberculosis and leprosy". En: C. R. Craig, R. E. Stitzel (eds.) *Modern Pharmacology*, 3rd ed. Little, Brown & Co., Boston, pp. 700-711.
58. **Clark, W. G., Brater, D. C., Johnson., A. R.** *Goth Farmacologia médica.* Mosby, Barcelona, pp. 674 -680.

59. Velasco A. 1993. "Fármacos antituberculosos y antileproso". En: A. Velasco M., F. Lorenzo, J. S. Serrano M., F. Andrés-T (eds). *Velázquez Farmacología*. Interamericana Mc-Graw-Hill, Madrid, pp 1012-1021.
60. Anónimo. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998. Joint Tuberculosis Commite of British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
61. Anónimo. Antituberculous Drugs. *WHO Drug Information* 1997; 11 (4): 257-263.
62. Gurumurthy P., Ramachandran G., Vijayalakshmi S., Hemanth Kumar A. K., Venkatesen P., Chandrasekaran V., Vjayasekaran V., Kumaraswami V., Prabhakar R. Bioavallibility of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a triple drug fomulation: comparison of plasma and urine kintetics. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (2): 119-125.
63. Zwolska Z, Niemirowska-Mikulska H, Augustynowicz-Kopec E, Walkiewicz R, Stambrowska H, Safianowska A, Grubek-Jaworska H. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed-dose combination capsules. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48(3):205-9
64. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr and Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1994; 149(5): 1359-1374.
65. Weis S. E., Foresman B., Matty K. J., Brown A., Blais F. X., Burgess G., King B., Cook P. E., Slocum P. C. Treatment costs of directly observed therapy and traditional therapy for *Mycobacterium tuberculosis*: a comparative analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (11): 976-984
66. Crofton J., Chaulet P, Maher D. 1997. *Directrices para el manejo de la tuberculosis farmacoresistente*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 48 pp.
67. Alkhawajah A. M., Eferakeya A. E. The role of pharmacists to patients' education on medication. *Patient Educ Couns*1992; 19(3):261-71.
68. Fisher R. C. Patient education and compliance: a pharmacist's perspective. *Patient Educ Couns*1992; 19(1):43-60.

69. González P., A., Lobo C., O., García R., J. R. *Tuberculosis. Epidemiología Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 1991. Disinlimed C.A., Caracas, pp. 127- 161.
70. J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. D. Molinoff, R.M. Rudon, A. G. Gilman.(eds.) 1996. *Goodman. & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9 ed. vol II. Interamericana-McGraw-Hill, México, pp. 1173-1184, 1225-1240.
71. Brost B.C., Newman R.B. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24(3):659-73 .
72. Bothamley G., Elston W. Pregnancy does not mean that patients with tuberculosis must stop treatment. *BMJ* 1999;318:1286.
73. Hamadeh MA, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. *Chest* 1992; 101: 1114-1120
74. Døssing M., Wilcke J. T. R., Askgaard D. S. Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11 years study. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77: 335-340.
75. Cunha B.A. Pulmonary Tuberculosis and Steroids. *Chest* 1995; 107(6):1486-7.
76. Muthuswami P., Hu T.-C., Carasso B., Antonio M., Dandamudi N. Prednisone as adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis. Report of 12 cases and a review of the literature. *Chest* 1995;107:1621-30.
77. Bilaçeroglu S., Perim K., Büyüksirin M., Çelikten E. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (1): 47-54.
78. Dollery, C. (ed) 1991. *Therapeutic Drugs*, vol 1. Churchill Livingstone, Londres, pp. E55-E58, I91-I95.
79. Chopra I., Brennan P. Molecular action of antimycobacterial agents. *Tubercle and Lung Disease* 1998; 78(2):89-98.
80. Oliva B., Comanducci A., Chopra I. Antibacterial spectra of drugs used for chemotherapy of mycobacterial infections. *Tubercle and Lung Disease* 1998; 79(2): 107-109.
81. Espinosa L., F. R. 1997. *Terapéutica en enfermedades infecciosas*, tomo 4. Corporativo Intermédica, México, pp 635-647.

