

TEMA CENTRAL

TUBERCULOSIS

Coordinadora: ANA MARIA PUTRUELE

Situación de la tuberculosis en la República Argentina

Alberto Marchese

Mortalidad por tuberculosis

Magnitud del Problema

Durante 1998 se notificaron 1150 muertes asociadas a tuberculosis lo que representa una tasa de 3.2 por 100.000 habitantes. Estas defunciones también incluyen la asociación con VIH que representó 15% (178 casos*) del total de muertes. (*no incluye los casos asociados de Capital Federal ya que no remitió esa información)

La tasa de mortalidad por tuberculosis de Argentina es un promedio nacional y existen marcadas diferencias entre las jurisdicciones, con un rango que va desde 0.95 por 100000 para Tierra del Fuego hasta 13.5 por 100000 para la provincia de Jujuy, cifra esta última, 4 veces mayor al promedio nacional.

De las 24 jurisdicciones 15 (62.5%) presentaron tasas inferiores al promedio nacional. En los 9 restantes las tasas fueron similares o superiores a la media nacional.

A pesar de estas grandes diferencias la brecha entre tasas extremas se redujo, en el año 1980 la tasa más alta (Chaco) era 18 veces superior a la de menor valor (La Pampa) mientras que en 1998 la tasa de Jujuy es 14 veces superior a la de Tierra del Fuego

Tendencia de la Mortalidad

Entre 1980 y 1998 las muertes por tuberculosis sin asociación con VIH se redujeron de 1.716 a 972 lo que representó un descenso del 43,2%. En este mismo período la tasa se redujo un 55.6% de 6.1 a 2.7 por 100000 habitantes. El mayor descenso se produjo en el período 1980-1985 donde el número de muertes descendió un 36.3% y la tasa un 41.6%. A partir de 1985 el descenso se hizo más lento, reduciéndose el número de muertes un 10.9% y la tasa un 24.6%. Por otro lado las muertes por TBC asociadas a VIH aumentaron casi 18 veces des-

de que comenzaron a notificarse en 1988 (10 en 1988 y 178* en 1998. (*no incluye los casos asociados de Capital Federal ya que no remitió esa información)

Distribución por edad

La comparación de las tasas de mortalidad por tuberculosis específicas por edad, muestra un descenso en todos los grupos etáreos entre 1980-1998. Si se considera todo el período, el descenso en los grupos hasta 44 años es superior al 70% (73.0% para los grupos de <15 y 15 a 29 y 72.3% para los de 30-44), mientras que en los dos restantes las reducciones fueron 42.7% para el grupo de 45 a 64 años y 52.3% para los mayores de 65. Si se divide el período en dos partes, el mayor descenso se produjo entre 1980 y 1990 con porcentajes de 74.7%, 57.2%, 48.2%, 31.1% y 34.0% para cada grupo. Entre 1990 y 1998, los descensos fueron menos importantes en los grupos extremos (3.7% en <15, 36.7% para los de 15-29 y 16.2% para los mayores de 65 años) En los otros dos grupos el descenso fue similar al período anterior (46.1 y 30.3 para el grupo de 30-44 y 45-64 respectivamente) Si al análisis se le agregan los casos con asociación de tuberculosis con VIH, las reducciones son mucho menores, sobre todo para el grupo de adultos jóvenes. En el grupo de 15-29 años, la reducción entre 1980 y 1998 fue del 45.8%, observándose un aumento entre 1990 y 1998 de casi el 27%.

Notificación de casos de tuberculosis

Magnitud del Problema

Durante 1998 se notificaron 12276 casos nuevos de tuberculosis en toda la República Argentina, lo que representó una tasa de 34.0 casos por cada 100000 habitantes. Esta tasa, si bien es inferior a la de otros países de América como Bolivia o Perú, es 2.6 veces superior a la tasa de Cuba y 5 veces más alta que la de Estados Unidos.

El 75% de los casos de tuberculosis (9352) son notificados por 7 Jurisdicciones: Buenos Aires, Salta, Ciudad

de Buenos Aires, Santa Fe, Jujuy, Chaco y Córdoba. En todas ellas el número de casos es superior a 400; y estas jurisdicciones concentran el 70% de la población del país. Al igual que en la mortalidad, existen marcadas diferencias en la tasa de notificación entre las distintas jurisdicciones. La mayoría de las provincias (15, es decir el 63% del total), tiene tasas de notificación menores que el promedio nacional. La cifra más baja correspondió, en 1997-98, a la provincia de San Luis, con 14.3 casos de tuberculosis notificados por cada 100 000 habitantes; En las provincias de Jujuy y Salta se registraron tasas de notificación superiores a 90 casos por 100 000 habitantes, casi tres veces más que el promedio nacional. Para la provincia de Chaco, que se encuentra en tercer término, la tasa fue de 59 casos por 100 000 habitantes. Por último, Buenos Aires, Corrientes, Formosa y Santa Cruz presentaron tasas intermedias, entre 37 y 55 por 100 000 habitantes. A pesar de los valores importantes de las tasas de notificación, la desigualdad entre las provincias con mayor y menor tasa de notificación se estrechó entre los bienios 1980-1981 y 1997-1998, lo que significa que la brecha entre provincias se redujo. En el bienio 1980-1981 la provincia con mayor tasa tenía un valor 8.7 veces más alto que la provincia con menor tasa (Jujuy y La Rioja respectivamente). En contraste, en el bienio 1997-1998, la provincia con mayor tasa (Jujuy) tenía una cifra 7 veces superior que la provincia con menor tasa (San Luis)

Tendencia de la notificación de casos de tuberculosis

Entre 1980 y 1998 el número de casos de tuberculosis notificados se redujo de 16 406 a 12 276 lo que representa un descenso del 25.2%. En este mismo período la tasa se redujo un 44.5% de 61.3 a 34.0 por 100 000 habitantes. Sin embargo este descenso no fue homogéneo.

Entre 1980 y 1983, la tendencia fue estable (aproximadamente 17 000 casos de tuberculosis anuales). A partir de 1983 y hasta 1987 se produce el mayor descenso en la notificación, siendo la velocidad de descenso 8.4% anual promedio. El número de casos de tuberculosis se redujo un 22.7% en este período y la tasa de notificación un 24.4%. Entre 1987-1991 la velocidad de descenso disminuyó, y entre 1991 y 1993, la notificación de casos aumentó de 12 181 a 13 914. A partir de 1993 la tasa de notificación reinicia su descenso y hasta 1998, el número de casos notificados de tuberculosis disminuyó 11.8%, y la tasa de notificación por cada 100 000 habitantes disminuyó 17.7%.

Situación epidemiológica de TBC Jujuy

Silvia Estrada

Introducción

La provincia de Jujuy está ubicada en la región noroeste de la República Argentina, limitando al norte con la República de Bolivia, sur y este con la provincia de Salta y al oeste con Chile.

Es un territorio de 53 219 km². La población es de aproximadamente 512 329 habitantes, según censo 1991, representando el 1.6% de la población del país, distribuida en un 81% en zonas urbanas y el 19% en áreas rurales.

El porcentaje de población con NBI (Necesidades Básicas Insatisfechas), es del 34.39% de la población total de la Provincia, oscilando según distintas regiones entre un 8.4% a un 65%

Estructura sanitaria

La Provincia de Jujuy está dividida en 4 zonas sanitarias bien definidas, subdivididas en 17 Áreas Programáticas con un Hospital cabecera y Puestos de Salud dependientes de ellos.

Diagnóstico de situación de la TBC

En 1998 la provincia de Jujuy notificó 552 casos de Tuberculosis con una tasa de 96.84, la más alta del país. El número de casos representa el 4.5% del total de casos del país.

La evolución de la notificación de casos de TBC en Jujuy desde 1980 muestra un patrón de descenso constante, del 4.5% anual promedio en todo el período. Esta velocidad de descenso representa una reducción del número de casos del 44.1 entre 1980 y 1999. No se registraron casos de meningitis de 0 a 4 años desde el año 1997 a la fecha.

