

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**EFICIENCIA Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
ACORTADO EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR**

Estudio en dos grupos de pacientes con diagnóstico de  
tuberculosis pulmonar, Sanatorio Antituberculoso San Vicente, del  
1 de julio de 1989 al 31 de diciembre de 1991, Guatemala

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala*

POR

**JORGE OSCAR GARCIA MENDEZ**

*En el acto de investidura de:*

**MEDICO Y CIRUJANO**

Guatemala, junio de 1995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
**Biblioteca Central**

R  
05  
T (7331)  
co 2

Sanatorio Antituberculoso "San Vicente"

Caracas, C. A.

en la Zona  
710311 al 12

Num. 070/95  
de DraSPaeR/rmdev

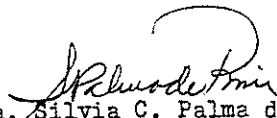
8 de junio de 1,995

Doctor  
Eduardo León  
Coordinador Docente-Administrativo  
de Tesis  
Facultad de Ciencias Médicas  
Presente.

Respetable Doctor De León:

De manera atenta me dirijo a usted, informán-  
dole que ésta Jefatura aprueba el Trabajo de Investigación -  
por el Bachiller JORGE OSCAR GARCIA MENDEZ, denominado "EFI-  
CIENCIA Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO ACORTADO EN LA TUBERCULO-  
SIS PULMONAR, realizado en éste Sanatorio y por haber cumpli-  
do con los lineamientos metodológicos de la misma.

Sin otro particular quedo de usted, deferen-  
temente.

  
Dra. Silvia C. Palma de Ruiz  
Jefe Departamento de Medicina.





FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

FORMA C

Guatemala, 20 de junio de 1955  
DIF-064-95


Director Unidad de Tesis  
Centro de Investigaciones de las  
Ciencias de la Salud - Unidad de Tesis

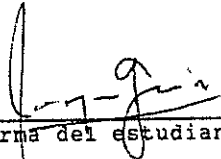
Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS JORGE OSCAR  
Título o diploma de diversificado, Nombres y ape-

GARCIA MENDEZ Carnet No. 89-16876  
llidos completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
EFICIENCIA Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO ACORTADO EN LA TUBERCULOSIS  
PULMONAR

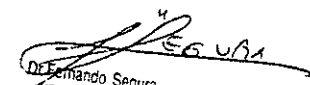
y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los con-  
ceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, perti-  
nencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad -  
técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

  
Dr. Antonio Ferrero Ventura  
MEDICO Y CIRUJANO  
Colegiado No. 3253

  
Firma del estudiante

  
Dr. A. Francisco Rodriguez M.  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO 3099  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Asesor  
Firma y sello personal

  
Dr. Fernando Segura  
MEDICINA INTERNA  
Col. 6077

  
Dr. EDGAR AXEL OLIVA GONZALEZ  
MEDICO Y CIRUJANO  
COL. NO. 4000  
Revisor  
Firma y sello

Registro Personal 9374

## INDICE

INTRODUCCION	1
DEFINICION DEL PROBLEMA	3
I. JUSTIFICACION	5
OBJETIVOS	6
MARCO TEORICO	7
1. DEFINICION	7
2. HISTORIA	7
3. ETIOLOGIA	9
4. EPIDEMIOLOGIA	10
5. INMUNOLOGIA	11
6. CARACTERISTICAS DEL BACILO TUBERCULOSO	12
7. MODO DE TRANSMISION	12
8. DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS	13
9. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TUBERCULOSIS	14
10. REGIMENES TERAPEUTICOS	15
10.a. TRATAMIENTO CONVENCIONAL	16
10.b. TRATAMIENTO ACORTADO	17
11. AGENTES ANTITUBERCULOSOS	19
11.a. ISONIAZIDA	19
11.b. RIFAMPICINA	21
11.c. PIRAZINAMIDA	23
11.d. ESTREPTOMICINA	23
11.e. ETAMBUTOL	24
11.f. OTRAS DROGAS	25
12. GRUPOS DE TRATAMIENTO	25
13. MECANISMOS DE ACCION DE LOS REGIMENES ACORTADOS	27
14. POBLACIONES BACTERIANAS	29
15. REACCIONES ADVERSAS EN LOS TRATAMIENTOS ACORTADOS	33
16. VENTAJAS DE LOS TRATAMIENTOS ACORTADOS DIARIO Y BISEMANAL	33
I. METODOLOGIA	35
GRAFICA DE GANTT	39
II. PRESENTACION DE RESULTADOS	40
III. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	55
X. CONCLUSIONES	59
RECOMENDACIONES	61
I. RESUMEN	62
II. BIBLIOGRAFIA	64
III. ANEXO	65
IV. GLOSARIO	68

## I.

### INTRODUCCION

La tuberculosis es la principal enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial, un tercio de la población mundial está infectada con M. tuberculosis, y que principalmente en países subdesarrollados como Guatemala, aún no ha podido disminuirse su incidencia, por lo que aún nos vemos enfrentados a una gran cantidad de casos nuevos por año, los cuales requieren de un tratamiento eficaz, que permita su curación y la interrupción de la cadena de transmisión de la misma.

Drogas efectivas para el tratamiento de la tuberculosis han estado disponibles por décadas, aún antes de la introducción de una terapia específica, una declinación gradual en la incidencia de esta enfermedad fue observado en la mayoría de países desde principios del presente siglo. Esto sirvió para crear la falsa ilusión entre los diferentes miembros del equipo de salud como a la comunidad en general que la tuberculosis sería erradicada, o al menos, un problema menor; pero de una década para el presente tiempo se ha detenido la declinación y se ha observado un repunte en la incidencia total en la mayoría de países del orbe.

Los servicios de salud han estado a cargo del control de la Tb; en muchas maneras este mandato ha incluido el proveer el tratamiento para esta enfermedad y el servicio periférico de salud había referido a los pacientes convencionalmente al servicio de salud público. A finales del siglo pasado y principios del presente una vasta red de hospitales de cuidados de tuberculosos y sanatorios, proveían el servicio, pero gran parte de ellos han desaparecido o su manutención ha resultado demasiado costosa, debido a ello el cuidado y tratamiento de estos pacientes ha recaído en otros proveedores de los servicios de salud, tales como el sistema periférico y el sector privado; a causa de ello y con la aparición de la quimioterapia antituberculosa, la extensión del tratamiento, la asociación de drogas, la no adherencia al régimen establecido por parte del paciente ha llevado a un frecuente fracaso en la curación de estos pacientes.

Por lo cual se hace necesario la integración de todo el sistema de salud como un todo para el control de la enfermedad. Muchos cambios en la quimioterapia han ocurrido desde que se instituyeron los primeros esquemas. Haciéndose evidente la necesidad de una quimioterapia prolongada, como la asociación de varios medicamentos, para evitar el fracaso y la recaída. Este proceder fue descubierto tan pronto aparecieron los primeros medicamentos y por consiguiente los primeros fracasos.

Ha sido un continuo esfuerzo el determinar cual régimen de drogas es el más efectivo y menos costoso, para lograr el mayor

éxito posible. Innumerables ensayos clínicos han sido propuestos en todo el mundo, con una gran paradoja; los estudios son realizados por países desarrollados (en donde la incidencia de Tb es menor), en países subdesarrollados donde la Tb es común y los resultados pueden ser obtenidos en un relativo corto tiempo. Desafortunadamente estos no pueden ser implementados a gran escala a causa de sus costos prohibitivos.

De esta cuenta en el presente estudio se presentan 2 de los regímenes (2/HRSZ-4HR y 2/HRZS-4H(2)R(2)), que se han implementado en otros países que como Guatemala presentan moderada incidencia de tuberculosis; en la literatura revisada, ambos esquemas presentan ventajas óptimas, como su corto tiempo, mayor rapidez de negativización bacteriológica, menos fracasos y recaídas y por último menor costo y efectos secundarios, de allí la necesidad de determinar los resultados de la aplicación de ambos regímenes aquí en nuestro medio.

Estos esquemas fueron implementados a finales de la década pasada en el Sanatorio antituberculoso San Vicente, de la ciudad de Guatemala, dedicado, primordialmente a la atención de pacientes tuberculosos. Fueron seguidos 243 pacientes que ingresaron en un período de tres años, y se les siguió a través de sus controles hasta por un período de 48 meses tras su egreso a fin de determinar su eficacia y eficiencia, fracasos, recaídas y efectos secundarios. Por causas que escapan a nuestro control ciertas escalas y características observadas en los mismos difieren entre ambos grupos de pacientes, lo cual hizo que no pudiera hacerse la comparación estadística por lo cual serán mostrados individualmente cada régimen con sus características encontradas con el fin ulterior de sacar el mejor partido posible de las mismas a fin de comprender la importancia de los esquemas empleados en la tratamiento de la tuberculosis en nuestro medio.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Aproximadamente un tercio de la población mundial está afectada con el Mycobacterium Tuberculosis, siendo ésta la principal causa de morbilidad y mortalidad infecciosa a nivel mundial. (46)

Actualmente a los 40 años de haberse empezado a utilizar la farmacoterapia antituberculosa es mayor que nunca el número de nuevos casos por año en todo el mundo (aproximadamente ocho millones). El Mycobacterium Tuberculosis, asimismo, cobra la vida anualmente de 2.9 millones de personas, superando por mucho a cualquier otra causa de etiología infecciosa. (53)

A pesar de que se había considerado que con el mejoramiento de las condiciones de vida tanto socioeconómicas como de salud en general eran el principal factor para la disminución de la incidencia de esta enfermedad, tal y como ocurrió en los países desarrollados en el transcurso de los siglos XIX y XX, el advenimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha hecho que exista un repunte en la mayoría de países en la incidencia de tuberculosis debido a la particular vulnerabilidad de estos pacientes a desarrollar esta enfermedad. (19,41,46)

Es sabido que la tuberculosis se asocia a la pobreza y al subdesarrollo, lo que explica que su incidencia varíe entre menos de 1 caso por 100,000 habitantes en algunos países de Europa occidental hasta 100 y 200 casos por 100,000 en extensas regiones de África, Asia y América Latina. En Guatemala, según datos de la División de Tuberculosis del Ministerio de Salud Pública, la incidencia ha ido disminuyendo paulatinamente desde la introducción de los regímenes quimioterapéuticos a nuestro país, pasando de 40-50 casos por 100,000 habitantes en los años cincuenta a 6.96 por 100,000 habitantes en 1993. (26) En Guatemala desde hace 5 años se han cambiado las estrategias en la lucha contra la Tuberculosis, tratando de mejorarse aspectos tales como el diagnóstico, la pesquisa, la educación acerca de la enfermedad y la terapéutica antituberculosa haciendo énfasis en los esquemas cortados los cuales redundan en mejores índices de curación y reducción en el abandono y la creación de resistencia bacteriana. (32,37,40,43)

El tratamiento consiste, actualmente en matar los bacilos rápidamente y en forma completa para lo cual necesitamos medicamentos bactericidas para lo primero y bacteriostáticos para lo segundo. La proporción de pacientes curados a nivel mundial ha ido mejorando paulatinamente al tiempo que los

esquemas se han ido modificando, de tal suerte que se han acortado los tratamientos, ampliando y potenciando las asociaciones de estos con tal de aumentar el índice de curación y disminuir las recaídas y abandonos del mismo. (40,43) Los tratamientos a ser incluidos en este estudio fueron instituidos en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente desde fines de la pasada década (1988-1989), sustituyendo por completo a los antiguos esquemas convencionales, a partir de ello se hace necesario estandarizar un único régimen, a fin de encontrar el máximo rendimiento (beneficio) disminuyendo los costos.

