

112387
7

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

T E S I S :
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :
DRA. MARIA ELENA JORNELAS CARSOLO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

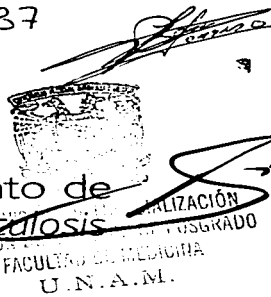
**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

1. El primer paso es el análisis del texto, para lo cual se debe leer el texto con atención y buscar las palabras clave que indiquen la estructura del texto. Esto puede ser un desafío, especialmente si el texto es largo o complejo.

PAGINACIÓN DISCONTINUA

2. Una vez que se ha identificado la estructura del texto, se debe determinar el número de páginas que se necesitan para imprimirlo. Esto se puede hacer calculando el número de palabras en el texto y dividiéndolo por el número de palabras que caben en una página. Este cálculo puede ser complicado, especialmente si el texto contiene imágenes o tablas.

112387
7



TERAPÉUTICA EN PEDIATRÍA

Recomendaciones sobre el tratamiento de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*

Dr. José Juan Morales-Aguirre¹, Dr. José de Jesús Cortía-Lorenzo², Dra. María Elena Ornelas-Carsolio²,
Dr. Demóstenes Gómez-Barreto²

¹Departamentos de Epidemiología e ²Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Llegar a un diagnóstico definitivo de tuberculosis puede ser difícil, incluso aún en médicos con alta experiencia en este campo. El medio más efectivo de control de tuberculosis es identificar y tratar un paciente con tuberculosis activa o infección latente con el objetivo de interrumpir la cadena de transmisión. Existen varias formas de identificar a un paciente con infección tuberculosa activa o no. La probabilidad de tuberculosis aumenta cuando el paciente tiene un PPD positivo, historia reciente de exposición a *Mycobacterium tuberculosis* o pertenecer a un grupo de alto riesgo. El diagnóstico de enfermedad activa se considera más aún cuando los estudios de BAAR son positivos y cuando la clínica y telerradiografía de tórax son sugestivas. La prueba del PPD es el único método para identificar personas con infección por *M. tuberculosis* que no tienen enfermedad y a los cuales se ha considerado dar tratamiento profiláctico; por el contrario, todo paciente con tuberculosis activa confirmada debe ser tratado pronta y adecuadamente. Por esto el propósito de hacer énfasis en estas recomendaciones y alternativas en caso de resistencia a ciertos antifímicos.

Palabras clave. *Mycobacterium tuberculosis*; tratamiento; resistencia; prevención.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ma Elena Ornelas Carsolio
FECHA: 07/10/03
FIRMA: [Signature]



Solicitud de sobretiros: Dr José Juan Morales Aguirre, Departamento de Epidemiología e Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P.06720, México, D. F., México.
Fecha de recepción: 08-11-2002.
Fecha de aprobación: 14-11-2002.

TESIS CON FALLA DE ATENCIÓN

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

2003

La historia del tratamiento antifímico se inició con el descubrimiento de la estreptomocina por Waksman en 1944 y su aplicación clínica por Feldman y Henshaw en 1945; sin embargo, hubo que esperar hasta principios de los años cincuenta, con el descubrimiento de la isoniacida, una segunda droga con acción bactericida, para dar inicio a los esquemas de tratamiento combinados. En el año 2002 se cumplió el 50 aniversario del uso de la isoniacida y sin embargo aún no hemos logrado controlar esta enfermedad. El tratamiento con isoniacida y ácido p-aminosalicílico o etambutol, con o sin el uso de estreptomocina, fue inicialmente el tratamiento estándar para la tuberculosis. Con la introducción de una tercera droga bactericida, la rifampicina, a finales de los años sesenta, cambió dramáticamente la terapia para la tuberculosis, ya que en las siguientes décadas la combinación de rifampicina e isoniacida hizo posible reducir el tiempo de tratamiento debido a su acción bactericida complementaria, reduciendo el tiempo de tratamiento a 12 meses, considerando que previamente los tratamientos duraban 18 a 24 meses.¹

De 1972 a 1992 se observó un progresivo acortamiento del tratamiento antifímico, los trabajos realizados por BMRC (*British Medical Research Council*)-*Tuberculosis Council*, acortaron el tratamiento a nueve meses usando un régimen de isoniacida y rifampicina, con estreptomocina o etambutol, en un esquema inicial de dos meses con las tres drogas, posteriormente se reconoció que el agregar pirazinamida al tratamiento inicial reducía el tratamiento a seis meses.²

Las bases teóricas para acortar la duración del tratamiento antifímico se originaron de dos reportes experimentales en animales, el primero publicado en 1956 por Mc Cune y col.³ en donde observaron que la combinación de pirazinamida e isoniacida podía curar la tuberculosis murina en tres meses, un período demasiado corto para la época; la importancia de este hallazgo no fue apreciado en ese momento, debido a las recaídas que presentaban los animales una vez que suspendían el tratamiento. Experimentos posteriores probaron la efectividad de la pirazinamida como

droga bactericida para ciertas poblaciones de bacilos en lesiones tuberculosas. En el segundo estudio, Grumbach y Ris⁴ notificaron que la rifampicina era altamente bactericida contra bacilos tuberculosos en ensayos murinos y que la combinación de isoniacida y rifampicina podía curar animales más rápido que otras combinaciones de antifímicos, estos hallazgos se confirmaron posteriormente en otros ensayos. Estos revelaron también que la administración intermitente dos veces por semana era tan efectiva como la aplicación diaria si la terapia en pulsos se administraba después de un período corto de tratamiento diario.⁴