Existe una buena confirmación bacteriológica de los casos pulmonares, la mayoría de los cuales son directos (+), lo que se interpreta como un trabajo óptimo de la red de Laboratorios de la Provincia, o también por la existencia de muchos pacientes bacilíferos en la región

Con respecto a la localización, el 81% es pulmonar y el 19% de localización extrapulmonar, destacándose de esta última, las TBC pleurales, renales y ganglionares, siendo las otras localizaciones menos frecuentes

La distribución por sexo es de 47% para el sexo femenino y 53% para el sexo masculino. Con respecto a la

nacionalidad, tenemos un 17% de extranjeros (pacientes todos de nacionalidad boliviana) y el 83% de argentinos, porcentaje que se mantiene en los últimos años, con pequeñas variaciones.

En el año 1999 se observa una disminución de la confirmación bacteriológica por examen directo, aumentando la proporción de cultivos positivos

De los 469 casos pulmonares registrado para ese periodo, 278 fueron directos positivos, 93 confirmados por cultivo, 51 no investigados y 48 negativos.

La confirmación bacteriológica en mayores de 15 años fue del 85% cifra muy superior al promedio nacional que es de aproximadamente el 65%

La media de la tasa de mortalidad por tuberculosis en Argentina es de 3.2 por 100 000 hab., para la Provincia de Jujuy es de 13.5 por 100 000, cifra esta última cuatro veces mayor al promedio nacional

Análisis por cohorte

Durante el 2º semestre de 1998, para un total de 316 pacientes se observa un 85% de pacientes curados, habiendo fallecido el 4%, registrándose el 1% de fracasos, un 5% de abandonos y un 2% de traslados.

Con respecto a la modalidad de tratamiento, el Programa Provincial adopta la modalidad de tratamiento supervisado o bajo observación directa. En esta Cohorte en el 78% el tratamiento fue supervisado, el 22% autoadministrado.

Analizando la cohorte del 1º trimestre del 1999, sobre un total de 123 pacientes se nota una disminución de porcentaje de curados, persistiendo un porcentaje de abandono del 5%. En cuanto a la modalidad de tratamiento se observa una disminución en el número de tratamientos directamente observados.

Bibliografía

1. Normas Técnicas 1999. Tuberculosis. ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán. INER Emilio Coni.
2. Tratamiento de la Tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales. OMS 1998.
3. Tuberculosis. Victorino Farga. Santiago, Chile, 1989.
4. Programa Provincial de Control de la Tuberculosis. Jujuy
5. Nuevos Paradigmas en la Dirección en los Programas de Control de la Tuberculosis. Lima. Perú. 1999.

Utilidad práctica de los métodos diagnósticos bacteriológicos

María Elena Palermo

La tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública mundial. Por este motivo, para el año 2000

la OMS se ha propuesto “curar el 85% de los casos nuevos con baciloscopia positiva y detectar el 70% de los casos existentes”.

La clave para lograr este objetivo es la detección de los casos infecciosos y la aplicación y cumplimiento de una terapia efectiva, para lograr la cura de los enfermos y eliminar las fuentes de contagio en la comunidad. El diagnóstico absoluto de tuberculosis consiste en la recuperación por medio del cultivo de los miembros del complejo *M. tuberculosis* a partir de muestras clínicas.

La **baciloscopia** consiste en la visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes por medio de la coloración de Ziehl-Neelsen o microscopia fluorescente. Es una herramienta irremplazable para la detección de los casos infecciosos de tuberculosis, ya que permite actuar rápidamente: aislar al paciente, instaurar el tratamiento adecuado, controlar a los contactos y monitorear el tratamiento. La sensibilidad depende del número de bacilos presentes en la muestra. Por este motivo, es muy útil en la detección de los casos avanzados de tuberculosis pulmonar, pero generalmente no detecta los casos de tuberculosis pulmonar incipiente, infantil y extrapulmonares. No permite la diferenciación entre las distintas especies de micobacterias; sin embargo, cuando la incidencia de micobacteriosis es baja –como ocurre en nuestro país especialmente en pacientes inmunocompetentes– tiene una alta especificidad para el diagnóstico de la tuberculosis.

El **cultivo**, además de ser más sensible que la baciloscopia, permite la identificación de las especies y la realización de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos. Los métodos convencionales de cultivo utilizan distintos medios sólidos y líquidos. La detección de un cultivo positivo está dada por la aparición de colonias en los medios sólidos y la turbidez en los medios líquidos. Como la mayoría de las micobacterias de importancia clínica son de crecimiento lento, el inconveniente de estos métodos radica en el retraso en el diagnóstico. Existen sistemas que permiten disminuir el tiempo necesario para la detección de un cultivo positivo. Son sistemas visuales, semiautomatizados o automatizados de lectura precoz, que determinan la multiplicación del bacilo por aumento del consumo de O₂ o producción de CO₂. Estos equipos pueden ser radiométricos, colorimétricos o fluorométricos. El mayor inconveniente de estos métodos es que, por su elevado costo, son de difícil implementación en países en desarrollo, que son los que tienen más alta prevalencia de tuberculosis. El BACTEC 460 es un método radiométrico que tiene una gran sensibilidad y rapidez en la detección de casos. Sin embargo, presenta algunas desventajas con respecto a los otros métodos de lectura precoz: utiliza elementos radioactivos, no es automatizado –con el consiguiente aumento de la carga de trabajo– y emplea una técnica

de lectura invasiva que posibilita la contaminación cruzada. En los sistemas no radioactivos, la recuperación y el tiempo de detección es similar, pero tienen la ventaja de ser automatizados y de lectura no invasiva, disminuyendo el riesgo de contaminaciones cruzadas; tienen la desventaja de no estar estandarizados para realizar pruebas rápidas de sensibilidad. Para lograr una mayor recuperación de micobacterias, se recomienda la utilización simultánea de medios de cultivo sólidos y líquidos.

Bibliografía

1. Alcaide, F. y col. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 and the MB/BacT Systems for Recovery of Mycobacteria from Clinical Specimens and for Species Identification by DNA AccuProbe. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 398-401.
2. Badak, F. y col. Comparison of Mycobacteria Growth Indicator Tube with BACTEC 460 for detection and recovery of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2236-9.
3. Kantor, I. N. De, Ritacco, V. El diagnóstico de la tuberculosis; del examen microscópico a la biología molecular. *Respiración*, 1993; 6: 152-6.
4. Pilheu, J. Tuberculosis 2000; Problemas y Soluciones. *Rev Arg Torax* 1996; 57: 19-31.
5. Rohner, P. y col. Evaluation of the MB/BacT system and comparison to the BACTEC 460 system and solid media for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3127-31.

Nuevos métodos de diagnóstico. Recursos para identificar los bacilos y determinar su sensibilidad a los antibióticos

Lucía Barrera

La mayor dificultad para confirmar el diagnóstico de tuberculosis se presenta cuando los bacilos son escasos en la lesión y, más aún, si están encerrados, tal como en los casos incipientes pero también en algunas localizaciones graves de la enfermedad. Estos bacilos raramente pueden ser vistos en el examen microscópico y con baja frecuencia son aislados por cultivo. Aun si el cultivo es fructífero, se requiere más de un mes para visualizar el desarrollo de unos pocos microorganismos, longevos y de lenta multiplicación. La demora para la detección retarda la posterior identificación del germen y su prueba de sensibilidad a los antibióticos, necesarias si existen factores de riesgo para una micobacteriosis o resistencia a los quimioterápicos.

Desde que fue posible multiplicar segmentos de ácidos nucleicos en un tubo de ensayo, se intentó amplificar los que son propios del bacilo, con el fin de sustentar el diagnóstico de la tuberculosis que no puede ser confirmada por baciloscopia. Varios laboratorios aplicaron distintos métodos, identificados por las siglas de sus

nombres en inglés que aluden a enzimas o sistemas que utilizan: PCR, RT-PCR, TMA, LCR, Q β RA, SDA. Sometidos a evaluación internacional, resultaron insatisfactorios. La industria compró patentes, invirtió en el perfeccionamiento y logró mejorar la precisión con un concomitante aumento de costos. Equipos de última generación incrementaron significativamente la potencia para detectar bacilos en muestras con baciloscopia negativa, hasta producir señal en el 65-80% de las que luego resultan con cultivo positivo. Pero aún no eliminaron falsos resultados positivos resultantes de la contaminación con amplicones (segmentos multiplicados) que fácilmente pueden salir de un vial cuando es abierto, permanecer en el ambiente del laboratorio, introducirse en un otro vial con una nueva muestra a investigar y originar en ella una señal positiva aun cuando no contenga bacilos. Con estrictas y costosas condiciones de trabajo, se registra un 2-3% de falsos resultados positivos pero pueden llegar a niveles inaceptables en situaciones más laxas. Así, un resultado discordante de la amplificación de ácidos nucleicos no debería modificar la conducta médica frente al paciente con baciloscopia negativa. Si la sospecha clínica de tuberculosis es alta, no es lógico dejar de administrar tratamiento antituberculoso por una prueba de amplificación negativa, sabiendo que la sensibilidad no es del 100% en estos casos. Si la sospecha clínica de tuberculosis es mínima, se dudará en instituir tratamiento por un resultado de la prueba positivo, considerando que en ese grupo de pacientes la probabilidad de que tengan tuberculosis es baja y próxima a la de un falso resultado positivo.