Debido a ello en este estudio se describirá la eficiencia y eficacia de los tratamientos acortados administrados de manera diaria y bisemanal (2/HRZS-4/HR y 2/HRZS 4/H(2)R(2)) en su fase de continuación con el fin de determinar los índices de curación, la negativización bacteriológica, los fracasos, recaídas, patrón radiológico, entidades clínicas asociadas asimismo la mejoría clínica, los efectos secundarios y el control postsanatorial de cada uno de los esquemas estudiados.

La eficiencia del tratamiento antituberculoso se define como la capacidad de hacer estériles a los pacientes bacilíferos en el menor tiempo posible; obteniendo el porcentaje de curaciones obtenidas dentro de los pacientes que iniciaron el tratamiento. Mientras que la eficacia se mide por el porcentaje de pacientes curados (negativizaciones bacteriológicas) en relación al total de pacientes que iniciaron el tratamiento. El patrón radiológico se mide mediante la clasificación de Brouet, si bien es cierto que en la gran mayoría de casos la evolución radiológica es satisfactoria acorde a la mejoría del paciente, la OMS define la curación del paciente se define por la negativización bacteriológica del esputo y no por la desaparición anatómica y/o radiológica de lesiones; para la valoración adecuada de curación bastan 2 baciloscopías negativas sucesivas al terminar el tratamiento. Y por último se define que impacto es la disminución de las fuentes de infección. Haciendo que al menos el 70% de los pacientes (casos bacteriológicamente positivos) que inicien un esquema lo terminen. Es por ello que los 3 criterios de impacto epidemiológico son:

- 1.- todos los enfermos que inicien tratamiento antiTb deber finalizarlo satisfactoriamente.
- 2.- Todos los enfermos que se diagnostiquen, deben iniciar un tratamiento eficaz.
- 3.- Todos los enfermos bacilíferos deben diagnosticarse por baciloscopia directa de esputo.



### III.

### JUSTIFICACION

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública de magnitud importante en la mayoría de países del orbe, en nuestro medio continua siendo de mediana prevalencia (7 casos por 100,000 habitantes) sin visos que la situación vaya a disminuir en los próximos años principalmente por el hecho del empeoramiento de las condiciones de vida socioeconómica y por el apareamiento de la infección por el virus VIH. (9,29,37,43)

En el decenio de 1980 a 1989 fueron clasificados como sospechosos según la Liga Nacional contra la Tuberculosis un total de 16845 pacientes resultando 3879 de ellos positivos correspondiendo a un total de 23% del total de sospechosos (42,43). Lo cual nos muestra que aún nos encontramos lejos de la meta de erradicar o al menos disminuir de manera significativa la incidencia de tuberculosis en nuestro medio, por lo que principalmente necesitamos enfocar nuestros esfuerzos en el pronto diagnóstico, las medidas de prevención y control y la adecuada asociación de medicamentos disponibles para poder interrumpir la cadena de transmisión que lo constituyen los pacientes bacilíferos (infectados sin tratamiento) y aquellos que presentan cepas de resistencia bacteriana ya sea debido a malos esquemas de tratamiento, como los debidos a abandonos y mala administración dejando como último los que abandonan su tratamiento debido a reacciones adversas a los mismos.

#### IV.

#### OBJETIVOS

##### a. GENERALES:

a.1. Describir la eficiencia de los esquemas quimioterapéuticos acortados diario y bisemanal (en su fase de continuación) en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en el sanatorio antituberculoso San Vicente.

##### b. ESPECIFICOS:

b.1. Determinar la procedencia, grupo étnico y sexo de cada uno de los pacientes que se sometieron a cualquiera de los dos esquemas quimioterapéuticos utilizados.

b.2. Describir los esquemas quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en el sanatorio antituberculoso San Vicente.

b.3. Determinar la eficiencia del programa bisemanal y del administrado diariamente en fase de continuación negativización bacteriológica, porcentaje de pacientes que finalizan el tratamiento, total de pacientes curados y fracasos durante el tratamiento de cada uno de los regímenes terapéuticos a estudio.

b.4. Determinar la eficacia de cada uno de los esquemas quimioterapéuticos utilizados.

b.5. Describir las complicaciones y efectos secundarios, de ambos programas para determinar la intolerancia de cada uno de ellos.

b.6. Verificar el éxito, de cada uno de los programas, obtenidos mediante el seguimiento de los pacientes tras su egreso hospitalario (control postsanatorial).

b.7. Identificar el patrón radiológico de los pacientes sometidos a cualquiera de los dos esquemas, tanto a su ingreso como a su egreso, tras finalizar el tratamiento.

b.8. Identificar las entidades clínicas más frecuentemente encontradas en los pacientes tuberculosos recién diagnosticados y sometidos a cualquiera de los dos esquemas en estudio.

### 1. DEFINICION Y GENERALIDADES:

La tuberculosis es una infección bacteriana necrosante que puede durar toda la vida, con sintomatología muy variable y distribución mundial; está ocasionada por el bacilo tuberculoso, un miembro de la familia Mycobacteriaceae, orden Actynomycetales. En los seres humanos, los bacilos tuberculosos más frecuentes son Mycobacterium tuberculosis, responsable de la mayoría de infecciones y M.bovis. M.africanum es una causa rara de tuberculosis en Africa Occidental y Central. En el hombre el órgano de entrada y el principal afectado es el pulmón (80%); pero a partir de allí puede diseminarse por vía continua, linfática y aún sanguínea a otras partes del organismo tales como el riñón, huesos, ganglios linfáticos, cerebro, pleura. (8,26,41,43,54) Se reconocen dos etapas de la infección:

1. tuberculosis primaria: la cual es cuando existe la infección en un sujeto que no ha tenido contacto previo con el bacilo tuberculoso y carece de respuesta inmune contra él. En la infección pulmonar primaria se encuentra habitualmente una lesión única (conocida como complejo de Ghon) inmediatamente por debajo de la pleura, en la parte inferior del lóbulo superior o la parte superior del lóbulo inferior de un pulmón rara vez en otro lugar. En la mayoría de estos casos la tuberculosis primaria no progresa y experimenta retracción con fibrosis, calcificación y, a veces, osificación con cicatrización fibrosa y plegamiento de la superficie pleural. Estos pueden ser difíciles de detectar en los estudios anatomopatológicos o radiológicos. Sin embargo los microorganismos infectantes, no se erradican totalmente y pueden persistir bacilos viables durante años y quizá de por vida.

2. tuberculosis secundaria: también llamada postprimaria; es aquella fase de la infección tuberculosa que se produce en un sujeto previamente sensibilizado por bacilos tuberculosos ya sean de procedencia exógena o endógena. La mayoría de los casos de tuberculosis secundaria representan la reactivación de la enfermedad primaria asintomática y pueden ocurrir en cualquier momento tras una infección primaria, a veces muchas décadas más tarde, (ésta es la principal causa de la tuberculosis en ancianos) presumiblemente siempre que haya defecto en la inmunidad. Mucho menos frecuente, una exposición significativa a microorganismos exógenos que pueda desencadenar el comienzo de la enfermedad secundaria. (8,26,41,54)

### 2. HISTORIA:

La tuberculosis fue un problema endémico en animales del período paleolítico, mucho antes que infectara al hombre. Las primeras infecciones humanas fueron casi de seguro hechos

aislados debido al consumo de carne y/o leche contaminada. Conforme la agricultura fue evolucionando unos 7,000 años A.C. el hombre inició su asentamiento en aldeas y poco después comenzó a domesticar ganado; es probable que la TB haya aumentado su frecuencia. Cuando el hombre comenzó a asentarse en poblaciones de más de 25,000 personas, surgieron condiciones ambientales que alteraron el delicado equilibrio entre el hombre y el bacilo tuberculoso. La mayor parte de los parásitos tiene vida corta en comparación con sus huéspedes, lo que da a aquellos una gran ventaja por cuanto pueden darse mutaciones en respuesta a los cambios ambientales. Cuando la generación del huésped es mucho mayor, como sucede en el ser humano en comparación con el bacilo de la tuberculosis, el huésped no puede adaptarse tan rápido como el parásito. Sin embargo cuando un parásito elimina a los miembros susceptibles de la especie del huésped antes que el individuo pueda transmitir sus genes, el resultado es un incremento gradual pero sostenido de la proporción de individuos resistentes a ese parásito específico. Conforme el bacilo de la tuberculosis, tal vez, una mutación de *M. bovis*, invadió al género humano en Europa o el Medio Oriente hace unos 4000 años, causó gradualmente más y más infecciones y se estableció como una entidad epidémica con una gran presión selectiva. Con la eliminación de sujetos susceptibles, una creciente proporción de la población mostró resistencia al proceso infeccioso y éste se transformó en una neumatía crónica endémica en tales regiones. A pesar de la virulencia recién desarrollada, el bacilo de la TB careció de relevancia para el hombre hasta que la aparición de ciudades populosas y la pobreza de la Europa feudal produjo los cambios ambientales necesarios para que diera inicio a la gran epidemia que se dio en denominar "la gran peste blanca". Al inicio del siglo XVII, la incidencia de TB aumentó a tal punto que en los 200 años siguientes la mortalidad secundaria a TB se constituyó en el 25% de todas las muertes. A pesar de la rápida diseminación por Europa y entre caucásicos estadounidenses la enfermedad se extendió de manera localizada a otras zonas geográficas debido al contacto con europeos que presentaban neumatía crónica desplazándose de este modo hacia Europa Oriental y Rusia. Más concretamente en la región americana la TB era infrecuente o desconocida entre los nativos. Aunque éstos no poseían animales domésticos, estaban en contacto con diversos animales que se sabe son susceptibles a la infección por *M. bovis*, como la llama, bisonte y conejo; entre los únicos hallazgos que parecieran corroborar la presencia de la TB en América antes de la llegada de los europeos está el hallazgo en una momia peruana que data del 700 D.C. donde se hallaron bacilos ácido alcohol resistentes, pero después de la colonización europea en todas las latitudes del continente comenzó realmente el contacto primario con las cepas que posteriormente diezmarían la población europea; aunque en ese momento debido a la prevalencia de otras enfermedades traídas por los europeos (viruela, sarampión), las guerras y el hambre no habría de ser hasta mediados del siglo XIX cuando las condiciones socioeconómicas, el hacinamiento en los sitios de trabajo, en las nuevas ciudades, cuando la TB haría su aparición explosiva