Generalidades

Mycobacterium tuberculosis en crecimiento rápido, adquirirá rápidamente resistencia si solamente se administra una sola droga como tratamiento, además los microorganismos de desarrollo lento entran en un estado latente y esto condiciona que sean resistentes a la mayoría de los antifímicos, por lo que para lograr la curación de la tuberculosis se requiere el uso de varias drogas con actividad antifímica por períodos prolongados, éstos son los dos principales puntos en la estrategia del tratamiento. Ensayos clínicos han mostrado que la administración por nueve meses de isoniacida y rifampicina son curativos para tuberculosis pulmonar con gérmenes sensibles. Sin embargo, la administración de pirazinamida, isoniacida y rifampicina por dos meses, continuando con isoniacida y rifampicina por cuatro meses produce curación y negativización del esputo en más de 90% de los pacientes con tuberculosis pulmonar. En sitios donde la resistencia a isoniacida sea mayor a 4% se recomienda agregar al esquema previo etambutol o estreptomocina durante los dos primeros meses de tratamiento.^{5,7}

Se ha demostrado que el único momento en que el bacilo tuberculoso puede ser destruido por una droga antifímica, es durante su replicación, cuando su DNA se organiza para dividirse; esta replicación es más frecuente en organismos que son metabólicamente más activos.

NOV 3 2002
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el hospedero, los bacilos tuberculosos pueden encontrarse en distintas ubicaciones: extracelular en lesiones cavitarias y lesiones caseosas cerradas, así como a nivel intracelular en macrófagos. Los microorganismos, en cada sitio, tienen diferentes actividades metabólicas y ritmos de replicación. Debido a que *M. tuberculosis* es aeróbico obligado, su actividad metabólica y frecuencia de replicación varía de acuerdo al oxígeno existente. Los bacilos se metabolizan y replican activamente donde hay tensiones de oxígeno altas, por ejemplo en cavidades. Estas funciones son menos activas y se vuelven intermitentes donde la tensión de oxígeno es baja, como en cavidades caseosas o dentro de los macrófagos, además, la bacteria también se afecta por el pH de su entorno. El pH es neutral o ligeramente alcalino en cavernas y en lesiones caseosas, pero es ácido en el interior de los macrófagos. La actividad de las drogas antifímicas varía en estas diferentes poblaciones de bacterias.

La susceptibilidad de los bacilos tuberculosos a los medicamentos antifímicos depende de su actividad metabólica, del pH del ambiente y de la cantidad de microorganismos que se encuentran. En una caverna pulmonar los bacilos se dividen activamente ya que cuentan con un pH neutro o ligeramente alcalino y con altas tensiones de oxígeno, rápidamente eliminados por antifímicos bactericidas como la rifampicina, isoniacida y estreptomiceína. Los microorganismos con replicación lenta en lesiones caseosas y en macrófagos son selectivamente eliminados por rifampicina, y menos eficazmente por isoniacida; la pirazinamida tiene acción específica en el medio ácido del interior de los macrófagos; el pH de las lesiones cerradas es neutral, y la actividad bactericida de la rifampicina es especial en estos bacilos, los cuales se mantienen con un metabolismo disminuido, presentando en período de tiempo corto replicación activa, ignorados por otras drogas antifímicas; la actividad de isoniacida es lenta o intermitente en microorganismos presentes en el interior de los macrófagos y dentro de las lesiones caseosas

cerradas, siendo su acción de menor magnitud que la rifampicina y la pirazinamida.⁸

La actividad bactericida de la pirazinamida no es muy clara, pero algunos estudios muestran que su máximo efecto se lleva a cabo en las etapas iniciales de tratamiento. La pirazinamida influye en la esterilización de las lesiones cuando se da en los primeros dos meses de tratamiento y debe formar parte de cualquier ensayo experimental. El etambutol no es bactericida y debe usarse en combinación con otros antifímicos.^{9,10} Ensayos experimentales con tres drogas administradas por tres meses tuvieron una tasa de éxito de 80%.¹⁰

La actividad bactericida de la pirazinamida requiere de una enzima, la pirazinamidasa, la cual está presente en bacilos tuberculosos susceptibles a dicho fármaco y ausente en cepas resistentes; esta enzima convierte a la pirazinamida en ácido pirazinoico, el cual tiene actividad antifímica probada *in vitro*.¹¹

Los esquemas de tratamientos con múltiples fármacos usados en micobacterias sensibles han mostrado que esquemas de seis meses con pirazinamida durante los primeros dos meses de tratamiento, tenían una tasa de recaídas de 1-4% en un seguimiento de dos años, comparado con 7-8% en regímenes que no contienen ésta (Cuadro 1).¹²

La rifampicina, isoniacida y estreptomiceína son capaces de eliminar las micobacterias de rápida multiplicación, presentes en lesiones de cavernas, dicha población de bacterias contiene la mayor cantidad de mutantes con resistencia primaria; la rápida eliminación de esta población de bacterias disminuye la oportunidad de que surjan bacilos resistentes a los antifímicos y por el contrario, la falla en eliminar rápidamente esta población resultará en falla en el tratamiento con emergencia de microorganismos resistentes a los antifímicos, esto es lo que se conoce como resistencia secundaria.