La FDA (EE.UU.) está considerando los avances recientes, pero todavía mantiene su criterio de hace 5 años: aprobó un par de equipos de origen comercial que amplifican ácidos nucleicos, sólo para identificar el bacilo de la tuberculosis en muestras respiratorias con baciloscopia positiva de pacientes vírgenes de tratamiento, y para ser utilizados en conjunto con el cultivo. En efecto, la amplificación resultó muy útil para determinar si los bacilos vistos en el microscopio, o detectados precozmente en un medio de cultivo pertenecen al complejo *Mycobacterium tuberculosis* o, por ejemplo, al complejo *M. avium-intracellulare* (la micobacteria oportunista más frecuente). Sin riesgo de contaminación con amplicones, pero con más retardo cuando el cultivo es abundante, se puede hacer esta distinción utilizando sondas (segmentos específicos de ADN marcadas que pueden hibridarse con los del bacilo), o con alguna prueba bioquímica sencilla. Esta caracterización es normalmente innecesaria para pacientes inmunocompetentes, pero muy útil en el caso de pacientes con SIDA entre quienes es más probable que ocurra una micobacteriosis, con serias consecuencias por la demora en la administración del tratamiento específico, y complicaciones que determinen la internación, circunstancia en la que se debe disponer rápidamente el aislamiento

respiratorio del paciente si está expectorando bacilos de la tuberculosis.

Para prevenir en lo posible el fracaso terapéutico, es procedente conocer el perfil de sensibilidad de bacilos que afectan a pacientes con historia de tratamiento irregular o incompleto, o en contacto (en la comunidad o nosocomios) con casos con tuberculosis multirresistente. La prueba de sensibilidad a drogas antituberculosas de primera línea puede producir resultados en 1 ó 2 semanas si es leída con un equipo radiométrico (BACTEC 460), anticipándose significativamente a los métodos tradicionales que demoran 5 semanas pero que aún se mantienen como los de máxima precisión. Es insuficiente la validación, y en algunos casos la precisión, de otras pruebas aceleradas de sensibilidad: las que utilizan nuevos equipos de lectura (MB-BACT, BACTEC 960) o medios con sensores que posibilitan la lectura visual (MGIT, MB-Redox), y no están aún aceptadas por normas de referencia internacional. Tampoco las pruebas moleculares, que prometen detectar en horas la resistencia y están en plena evaluación. Son prácticas y particularmente útiles las que detectan y caracterizan por amplificación e hibridación parte de un gen (*rpoβ*), para detectar las mutaciones que más frecuentemente determinan que el bacilo resista a rifampicina. Esta resistencia por sí puede comprometer el éxito del tratamiento estandarizado. Más aún cuando se presenta asociada a la resistencia a isoniácida, como de hecho sucede en más del 80% de los casos. Estos sistemas parecen detectar con total certeza alguna mutación en el 90-95% de los aislamientos resistentes a rifampicina, pero son algo inciertos para establecer si el aislamiento es sensible a esta droga, lo que debe ser determinado por la prueba microbiológica convencional.

Las pruebas moleculares complementan pero no reemplazan a las bacteriológicas. Resultan certeras para caracterizar rápidamente bacilos detectados por baciloscopia o por cultivo, aportando mayor alcance y precisión al diagnóstico rápido, determinante en el caso de pacientes inmunosuprimidos y con tuberculosis multirresistente. Prueba de ello es la creciente asociación entre empresas dedicadas al desarrollo de equipos automatizados para lectura precoz de cultivos y para estudios moleculares, que apunta a potenciar ambas estrategias combinándolas.

Estado actual de la vacunación BCG

Isabel N. de Kantor

La vacuna BCG es una de las 8 incluidas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI, OMS) y en el calendario de vacunación de nuestro país. La recomendación de OMS es aplicar BCG al nacimiento, o en el pri-

mer contacto con los servicios de salud, en los países donde la tuberculosis (TBC) continúa siendo prevalente.¹ En Argentina, la cobertura medida por el porcentaje de vacunados antes de los 7 días de vida alcanzó al 65% en 1998, siendo del 100% al año de vida.²

Cada año se vacunan en el mundo más de 100 millones de niños. Si se considera el tiempo transcurrido desde la iniciación de las campañas de vacunación BCG, es sin duda la vacuna más aplicada en toda la historia.

Existen distintas políticas para la aplicación de BCG, además de la anteriormente señalada:

- Vacunación previa prueba tuberculínica. En el Reino Unido se aplica así a los niños de 12-13 años. Esto se basa en los resultados de extensos estudios efectuados desde la década del 50. El objetivo es proteger a los tuberculino- negativos al terminar la escuela, en que aumentarán las ocasiones de posible infección.
- Re- vacunación (booster). Se emplea en ciertos países de América Latina (Uruguay), en Europa del Este, en Suiza y Portugal.
- Algunos países han discontinuado la vacunación (Suecia, República Checa), y otros nunca la incluyeron entre las medidas de control (EE.UU.), pero la vacuna tiene licencia para ser empleada en casos especiales, de alto riesgo.

De acuerdo a las recomendaciones de la Unión Internacional contra la Tuberculosis (UICTER), la vacunación puede ser discontinuada en un país, si existe un sistema de notificación eficiente y confiable; y al menos una de las siguientes condiciones: notificación anual de casos de TBC pulmonar con baciloscopia positiva menor de 5/100000, notificación anual media de un caso de meningitis TBC por cada 10 millones de habitantes, en los últimos 5 años, y/o riesgo anual de infección TBC menor al 0.1%.

Las ventajas y desventajas de la vacuna BCG se podrían resumir como sigue:

Ventajas: bajo costo relativo, buena disponibilidad, sistemas de control de calidad estandarizados, escasas complicaciones secundarias y contraindicaciones, protección contra la tuberculosis.

Esta última condición ha sido comprobada en forma incontestable contra la TBC infantil (de primoinfección, adquirida por diseminación bacilar hematogena), especialmente la meningitis y las formas miliares de TBC.

Desventajas: no comprobada protección contra TBC secundaria (TBC pulmonar del adulto), su capacidad de determinar respuesta positiva a la tuberculina, y la recomendación de no aplicar a sujetos con SIDA clínico.

Se puede también decir que los resultados obtenidos en estudios sobre eficacia de BCG han sido variables.

En los últimos años se han publicado meta- análisis de los numerosos estudios de casos- controles y

prospectivos (clínicos). Se seleccionaron los más confiables entre ellos. De los 9 estudios sobre protección contra meningitis y TBC miliar seleccionados, 8 habían hallado una protección de 60 a 100% (2 de ellos 100% y otro, realizado en Argentina, 88% de protección contra TBC miliar, y 100% contra meningitis, en menores de 5 años). Un aspecto importante para evaluar estos estudios es la calidad del diagnóstico. Al analizar los grupos en los que los casos fueron confirmados por bacteriología y/ o histología, la protección hallada por la vacunación es mayor que en aquellos en los que el diagnóstico sólo se basó en la clínica y Rx¹.

La inmunidad conferida por el BCG no dura más de 10 años. Un dato curioso es que la vacuna BCG ha demostrado ejercer muy buena protección contra la lepra.

La búsqueda de una nueva vacuna contra la TBC: la vacuna ideal debe ser absolutamente segura, tan barata como la actual, requerir una sola administración, y ejercer protección durante toda la vida, y en cualquier región del mundo. Para países de muy bajo riesgo de infección, en los que la prueba tuberculínica se emplea para detectar infecciones recientes, y aplicar quimiopprofilaxis, sería también deseable que la nueva vacuna no determinara reacción positiva al PPD. Existen actualmente varias vacunas- candidatos, las principales son: fracciones proteicas (ESAT-6), una vacuna-ADN que codifica para el antígeno 85C y BCG recombinantes auxotróficas. Todas ellas han mostrado protección en modelos animales, pero en ningún caso ésta ha alcanzado la del BCG.