con tasas de incidencia de hasta 1000 por cada 100.000 habitantes. (54) Aun así los conocimientos que tenemos de la TB no datan más de 200 años. En 1804, Laenec publicó un trabajo en el que opinaba que las muchas formas de tuberculosis en los pulmones y otros sitios que por anterioridad se consideraban enfermedades diversas, eran en realidad manifestaciones de la misma enfermedad. Fue en 1839 cuando se le bautizó como tuberculosis debido a la tendencia de formar "tuberculos" en las superficies serosas y tejidos. En 1882 Koch notificó el aislamiento y cultivo del bacilo y la producción en animales por medio de éstos. Pero ya en 1865 Villemin demostró las propiedades contagiosas del proceso al infectar animales de laboratorio con tejido procedente de enfermos con tuberculosis. Aun así habría de pasar más de 60 años para que diera inicio a la terapéutica antituberculosa ya que el tratamiento se basaba en el colapso (plombage, neumotórax) y la ablación quirúrgica; siendo hasta 1949 cuando se demostró que la estreptomycin (SM) era activa contra el bacilo de la TB pero rápidamente surgió resistencia; seguidamente surgió el ácido paraaminosalicílico (PAS), y se comprobó que al ser administrada junto con SM no había tanta resistencia a este último (9%) y había mejoría clínica, bacteriológica y radiológica; sin embargo los efectos gastrointestinales del PAS (50%) de los que la utilizaban limitaban su actividad. La isoniacida (INH) hizo su aparición dos años más tarde notificándose que su asociación al PAS y SM era eficaz si el tratamiento se administraba por dos años (recaidas de un 4%), los tratamientos más breves no hicieron más que aumentar el porcentaje de recaídas. Fue hasta la introducción del etambutol a fines de la década de 1950 que se dieron paso a regímenes terapéuticos más cortos y con menor porcentaje de efectos secundarios al combinar INH y EMB. Luego en 1966 se introdujo la rifampicina, potente tuberculostático el cual se demostró que asociado a la INH era tan o más efectivo que la combinación de INH/RIF/EMB y que INH/EMB/SM. Por último el "redescubrimiento" de la Pirazinamida (PZA) en la terapéutica antituberculosa en 1970 hizo que se completara el actual esquema de drogas con las que se cuenta para el tratamiento de la TB. (8,11,17,26,28,29,30,43,50,54)

### 3. ETIOLOGIA:

En los tejidos animales, el bacilo tuberculoso se presenta en forma de bacilos rectos y delgados, midiendo aproximadamente 0.4 x 3  $\mu$ m. En medios de cultivo artificiales, se ven formas coccoides y filamentosas. Las micobacterias no pueden ser clasificadas como microorganismos gram (+) o (-). Los verdaderos bacilos tuberculosos se caracterizan por su resistencia al ácido y al alcohol. Esta resistencia al alcohol y a los ácidos depende de la integridad de la cubierta de cera. Se emplea la técnica de Ziehl-Neelsen para la identificación de las bacterias ácidoresistentes. Los medios de cultivo empleados se dividen en 3:

- a. medios sintéticos simples (inhibición por ácidos grasos)
- b. medios de ácido oleico-albúmina (Tweens)
- c. medios orgánicos complejos (Lowenstein-Jensen)

Las micobacterias son aerobias estrictas y obtienen energía de la oxidación de muchos compuestos sencillos de carbono; crecen a una PO<sub>2</sub> de 140 mm de Hg y esto puede explicar la tendencia a causar enfermedad en las regiones subapicales del pulmón (PO<sub>2</sub>=130 mm Hg), y a nivel de otras regiones con buena oxigenación como lo son el riñón y la médula ósea. su crecimiento se ve limitado en el tejido necrótico por la pobre irrigación sanguínea, por un pH menor de 6.5. y por los ácidos grasos de cadena larga. El tiempo de duplicación en condiciones ideales para éste es de aproximadamente 18 a 22 horas pero bien pueden retrasar su crecimiento e incluso detenerlo en caso se presenten condiciones adversas. (8,17,26,31,38,41,54)

#### 4. EPIDEMIOLOGIA:

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa a nivel global, pues se considera que un tercio de la población mundial está infectada con el M. tuberculosis, con una incidencia de 10 millones de casos nuevos al año; de los cuales de 4 a 5 millones son altamente infecciosos, con frote positivo habiendo otro tanto que presentan frote negativo pero con cultivo positivo. Con respecto a la mortalidad tenemos que la TB cobra la vida de cerca de 3 millones de personas a nivel mundial. (29,42,54)

Los rangos de incidencia varían a nivel mundial desde 165 por 100,000 en África, 110 por 100,000 en Asia hasta niveles de 4 por 100,000 habitantes en países de Europa Occidental, pero con el apareamiento de la infección por VIH ha habido un repunte en países donde se creyó controlada esta enfermedad (p.ej. USA), habiendo asimismo trastornado su comportamiento entre la comunidad ya que la mayoría de casos se han detectado en varones comprendidos entre los 15 a los 35 años de edad, ya que en estos países había sido patrimonio exclusivo de los grupos situados en el extremo de la vida. (29,46,54)

Según datos obtenidos, hasta 1993 en Guatemala ha existido una tendencia a la disminución en la incidencia de los casos de tuberculosis reportados al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, rondando la incidencia en alrededor de 25 por 100,000 habitantes, con similar distribución por sexos; los grupos etáreos más afectados corresponden a los comprendidos entre los 15 a los 45 años, habiendo una disminución paulatina conforme avanza la edad, siguiendo el patrón de la pirámide poblacional. Entre los casos reportados la mayor tasa de morbilidad se presenta en la tercera edad (mas de 60 años) en donde rebasa los 60 por 100.000 habitantes, ello puede deberse a los casos en los cuales ha existido reactivación de la tuberculosis (tuberculosis secundaria). La principal región geográfica de Guatemala en cuanto al número de casos reportados por año y a las tasas por 100,000 habitantes corresponden a la región suroccidental. (37,42)

## 5. INMUNOLOGIA:

La tuberculosis es el prototipo de las infecciones que requieren respuestas celulares inmunes para que desaparezca. Debido a que el M. Tuberculosis no produce toxinas conocidas su virulencia se relaciona con su capacidad de sobrevivir y proliferar en los fagocitos mononucleares, esto lo consiguen mediante la inhibición de la fusión de los lisosomas que contienen enzimas con los fagosomas que contienen los bacilos. (26,41,45)

Se conoce que existen dos tipos de inmunidad la natural y la adquirida, en el hombre es la inmunidad mediada por células la que inicia el proceso de ataque contra los microorganismos intracelulares, siendo estos sus principales reacciones:

1. Fagocitosis de bacilos por macrófagos alveolares
2. Presentación de antígenos bacilares a linfocitos T
3. Transformación plástica de linfocitos Th
4. Liberación de linfoquinas por los linfocitos Th
5. Activación de los macrófagos alveolares
6. Destrucción de los bacilos intracelulares

Hasta hace poco tiempo se creía que todo dependía de la mayor o menor rapidez del sistema inmunitario. Ya que por el tiempo de duplicación, un bacilo en 10 días en condiciones óptimas podría constituir una población de 4000 bacilos, fácilmente controlables por linfocitos T. Pero basta que la respuesta se tarde 14 días para que la población bacilar llegue a los 100,000 bacilos; lo cual rompe el equilibrio de las defensas. Cada vez que se acumula una cantidad suficiente de agentes infectivos y sus antígenos, la concentración de células defensivas y sus productos llegan a dañar los tejidos, se produce así un tipo especial de necrosis, que por su parecido con el queso, ha dado en llamarse "caseosa". A pesar que el caseum es un medio con mala irrigación, baja oxemia y su alta concentración de enzimas, el bacilo no desaparece, así el organismo trata de destruir el caseum mediante la producción de enzimas proteolíticas, los cuales licúan el caseum, formando cavidades de alta concentración de oxígeno con paredes necróticas que hacen que la población bacilar estalle y no pueda ser controlado por ningún tipo de defensa ya sea celular y/o humoral. (26,30,41,45,51,54) Turk en 1977, hizo una clasificación de la respuesta inmunológica del hospedero en relación a la TB, basándose en datos bacteriológicos, clínicos, histológicos e inmunológicos de la siguiente forma:

- A. REACTIVA: Tuberculosis micronodular localizada.
- B. REACTIVA INTERMEDIA: Tuberculosis nodular o micronodular con cavitaciones localizadas, linfadenopatía uni o bilateral, serositis tuberculosa.
- C. NO REACTIVA INTERMEDIA: Tuberculosis nodular o micronodular crónica difusa con cavitación y fibrosis, linfadenopatía complicada con formación de fistulas.
- D. NO REACTIVA: Tuberculosis miliar aguda. (42)

## 6. CARACTERISTICAS DEL BACILO TUBERCULOSO:

El bacilo tuberculoso tiene una serie de características que explican su comportamiento patológico, siendo éstas las siguientes:

1. parásito estricto
2. no tiene toxicidad primaria
3. aerobio estricto
4. es de multiplicación lenta
5. es de virulencia variable
6. tiene muchos antígenos (aproximadamente 30)
7. el daño depende de la respuesta del huésped (26)

El M. tuberculosis no contiene exotoxinas o endotoxinas o enzimas histolíticas conocidas. Pueden identificarse diversos antígenos (aproximadamente 30), pero estos no parecen desempeñar ningún papel en la virulencia. Más importante parecen ser el contenido microbiano en micósidos extraíbles (lípidos y carbohidratos unidos de forma covalente), que parecen estar directamente relacionados en la virulencia bacteriana; se ha comprobado asimismo que las fracciones lipídicas (dimicolato 6-6 tetrahosa, sulfatidola cera D y el muramil dipéptido) contribuyen tanto a la virulencia como al estado de hipersensibilidad asociado a la tuberculosis, la aparición de la hipersensibilidad de el bacilo tuberculoso desempeña un papel dominante en la destrucción tisular de la TB. Es un parásito estricto ya que se transmite directamente de persona a persona, no tiene toxicidad primaria lo cual le permite permanecer en bacteriostasis por largos períodos de tiempo en el interior de la célula, es aerobio estricto por lo que la concentración de oxígeno del medio en el que se encuentra determina su tasa reproductiva (tensión parcial de oxígeno), es de multiplicación lenta lo que hace más vulnerable a los tratamientos y permite que los esquemas sean administrados de manera intermitente. (1,3,26,41,42,43)