La rifampicina, isoniacida, estreptomiceína y la pirazinamida son efectivas para lograr una rápida esterilización del área afectada mediante la eliminación de gérmenes menos activos en su metabo-

Cuadro 1. Tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis*

	Primer opción	Alternativas y comentarios
Enfermedad pulmonar	Isoniacida, rifampicina y pirazinamida diario por dos meses, seguido de isoniacida y rifampicina 4 meses. Agregar estreptomocina o etambutol si la resistencia a isoniazida es mayor de 4%	Este esquema se aplica por igual a adultos VIH (+) y VIH (-) En niños VIH (+) el tratamiento se prolonga por 9 meses Alternativa: 9 meses con isoniacida y rifampicina Si no es posible usar pirazinamida usar isoniacida, rifampicina y etambutol por 9 meses
Adenopatía hilar	En pacientes con bajo riesgo de resistencia, un esquema de isoniacida y rifampicina por 6 meses es suficiente	Si la resistencia a isoniazida es mayor de 4% utilizar mismo esquema que en tuberculosis pulmonar
Adulto con cultivos negativos y baciloscopias negativas	Isoniacida, rifampicina y pirazinamida por 2 meses, continuando con isoniacida y rifampicina por 2 meses	Duración de tratamiento 4 meses. No se ha ensayado en niños
Resistencia a un antifímico	Administrar por lo menos 2 antifímicos a los que sea sensible; con resistencia a isoniacida el esquema de 4 antifímicos por 6 meses es adecuado	
Resistencia a isoniacida	Rifampicina, pirazinamida y etambutol por 6 meses El esquema de 4 antifímicos con rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida por 2 meses seguido de isoniacida y rifampicina por 4 meses es también eficaz	En el esquema con isoniacida y rifampicina de 9 meses que se demuestre resistencia a isoniacida, suspender ésta y dar tratamiento con etambutol y rifampicina por 12 meses Si el etambutol no se dio desde el inicio agregar etambutol y pirazinamida
Resistencia a rifampicina	Isoniacida, pirazinamida y etambutol por 18-24 meses	
Resistencia a dos antifímicos	Administrar al menos 3 antifímicos a los que sea sensible. Duración de tratamiento de 24 meses, al haber conversión del esputo dejar sólo 2 antifímicos	Consultar con un experto Considerar la posibilidad de manejo quirúrgico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5

Cuadro 1. Tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis* (continuación)

	Primer opción	Alternativas y comentarios
Enfermedad extrapulmonar	Mismo manejo que en tuberculosis pulmonar, excepto en meningitis, miliar y ósea-articular con duración 12 meses	
Meningitis, enfermedad articular u ósea y miliar	Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin, diario por 2 meses, seguido de isoniacida y rifampicina por 10 meses diario o bisemanal, duración total 12 meses	Considerar administrar corticosteroides en meningitis y miliar, con bloqueo alvéolo capilar (PO ₂ <60 ó gradiente alvéolo arterial mayor de 35 mm Hg)
Embarazadas con tuberculosis pulmonar	Pirazinamida, isoniacida, rifampicina y etambutol por 2 meses, seguido de isoniacida y rifampicina por 6 meses No administrar estreptomycin o algún otro aminoglucósido por su efecto teratogéno y ototóxico	No hay información sobre cicloserina y etionamida No hay contraindicación para usar pirazinamida, sin embargo en USA no se recomienda su uso ya que no hay suficientes ensayos No suspender lactancia
Tuberculosis gastrointestinal	Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 3 meses, continuando con isoniacida y rifampicina por 6 meses	Considerar administrar esteroide

VIH: virus de inmunodeficiencia humana
PO₂: presión de oxígeno

lismo y en su replicación, estos microorganismos no se demuestran en las tinciones BAAR de esputo. La falla en la eliminación de estos microorganismos después de la terapia de seis a nueve meses es causa de recaídas de la enfermedad.¹¹

La actividad bactericida de un esquema de tratamiento antifímico se demuestra con la rapidez con la cual el bacilo es eliminado del esputo y por la conversión del cultivo positivo a negativo, esto generalmente ocurre después de dos meses en 45-50% con estreptomycin e isoniacida,¹¹ en 70-75% con isoniacida y rifampicina,¹⁴ y en 95% con

isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin.¹⁵ Si la pirazinamida se sustituye por etambutol la conversión del cultivo se logra en 81%,¹⁶ con la utilización de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol la conversión fue de 94%.¹⁶

El mejor indicador de esterilización de un esquema antifímico es la ocurrencia de recaídas después de completar la terapia. Con la administración de isoniacida y ácido p-aminosalicílico o etambutol, con o sin el uso de estreptomycin, por 18-24 meses dará un éxito de 95%, con isoniacida y rifampicina administrada por nueve meses el efecto de esterilización es

evidente, con menos de 2% de recaídas.^{17,18} Un esquema de tratamiento de seis meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina en los primeros dos meses, continuando con isoniazida y rifampicina en los siguientes cuatro meses dio menos de 2% de recaídas.^{9,19,20} Algunos estudios mostraron que fue de poca utilidad el agregar estreptomina o etambutol sobre el esquema de rifampicina, pirazinamida e isoniazida, cuando el microorganismo es sensible a todos los antifímicos (Cuadro 2).^{17,19}