82. Neuman M. Administration optimale des anti-infectieux par voie orale. *Sem Hôp Paris* 1998; 74 (3-4): 99-103.
83. Zent C, Smith P. Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ;2(8):670-5
84. Decocq G., Compagnon M., Andréjak., Guedj B.,m Doutrelot C. Evénements indésirables liés à l'utilisation des antituberculeux en milieu psychiatrique: étude rétrospective au CH Philippe Pinel d'Amiens en 1994. *Thérapie* 1996;51: 543-549.
85. Hofstra AH, Li-Muller SM, Uetrecht JP. Metabolism of isoniazid by activated leukocytes. Possible role in drug-induced lupus. *Drug Metab Dispos* 1992 20(2): 205-10
86. Brika R., Magena D., Ben-Yzhakb O., Grinc J. Isoniazid-induced crescentic glomerulonephritis in a child with a positive tuberculin skin test. *American Journal of Nephrology* 1998;18(5): 430-432.
87. Wiid I., Hoal-van Helden E., Hon D., Lombard C., van Helden P. Potentiation of Isoniazid activity against *Mycobacterium tuberculosis* by melatonin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43(4): 975-977
88. Peloquin C. A., Nandar R., Singleton M. D., Nix D. E. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions and with antacids. *Chest* 1999; 115(1): 12-18.
89. Wright P.W., Wallace R. J. 1994 "Agentes antimicobacterianos". En: J. Isselbacher, E. Braunwald, D. Wilson, B. Martin, S. Fauci, L. Kasper (eds.) *Harrison principios de medicina interna*. Vol 1, 13ra ed. Interamericana-McGraw Hill, España. pp. 822-825
90. Mehta Y. S., Jijina F. F., Badakere S. S., Pathare A. V., Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tubercle and lung Disease* 1996;77: 558 -562.
91. Ogata H., Kubo M., Tamaki K. Hirakata H., Okuda S., Fujishima M. Crescentic Glomerulonephritis due to rifampin treatment in a patient with pulmonary atypical mycobacteriosis. *Nephron* 1998;78: 319-322.
92. Aksgaard D. S., Wilke T., Døssing M. Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampicin. *Thorax* 1995; 50: 213-214.
93. Goble M., Iseman M.D., Madsen L.A., Waite D., Ackerson L., Horsburgh C. R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med* 1993; 328: 527-532.

94. Rabarijoana L, Boisier P., Ratsirahoana J., Rakotomana F., Ratsitorahina M., Ramakoroto H., Cauchoix B., Aurégan G. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999 3(1): 42-46.
95. Barrigón S., Montañes , 1993. "Antibióticos aminoglucósidos". En: A. Velasco M., F. Lorenzo, J. S. Serrano M., F. Andrés-T. (eds). *Velazquez Farmacología*. Interamericana Mc-Graw-Hill, Madrid, pp 966-975.
96. González-Montaner L.J., Natal S., Yongchaiyud P., Olliaro P., the Rifabutin Study Group. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tubercle and Lung Disease* 1994;75:341: 347.
97. Reddy VM, Nadadthur G, Daneluzzi D, O'Sullivan JF, Gangadharam PR. Antituberculosis activities of clofazimine and its new analogs B4154 and B4157. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996;40 (3):633-636.
98. Truffot-Pernot C, Lounis N, Grosset JH, Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995; 39 (12):2827-2828.
99. Sbarbaro J. A., Iseman M. D., Crowle A. J. Combined effect of pyrazinamide and ofloxacin within the human macrophage. *Tubercle and Lung Disease* 1996;77:491-495.
100. Johnson B. J., Bekker L-G., Rickman R., Brown S., Lesser M. , Rens s. Willcox P., Steyn L., Kaplan G. rhIL-2 adjunctive therapy in multidrug resistant tuberculosis: a comparison of two regimens and placebo. *Tubercle and Lung Disease* 1997; 78(3&4):195-203.
101. Stanford J. L., Stanford C. A. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* and the treatment of tuberculosis. *Journal of Applied Bacteriology* 1996; 81: 81S-86S.
102. Jiménez Pérez, C.; Torres León, J. M.; Martínez Alonso, M.; González Arias, R.; Benito Sánchez, F.; De la Torre Gutiérrez, S.; Torres Salcines, J., y Montero Vázquez, J. M. Tuberculosis peritoneal: valoración de la respuesta al tratamiento mediante los niveles de CA 125. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1998; 90(8):592-593

103. Anónimo. Initial Therapy for Tuberculosis in the Era of Multidrug Resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR*; 42 (RR-7): 1-8.
104. Secretaría de Salud. Proyecto de Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la infección por virus de inmunodeficiencia humana NOM-010-SSA2-1993, *Diario Oficial de la Federación*, 17 de enero de 1995.

PÁGINAS DE INTERNET CONSULTADAS

105. <http://www.adam.excite>
106. <http://www.cpmc.columbia.edu/resources/tbcpp/kmenus.html> (Columbia University, Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York).
107. http://endeavor.med.nyu.edu/courses/microbiology2/courseware/infect-disease/Branched_Rods6.html (New York University School of Medicine).
108. <http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/AnatomiaPatologica/> (Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile).
109. <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/mdrtb/mdrtb.htm> (Division of Tuberculosis Elimination, Centers for disease control and prevention)
110. <http://www.who.int/gtb/publications/fdc/summary.html> (OMS)