## 7. MODO DE TRANSMISION:

La principal vía de infección por M. Tuberculosis es la inhalación de gotitas contaminadas. (M. bovis puede transmitirse mediante el consumo de leche contaminada procedente de ganado infectado, en países desarrollados), las gotas de secreciones pulmonares aerolizadas, producidas por la tos y el estornudo son lo suficientemente pequeñas para permanecer suspendidas en el aire y, al ser inhaladas, pueden alcanzar los bronquiolos terminales y el alveolos. No obstante no todas las gotas respiratorias producidas por pacientes infecciosos por TB permanecen en el aire. Las de gran tamaño, es decir, aquellas de mas de 5 um de diámetro, se asientan en el aire a poca distancia del sitio en el que se originaron y una vez se impactan en el aire no pueden liberarse y ser inhaladas. Si se inhalan antes de que se posen en alguna superficie, las gotas grandes respiratorias entran en contacto de manera preferente con las



vías respiratorias altas, que es relativamente resistente a la TB. Antes de asentarse en las superficies, una parte de la masa de gotas respiratorias grandes liberadas al toser o estornudar se evapora en gotillas núcleo que son partículas minúsculas (1 a 5 um) residuales que pueden llevar uno o varios bacilos tuberculosos. A diferencia de las gotillas respiratorias grandes, tienen poca tendencia a asentarse y pueden conducir el bacilo tuberculoso más allá de los límites del contacto directo llevadas, por las corrientes de aire de la habitación y por la ventilación mecánica dentro de grandes edificios. Estas mismas propiedades aerodinámicas permiten que alrededor de 50% de gotillas núcleo inhaladas no se impacten en la vía aérea superior, sino que penetren en los pulmones, donde los bacilos tuberculosos, pueden implantar la infección dentro de los macrófagos pulmonares iniciando el proceso infeccioso.

#### GOTILLAS (DE PFLUGGER)

diámetro: 1-5 um  
 escasa tendencia a asentarse  
 amplia distribución aérea  
 vías respiratorias bajas  
 expone los agentes inf a UV  
 pasan por mascarillas  
 residuos secos de GGR

#### GRANDES GOTAS RESPIRATORIAS

más de 5 um  
 se asientan en la superficie  
 extensión de contacto directo  
 vías respiratorias altas  
 pueden cubrir agentes inf  
 pueden detenerse con mascararas  
 neumococos, infecciones virales  
 (8,26,41,42,54)

#### 8. DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS:

El único diagnóstico seguro de la tuberculosis depende de la demostración del bacilo al cultivo. Sin embargo, en la práctica clínica, la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes al examen microscópico directo de la expectoración, a través de la baciloscopia, confirma el diagnóstico de tuberculosis pulmonar con una especificidad cercana al 100 por ciento. Empleando la técnica de tinción de Ziehl-Neelsen, los bacilos aparecen como bastoncillos ligeramente curvados, de color rojo sobre un fondo azul. Lo más importante es el hecho que la mayoría de pacientes que presentan baciloscopías positivas ya se encuentran en un alto grado de infecciosidad o en estado grave secundario a la enfermedad. (9,26,31,41)

Según un estudio realizado en Japón hace ya algunos años, Aoki y sus colaboradores de la asociación japonesa antituberculosa determinaron que la mayoría de los diagnósticos de tuberculosis se establecieron poco después de la aparición de los síntomas, variando en un rango desde 7 a 480 días. En segundo lugar el promedio de la demora total para el número total de casos confirmados detectados en forma activa o pasiva fue de 94 días. (5)

La baciloscopia ha sido adaptada por la mayoría de los países en desarrollo como el procedimiento diagnóstico de elección en los enfermos sintomáticos, porque es el método más simple, rápido y específico, la ventaja es también su rapidez ya que un cultivo puede tardar desde 4 a 8 semanas en su crecimiento; otro de los medios diagnósticos utilizados rutinariamente es el radiológico, siendo el más sensible para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, pero debe ser comparado con otros procedimientos diagnósticos, ya que se ha determinado que hasta el más experimentado de los radiólogos puede equivocarse un diagnóstico al interpretar una radiografía de tórax. (26,32,42)

El último pilar en el que descansa el diagnóstico es la prueba de la tuberculina (PPD), indicando al momento de su vacunación si el sujeto ha estado en contacto con alguna mycobacteria, por vacunación previa o por albergar la infección. Las bases de la prueba se fundamentan en la respuesta biológica de las diversas poblaciones de linfocitos T con distintas funciones, representando un tipo de respuesta celular. Este procedimiento diagnóstico no es 100% debido a que el M. tuberculosis presenta diversos antígenos con otras micobacterias no tuberculosas, dando como resultado un alto porcentaje de falsos positivos. Otro de los problemas es el hecho que en pacientes con depresión de la inmunidad celular el PPD resulta ser negativo a pesar de que bacteriológicamente lo son. Y por último tenemos el fenómeno "Booster" o del recuerdo para evitar catalogar falsamente a los empleados de hospitales o a personas a los cuales se les ha administrado recientemente PPD. (26,31,41,42,45)

Por último cabe mencionar métodos serológicos como el de ELISA con rangos variables de especificidad y sensibilidad; asimismo, hay métodos químicos como la medición de la adenosina desaminasa, la detección de anticuerpos monoclonales y el método de recombinación del ADN lo cuales aun no se utilizan para tales fines en Guatemala. (37,42,45,54)

## 9. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TUBERCULOSIS:

Los síntomas de la tuberculosis son totalmente inespecíficos. Sin embargo, cuando esta enfermedad era más prevalente se consideraban tan característicos que el hecho de encontrar alguno de ellos hacía plantear el diagnóstico con alto índice de seguridad. Los síntomas generales, sistémicos o constitucionales, son los primeros en aparecer, probablemente como manifestaciones de la hiperergia frente a las tuberculoproteínas; consistiendo en decaimiento, fatiga y malestar general. Pronto se agregan síntomas más sugerentes: sensación febril, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, trastornos digestivos. Los síntomas respiratorios son los más importantes y orientadores; el principal es la tos, al comienzo mas bien seca, irritativa y pronto productora de expectoración mucosa, mucopurulenta o francamente purulenta. La expectoración

de, al inicio, presentar pequeños rastros de sangre avanzando a fases ulteriores en las cuales presenta verdaderas hemoptisis; ocasionalmente las hemoptisis de la tuberculosis son repetidas y veras, pudiendo llevar a la muerte por ruptura de los llamados aneurismas de Rasmussen intracavitarios. Al progresar las manifestaciones se amplían llegando al dolor torácico, si ya se presenta afectada la pleura; así como la disnea si hay importante compromiso parenquimatoso, al salir expulsados por expectoración, dan comienzo los síntomas de la laringitis tuberculosa y al ser deglutidos provocan la enteritis tuberculosa que llegan aun a provocar fistulas anales. Puede ocurrir el hecho que aun habiendo extensas regiones del parénquima afectadas no se manifiestan mayores manifestaciones clínicas, siendo encontradas estas en radiología. (26,41,42,43,54)

#### REGIMENES TERAPEUTICOS:

Como se mencionó en el inciso correspondiente a la historia de la tuberculosis, no fue sino hasta la segunda mitad del decenio de 1940 cuando se dió inicio a la quimioterapia antituberculosa con los primeros ensayos con la estreptomycin (26,54). Pero se observó que tras la aparición de estos medicamentos que siguieron al apareamiento de la SM. (PAS,INH); éstos al ser administrados de manera única, al comienzo desaparecía una gran cantidad de bacilos tuberculosos, pero al cabo de pocas semanas, se restablecía la población bacilar en las lesiones y en la expectoración, a expensas de germen que ahora eran resistentes. Se descubrió así el mecanismo de la aparición de una forma especial de resistencia microbiana de unos cuantos mutantes resistentes, los que son seleccionados por los medicamentos cuando estos se administran en monoterapia. Así fue como se establecieron los fundamentos de la terapéutica antituberculosa: el tratamiento debía ser asociado, prolongado y supervisado. (17,28,30,40,50,54).

La quimioterapia moderada de la tuberculosis está basada en los aspectos bacteriológicos fundamentales: La primera es la selección de mutantes resistentes a la droga. La probabilidad de desarrollo de mutantes resistentes a drogas antiTB ocurre a una tasa cerca  $1 \times 10^{-6}$ . (3) Tenemos el ejemplo de la isoniazida en donde uno de cada  $10^6$  bacilos tuberculosos es genéticamente resistente; dado que las cavidades tuberculosas pueden contener hasta  $10^7$  a  $10^9$ , microorganismos, es lógico el apareamiento de nuevas poblaciones bacilares resistentes a la INH, en tanto la rifampicina (RIF), el otro agente antituberculoso, por excelencia, en estudios in vitro crea resistencia en uno de cada  $10^7$  a  $10^8$  bacilos tuberculosos. (28,30,50). La probabilidad que una simple micobacteria no expuesta previamente a drogas antituberculosas sea resistente a ambas drogas se asume sea igual a la multiplicación de las probabilidades de resistencia de cada droga utilizada sola, lo cual nos daría una resistencia de uno de cada  $10^{12}$ , lo cual es prácticamente insignificante; tomando en cuenta que la mayor

población de organismos en una infección humana presente en sus cavidades activas no raramente excede  $1 \times 10^9$ , ello hace que la asociación de estas dos drogas, sean casi siempre adecuadas para evitar exitosamente la selección de mutantes genéticos. (3)

Así es pues como los regímenes terapéuticos se clasifican a grosso modo en dos grandes grupos dependiendo de la duración del mismo, siendo éstos los siguientes: (17.28.54) A efecto de facilitar se ha dado en abreviar los medicamentos de la siguiente manera:

H	Isoniazida
R	Rifampicina
E	Etambutol
S	Estreptomina
Z	Pirazinamida
T	Tioacetazona
P	Acido Paraaminosalicílico
Th	Etionamida o protionamida

Si la sigla es precedida por un número, éste equivale al número de meses durante los cuales se administrará la droga o la combinación de éstas hasta antes de la oblicua. Si la(s) sigla(s) no es (son) seguida(s) de un número significa que la administración es diaria, en caso contrario de llevarlo, corresponde al número de dosis semanales. Si la letra en vez de ser mayúscula (dosis standard para tratamiento diario como para intermitente) es minúscula significa menor dosis que la standard. (40)

#### TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Desde que la INH entró en escena como medicamento anti-TB, a principios de 1950, la combinación con EM y PAS era eficaz (recaida de 4%), si se administraba por dos años, cuando surgió el tratamiento oral surgió el problema del tratamiento institucional o ambulatorio, encontrando en un principio que la asociación de INH y PAS podría ser efectiva, pero la gran cantidad de efectos secundarios de este último (30%), hicieron que no consiguieran completarse dichos esquemas por lo que se inició la asociación de INH y EMB, lo cual demostró tener menores efectos secundarios. Pero la eficacia máxima de estos regímenes requería de 18 a 24 meses de tratamiento; simultáneamente en 1954, la OMS, publicó un trabajo de expertos en TB, en el cual hacen su aparición esquemas de 12 meses, siendo éstos los siguientes:

- a.- 2STH/TH
- b.- 2SEH/EH y 2STH/ThH
- c.- 1STH/SH2 o 1SH/SH2

La ventaja de estos tratamientos radicaba en su costo principalmente, principalmente en las naciones en desarrollo en donde más pacientes se encuentran, asimismo está también el control ya que el hecho de tener que aplicarse inyecciones semanalmente hacen que el paciente acuda al centro de salud más cercano, para aplicárselo en donde asimismo se llevaría un control más estricto de la aplicación de los mismos. (6,17,28,30,3240,43,54)

#### TRATAMIENTO ACORTADO (T.A.)

Se entiende por tratamiento acortado de la tuberculosis, aquel que dura menos de nueve meses. (40) El principal impulso para el apareamiento de estos esquemas fue el apareamiento de la rifampicina en 1966, cuando se demostró que una combinación de INH/RIF era tan eficaz como INH/RIF/EMB, o INH/EMB/SM en tuberculosis cavitaria extensa, para la eliminación de microorganismos del esputo. Los resultados clínicos y radiográficos fueron comparables. Sin embargo, el tratamiento fue de sólo 20 semanas y no se notificaron recaídas, posteriormente con el "redescubrimiento" de la pirazinamida (PZ) vino a completarse el esquema de drogas que actualmente se usan en los tratamientos acortados. (17,26,54) Los anteriores estudios fueron llevados a cabo en países desarrollados (Estados Unidos y Reino Unido). Entre los estudios realizados en países subdesarrollados los primeros que reportaron un muy bajo porcentaje de recaídas tras la administración de 6SHR (recaídas de 2-3%), fue el realizado en Africa Oriental. Seguidamente se realizaron otros estudios siempre en Africa Oriental en los cuales se dieron 2SHRP/ y en su fase de continuación H o HR o HZ o HRZ (unicamente por dos meses) lo cual dió un alto índice de recaídas bacteriológicas (11-15%); encontrando asimismo que en aquellos donde no se había utilizado Rifampicina las recaídas alcanzaban el 28-30%. (40) En estudios realizados en el Norte de Africa compararon los esquemas acortados con los convencionales encontrando que el porcentaje de recaídas era igual o menor en aquellos pacientes que habían utilizado los esquemas 6 SHRZ y 2 ERHZ/RH siendo estos del orden del 2-3%. (11,13,16) En América Latina al mismo tiempo se iniciaron los trabajos con tratamientos acortados, habiendo encontrado similares porcentajes de éxito y recaídas en estudios tales como el iniciado en Chile, auspiciado por el Dr. V. Farga en 1978 el cual presentaba el siguiente esquema 2 SRHZ/4S2H2Z2 el cual demostraba una tasa de curación superior al 95%, siendo de menor costo y de mejor control que los utilizados hasta entonces en el cono sur(24), Estudios subsiguientes del mismo autor y en otras regiones, siempre del área sudamericana en donde se utilizó el esquema 2SHRZ/4H2R2, mostraron una mejoría tanto, clínica, bacteriológica como radiologicamente, con negativización bacteriológica de más del 50% a los 30 días de iniciado el tratamiento, presentando asimismo ventajas sobre otros esquemas tales como el administrado en su fase de continuación de manera diaria por su menor costo,

menores molestias como menor cantidad de tomas; el único obstáculo para estos regímenes es el alto costo de la rifampicina, lo cual hace de éstos, esquemas muy caros para países en desarrollo. (6,7,17,24,26,39,48,51,56)

Guatemala no ha estado apartada de los avances en la quimioterapia antituberculosa; así tenemos que a principios de la década de 1980 aún se contaba con tratamientos convencionales que iban desde los doce a los dieciocho y aún los veinticuatro meses de tratamiento; no fue sino hasta mediados de esta década que se modificaron dichos esquemas:

A.- T.A. 45-40 para enfermos de TB pulmonar BK+, vírgenes a tratamiento:  
FASE INICIAL: 45 dosis de INH/RMF/Z (lunes a sábado) 7.5 semanas  
FASE DE CONTINUACION: 40 dosis de INH/RIF bisemanal, iniciado 3 días después de concluir la fase inicial, duración total de 20 semanas; total de dosis 85, duración de 6 meses y 1 semana.

B.- T.A. 15-30-40 para enfermos de TB pulmonar, BK +, con antecedentes de tratamiento previo, recaídas, abandonos y fracasos.  
FASE INICIAL: 15 dosis diarias de INH/RIF/SM/PZ de lunes a sábado, duración de 2.5 semanas.  
FASE INTERMEDIA: 30 dosis diarias de INH/RIF/PZ de lunes a sábado por 5 semanas.  
FASE DE CONTINUACION: 40 dosis de INH/RIF intermitente bisemanal, iniciando 3 días luego de concluir la fase previa, duración de 20 semanas. Total de dosis de 85, duración de 6 meses y 1 semana.

C. T.A. 15-30-210 para enfermos rurales, áreas remotas donde no haya personal de salud que se encarguen del tratamiento.  
FASE INICIAL: igual al tratamiento B, pero HOSPITALIZADOS.  
FASE DE CONTINUACION: HTh (diateben) dosis diarias durante siete meses, las dos primeras semanas hospitalizados para verificar la tolerancia a la tioacetazona. Total de dosis esterilizantes diarias: 45, dosis diarias de consolidación: 210, autoadministradas, con entrega quincenal o mensual. Duración del tratamiento 9 meses. (56)

Hasta hace tres años éste era el esquema utilizado por el Ministerio de Salud Pública en todas las áreas de salud, pero en base a nuevas publicaciones principalmente provenientes de organizaciones tales como la OMS, el esquema quedó de la siguiente forma:

A. T.A. 50-40 para enfermos de TB pulmonar, dos BK +, cultivos + con BK -, pero con lesiones diseminadas progresivas, TB en el SNC, renal, osteoarticular, o enempiemas pleurales, VIH +.  
FASE INICIAL: 50 dosis de INH/RIF/PZ/EMB diarias de lunes a sábado, duración de 8.5 semanas.  
FASE DE CONTINUACION: 40 dosis de INH/RIF intermitente bisemanal, iniciadas 3 días luego de finalizar la fase inicial. Duración 20 semanas. Duración total del tratamiento: 28.5 semanas.

3. T.A. 30-30-50 para enfermos de TB pulmonar que vuelven al tratamiento por recaída, o luego de 1 o 2 abandonos, 2 BK +.  
FASE INICIAL: 30 dosis de INH/RIF/SM/PZ/EMB diarias de lunes a sábado; duración de 5 semanas.  
FASE INTERMEDIA: 30 dosis de INH/RIF/PZ/EMB diarias de lunes a sábado; duración de 5 semanas.  
FASE DE CONTINUACION: 50 dosis de INH/RIF intermitente bisemanal iniciando 3 días luego de finalizar la fase previa, duración de 25 semanas. Duración total del tratamiento: 35 semanas.

C. T.A. 30-40 para enfermos de TB pulmonar, con BK y cultivos negativos y lesiones mínimas, complejos primarios evolutivos, casos extrapulmonares sin confirmación bacteriológica y evolución autolimitada y mínima gravedad.  
FASE INICIAL: 30 dosis de INH/RIF/PZ diarias de lunes a sábado, duración de 5 semanas.  
FASE DE CONTINUACION: 40 dosis de INH/RIF intermitente bisemanal iniciando 3 días luego de finalizar la fase inicial, duración 20 semanas. Duración total del tratamiento: 26 semanas. (36)

Según datos de la división de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública la efectividad del esquema A (para casos nuevos durante 1992) sobrepasa el 98%, la efectividad del esquema B (casos de retratamiento) alcanza un 96%. (37) En estudios ulteriores llevados a cabo en el Denver Metro Tuberculosis Center por el Doctor David Cohn y colaboradores, se ha demostrado la efectividad de un nuevo esquema de 6 meses, con únicamente 62 dosis, administradas principalmente de manera bisemanal, administrando INH/RIF/SM/PZ diariamente por las primeras dos semanas, luego en las 2 subsiguientes estas drogas (a excepción de la rifampicina) se administraron en dosis máximas, intermitente bisemanal, por espacio de 6 semanas. Por último de la semana 9 a la 26 se administró INH (a dosis máxima) y RIF a dosis standard dos veces a la semana por 18 semanas. Encontrando los siguientes resultados: a la semana número 8 un promedio de 75% de los pacientes habían mostrado conversión a cultivos negativos de esputo, y de 100% a la semana número 20. Asimismo encontraron que las reacciones adversas no eran superiores a las encontradas en estudios previos, el número de dosis es significativamente menor y por ende el costo del tratamiento es menor. (14)

## 11. AGENTES ANTITUBERCULOSOS:

### 11.a. ISONIAZIDA:

Esta es la droga antituberculosa más potente, barata y menos tóxica que se posee en la quimioterapia antituberculosa. (26) Es la hidrazida del ácido isonicotínico, su mecanismo de acción se basa en la interferencia que hace con la biosíntesis del ácido micólico, importante constituyente de la pared del micobacterium (28,29,30). Otro autores proponen otras hipótesis para el

mecanismo de acción de la INH el cual es que actúa como un agente quelante de metales esenciales para la síntesis de enzimas oxidorreductoras de las micobacterias. (26) Sus concentraciones pico se alcanzan de 1 a 2 horas luego de la administración oral, la droga se distribuye ampliamente por todo el organismo, cantidades variables de la misma se pueden encontrar en el líquido pleural, LCR, material caseoso, saliva, piel y músculo. Luego de la absorción la isoniazida sufre acetilación y deshidrogenación en el hígado; en 24 horas, 50 a 70% del producto original y sus metabolitos se eliminan por la orina. Las poblaciones humanas presentan heterogeneidad genética respecto del índice de acetilación de la INH. Entre los caucásicos americanos y los habitantes del norte de Europa del 45 al 65% muestran una inactivación lenta. Esquimales y orientales son más susceptibles a presentar inactivación rápida. La acetilación rápida es un rasgo autosómico dominante. Ambos pacientes con inactivación lenta y aquellos con inactivación rápida responden bien a la INH a dosis standard. Pero los pacientes con acetilación lenta pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos secundarios de la isoniazida, relacionados con mayores niveles séricos (por ejemplo neuritis periférica) mientras que aquellos con mayor rapidez de acetilación tienen una mayor frecuencia de hepatotoxicidad. Las investigaciones sugieren que la cantidad de la enzima hepática citocromo P-450 puede estar relacionada con la hepatotoxicidad relacionada con la INH. (28,29,30) La vía de la acetilhidrazina parece estar relacionada con la hepatotoxicidad, así en estudios de la frecuencia de la hepatotoxicidad asociados con la administración de isoniazida diaria y tres veces a la semana muestran una relación importante. En un estudio de pacientes tomando INH y RIF mostraron hepatotoxicidad en 5% de pacientes que tomaban diariamente y de 0 a 1% en aquellos a los que se administró 3 veces a la semana. (29)