Entre los agentes antifímicos alternativos las fluoroquinolonas como la ciprofloxacina, ofloxacina y gatifloxacina han mostrado ser promisorias, ya que tienen actividad contra *M. tuberculosis in vitro* e *in vivo* (Cuadro 3).²¹ Con el uso de estas quinolonas se pueden alcanzar niveles séricos de ciprofloxacina de 3.5-5 mg/mL y para ofloxacina de 8 a 11 mg/mL, sus concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) son de 0.25-2 mg/mL.^{19,21} La sparfloxacina ha mostrado tener más actividad contra *M. tuberculosis* en modelos murinos, mostrando actividad bactericida semejante a la rifampicina.²² Otro antibiótico que muestra adecuada actividad contra *M. tuberculosis* es la combinación de amoxicilina y

ácido clavulánico. *M. tuberculosis* tiene una beta-lactamasa, la cual al parecer está implicada en la resistencia a los beta lactámicos.²³

La combinación de ácido clavulánico, un inhibidor de beta lactamasa, con amoxicilina es bactericida contra *M. tuberculosis in vitro*.²⁴ Nadler y col.²⁵ reportan el tratamiento de dos pacientes infectados por *M. tuberculosis* multidrogerresistente (MDR), a los que se les adicionó amoxicilina-clavulanato obteniendo adecuada respuesta.²⁵

Las bases teóricas para el uso de amoxicilina-clavulanato provienen de estudios realizados en 1941, cuando se observó que *M. tuberculosis* no era inhibido en dosis altas de penicilina.²⁶

En 1949, Lland y Bains,²⁶ y en 1952 Solty,²⁷ identificaron actividad de penicilinas en *M. tuberculosis*. En 1965 Kasik²¹ mostró que la penicilinas es una beta lactamasa, la cual juega un papel importante en la resistencia de *M. tuberculosis*.

Los objetivos en los programas de control de la tuberculosis son: curar a los pacientes, reducir la transmisión y prevenir la emergencia de resistencias a las drogas.²⁸

No hay suficiente evidencia para evaluar el efecto del tratamiento antifímico que se administra diaria-

Cuadro 2. Dosis utilizadas de los antifímicos comúnmente empleados

Droga	Dosis por mg/kg/día	Dosis bisemanal por mg/kg/dosis	Dosis máxima
Etambutol	15-25	50	2.5 g
Isoniazida	10-15	20-30	300 mg/día 900 mg/bisemanal
Pirazinamida	20-40	50	2 g
Rifampicina	10-20	10-20	600 mg
Estreptomina	20-40	20-40	1 g

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Cuadro 3. Drogas antifímicas utilizadas menos comúnmente

Droga	Dosis por mg/kg/día	Dosis máxima
Capreomicina	15-30	1 g
Ciprofloxacina	500-1 500 mg/día cada 12 horas	1.5 g
Cicloserina	10-20	1 g
Kanamicina	15-30	1 g
Ofloxacina	Adultos 400-800 mg, dosis total/día, c/12 horas	0.8 g
Para aminosalicílico PAS	200-300 mg/kg/dosis, c/8 horas o c/6 horas	10 g
Tiacetazona	150 mg/día	
Rifabutina	300 mg/día	
Clofamizina	MIC en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> no se ha establecido	
Etionamida	15-20	1 g

(63-70)

mente versus dos veces por semana. Sin embargo, es interesante mencionar que un estudio de 399 pacientes por grupo, mostró que el grupo que recibió el tratamiento diario presentó un caso de recaída y el grupo que recibió el tratamiento intermitente presentó cinco casos,²⁹ concluyendo que tratamientos ultraintensivos deben ser diarios; sin embargo, hacen falta más estudios para concluir al respecto.

Resistencia a antifímicos

Otra importante consideración bacteriológica para el tratamiento de la enfermedad es la presencia de mutantes resistentes, aún en bacterias que nunca han estado en contacto con antifímicos; estas mutantes resistentes se presentan con una variación de una por cada 10^5 - 10^6 microorganismos.^{30,31}

Mientras más grande sea una población de micobacterias y más activamente se repliquen, tendrán más posibilidades de generar mutantes resistentes a antifímicos. Una caverna que contenga 10^7 - 10^8 microorganismos puede contener miles de estos mutantes, comparado con lesiones caseosas cerradas con multiplicación más lenta y que contiene 2×10^4 - 10^5 microorganismos, los cuales contienen pocos o ningún mutante resistente; la probabilidad de una mutante natural resistente a dos antifímicos es de una en 10^{11} microorganismos, por lo que en pacientes que no estén previamente expuestos la posibilidad de encontrar un mutante resistente a dos antifímicos es poco probable. En el tratamiento de la tuberculosis es imperativo que las terapias combinadas se usen desde el inicio para eliminar la mayor parte

de las bacterias y éstas deben continuar lo suficiente para eliminar poblaciones de bacterias que se repliquen lentamente.⁴¹

La frecuencia de resistencias está incrementando, la principal razón es el pobre apego al tratamiento. Los tratamientos bajo observación directa han mostrado un alto porcentaje de éxito; sin embargo, los tratamientos directamente observados se llevan a cabo sólo en 10-12% de los casos en Estados Unidos de Norteamérica.^{42,43} La prevalencia de Tb-MDR en el ámbito mundial varía de 0 a 54%,⁴⁴ además se ha observado que a pesar de las altas tasas de resistencias en algunas áreas, la prevalencia de Tb-MDRb continúa incrementándose.⁴⁵