Existen problemas éticos para probar nuevas vacunas en humanos, ya que está claro que el BCG confiere protección al recién nacido contra las formas más letales de TBC, y en un ensayo se debería privar a ciertos niños de una protección conocida. La prueba, por otra parte, tendría que hacerse en un medio de alto riesgo de infección para poder tener resultados en pocos años.

En conclusión: la vacunación BCG, aplicada al recién nacido, continúa siendo una herramienta para el control de la TBC, que complementa la estrategia básica de búsqueda de casos para su tratamiento y cura. No se le debe exigir al BCG más de lo que da (que es bastante): proteger contra las formas primarias de TBC, en los países donde el riesgo de infección en la primera infancia continúa siendo importante.

Bibliografía

1. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JBM, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. Department of vaccines and biologicals, WHO/V&B/99.23, Geneva, 1999.

2. Miceli INP, Kantor IN. La vacuna contra la tuberculosis: entre viejas y nuevas tecnologías. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 300-4.

Immunologic aspects of tuberculosis

Peter Barnes

Center for Pulmonary and Infectious Disease Control. Margaret Byers Cain Chair for Tuberculosis Research. University of Texas Health Center. Tyler. Houston. Texas. USA.

Tuberculosis causes a spectrum of disease that ranges from asymptomatic infection to severe disease that spreads throughout the body. The normal immune response contains the infection in most persons, who develop positive tuberculin skin tests but no disease. In contrast, patients with defects in T-cell function commonly develop disease due to tuberculosis. CD4+ cells are the central mediators of protection against tuberculosis, and patients with defective CD4+ cell function, such as HIV-infected patients, have markedly diminished immunity to tuberculosis, and suffer the most severe manifestations of disease. Recent evidence in animals and in humans suggest that CD8+ cells also play a role in protection against tuberculosis, and it is possible that this role can be expanded to provide protection against tuberculosis in HIV-infected persons. CD8+ cytolytic T-cells have recently been shown to produce granulysin, which directly kills *M. tuberculosis*. Interferon- γ is a cytokine, produced primarily by CD4+ cells, that also contributes significantly to defenses against tuberculosis, probably by activating macrophages to more effectively eliminate the organisms. IL-12 and IL-18 are macrophage products that induce production of interferon- γ by T-cells. In patients who fail to express the interferon- γ receptor or the IL-12 receptor because of genetic defects, their cells do not respond to interferon- γ or IL-12, and they have markedly increased susceptibility to disease due to mycobacteria, and other intracellular pathogens, such as *Salmonella*. Recent advances in immunology and molecular biology relevant to development of a vaccine against tuberculosis are the success of DNA vaccination, the identification of T-cell subpopulations other than CD4+ cells that can contribute to defenses against tuberculosis, the sequencing of the *M. tuberculosis* genome and the technology to delete specific *M. tuberculosis* genes. With these advances, new strategies are being developed to enhance the immune response against tuberculosis. These strategies include the identification of potential vaccine antigens, such as immunogenic peptides and non-protein antigens that are widely recognized by persons expressing many HLA types, and the potential to use attenuated strains of *M. tuberculosis* as live vaccines.

Bibliografía

1. Ellner JJ. The immune response in human tuberculosis implications for tuberculosis control. *J Infect Dis* 1997; 176: 1351-9.
2. Huygen K. DNA vaccines: application to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 971-8.
3. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Amer J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679-91.
4. Orme IM. Beyond BCG: the potential for a more effective TB vaccine. *Molecular Medicine Today* 1999; 5: 487-92.
5. Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunol Today* 1999; 20: 307-12.

Tuberculosis y HIV: Introducción

Graciela Reboredo

La tuberculosis (TBC), es una infección causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Un tercio de la población mundial está infectada. La epidemia de TBC se está agravando, especialmente en países donde la epidemia de HIV/SIDA está en crecimiento. Los informes de un incremento en la incidencia de TBC multirresistente están alertando al mundo, demostrando que pelagra lo ganado en salud y desarrollo, si no se aceleran las acciones para combatirla inmediatamente.

Para fines de 1999, 34 millones de pacientes estaban infectados por el virus HIV, se registraron 5.6 millones de nuevas infecciones y 2.6 millones de muertes durante el último año, que sumadas dan un valor acumulativo de 16.3 millones de muertes. Más del 95% de los nuevos casos surgen en los países en desarrollo. En el África Subsahariana, donde más de 23 millones están infectados, HIV/SIDA es la principal causa de muerte.

La TBC está ligada más fuertemente con la pobreza, pero afecta al segmento de población más productivo y económicamente activo, no es solamente un aspecto sanitario, es un complejo problema socio-económico.

La TBC estuvo en general bajo control en los países desarrollados hasta que tres factores se asociaron:

1. crecimiento de la pobreza, con las inmigraciones hacia esos países
2. la asociación de TBC con HIV/SIDA (casi el 30% de las personas que viven con HIV/SIDA están también infectadas por TBC y la TBC es la causa de aproximadamente el 15% de las muertes de SIDA en el mundo), y
3. los insuficientes esfuerzos de la salud pública desestabilizaron este control, agravándose con la aparición de la multirresistencia a las drogas antituberculosas, hecho que se refleja en el aumento de los costos de tratamiento, ya que el costo por paciente con

TBC sensible es de U\$S 2000 y aumenta más de 100 veces con TBC multirresistente, es decir U\$S 250 000 por paciente.

Por los datos comentados es importante asegurar que cada paciente con TBC tenga acceso a tratamiento y pueda ser diagnosticada la coinfección por HIV o viceversa, ya que el tratamiento de la TBC prolonga entre 2 y 5 años la vida de los que viven con HIV/SIDA, motivando que las campañas deban ser orientadas hacia las poblaciones vulnerables, porque alguien muere de TBC cada 10 segundos, 8 000 000 de personas desarrollan TBC activa cada año. Por lo tanto la mejor manera de prevenir la TBC es el tratamiento y la cura de quienes la padecen. La implementación de tratamientos de curso corto observados directamente (DOTS: Directly Observed Treatment, Short-course) ha sido identificada como la estrategia de salud más costo efectiva. DOTS cuesta sólo U\$S 3 a U\$S 7 por cada año de vida sana ganado.

Estas estrategias permiten que la gente vuelva a la escuela, a su trabajo y a sus familias.

HIV and Tuberculosis

Peter Barnes

Center for Pulmonary and Infectious Disease Control. Margaret Byers Cain Chair for Tuberculosis Research. University of Texas Health Center. Tyler. Houston. Texas. USA.

HIV-infected individuals are at markedly increased risk for development of primary or reactivation tuberculosis, and to second episodes of tuberculosis from exogenous reinfection. In 1997, an estimated 10.7 million persons were coinfecting with HIV and *M. tuberculosis* world-wide, and 640,000 tuberculosis patients were HIV-infected. Tuberculosis enhances HIV replication by inducing macrophages to proinflammatory cytokines, and HIV-infected patients with tuberculosis have increased rates of AIDS progression and death. In HIV-infected tuberculosis patients with ≥ 200 CD4 cells/ml, chest radiographic findings include upper lobe infiltrates and cavitation, similar to findings in HIV-negative tuberculosis patients. In HIV-infected patients with < 200 CD4 cells/ml, mediastinal adenopathy is common, similar to findings in HIV-negative children with primary tuberculosis. Molecular typing of *M. tuberculosis* isolates to identify patients with primary and reactivation tuberculosis suggested that mediastinal adenopathy does not indicate primary tuberculosis in HIV-infected patients, but probably reflects an ineffective immune response. Mycobacteremia and extrapulmonary tuberculosis become progressively more common as the CD4 cell count falls in HIV-infected patients. The clinical presentation of abdominal tuberculosis in HIV-infected

patients is characterized by visceral lesions and intraabdominal lymphadenopathy with necrosis, best visualized on computed tomography scans.