La dosis terapéutica es de 5 mg/kg/día hasta 15 mg/kg/día cuando la administración es bisemanal. (17,28)

El espectro de actividad de la isoniazida entre las micobacterias es amplio, la mayoría de cepas de *M. tuberculosis* son sensibles a la INH, mientras que casi todas las cepas de *M. avium* y *M. marinum* son resistentes. La mayoría de cepas de *M. kansasii* son susceptibles pero a mayores concentraciones que aquellas que son efectivas para el *M. tuberculosis*. (28,29)

Entre las reacciones adversas la hepatitis es el más severo, asociado con el uso de INH, el cual se atribuye a la conversión de la INH en acetilhidrazina o con derivados hepatotóxicos, la frecuencia de la misma está asociada con la edad, en quienes también toman rifampicina y los que beben alcohol; a causa de lo primero se recomienda administrarse en menores de 35 años. Elevaciones leves en transaminasas séricas se desarrollan en 10% de los pacientes que toman INH, pero rara vez exceden de 2 a 3 veces los límites normales superiores. La mayoría de expertos está de acuerdo en descontinuar la INH si se sobrepasan de 3 a 5 veces los niveles normales. Otro efecto secundario encontrado en



la INH es el derivado de la deficiencia de vitamina B6 y el cual puede producir síntomas de pelagra, tales como diarrea, neuritis periférica y anemia, esto se debe principalmente a la elevación en la excreción urinaria de piridoxina. Estos síntomas no suelen presentarse en todos los pacientes sino en los más debilitados o con deficiencia nutricional (ancianos, alcohólicos, personas sin hogar, etc). Otras reacciones son las de hipersensibilidad las cuales traen como consecuencia fiebre, erupciones maculopapulares, rash morbiliforme, maculopapular, purpúrico y urticariano. Otros efectos secundarios incluyen convulsiones, neuritis óptica, reacciones psicóticas, artralgias, vasculitis, síndrome de hombro y mano, agranulocitosis. (28,29,30)

#### 11.b. RIFAMPICINA:

Es un derivado semisintético de la rifamicina B, extraída del *S. mediterranei*. Es una potente droga antituberculosa que también tiene actividad antibiótica contra otras bacterias, actividad anticlamidia y en vitro contra algunos virus; actúa inhibiendo la polimerasa ARN dependiente del ADN micobacteriano; llevando a la supresión de la iniciación de cadena (pero no de la elongación de las mismas) en la síntesis del ARN. (26,28,29)

Las micobacterias pueden desarrollar resistencia a la rifampicina rápidamente in vitro de un solo paso y uno de cada 10(7) a 10(8) bacilos tuberculosos es resistente a la rifampicina. (28) Este es un medicamento bactericida tanto para las micobacterias de multiplicación rápida como para las de multiplicación lenta, y aún en las durmientes. Siendo así que su principal papel es el de esterilizante al hacerse caso de subpoblaciones bacilares que viven en bacteriostasis por estar atrapadas en lesiones caseosas cerradas o en el interior de los macrófagos donde se multiplican lentamente o en forma intermitente, por breves períodos. A los 20 minutos de expuesto del bacilo a una concentración de 0.2 mg/ml empieza a disminuir la formación de ácido ribonucleico en la bacteria mientras que la INH a la concentración de 1 mg/ml necesita más de 12 horas para iniciar su acción bactericida; cuando en la década de 1960 Canetti inició estudios en tratamientos acortados, observó que al asociar INH con RIF bastaban 4 meses para curar la tuberculosis experimental de la rata. (24,26,51)

Esta es una droga con notable acción bactericida y esterilizante; actúa tanto en los bacilos intra como extracelulares; el nivel sanguíneo que alcanza es 50 a 100 veces mayor que su concentración inhibitoria mínima in vitro; presentando menos bacilos resistentes, espontáneamente en las poblaciones naturales que las otras drogas antituberculosas (p. ej. INH), teniendo una potente acción cuando se administra diaria como intermitente. (25)

La rifampicina se absorbe bien por vía oral, aunque sus concentraciones pico alcanzan un mayor nivel en el ayuno que

cuando se toma luego de una comida, esta diferencia no parece ser clínicamente importante.(29). Penetra bien en todos los tejidos alcanzando concentraciones terapéuticas en el pulmón, secreciones bronquiales, LCR (en presencia de meninges inflamadas), líquido pleural, otros líquidos cavitarios, hígado, bilis y orina.

En general la dosis es de 10 mg/kg/ día y hasta un máximo de 600 mg/día, el fármaco se metaboliza mediante circulación intrahepática por desacetilación en el hígado.(54)

Entre las reacciones adversas más comunes están el rash (0.8%), fiebre (0.5%), náusea y vómitos (1.5%); la droga asimismo le confiere un tinte naranja a la saliva, lágrimas, orina y sudor; pero su principal efecto secundario es la hepatotoxicidad subsecuente al uso de la droga, la frecuencia de la misma es incrementada en pacientes con inactivación lenta de la droga, en pacientes con enfermedad hepática de base y en aquellos que toman INH. Comúnmente las pruebas de función hepática sufren pequeñas anomalías las cuales usualmente desaparecen durante el tratamiento. Deben ser observados cuidadosamente los pacientes que presenten elevación enzimática e ictericia (0.6%), en pacientes que toman INH y RIF un incremento predominante en la fosfatasa alcalina y bilirrubinas sugiere toxicidad secundaria a la RIF. Un incremento en las enzimas hepáticas puede ser secundario a la toxicidad de INH, RIF o ambas. (25,26,29) Otro grupo de reacciones adversas incluyen las reacciones inmunes mediadas por anticuerpos, donde reacciones fatales han sido observadas.(29) Un efecto notable de la rifampicina es la inducción de enzimas microsómicas P-450 hepáticas lo que da lugar a metabolismo acelerado de varios medicamentos, los notificados con mayor frecuencia son los anticonceptivos orales y los anticoagulantes orales, pero otros que se ven afectados de manera similar son los glucocorticoides, quinidina, metadona, hipoglucemiantes, barbitúricos, teofilina, ciclosporina, ketoconazol, betabloqueadores, calcioantagonistas y difenilhidantoína. (28,29,54)

Durante la administración de la rifampicina se presenta el síndrome de la influenza "flu-like syndrome", el cual se asocia principalmente a la administración intermitente de rifampicina, desapareciendo al ser administrada de manera diaria; éste consiste en la aparición de un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos y mialgias, pudiendo además inducir eosinofilia, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica. Esto se atribuyó a que la rifampicina a dosis terapéuticas bloquea al RNA polimerasa libre pero no a la RNA polimerasa ya fijada al DNA y en proceso de transcripción conduciendo el código genético de la bacteria al protoplasma; como este bloqueo es reversible, desaparece cuando la concentración de rifampicina disminuye, recuperando su actividad catalizadora el RNA polimerasa libre.(51)

#### 11.c. PIRAZINAMIDA:

La pirazinamida es un análogo de la nicotinamida. Es bien absorbida por el tracto gastrointestinal y es ampliamente distribuida por todo el cuerpo. La pirazinamida es considerada bactericida en organismos con actividad divisoria y eliminando bacilos que se metabolizan lenta o irregularmente. Posee actividad contra M. tuberculosis en ambiente ácido y se supone que es más eficaz intracelularmente en el macrófago. Hoy se sabe con alguna certeza que en la etapa final de la destrucción intracelular del bacilo es ocasionada por el peróxido de hidrógeno, producido en el macrófago por el flujo de electrones, al combinarse la molécula de oxígeno con el H mediante la acción oxidativa del citocromo en la mitocondria. (17,26,28,29,54)

La pirazinamida se metaboliza rápidamente a varios metabolitos de los cuales el más importantes es el ácido pirazinoico, siendo excretada principalmente por filtración glomerular. La dosis terapéutica a las que se utiliza actualmente es de 15 a 30 mg/kg/día durante los dos primeros meses en la quimioterapia acortada de la tuberculosis. (26,28)

Las manifestaciones secundarias más frecuentes en este medicamento son las artralgias (10%); interfiere asimismo con la excreción de uratos por la disminución de la secreción tubular. Altos niveles séricos de ácido úrico pueden resultar, y las manifestaciones clínicas de gota pueden hacerse evidentes. La hepatotoxicidad es otro efecto secundario encontrado en la administración de pirazinamida y va de 1 a 5% en los estudios más recientes es por ello que se recomienda principalmente durante los 2 primeros meses de la quimioterapia. (28,29,30) La pirazinamida fue descubierta poco después de la INH pero dejó de emplearse durante varios años dado que se reportaron hasta un 14% de pacientes con hepatotoxicidad, pero cuando las dosis empleadas sobrepasaban los 3 g diarios durante un período prolongado de tiempo teniendo como consecuencia casos de necrosis hepática y atrofia amarilla hepática; tiempo después fue "redescubierta" gracias al descubrimiento de su acción en una población micobacteriana que hasta ese entonces había sido de difícil tratamiento como lo son las micobacterias intracelulares (macrófagos) en donde su acción en el pH ácido prevaletante hicieron de la PZ un agente importante en los nuevos regímenes terapéuticos. (25,26,28,29,30,51)

#### 11.d. ESTREPTOMICINA:

La estreptomycinina fue la primer droga clínicamente efectiva que se conoció para el tratamiento de la tuberculosis (vease historia de la tuberculosis) y de 1947 a 1952 fue el único agente efectivo disponible para tratar la enfermedad. Al principio se administró en grandes dosis pero problemas de toxicidad y de resistencia bacteriana hicieron que se limitara seriamente su utilidad. (28) Es un fármaco bactericida eficaz contra M.

tuberculosis en el medio alcalino extracelular, pero no penetra las células o las meninges a menos que esten inflamadas, concentraciones de sólo 0.4 ug/ml pueden inhibir el crecimiento. La gran mayoría de cepas de M. tuberculosis son sensibles a 10 ug/ml pero la mayoría de bacilos tuberculosos viables puede encontrarse en condiciones en las cuales la estreptomycinina no es efectiva lo cual limita su uso. Esta droga es bactericida sobre gérmenes en división actuando mejor a un pH neutro o ligeramente alcalino y en medio extracelular, por ello es que es útil principalmente al inicio del regimen terapéutico. (28,51)