Los reportes de los CDC (Centros de Control de Enfermedades) en los primeros tres meses de 1991 mostraron que 13% de los aislamientos de *M. tuberculosis* eran resistentes al menos a un antifímico y 3.2% resultaron multirresistentes, definiéndose como multirresistencia aquellos que mostraban resistencia a por lo menos isoniácida y rifampicina.⁴⁶

La adquisición de resistencias por *M. tuberculosis* requiere que los bacilos se repliquen y estén en contacto con una sola droga, varios estudios en animales sostienen esta hipótesis.⁴⁷ El tratamiento de Tb-MDR es difícil y tiene altos porcentajes de falla, a pesar de las múltiples drogas usadas, la terapia se complica por el incremento en la toxicidad. El obtener nuevos y más potentes antifímicos, es hoy en día una necesidad. Si la resistencia contra los antifímicos es alta las terapias DOT (terapia dirigida observacional) con terapia triple de primera línea puede tener fallas hasta de 46%. En las cárceles se ha evidenciado que 55% de los aislamientos son resistentes a dos o más antifímicos, en este grupo la falla al tratamiento es de 15%, siempre y cuando completen el tratamiento.⁴⁸

En México la prevalencia de resistencias a antifímicos es de 18% para isoniácida y de 6% para MDR.⁴⁹ Comparativamente, la MDR en Londres es de 2.5%.⁴⁰ Los pacientes con Tb-MDR tienen sólo 56%⁴⁰ de oportunidades de recuperarse, comparado con 90% de recuperación en la población en general.⁴¹

Algunos ensayos mostraron que los tratamientos bajo supervisión directa tienen reducción en la

frecuencia de resistencia primaria y en las recaídas.³² La implementación de tratamientos directamente observados (DOT), sólo se lleva a cabo en 12-15% de los pacientes con tinción positiva.^{42,43} Se ha evidenciado que DOT es incapaz de controlar la tuberculosis en países con alta incidencia de ésta y de virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).⁴⁴ Algunos autores consideran que DOT por sí sola no es suficiente estrategia.⁴⁵

El tratamiento en pacientes con MDR no responde hasta en 35% después de un seguimiento de 7.8 meses.⁴⁶

Un 8% de los pacientes con tratamientos para tuberculosis tienen recaídas, manteniéndose infectados por largos períodos de tiempo y contribuyen al incremento en la incidencia de tuberculosis.⁴⁷

Se considera que hay cuatro poblaciones de micobacterias: las bacterias en estado durmiente verdadero, las cuales no son afectadas por drogas y solamente son susceptibles a las defensas celulares del huésped, el segundo grupo lo forman las micobacterias que se localizan intracelular y extracelularmente en crecimiento continuo, el tercer grupo son las micobacterias que se localizan en medios ácidos dentro de las células fagocíticas, en el centro de focos caseosos, y en las paredes de cavidades pulmonares y por último micobacterias que en su mayor parte están en estado durmiente pero intermitentemente tienen disparos de crecimiento.⁴⁸

Las recaídas de tuberculosis en pacientes infectados por VIH son de 10%, tres veces más que en aquellos pacientes que no tienen infección por VIH.⁴⁹ Una mayor adherencia al tratamiento disminuye la cadena de transmisión y minimiza la emergencia de cepas resistentes.⁵⁰

Prevención y profilaxis

Aunque, si bien la vacuna BCG ha sido administrada a más de 4 billones de personas y ha sido utilizada rutinariamente en muchos países del mundo, a excepción de Holanda y EUA; desde los años sesenta, la tuberculosis sigue siendo una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad por todo

el mundo. Uno de los principales obstáculos para evaluar la respuesta inmune de la vacuna con BCG es la ausencia de anticuerpos contra esta vacuna, ya que la respuesta inmunológica es de tipo celular y ésta es difícil de evaluar. La inmunidad celular ha mostrado un rol importante en la protección, pero determinantes antigénicos específicos y los mecanismos involucrados han sido difícil de encontrar.^{51,52}

La BCG no parece presentar grandes beneficios en cuanto a prevenir la infección primaria, si bien varios estudios muestran adecuada protección en formas de tuberculosis invasivas como son: meningitis y tuberculosis miliar.^{51,53}

A partir de 1975, diferentes ensayos clínicos controlados usando diferentes cepas de BCG han mostrado una eficacia que ha variado de 0 a 80%, la eficacia observada en niños varía de 52 a 100% para meningitis y formas miliares y de 2 a 80% para tuberculosis pulmonar. Aplicar la BCG durante la etapa de recién nacido para formas invasivas confiere una protección superior a 80%. Es importante tomar en cuenta que en la eficacia de la BCG intervienen varios factores: número de dosis, cepa vacunal, país donde se aplique, vigilancia de la enfermedad, criterios diagnósticos, vacunación y factores ambientales.^{51,53}

Es importante considerar que la aplicación de BCG puede contribuir al control de la tuberculosis; esta vacuna está recomendada para todos los niños que no presenten inmunodeficiencia, también está indicada en personal médico que esté en contacto continuo con pacientes infectados por tuberculosis multirresistente; en miembros de grupos en quienes la infección exceda 1% por año y en quienes los programas de vigilancia y tratamiento han sido una tentativa o intento, pero no son operativamente viables y factibles.^{51,56}