The treatment for tuberculosis in HIV-infected patients is the same as that recommended for patients without HIV infection, consisting of 6 months of therapy. Usually, patients receive isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol initially for two months. If the organism is fully drug susceptible, pyrazinamide and ethambutol are discontinued and isoniazid and rifampin continued for an additional 4 months. However, some experts recommend 9 months of therapy for HIV-infected patients, or therapy for at least 6 months after cultures are negative. If the organism is isoniazid-resistant, rifampin, pyrazinamide and ethambutol are given for a total of 6-9 months. Directly observed therapy is strongly recommended for HIV-infected patients. Rifampin lowers the concentrations of HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors to subtherapeutic levels. Therefore, concomitant administration of rifampin with many of these drugs is not recommended. Rifabutin can be given with the protease inhibitors indinavir or nelfinavir, and perhaps with amprenavir. Reduced dosages of rifabutin and increased dosages of antiretroviral agents are needed to minimize adverse effects and maximize antiretroviral efficacy. Multidrug-resistant tuberculosis is a growing threat world-wide and new antituberculosis agents are urgently needed. Prompt treatment of HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis with two or more effective antituberculosis agents increases survival, and most deaths in patients who receive effective therapy are due to complications of HIV rather than tuberculosis. HIV-infected patients with *M. tuberculosis* infection are at extremely high risk for development of tuberculosis, so preventive therapy is very important. Once active tuberculosis has been excluded, chemoprophylaxis is recommended for all HIV-infected persons with a positive tuberculin skin test (≥ 5 mm diameter), a previously untreated positive tuberculin skin test, or recent close contact with potentially infectious tuberculosis patients. Current recommended preventive therapy regimens are isoniazid, either daily or twice weekly, for 9 months, or rifampin and pyrazinamide daily for two months.

Bibliografía

1. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 242-6.
2. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176: 637-42.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 47(No. RR-20): 1-58.
4. Havlir DE, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
5. Burman WJ, Galliciano K, Peloquin. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-29.
6. Schluger NW. Issues in the treatment of active tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 130-5.
7. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons, An International randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 1445-50.

Tratamiento de la tuberculosis

Ana María Putruele

El tratamiento de la tuberculosis ha sufrido modificaciones desde la introducción de los quimioterápicos. A partir del descubrimiento de la estreptomycinina por Waksman, se inician una serie de pasos hasta alcanzar el momento actual en que no sólo se cuenta con un significativo número de agentes terapéuticos, sino también con modalidades definidas de aplicación de los fármacos antituberculosos.

Mecanismo de acción de las drogas antituberculosas

Poblaciones bacilares en tuberculosis: características

El pH del medio es neutro o ligeramente alcalino en la mayoría de las lesiones excepto las caseosas que son de pH ácido (alrededor de 5,5) y el pus del empiema pleural que es alcalino.

- a) La tensión parcial de oxígeno es baja en el centro de los nódulos caseosos o no o las lesiones pobremente vascularizadas y alta en el interior de las cavidades tuberculosas que tienen buena comunicación bronquial.
- b) Los gérmenes se multiplican normalmente cada dieciséis a dieciocho horas. Pero en circunstancias adversas (pH bajo, baja tensión de oxígeno) la reproducción se hace muy lenta y en oportunidades tan lenta que da lugar a un grupo de gérmenes llamados durmientes persistentes.

La actividad de la droga se llama bacteriostática si simplemente determina que la reproducción bacilar se haga más lenta y bactericida si la velocidad de crecimiento y el número de organismos es rápidamente re-

Drogas principales	Acción	Vías de administración	Dosis recomendada		
			Diaria	Intermitente 3xsem	Intermitente 2xsem
H Isoniacida	Bactericida	Bucal	5	10	15
R Rifampicina	Bactericida	Bucal	10	10	10
Z Pirazinamida	Bactericida pH ácido	Bucal	25	35	50
S Estreptomina	Bactericida pH alcalino	Intramuscular	15	15	15
E Etambutol	Bacteriostático	Bucal	15	30	45

ducido, las drogas bactericidas no permiten la selección de mutantes resistentes, matan a los bacilos de Koch; mientras que las drogas esterilizantes también son bactericidas pero actúan sobre los gérmenes en reproducción lenta a pH rápido y eliminan a los gérmenes que se denominan persistentes o durmientes.

Actualmente se ha establecido que **S**, **H**, **R** y **Z** son las más bactericidas pero no actúan todas sobre las mismas poblaciones

S es bactericida sobre los gérmenes en división, actuando mejor a pH neutro o ligeramente alcalino y en medio extracelular.

H es muy activa sobre los gérmenes en fase de multiplicación, actuando a todo pH y aun con bajas concentraciones parciales de oxígeno llegando a tener acción extra e intracelular. Actúa menos sobre los gérmenes en reproducción lenta porque requiere más tiempo de contacto para producir su efecto. **S** y **H** son útiles al comienzo del tratamiento pero son menos eficaces al final. **Z** es muy activa sobre los bacilos que se multiplican actuando solo a pH ácido donde los gérmenes son en gran proporción intracelulares. **R** actúa en todo momento habiéndose probado que puede hacerlo sobre los gérmenes en multiplicación, en reproducción lenta y aun en los durmientes, por lo cual es la droga básica del tratamiento esterilizador de la tuberculosis.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento anti-tuberculoso son:

1. Rápida negativización, para cortar de esta forma la cadena epidemiológica
2. Curación, evitando la muerte y cronicidad
3. Acortar el tiempo total de tratamiento con eficacia y seguridad.

4. Prevenir la aparición de fracasos y recaídas
5. Evitar la aparición de resistencia (**tratamiento asociado**).
6. Negativización rápida de los pacientes (**tratamiento precoz**)

Tratamiento original

Es el que se indica a pacientes con diagnóstico de tuberculosis que nunca hicieron tratamiento previamente. Consta de dos fases:

- 1) **De ataque o desbancilización** que incluye entre tres y cuatro medicamentos durante dos meses (en nuestro medio por la alta tasa de resistencia inicial se recomienda comenzar con cuatro). Esta fase debe ser intensiva y diaria
- 2) **De consolidación**: necesita dos medicamentos muy activos sobre los bacilos persistentes, esta fase dura entre cuatro, seis o más meses dependiendo de la forma clínica y de la localización. Puede ser diaria o intermitente (bisemanal o trisemanal)

La **OMS** en sus recomendaciones sugiere quimioterapia 6 a 9 meses de duración para todos los países

2 HRZE ó S / 4 HR

Tratamiento continuo o diario: 6 meses.

Fase inicial: 2 meses HRZS ó E.

Fase de consolidación: 4 meses HR.

2 HRS ó E / 7 H2R2

Tratamiento intermitente supervisado

Esquema 1: 9 meses.

Fase inicial diaria: HRS ó E durante 2 meses.

Fase de consolidación: 7 meses HR bisemanal.

2 HRZE ó S / 4 H2R2

Esquema 2: 6 meses.

Fase inicial diaria: 2 meses HRZ ó E.

Fase de consolidación: 4 meses HR bisemanal.

2 HRSEZ/1 HRZE/5 HRE**Retratamiento**

Es la acción médica de replantear el tratamiento en un paciente previamente tratado

Modalidades de tratamiento

- a) **Tratamiento Autoadministrado:** el paciente en forma individual recibe la medicación.
- b) **Tratamiento supervisado:** es aquel en el que el paciente concurre al centro de salud y el personal de enfermería se encarga de administrar el medicamento y de observar que el paciente ingiera la medicación. Esta modalidad es la más aconsejada. Actualmente se está realizando en varios países y se denomina también **tratamiento directamente observado (DOT)**

Asociaciones medicamentosas

Existen algunas asociaciones que son útiles en el tratamiento de la tuberculosis, tienen la ventaja de que el paciente ingiere siempre más de una medicación, evitando la monoterapia. Una de ellas asocia 150 mg de **H** y 300 mg de **R**, otra asocia **H** 75 mg, **R** 150 mg, **Z** 400 mg.

Definiciones

Tratamiento abreviado: Se entiende por tratamiento abreviado o acortado de la tuberculosis, que dura menos de 9 meses.

Fracaso de tratamiento abreviado: Se considera fracaso a la presencia de dos o más cultivos positivos al finalizar el mismo.

Recaída: Paciente declarado curado que regresa al servicio de salud con baciloscopía positiva.

Caso crónico: paciente que permanece con baciloscopía positiva después de haber completado un retratamiento supervisado.