Su mecanismo de acción es similar al de los demás aminoglucósidos, inhibiendo su síntesis proteica(subunidad 30S). (28) A diferencia de los otros agentes antituberculosos, sólo está disponible como preparado por vía intramuscular, siendo la dosis de 15 mg/kg (hasta 1 g diario) en el tratamiento inicial o 25 a 30 mg/kg (hasta 1.5g/diario) en administracion bisemanal. Casi todo el fármaco se elimina por vía renal lo cual debe ser tomado en cuenta en pacientes con insuficiencia renal para evitar toxicidad. La ototoxicidad es el principal problema con la estreptomycinina, a través de la alteración del VIII par craneal y da lugar a nausea, vómito, vértigo e hipoacusia, esta última puede ser permanente si la pérdida es grande al momento en que se suspende la SM.(54) Otros efectos secundarios encontrados aunque menos comunes son el bloqueo neuromuscular y reacciones de hipersensibilidad.(29,30)

#### 11.e. ETAMBUTOL:

Es eficaz contra M. tuberculosis pero no refuerza directamente los regimenes acortados, su presentación es oral y la dosis es de 15 a 25 mg/kg/dia. La absorción en el aparato GI es rápida y se alcanzan concentraciones séricas en 2 a 4 horas, la penetración en la mayor parte de los tejidos corporales es buena pero no atravieza las meninges en estado normal. Alrededor de dos tercios de sus metabolitos se elimina por la orina. La droga es solamente efectiva contra células de crecimiento activo. (28,29,30)

La toxicidad ocular es la principal preocupación. Pueden presentarse disminución de la agudeza visual y otros debido a neuritis óptica retrobulbar, por lo común desaparecen cuando se suspende, pero en casos se ha llegado hasta la ceguera total. Por lo común se recomienda efectuarse un examen oftalmológico previo al inicio de la administración del fármaco y no debe administrarse a niños menores de 13 años debido a que es difícil evaluar pruebas de agudez visual.(28,29,30) Otros efectos secundarios asociados al uso del etambutol son la hiperuricemia, rash, shock anafiláctico y otros menores.(29)

## 11.f. OTRAS DROGAS:

Entre las otras drogas que se han venido experimentando en el tratamiento antituberculoso se encuentran las quinolonas. Aunque la norfloxacin tiene una actividad mínima contra las micobacterias, otras quinolonas sin embargo, incluyendo la ciprofloxacina y ofloxacina parecen tener una significativa acción antimicobacteriana. Estas (las quinolonas) penetran fácilmente las células, un criterio importante en el tratamiento contra la TB. En el National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine en Denver, Colorado, se ha comprobado que las quinolonas con sus dosis terapéuticas usuales alcanzan CIM (concentraciones inhibitorias mínimas) de 4 a 6 en la ciprofloxacina y de 8 a 12 en la ofloxacina. Otras drogas probadas recientemente en el tratamiento antituberculoso incluyen el empleo de nuevos macrólidos como claritromicina y azitromicina (con excelente penetración en células fagocíticas) y otros como amikacina. (29,54)

## 12. GRUPOS DE TRATAMIENTO:

Los dos grupos principales con absoluta prioridad para recibir tratamiento son:

- los casos de TB pulmonar con baciloscopia positiva que son fuentes reales de infección.
- los casos de TB pulmonar con frote negativo pero con cultivo positivo que son fuentes potenciales de infección. (17)

Los grupos de tratamiento secundarios que deberían tratarse conforme a los medios disponibles son:

1. los casos de TB aguda sin confirmación bacteriológica (la enfermedad miliar febril aguda y la meningitis tuberculosa).
2. Los casos de TB pulmonar con frotis y cultivo negativo que sólo pueden diagnosticarse por examen radiológico.
3. En los niños con lesiones pulmonares aisladas o relacionadas con lesiones del mediastino o la pleura, con frecuencia el examen de esputo por microscopía es negativo. La TB infantil se encuentra principalmente entre los contactos de una fuente activa de infección.
4. Entre los adultos por el contrario, estos casos deben definirse con precisión en dos situaciones:
  - 4.1. Si no se dispusiese de servicios para hacer cultivos, los casos de tuberculosis pulmonar con frotis negativo, son tratados únicamente si existen pruebas muy sugestivas de tuberculosis progresiva en la radiografía de tórax.
  - 4.2. Cuando se hacen cultivos, el tratamiento se justifica si hay signos de deterioro radiológico de 2 a 4 semanas antes de disponer los resultados del cultivo.
  - 4.3. Los casos de TB extrapulmonar, identificados mediante signos clínicos o signos radiológicos y una reacción positiva a la tuberculina, con confirmación bacteriológica o histopatológica o sin ella.

Habiendo definido los dos principales grupos de pacientes de TB pulmonar que entre ambos representan de 70 a 80% de los casos de tuberculosis en todas sus formas, se definen los 4 principios básicos de una buena quimioterapia:

1. El paciente debe recibir un régimen efectivo de medicamentos, es decir, uno que haya demostrado su eficacia en un experiencia controlada, que sea aceptable para el paciente y que no interfiera en su vida familiar y social.
2. El paciente debe saber las dosis exactas de cada medicamento prescrito y aceptar tomarlos. Si considera que tiene algún problema, no debe modificar ni dejar el tratamiento por su cuenta, sino discutirlo con el medico.
3. El tratamiento debe ser continuo y los medicamentos se deben tomar con regularidad, todos los días o dos veces por semana, según el caso. Al paciente debe informársele que las interrupciones del tratamiento pueden hacerlo fracasar.
4. El tratamiento se debe seguir por todo el tiempo prescrito, ya sea un año, ocho o seis meses, según el caso, incluso si los síntomas desaparecen en una semana. (17)

El profesor D.A. Mitchison tomando en cuenta las bases bacteriológicas y experimentales de los esquemas de corta duración, definió las 3 acciones capitales de los medicamentos antituberculosos:

1. Prevención de la aparición de una resistencia adquirida: Desde los años 50 se consideraba que un tratamiento quimioterapéutico era eficaz cuando era capaz de impedir la aparición de resistencia adquirida a la isoniazida. La eficacia de un medicamento está estrechamente ligada a su capacidad de detener la multiplicación de los bacilos cuando se lo asocia a la isoniazida.
2. Actividad Bactericida Precoz: Es la disminución del número de bacilos viables producida en los primeros días del tratamiento. Está comprobado que la isoniazida es la droga de mayor poder bactericida. La rifampicina, estreptomicina y etambutol tienen un poder menor; mientras que la pirazinamida y tioacetazona solo son bacteriostáticas.
3. Actividad Esterilizante: En la tuberculosis experimental de la rata, la actividad esterilizante se determina en el número de bacilos viables, que persisten en los órganos al final de la quimioterapia y mide la eficacia de los tratamientos acortados. En la clínica esta actividad se reconoce por la tasa de cultivos negativos obtenidos después de 2 meses de tratamiento y por la tasa de recaídas posterior al mismo. La actividad esterilizante de una droga indica su capacidad de destruir organismos "semidurmientes" en las lesiones. La pirazinamida actúa sobre los bacilos situados en un medio ácido que puede

ser intra o extracelular en una zona de inflamación aguda. Es probable que la acción de la rifampicina se ejerza sobre bacilos con accesos de crecimiento intermitente dado que tiene mayor rapidez bactericida que los demás medicamentos. (26,33)

### 3. MECANISMOS DE ACCION EN LOS REGIMENES DE CORTA DURACION

Las drogas antituberculosas se pueden ordenar por su eficacia para esterilizar lesiones de la siguiente forma:

LTA ACTIVIDAD: rifampicina, pirazinamida  
 ACTIVIDAD MEDIA: isoniazida  
 OCA O NINGUNA ACTIVIDAD: estreptomocina, etambutol, tioacetazona

TABLA No.1

#### CLASIFICACION DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

	PREVENCION DE RESISTENCIA	ACTIVIDAD BACTERICIDA PRECOZ	ACTIVIDAD ESTERILIZANTE
<b>INTENSA</b>	isoniazida rifampicina	isoniazida	rifampicina pirazinamida
	etambutol estreptomocina	etambutol rifampicina	isoniazida
<b>DEBIL</b>	pirazinamida tioacetazona tioacetazona	estreptomocina pirazinamida etambutol	Estreptomocina tioacetazona

La mayor actividad bactericida, que los autores llaman "actividad bactericida temprana" se ejerce en los primeros dos días del tratamiento; las drogas matan 3 veces más bacilos en los dos primeros días del tratamiento que en los restantes doce días; la mayor actividad bactericida temprana la ejerció la isoniazida que destruyó 6 veces más bacilos que cualquiera de las otras drogas y aún que la mayoría de asociaciones medicamentosas. (22) La isoniazida administrada sola mostró el más alto poder

bactericida inicial (0.72 log<sub>10</sub> cfu/ml/día). Para los otros

medicamentos el poder bactericida aumentaba considerablemente (e promedio en 0.36 log<sub>10</sub> cfu/ml/día) cuando se agregaba INH al tratamiento. El etambutol y la RIF se colocan en segunda posición en la escala de poder bactericida con tasas de 0.25 log<sub>10</sub> cfu/ml/día y 0.19 log<sub>10</sub> cfu/ml/día, respectivamente. En último lugar se sitúa la estreptomina, la pirazinamida y la tioacetazona que prácticamente no eran bactericidas con tasas de 0.09-0.04 log<sub>10</sub> cfu/ml/día. (38)

En otra serie de experimentos, Mitchison trató de reproducir la condición metabólica de los bacilos en bacteriostasis, o sea en actividad vital mínima, nutriéndose y multiplicándose en forma esporádica en el seno de lesiones caseosas cerradas, en condiciones desfavorables para ellos; cultivando micobacterias a 8 grados Celsius, que inhiben su multiplicación, al extremo que si se agrega INH o RIF al medio, estas drogas no ejercen su acción bactericida. Pero si estos bacilos se exponen a temperaturas de 37 grados por períodos de 1 a 6 horas cada 24 horas, para que durante este corto tiempo empiecen a metabolizar y multiplicarse. Si se someten a la acción de las mismas drogas se observa que la INH sólo destruye a los bacilos que han estado a 37 grados por períodos de 6 horas cada día y aún así lo hace en forma muy lenta. En cambio la RIF, ejerce su poder bactericida en los microorganismos que son expuestos 1 hora diaria a 37 grados y este efecto es mucho mayor sobre los que han sido expuestos durante 6 horas a 37 grados. En tanto que la INH requiere de varias horas de exposición para empezar a matar bacilos, basta un contacto de 20 minutos para que la rifampicina empiece a destruirlos. (22,26)