La vacuna BCG está contraindicada en individuos cuya respuesta inmunológica es defectuosa por: infección por VIH, inmunodeficiencia congénita, leucemia, linfoma, tumor maligno generalizado; en personas que reciben corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos o irradiaciones; en mujeres embarazadas, y recién nacidos con peso menor de 2 kg (Cuadro 4).^{52,56}

Indiscutiblemente, al observarse un caso pediátrico de tuberculosis, tiene muchas implicaciones epidemiológicas, ya que detrás de cada caso de tuberculosis en niños siempre existe un caso de tuberculosis en adultos, además de que los casos pediátricos se convierten en reservorios de micobacterias y son posibles transmisores para futuros casos, considerando que muchos de estos pacientes tendrán eventos de reactivación. Es por esto que es una prioridad localizar a todos los contactos de cualquier caso índice, ya sea pediátrico o adulto; esto permitiría interrumpir la transmisión de la micobacteria.⁵⁵ Un promedio de 30-50% de los contactos domiciliarios de los casos infecciosos presentarían una prueba cutánea de la tuberculina positiva, mientras que 1% de los contactos ya curan con una enfermedad franca.^{51,54,58}

Profilaxis en infección por M. tuberculosis

El tratamiento de los niños con infección tuberculosa asintomática (prueba cutánea de la tuberculina reactiva, radiografía de tórax normal y exploración normal) es una práctica destinada a prevenir el desarrollo de una enfermedad tuberculosa. La división de tuberculosis de los CDC en Atlanta mencionan que los niños con exposición significativa son factores potencialmente importantes que se deben tomar en cuenta y se deberán tratar inmediatamente con isoniácida. La eficacia del tratamiento con isoniácida en los niños alcanza casi 100% y esta práctica se ha mantenido vigente durante al menos 30 años.^{54,57,59}

El efecto final sobre la profilaxis con isoniácida en un estudio en Alaska, mostró que el efecto protector de aplicar durante un año la quimioprofilaxis, duraba por lo menos 19 años. Sin embargo, se han reportado pobres resultados con el uso de la isoniácida en aquellos pacientes con *M. tuberculosis* resistente.^{54,57,60}

La *American Thoracic Society* y los CDC recomiendan administrar el tratamiento preventivo con isoniácida a los siguientes grupos, en orden de prioridad:

TESIS CON
FALLA DE REGISTRO

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 4. Profilaxis de enfermedades por *Mycobacterium tuberculosis*

<i>M. tuberculosis</i>	Primer esquema	Alternativas y comentarios
Pacientes con y sin infección por VIH	Isoniacida, 10 mg/kg, máximo 300 mg/día, 20-30 mg/kg dosis bisemanal, máxima 900 mg. Administrar el primer mes diario y posteriormente puede ser bisemanal o la dosis diaria	Los esquemas de 6 y 12 meses presentan igual eficacia en pacientes sin VIH por lo que sugerimos el esquema de 6 meses. En pacientes infectados por VIH pueden ser 6, 9 y 12 meses, parece que los esquemas de 9 meses parecen adecuados
Pacientes VIH positivo	Rifampicina 600 mg/día y pirazinamida 20 mg/kg por 2 meses	Esto no se ha ensayado en personas no infectados por VIH
Pacientes contactos de INH-R	Rifampicina 600 mg/día (20 mg/kg) o rifabutin 150 mg- 300 mg/día con o sin etambutol por 12 meses	

VIH: virus de inmunodeficiencia humana
INH-R: resistente a isoniácida

1. Miembros familiares y otras personas contactos de casos de tuberculosis potencialmente infecciosos, esto independientemente de la edad del contacto; poner especial atención a menores de cuatro años y personas infectadas por VIH. Esto independiente del resultado de la prueba cutánea a la tuberculina.

2. Personas recién infectadas (detectadas mediante prueba cutánea a la tuberculina, PPD), sin importar la edad. Poner especial atención a personas con enfermedades crónicas, inmunodeficiencias o bajo terapia inmunosupresora.

3. En personas con infección por VIH o alguna otra inmunodeficiencia que presenten una prueba de reacción a la tuberculina (PPD) igual o mayor de 5 mm.

4. Pacientes de cualquier edad con tuberculosis anterior que no se trataron adecuadamente.

5. Pacientes con reacciones de tuberculina positiva y una radiografía de tórax anormal pero estable.

6. Recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo.

7. En las personas expuestas en los tres meses previos a un caso potencialmente contagioso de tuberculosis, especialmente los contactos con inmunidad alterada (VIH), y en todos los contactos en la casa menores de cuatro años de edad expuestos a cualquier adulto con enfermedad tuberculosa debe administrarse isoniácida independientemente de los resultados del PPD.

El régimen recomendado en la actualidad es la administración diaria de isoniácida durante seis meses, esto en pacientes inmunocompetentes ya que en pacientes inmunocomprometidos el esquema se alarga a nueve meses (Cuadro 5).^{57,59-61}

En los niños expuestos se debe repetir la prueba cutánea de la tuberculina tres meses después del contacto con el adulto fuente del contagio. Si la prueba es de nuevo negativa, se puede suspender el tratamiento con isoniácida; si la prueba es reactiva, el niño deberá recibir un tiempo mayor la

TESIS CON
FALLA DE... EN...