Conclusión

Los programas de control deberían detectar no solamente casos sino también mantener contacto con cada paciente hasta que esté curada la enfermedad. Incentivando la sensibilidad cultural y psicosocial y expandiendo el uso del **DOT** puede ser posible sostener períodos de tratamiento más largos que lleguen a la cura definitiva.

Bibliografía

1. Cátedra de Tisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires; Tisiología; EUDEBA 1977.

2. Chaulk: JAMA, Vol 279(12) Marzo 25, 1998; p. 943-8.
3. Davies PD; Clinical tuberculosis; Chapman Hall Medical; 1994.
4. Farga V; Tuberculosis; 2° Edición; Publicaciones Mediterráneo, Santiago, Chile, 1992.
5. FOX W: Manejo y tratamiento moderno de la tuberculosis pulmonar. *Bol Unión Int Tuberc* 1977; 52: 27.
6. González Montaner LJ y col.: Tratamiento abreviado de la Tuberculosis. Ediciones Macchi 1981.
7. WHO Guidelines for national programmes; Treatment of tuberculosis; Second edition genera 1997; WHO.
8. Hershfield; Canadian Medical Journal, Vol 161(4) Agosto 24, 1999. p. 405-11.
9. Mitchison DA: Mecanismos de acción de los medicamentos en la quimioterapia de la tuberculosis. *Bol Unión Int Tuberc* 1985; 60: 36.
10. Rom WN, Garay S; Tuberculosis; Little, Brown and Company 1996.
11. Rossman MD, MacGregor RR; Tuberculosis; McGraw-Hill Interamericana 1996.
12. Schlossberg D; Tuberculosis; 3rd Edition; Springer-Verlang; 3rd Ed. 1994.

Efectos adversos de las drogas antituberculosas**Leticia Limongi**

La frecuencia de reacciones adversas a las drogas antituberculosas en los regímenes recomendados en la actualidad es variable y puede obligar a suspensión o cambios en alrededor del 3% de los casos, cifra que asciende a 8% si se incluye estreptomycinina. Afectan al paciente de manera individual y pueden tener implicaciones epidemiológicas dado que la introducción de cambios en los esquemas terapéuticos puede conducir a la tan temida aparición de resistencia.

Durante la quimioterapia los pacientes deben ser monitoreados periódicamente para detectar precozmente la aparición de efectos colaterales, en especial quienes tengan alteraciones previas. Deben medirse las enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina, conteo sanguíneo completo, recuento plaquetario, ácido úrico y evaluación oftalmológica. Si se utiliza estreptomycinina es recomendable la realización de una audiometría al inicio del tratamiento y debe ser repetida si es necesario.

Los pacientes con SIDA tienen una mayor tasa de complicaciones por la terapia antituberculosa, hasta 18% en algunos estudios (más frecuente hepatotoxicidad)

Las reacciones indeseables del tratamiento farmacológico de la tuberculosis se deben a: 1. **Intolerancia** (relacionada con la vía y forma de administración); 2. **Toxicidad** (generalmente dosis dependiente) y 3. **Hipersensibilidad** (mediada por mecanismos inmunológicos).

Cuando durante la terapia antituberculosa aparece un síntoma inesperado, lo primero que hay que plantear es si se debe a algún cuadro intercurrente, ya que existe la

tendencia a implicar a las drogas de todas las alteraciones nuevas.

Sin lugar a dudas la aparición de compromiso hepático es el más importante desafío que se plantea cuando se están utilizando estas drogas, ya que la mayoría de ellas son hepatotóxicas per se y este efecto se incrementa por su asociación, es necesario descartar otras etiologías (localización hepática de la tuberculosis, hepatitis viral), y tratar de determinar si existe una sola droga responsable, ya que si bien en muchos casos aparece únicamente una alteración transitoria de los test de función hepática, que se corrige ajustando las dosis o suspendiendo transitoriamente el fármaco, en otros ocasiona una hepatitis real, con franca elevación de transaminasas por encima de 5 veces sus valores normales.

La hepatitis por isoniacida se manifiesta durante los primeros meses, es típicamente sintomática y puede ser fatal hasta en un 10% de los casos, clínicamente es indistinguible de la hepatitis viral. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la edad como fue observado en un trabajo realizado en 1978, en 13838 pacientes que recibieron isoniacida como monoterapia preventiva se halló una incidencia de 0.3% en personas de 20 a 34 años, 1.2% en quienes tenían entre 35 y 49, 2.35% para los de 50 a 64, y 4.6% en los mayores de 65. Otros factores que incrementan el riesgo de hepatotoxicidad incluyen uso diario de alcohol, enfermedad hepática crónica, drogadicción endovenosa. Estudios realizados más recientemente por Nolan y col. (1999) en 11 141 personas indican que la hepatotoxicidad por esta droga es menor que la reportada anteriormente, dado que sólo en 11 de estos pacientes se demostró hepatotoxicidad y todos se recuperaron sin secuelas.

La hepatitis tóxica por rifampicina es precoz e infrecuente (menos de 1% cuando se emplea sola) y generalmente benigna.

La injuria hepática por pirazinamida es menos común que en el pasado, pero es todavía su efecto adverso más importante, no se observa incremento de hepatotoxicidad con dosis de 15 a 25 mg/kg/día cuando se utiliza conjuntamente con isoniacida y rifampicina en los dos primeros meses del tratamiento, pero está absolutamente recomendado no prescribirla en pacientes con disfunción hepática y discontinuarla ante el desarrollo de toxicidad hepática.

La isoniacida puede competir con la vitamina B6 (piridoxina) en su actividad como cofactor en la síntesis de neurotransmisores sinápticos, causando efectos adversos neurológicos como neuropatía periférica, ataxia y parestesias, reacciones que se observan con mayor frecuencia en pacientes desnutridos, alcohólicos, niños, ancianos y embarazadas y en quienes reciben dosis de isoniacida mayores de 10 mg/kg/día (incidencia de 10 a 20%). La neurotoxicidad por isoniacida puede ser pre-

venida adicionando piridoxina a dosis de 30 a 50 mg/día en pacientes con riesgo incrementado.

Cualquiera de las drogas puede ser responsable de reacciones por hipersensibilidad, generalmente se trata de erupciones cutáneas que aparecen precozmente entre la segunda y cuarta semana. Usualmente son benignas pero en raras ocasiones se presentan como una tríada compuesta por fiebre, urticaria y artralgias, en su forma más severa se acompañan de escalofríos, edema de cara y cuello, adenopatías, hepatoesplenomegalia y síndrome de Stevens-Jonson. Excepcionalmente se ha descrito la aparición de Shock anafiláctico. El manejo depende de su severidad, y va desde la suspensión transitoria de la droga sospechada como responsable y su reintroducción en dosis que se incrementan progresivamente para desensibilizar al paciente, hasta la suspensión definitiva del fármaco responsable.

Durante el curso de la terapéutica antituberculosa, ocasionalmente algunos pacientes presentan inusuales reacciones paradójales con empeoramiento y desarrollo de nuevas lesiones, no necesariamente se deben a fracaso terapéutico sino que pueden estar causadas por fenómenos inmunológicos y pueden revertir con la adición de esteroides a la terapéutica.

Reacciones adversas a los principales fármacos antituberculosos

ISONIACIDA

- **> 10%**
Gastrointestinal: Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
Hepático: Leve incremento de transaminasas (10 a 20%)
Neuromuscular y esquelético: Debilidad, Neuropatía periférica (incidencia relacionada con la dosis, 10 a 20 % con 10 mg/kg/día)
- **1 a 10%**
Sistema nervioso central: Mareos, letargia
Hepático: Daño hepático progresivo (incremento con la edad, 2,3% en pacientes > 50 años)
Neuromuscular y esquelético: Hiperreflexia.
- **< 1%**
Fiebre, depresión mental, psicosis, rash, discrasias sanguíneas, artralgias, neuritis óptica, síndrome lupus símil.

RIFAMPICINA

- **Porcentaje no conocido**
Enrojecimiento, cefalea, mareos, somnolencia, confusión, cambios en el comportamiento, prurito, urticaria, pénfigo, eosinofilia, leucopenia, hemólisis, trombocitopenia (especialmente con altas dosis), hepatitis (rara, menos del 1% cuando se utiliza sola), ataxia, mialgia, debilidad, osteomalacia, alteraciones visuales, conjuntivitis exudativa.