Cuadro 5. Reacciones adversas de agentes antituberculosos

Droga	Reacción adversa	Droga	Reacción adversa
Etambutol	Neuritis óptica, hipersensibilidad, agudeza visual disminuida, disminución en la discriminación de color verde-rojo, malestar gastrointestinal	Kanamicina	Toxicidad en VIII par craneal, nefrotoxicidad, disfunción vestibular
Isoniacida	Neuritis periférica, hipersensibilidad, hepatitis, elevación de las transaminasas	Oloxacina	Potencial efecto sobre el cartilago de crecimiento*
Pirazinamida	Hepatotoxicidad, hiperuricemia	Para aminosalicílico PAS	Transtorno gastrointestinal, hipersensibilidad, hepatotoxicidad, náusea, vómito, diarrea, hepatitis
Rifampicina	Coloración de la orina, lágrimas, sudor y saliva de color naranja, hepatitis, síndrome de influenza-like, trombocitopenia, disminuye la eficacia de anticonceptivos orales	Tiacetazona	Alteraciones gastrointestinales, náusea, vómito, ictericia, supresión medular, rash, dermatitis exfoliativa
Estreptomina	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, rash, disfunción vestibular; vértigo	Rifabutina	Hepatotoxicidad, supresión medular, hipersensibilidad, alteraciones gastrointestinales
Capreomicina	Ototoxicidad, nefrotoxicidad, disfunción vestibular	Clofazimina	Decoloración de piel, malestar intestinal, decoloración de ojos
Ciprofloxacina	Potencial efecto sobre el cartilago de crecimiento, rash, cefalea, malestar gastrointestinal*	Etionamida	Náusea, vómito, hiporexia, hepatitis, artralgias, dermatitis, ginecomastia, impotencia
Cicloserina	Malestar gastrointestinal, hepatotoxicidad, reacción de hipersensibilidad, alteraciones de conducta, psicosis		

*Está autorizado sólo para mayores de 18 años

isoniacida (seis meses), al término de lo cual si la prueba es nuevamente reactiva, es obligado descartar que presente o no una infección tuberculosa, y se debe solicitar un control radiológico, que de ser compatible deberá de administrársele un ciclo de tratamiento completo.^{51,59}

En cuanto a la dosis empleada en manejo profiláctico se emplea una dosis entre 4 a 8 mg/kg/día en una sola toma, durante un lapso de 6 a 12 meses. También existen esquemas de una dosis de 5 mg/kg/día o hasta 10-15 mg/kg/día, de esta manera se podrá lograr concentraciones terapéuticas (Cuadro 4).^{59,61}

RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF *Mycobacterium tuberculosis* INFECTIONS

The diagnosis of tuberculosis (TB) may be difficult, even for expertise physicians. The best way to interrupt the chain of TB transmission is through an adequate identification and treatment of patients with active or dormant infection. The probability of infection is greater in cases with positive PPD, and history of recent exposition to *Mycobacterium tuberculosis*, as well as in those individuals who belong to high-risk groups. Active infection is strongly suggested when bacilli are observed in the sputum together with clinical symptoms and radiographic findings consistent with TB. The PPD test is the only method useful to detect asymptomatic TB; in those cases prophylactic treatment should be considered. On the other hand, all patients with active infection must be promptly treated with appropriate anti-TB chemotherapy. Other recommendations and therapeutic alternatives in cases of multi-drug-resistant TB are discussed in this work.

Key words. Tuberculosis; treatment; resistance; prevention; *Mycobacterium tuberculosis*.

Referencias

1. Fox W. Whiter short-course chemotherapy. Br J Dis Chest 1981; 75: 331-57.
2. Snider DE, Cohn DL, Davidson PT. Standard therapy for tuberculosis. Chest 1985; 87 Supl: S117-23.
3. Mc Cune RM Jr; Tompsett R, McDermott W. Fate of *Mycobacterium tuberculosis* Immune tissue as determined by the microbial enumeration technique if the conversion of tuberculosis infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a comparison drug. J Exp Med 1956; 104: 763-802.
4. Grumbach G, Rist N. Active antituberculeuse experimentale de la rifampicine derivé de la rifamycine. Rev Tubercul Pneumol 1967; 31: 749-62.
5. Bass JB. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Center for Disease Control and Prevention. Am J Resp Crit Care Med 1991; 149: 1359-74.
6. Cohn PL, Catlin B, Peterson K. A 62 dose, 6 month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A twice weekly directly observed, and cost-effective regimen. Ann Intern Med 1990; 112: 407-15.
7. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial: effectiveness toxicity, and acceptability. The report of final results. Ann Intern Med 1990; 112: 397-406.
8. Dickinson JM, Mitchison DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampicin in the chemotherapy of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 367-71.
9. Angel JH, Sommer AR, Citron KM. Six month regimen in pulmonary tuberculosis (abstract). Am Rev Respir Dis 1982; 125 Supl: 171.
10. Fox W. Whither short-course chemotherapy. Bull Int Union Tubercul 1981; 56: 135-55.
11. Konno K, Feldmann FM, Mc Dermontt W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. Am Rev Respir Dis 1967; 95: 461-9.
12. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Five years follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1339-42.
13. East African/British Research Councils. Controlled clinical