- **1 a 10%**

Dermatológica: Rash (1 a 5 %)
 Gastrointestinal: (1 a e %): Epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis.
 Hepático: Incremento de enzimas hepáticas (por encima de 14 %)

PIRAZINAMIDA

- **1 a 10%**

Sistema nervioso central: Malestar
 Gastrointestinal: Anorexia, náuseas y vómitos.
 Neuromuscular y esquelético: Artralgia, mialgia.

- **< 1%**

Fiebre, rash, prurito, acné, fotosensibilidad, gota, diabetes, porfiria, trombocitopenia, nefritis

ETAMBUTOL

- **1 a 10%**

Sistema nervioso central: Cefalea, confusión, desorientación.
 Endocrina y metabolismo: gota aguda o hiperuricemia.
 Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos.

- **< 1%**

Malestar, confusión mental, fiebre, rash, neuritis periférica, neuritis óptica, anafilaxis.

ESTREPTOMICINA

- **1 a 10%**

Sistema nervioso central: Neurotoxicidad.
 Renal: Nefrotoxicidad
 Otica: Ototoxicidad auditiva y vestibular

- **< 1%**

Rash cutáneo, fiebre, cefalea, parestesias, temblor, náuseas. Vómitos, eosinofilia, artralgias, hipotensión, dificultad respiratoria, somnolencia, debilidad.

Bibliografía

1. Farga, Victorino. Tuberculosis Mediterráneo, Santiago Chile, 2ª edición 1992.
2. Kopanoff DE; Snider DE Jr; Caras GJ Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001.
3. Nolan CM; Goldberg SV; Buskin SE Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999 17; 281: 1014-8.
4. American Thoracic Society Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
5. Bukharie H. Department of Medicine, King Fahad Paradoxical response to anti-tuberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. Hospital of the University, Khobar, Saudi Arabia. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 96-7.

Tratamiento de la tuberculosis multi-resistente (TBMR)

Domingo Juan Palmero

La TBMR implica por definición la pérdida de la dupla bactericida esencial en el tratamiento de la tuberculosis: isoniacida (H) y rifampicina (R). En el mejor de los casos, la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* será resistente sólo a H y R, con lo que se dispondrá de drogas útiles de primera línea y fácil provisión como etambutol, pirazinamida o estreptomycin. Los esquemas posibles de implementar serán, de todos modos, de reducida eficacia en relación con los estándares de cuatro drogas iniciales: H, R, pirazinamida (Z) suplementadas con etambutol (E) o estreptomycin (S), con menor porcentaje de negativizaciones bacteriológicas y una mayor frecuencia de recaídas; es importante efectuar la vigilancia estricta de la toxicidad de los medicamentos empleados, dado que serán empleados por largos períodos de tiempo en el orden de los dos años.

ETAMBUTOL: Es una droga de síntesis descubierta en 1961 por Wilkinson. No penetra en el SNC en forma efectiva, en presencia de inflamación meníngea su penetración es sumamente variable; es bacteriostático. La posología es de 25 mg/k/d los primeros dos meses de tratamiento, continuándose luego con 15 mg/k/d; la tolerancia digestiva es buena. Su toxicidad más severa es la neuritis óptica retrobulbar. Otros efectos tóxicos, como la hiperuricemia, polineuritis periférica o alopecia son poco frecuentes y de escasa severidad. Se considera que es una droga segura para ser utilizada durante el embarazo.

PIRAZINAMIDA: La amida del ácido pirazinoico es un derivado de la nicotinamida (al igual que la isoniacida) sintetizada en 1952. Su uso prolongado y en altas dosis (más de 50 mg/k/d) en la terapéutica de la tuberculosis fue rápidamente discontinuado dada la severa hepatotoxicidad observada. Redescubierta en la década del 70, pasó a constituir –utilizada en dosis menores y en tratamientos de 60 días– uno de los pilares de la terapia abreviada de la tuberculosis. Es una droga eficaz exclusivamente sobre el *M. tuberculosis*, siendo otras micobacterias naturalmente resistentes.

Es una droga bactericida, que actúa en medio ácido, siendo eficaz contra los bacilos intracelulares. La absorción por vía oral es prácticamente completa. Tiene buena penetración en el SNC, estimada entre 50-100%. Se emplea en dosis de 25 mg/k/d. Su principal efecto tóxico ocurre a nivel hepático, manifestándose por una abrupta elevación de transaminasas; por lo general revierten si la droga es suspendida a tiempo. Una segunda acción tóxica de la droga es la hiperuricemia, en general asintomática. En pacientes diabéticos, debe aumentarse la frecuencia de controles de sus glucemias, dado que

TABLA 1.– Drogas alternativas a Rifampicina e Isoniacida a emplear en TBMR

Drogas de 1ª línea: amplia disponibilidad y comprobada eficacia	Drogas de 2ª línea: disponibilidad restringida, comprobada eficacia	Drogas de 3ª línea: eficacia reducida
Etambutol	Kanamicina	Fluoroquinolonas:
Pirazinamida	Capreomicina	* Ofloxacina
Estreptomycin	PAS	* Levofloxacina
	Etionamida/Protionamida	* Gatifloxacina
	Cicloserina/Terizidona	Amikacina
	Rifabutina	Clofazimina

la administración de Z, tiende a desestabilizarlas. Su inocuidad durante el embarazo no ha sido establecida, aunque se la administra habitualmente.

ESTREPTOMICINA: Descubierta en 1943 por Waksman, fue la primer droga antituberculosa eficaz en la historia de la medicina. Es un aminoglucósido, su administración es habitualmente por vía IM. Se elimina el 95% de la dosis por vía renal. La penetración a través de las meninges es escasa (20 a 40%), aumentando en proporción variable cuando se hallan inflamadas. La posología es de 15 mg/k/d, utilizándose como dosis estándar 1 g o 0.75 g diarios según el peso del paciente (mayores o menores de 60 kg, respectivamente). Su toxicidad se manifiesta especialmente a nivel del nervio auditivo y renal. No se aconseja el empleo de aminoglucósidos en mayores de 60 años, en caso de ser imprescindible su utilización, reducimos la frecuencia de aplicación (desde días alternos hasta tres veces por semana). Durante la utilización de estreptomycin, debe efectuarse control audiométrico y de parámetros renales mensualmente. La estreptomycin puede provocar exantema alérgico y parestesias peribucales (desaparecen progresivamente); atraviesa la placenta y se le han atribuido casos de sordera congénita, por lo que está contraindicada en el embarazo.

KANAMICINA: es un aminoglucósido, que presenta resistencia cruzada parcial con la S, por lo que puede ser útil en algunos de los pacientes con TBMR; su dosificación, farmacocinética y toxicidad son similares. La toxicidad sobre el VIII° par craneano es mayor sobre la rama acústica que la vestibular. Se la utiliza en ampollas de 1 g, por vía IM o EV en infusión lenta.

CAPREOMICINA: es un antibiótico polipeptídico aislado en 1960 a partir de cultivos del *Streptomyces capreolus*, que comparte dosificación, características farmacocinéticas y toxicidad con los aminoglucósidos, pese a su distinta estructura química. Se la utiliza en ampollas de 1 g por vía IM o EV en infusión lenta; dentro de las acciones tóxicas, afecta más a la rama auditiva del VIII° par, y produce mayores desequilibrios electrolíticos que los aminoglucósidos.

ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS): fue descubierto por Lehman en 1946, se cree que actúa como inhibidor de la síntesis de folatos por el *M. tuberculosis*. Es una droga tradicionalmente conocida por su mala tolerancia digestiva, que provoca el rechazo de los pacientes a su ingesta. Su absorción por vía oral es buena. La penetración a través de las meninges es variable, entre 10 y 50%, aumentando con la inflamación. Es acetilado en el hígado (90%), eliminándose en forma inactiva por la orina. No se aconseja su empleo en la insuficiencia renal. No es una droga claramente teratogénica, por lo que puede empleársela en la mujer embarazada de no existir otra alternativa terapéutica. Se administra por vía oral a razón de 200 mg/k/d, lo que representa de 10 a 12 g/d de PAS, la forma granulada se presenta en sobres de 4 g, que se administran en tres tomas diarias, junto con comida ácida (yoghurt, jalea de frutas). Su principal toxicidad es gastrointestinal, manifestada por náuseas, vómitos y diarrea; la preparación en gránulos de liberación lenta es tolerada por un 50-60% de los pacientes.