- trial of four short-course (six months) Regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis: second report. *Lancet* 1973; 1: 1331-9.
14. Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest* 1979; 75: 441-7.
 15. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. first report. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 219-27.
 16. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981; 1: 171-4.
 17. A Controlled Trial by The British Thoracic and Tuberculosis Association. short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1976; 2: 1102-4.
 18. Dutt AK, Stead WW. Short-course chemotherapy: the Arkansas experience. *Chest* 1981; 80: 724-7.
 19. Brovet G, Roussel G. Trial 6, 9, 12: overall methods and results. *Rev Fr Respir* 1977; 5 Supl: 5-13.
 20. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 month. *Tubercle* 1981; 62: 95-102.
 21. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ. Bacteriostatic and bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Tubercle* 1987; 68: 267-76.
 22. Ji B, Lalonde V, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* in mice (abstract). Bethesda MD: World Congress on Tuberculosis; November 1992.
 23. Kasik JE. The nature of mycobacterial penicillinase. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 117-9.
 24. Cynamon MN, Palmer GS. *In vitro* activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 429-31.
 25. Nadler JP, Berger J, Nord JA. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 1991; 99: 1025-6.
 26. Lland CN, Bains S. The effect of penicillin on the tubercle bacillus: tubercle penicillinase. *J Pathol Bacteriol* 1949; 61: 329-35.
 27. Soltz MA. The effect of penicillin on *Mycobacteriae in vitro* and *in vivo*. *Tubercle* 1952; 33: 120-5.
 28. Zumla A, Squire SB, Chintu C, Grange JM. The tuberculosis pandemic: implications for health in tropics. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 113-7.
 29. Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for tuberculosis. Oxford: Cochrane Library; 1999.
 30. Canetti G. Presents aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687-703.
 31. Grosset J. Bacteriology basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; 1: 231-41.
 32. Weis SE, Slocum PC, Blais FX. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-84.
 33. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directed observed treatment of tuberculosis: we can't afford not to try it. *N Engl J Med* 1993; 328: 576-8.
 34. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug-resistance surveillance 1994-1997. Geneva: WHO; 1997.
 35. Farmer F, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing DOTS-Plus. *BMJ* 1998; 317: 671-4.
 36. Ellner JJ, Hinman AK, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Golberger MJ, et al. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *J Infect Dis* 1993; 168: 537-51.
 37. Grosset J, Lounis N, Truffot-Pernot C, O'Brien RJ, Raviglione MC, Ji B. Once-weekly rifampine-containing regimen for treatment of tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1436-40.
 38. Coninx C, Mathieu C, Debacker M, Mirzoev F, Haller R, Medding DR. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in prisons. *Lancet* 1999; 353: 969-73.
 39. CDC. Population-based survey for drug resistance of tuberculosis-Mexico 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 371-5.
 40. Hayward A. Tuberculosis control in London- The need for change. A discussion document. London: NHS Executive; 1998.
 41. Bennett DE, Brady AR, Herbert J. Drug resistant tuberculosis in England and Wales 1993-1995. *Thorax* 1996; 51 Supl 3: S32.
 42. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course Chemotherapy in 11 2842 Chinese patients with smear positive tuberculosis. *Lancet* 1996; 347: 358-62.
 43. Kenyon TA, Mawasekawa MJ, Huebner R. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemic in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 4-11.
 44. Banatvala N, Georgievich GP. Tuberculosis, Russia and the Holy Grail. *Lancet* 1999; 353: 999-1000.
 45. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-32.
 46. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Johnson M. Recurrent tuberculosis: why do patients develop disease again? A United States Public Health Service Cooperative Survey. *Am J Public Health* 1988; 78: 30-3.
 47. Dickinson JM, Mitchison DA. Bactericidal activity *in vitro* and in the Guinea-pig of isoniazid, rifampicin and ethambutol. *Tubercle* 1976; 57: 251-8.
 48. Combs DL, O'Brien RJ. USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial: effectiveness, toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
 49. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J. Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-92.
 50. Behrman-Kliegman J. En: Nelson, editor: *Tratado de Pediatría*. 16ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2001.

51. Colditz GA, Brewer TE, Berkey CS. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271: 698.
52. American Academy of Pediatrics. 25^a ed. México, DF: Red Book; 2000. p. 764-90.
53. Simon H, Gie R, Kennedy M. Evaluation of young children in contact with adult multidrug - resistant pulmonary tuberculosis: a 30 month follow-up. Pediatrics 2002; 109: 765-71.
54. Devadatta S, Dawson J, Fox W. Attack rate of tuberculosis in a 5 year period among close family contacts of tuberculous patients under domiciliary treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone. Bull World Health Organ 1970; 42: 337-51.
55. Sirgel F, Donald P, Odhiambo J. A multicentre study of the early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 859-70.
56. Mejía S. Post-treatment isoniazid prophylaxis reduce tuberculosis recurrence for those with HIV-1.
57. Centres for Disease Control and Prevention: initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42: 1.
58. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991; 72: 1.
59. Bosne D, Barros V, Cabo S. Intrinsic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to clarithromycin is effectively reversed by subinhibitory concentrations of cell wall inhibitors. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 391-5.
60. Schaff HS, Gie RP, Beyers N. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. Arch Dis Child 1993; 69: 371.
61. Al-Moamary M, Black W, Besuille E. The significance of the persistent presence of acid fast bacillo in sputum smears in pulmonary tuberculosis. Chest 1999; 116: 726-31.