CICLOSERINA-TERIZIDONA: la cicloserina es un antibiótico obtenido del *Streptomyces orchidaceus* en 1955, su estructura química es la D-4-amino -3-isoxazolidona. La forma L se denomina terizidona, considerándose con menor toxicidad sobre el SNC. Es un inhibidor de la incorporación de D-alanina a la pared celular de las micobacterias. Su administración es por vía oral, tiene una buena difusión tisular, la penetración a través de las meninges es de 50-80%. La eliminación es fundamentalmente por vía renal. Se administra a la dosis de 15 mg/k/d, siendo la dosificación más frecuente 750 mg/d, en general no se la sobrepasa dada la mayor frecuencia de toxicidad neurológica

La principal toxicidad de la cicloserina y la terizidona es sobre el SNC, provocando desde trastornos de la personalidad, sicosis, tendencias suicidas, hasta síndrome convulsivo.

ETIONAMIDA-PROTIONAMIDA: La etionamida fue sintetizada a partir del ácido isonicotínico (al igual que la isoniacida y el etambutol) en 1956. Es un inhibidor de la síntesis del ácido micólico, presenta resistencia cruzada

con la tiacetazona. Se administra por vía oral, la penetración a través de meninges es variable (entre 20 y 100%), es metabolizada en el hígado como sulfóxido y un metil-derivado. La protonamida tiene similares características, aunque es mejor tolerada. Sus dosis son de 15 mg/k/d, administradas en tres tomas diarias (usualmente de 250 mg cada una).

El mayor problema de la etionamida (y en menor proporción de la protonamida) es el fuerte sabor metálico y sulfuroso del medicamento, que impregna el gusto del paciente, provocando su rechazo. Provoca con poca frecuencia trastornos digestivos (náuseas, vómitos y diarrea), siendo observado en un 10-15% de los enfermos hepatitis tóxica con manifiesta elevación de transaminasas, que obligan a suspender la droga.

RIFABUTINA: es un análogo de la rifampicina (espipro-piperidil-rifamicina), 4 a 6 veces más activa sobre *M. tuberculosis* que la rifampicina. Su uso en TBMR está limitado por la existencia de resistencia cruzada parcial con la rifampicina, por lo que solamente 20 a 30 % de las cepas resistentes a rifampicina son sensibles a la rifabutina.

Se administra por vía oral, tiene una penetración en las meninges de 30 a 70%, y una alta ligadura proteica (70-90%). Su dosificación más frecuente es de 300 mg/d.

FLUOROQUINOLONAS: Las fluoroquinolonas son inhibidoras de la ADN girasa bacteriana, utilizándose ampliamente como agentes antibacterianos, especialmente sobre gérmenes Gram negativos.

La ofloxacina ha sido comparada en efectividad con el etambutol para su uso en esquemas estándar. En tuberculosis multi-resistente, las fluoroquinolonas constituyen una de las drogas más habitualmente empleadas en los esquemas alternativos. Las quinolonas con actividad antibacilar demostrada son: ciprofloxacina, ofloxacina, sparfloxacina, levofloxacina y gatifloxacina.

La dosificación para las dos fluoroquinolonas más empleadas en TBMR, ofloxacina y levofloxacina es, respectivamente, 600 y 500 mg/d, administrados en una sola toma, con excelente tolerancia, refiriendo rara vez los pacientes trastornos digestivos menores y artralgias. Las fluoroquinolonas provocan fotosensibilización, especialmente la sparfloxacina. No se aconseja su administración durante el embarazo ni en pediatría, dado que en modelos animales inmaduros causan artropatías.

AMIKACINA: es un aminoglucósido bactericida in vitro para el *M. tuberculosis*. Se utiliza en una administración diaria, por vía IM o IV en perfusión lenta, a la dosis de 15 mg/k/d. Como los demás aminoglucósidos es oto y nefrotóxica, debiendo monitorearse cuidadosamente la creatinina sérica durante su uso.

CLOFAZIMINA: es una riminofenazina, utilizada ampliamente en el tratamiento de la lepra. Ha demostrado actividad in vitro y en el modelo experimental murino con

tra cepas resistentes de *M. tuberculosis*. Se administra por vía oral, en dosis de 100 mg/d, acumulándose lentamente en el organismo. Su principal efecto tóxico es la coloración rojiza acentuada de la piel, que se intensifica por la exposición solar. Pueden observarse como efectos tóxicos: hiperqueratosis, dolor abdominal, decoloración del iris y depósitos de microcristales de la droga en el cristalino.

Pautas terapéuticas en TBMR:

El tratamiento de los pacientes con TBMR deberá ser estrictamente supervisado (el llamado DOT: tratamiento directamente observado). No se pueden proponer esquemas "oficiales" de tratamiento para la TBMR, pues las pautas terapéuticas se ajustarán individualmente al patrón de resistencia bacteriana observada, asociada a los antecedentes de ingesta de medicamentos del paciente y a su evolución clínico-bacteriológica. Es conveniente utilizar esquemas de cuatro drogas alternativas comprobadamente eficaces como mínimo, que serán empleadas hasta tanto el enfermo negativice sus cultivos; luego -de persistir los cultivos negativos- deberá continuarse tratamiento durante un año con por lo menos tres o cuatro de los medicamentos que el paciente mejor tolere. El criterio de suspensión de la medicación es este último: un año con bacteriología reiteradamente negativa.

Bibliografía

1. American Thoracic Society Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
2. Iseman MD. Treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *N Eng J Med* 1993; 329: 784-91.
3. Peloquin CA. Pharmacology of the antimycobacterial drugs. In: *Medical Clinics of North America* 1993; 77: 1253-62.
4. Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W y col. Guidelines on the management of drug resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210.
5. González Montaner LJ, Palmero DJ, González Montaner JS. Treatment of Multiple Drug Resistant Tuberculosis in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Pulmonary Medicine* 1998; 5: 343-9.

New Challenges in tuberculosis

Peter Barnes

Center for Pulmonary and Infectious Disease Control. Margaret Byers Cain Chair for Tuberculosis Research. University of Texas Health Center. Tyler. Houston. Texas. USA.

1. **Development of new antituberculosis drugs.** Multidrug-resistant tuberculosis continues to spread

throughout the world and the number of agents available for treatment has not increased significantly in the past two decades. Some of the quinolones are active against *M. tuberculosis*, but their activity is inferior to that of isoniazid and rifampin. Rifapentine is a new long-acting rifamycin but there is extensive cross-resistance with rifampin. The new oxazolidinones are very active against Gram-positive organisms and some have activity against rapidly growing mycobacteria. Other potential novel therapies include the use of cytokines such as interferon- γ and interleukin-12, therapeutic DNA vaccination and antisense vectors to inhibit microbial gene expression.

2. Development of an effective vaccine against tuberculosis. This is probably the highest priority to improve global public health. Although more doses of BCG have been administered than that of any other vaccine, tuberculosis continues to be a leading cause of death from infectious diseases. Significant advances in the past 5 years can contribute to the development of an antituberculosis vaccine. These include sequencing of the *M. tuberculosis* genome, availability of microarrays to screen thousands of genes at once, technology to delete mycobacterial genes, and an improved understanding of the microbial factors that control dormancy and active growth of *M. tuberculosis*. With these advances, we have the potential to develop vaccines to prevent tuberculosis

infection, and to prevent disease in infected persons. The development of attenuated strains of *M. tuberculosis* to use as vaccines is also feasible.

3. Mobilization of resources to combat tuberculosis. Despite the enormous global burden of tuberculosis, relatively few resources are being used to develop new drugs, better vaccines and improve health care delivery for tuberculosis patients. In the past two years, there have been significant increases in funding for tuberculosis research by the government of the United States and by charitable organizations. Development of partnerships between governmental agencies and pharmaceutical companies are essential for eventual development of more effective means to treat and prevent tuberculosis.

Bibliografía

1. Ramaswamy S. Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*:1998 update. *Tubercle & Lung Dis* 1998; 79: 3-29.
2. Schraufnagel DE. Tuberculosis treatment for the beginning of the next century. *Int J Tuberc & Lung Dis* 1999; 3: 651-62.
3. Orme IM. Beyond BCG: the potential for a more effective TB vaccine. *Molecular Medicine Today* 1999; 5: 487-92.
4. Holland SM. Cytokine therapy of mycobacterial infections. *Advances in Intern Med* 2000; 45: 431-52.