La actividad esterilizante consiste en la capacidad de destruir lo mas rápidamente posible, todos o casi todos los bacilos presentes en las lesiones. Puesto que la velocidad de destrucción disminuye progresivamente en el curso de la quimioterapia, la actividad esterilizante debe ser determinada midiéndose la rapidez con la cual son eliminados los últimos microorganismos viables. (38) Para explicar el mecanismo de acción de la PZ (esterilizante), Mitchison ideó un modelo in vitro por el cual se crecen a los bacilos en un medio a pH ácido (entre 5.4 y 6.6) que es el medio en el que mejor actúa la PZ. Bastó exponer estos cultivos a la acción de la PZ durante 24 horas para inhibir el crecimiento bacteriano durante 9 días; si la exposición se mantiene durante 96 horas, el efecto bacteriostático se prolonga a mas de 76 días. Así actualmente se estima que la PZ actúa sobre una subpoblación de bacilos que están en bacteriostasis o en crecimiento lento en el interior de los fagolisosomas de los macrófagos, sometidos a un pH considerablemente ácido, frente al cual la actividad de la INH y la RIF es mucho menor. (22,26)



GRAFICA No.1

MECANISMOS DE ACCION DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS

mala asociación: fracaso con resistencia bacteriana

INH	BACILOS EN ACTIVA	BUENA ASO-
RIF-----	MULTIPLICACION-----	CIACION
SM		ACCION BAC-
		TERICIDA
		CURACION
		PERMANENTE

RIF	BACILOS EN LENTA	TIEMPO SUFI-
PZ-----	MULTIPLICACION-----	CIENTE
INH		ACCION ESTERI-
		LIZANTE

tiempo insuficiente: reactivación con bacilos sensibles

14. POBLACIONES BACTERIANAS:

La mayoría de los bacilos tuberculosos que se encuentran en las lesiones al comienzo del tratamiento se multiplican mas o menos rapidamente (población A). Estos bacilos son destruidos esencialmente durante los primeros días por la INH. Los otros medicamentos participan en esta acción bactericida sólo si la INH permanece inoperante, ya sea porque no ha sido incluida en el esquema o porque el enfermo tiene una resistencia inicial a la INH. Otros bacilos tuberculosos estan practicamente durmientes y, por esta razón, la mayor parte de los medicamentos bactericidas, tales como la INH, sólo los destruyen lentamente. Ciertos bacilos semidurmientes, se encuentran en medio ácido y tal vez son inhibidos por la acidez o por un escaso aporte de oxígeno (PO2 baja). Estos bacilos son destruidos de manera eficaz por la pirazinamida ya que esta última se vuelve activa sólo a un pH de alrededor de 5.5 o menos (población B). Otros bacilos semidurmientes tienen accesos ocasionales de metabolismo activo quizás durante algunas horas (población C). Estos gérmenes son destruidos muy eficazmente por la rifampicina, no porque sea excepcionalmente bactericida sino porque su acción bactericida se activa muy rapidamente destruyendo los gérmenes durante sus accesos de metabolismo activo antes que la isoniazida tenga la posibilidad de comenzar a ser bactericida. Finalmente puede haber una poblacion de gérmenes completamente durmientes que no es afectada por ningún medicamento. (38)

Sobre lo anteriormente descrito, al comienzo del tratamiento, la mayoría de los bacilos de las lesiones se encuentran en sitios extracelulares, incluyendo las zonas de

caseificación donde no están estrechamente rodeados de células inflamatorias. Estos bacilos (población A) están en un medio ligeramente ácido (pH de 6.5 a 7.0) y en su mayor parte se multiplican de manera bastante rápida. La INH tiene aquí una acción bactericida activa, la estreptomycinina es debilmente bactericida debido a la ligera acidez global, pero este pH no es lo suficientemente bajo para que la PZ ejerza su acción bactericida. Una reacción inflamatoria, inducida por algunos de los bacilos produce a su vez una baja del pH y la inhibición parcial de los gérmenes (que corresponde a la población B y una parte de la población C). La PZ y la RIF son ahora más bactericidas que la INH y la SM se muestra totalmente desprovista de acción. Se produce una transferencia constante de bacilos de la población A a la población B en las cavidades abiertas donde se encuentra albergada la mayor parte de la población bacteriana, de tal manera que cuando el caseum es expectorado, los bacilos restantes, son expuestos a las células inflamatorias. Después de varias semanas de tratamiento la respuesta inflamatoria cede y el pH vuelve a subir a 6.5-7.0. Los bacilos (que corresponden a la población C) son, sin embargo, bacilos persistentes relativamente refractarios a la quimioterapia y contra ellos, la RIF parece tener el mayor poder bactericida, a pesar que la INH y quizá la SM los puedan destruir, pero más lentamente, si la RIF no se encuentra incluida en el esquema. Debido al pH elevado, la PZ es inactiva lo que explica su actividad escasa o nula después de los 2 primeros meses de tratamiento de corta duración. (38)

Sin embargo, si los bacilos comienzan a multiplicarse, porque, por ejemplo son mutantes resistentes a la INH o forman parte de la población inicial de un enfermo con una resistencia inicial a la misma, en este caso la inflamación local vuelve a aparecer, el pH baja, volviendo la población al rango B, la razón por la cual en los pacientes con resistencia inicial a la INH, la asociación de ésta a la PZ en la fase de continuación es la más eficaz para la prevención de fracasos en la quimioterapia. (26,38)

GRAFICA No.2

PAPEL DEL PH Y LA INFLAMACION EN LA MODIFICACION DE LA  
MULTIPLICACION DEL MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y ACCION  
BACTERICIDA DE LOS AGENTES ANTITUBERCULOSOS AL COMIENZO  
Y DURANTE LAS PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO

7 MULTIPLICACION BK INHIBICION DE BK  
DESTRUCCION POR INH (RIF, SM) DESTRUCCION POR RIF  
PZA INACTIVA INH (SM) CASI  
BACTERIOSTATICA  
PZA INACTIVA  
MUTANTES RESISTENTES  
A INH

H inflamación-----

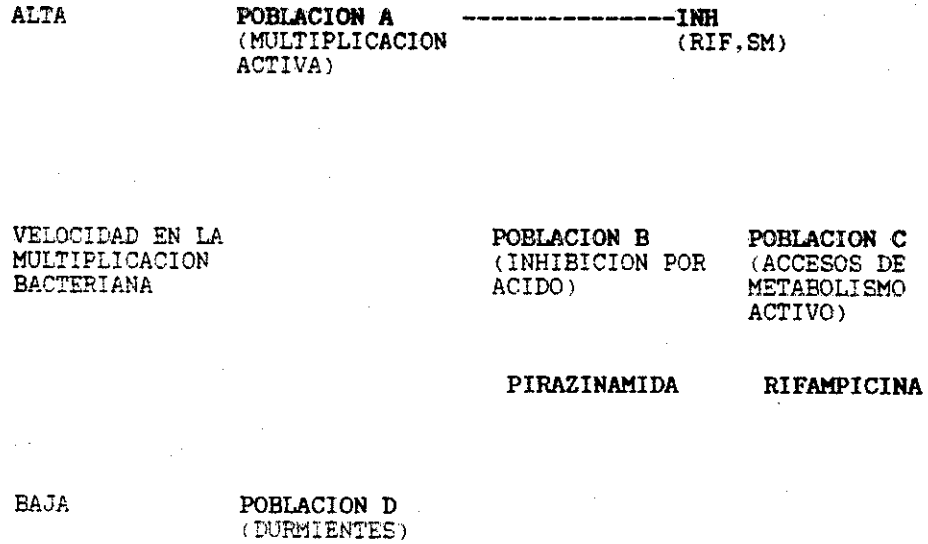
INHIBICION DE BK  
DESTRUCCION POR RIF Y PZA

INH BACTERIOSTATICA  
SM INACTIVA

5

GRAFICA No.3

POBLACIONES BACILARES



- A: microorganismos que se multiplican activamente destruidos por la isoniazida  
B: microorganismos semiactivos inhibidos por un medio ácido destruidos esencialmente por la pirazinamida  
C: microorganismos semiactivos que presentan accesos de metabolismo destruidos por la rifampicina  
D: microorganismos completamente inactivos que no son afectados por los medicamentos

## 15. REACCIONES ADVERSAS EN LOS TRATAMIENTOS ACORTADOS:

Los adultos tratados por tuberculosis deben tener mediciones al ingreso de enzimas hepáticas, bilirrubinas, creatinina sérica o nitrógeno de urea sérico, un recuento sanguíneo completo y un conteo plaquetario. El ácido urico sérico debiera ser medido en caso se emplee la pirazinamida y por último un examen previo visual si se considera el uso de etambutol. El propósito de estas mediciones es el de detectar alguna anormalidad que pueda complicar el régimen o necesitar su modificación. Todos los pacientes deberán ser examinados clínicamente durante el período de la quimioterapia, observando los síntomas asociados con las más comunes reacciones adversas a los medicamentos que se administran. Si ocurrieran síntomas que sugirieran toxicidad a alguna droga, se deberán realizar exámenes de laboratorio para confirmar o excluir tal toxicidad.(2) En uno de los primeros estudios que se realizaron en pacientes con esquemas terapéuticos abreviados y con fase de continuación bisemanal, llevados a cabo en Chile se encontraron los siguientes resultados: 2.1% de los pacientes presentaron daño hepático agudo; teniendo que más del 80% de dichos casos, se iniciaron en las dos primeras semanas del tratamiento y en pacientes con una edad mayor de 35 años. Llegando a la conclusión que es difícil establecer cual es la droga causante de daño hepático agudo en estos pacientes que reciben en su primer fase una combinación de medicamentos.(21) En otro estudio siempre con tratamiento acortado pero en pacientes ancianos, no mostró un aumento en la incidencia de reacciones tóxicas serias, reacciones adversas menores son encontradas más frecuentemente y deben ser diferenciadas de las mayores, especialmente hepatitis. Las reacciones de hipersensibilidad a la administración de RIF fueron infrecuentes y fácilmente reversibles, concluyendo que la vigilancia clínica del paciente es preferida al monitoreo bioquímico con exámenes de función hepática para identificar reacciones hepáticas serias.(20) Habría que tomar en cuenta asimismo otros factores predisponentes al daño hepático como es el caso del estudio realizado por Martínez y Vidal Pla en España en el cual encontraron que más del 50% de pacientes que habían desarrollado daño hepático tenían factores predisponentes tales como: alcoholismo crónico, cirrosis hepática, IRC, anestésicos generales recientes y la administración de otros medicamentos hepatotóxicos.(35) Así tenemos que el tratamiento acortado presenta una ostensible superioridad con respecto al tratamiento convencional ya que se presentaron hasta 4 veces más reacciones adversas en estos últimos (22%), así como reacciones tóxicas (6%).(51) Por último tenemos que en estudios comparativos entre tratamientos acortados de 6 y 9 meses no ha habido diferencia significativa en la incidencia de reacciones secundarias así como de toxicidad hepática.(52)

## 16. VENTAJAS DE LOS TRATAMIENTOS ACORTADOS DIARIO Y BISEMANAL:

Como se ha visto hasta el presente inciso, la terapia para los pacientes con tuberculosis ha pasado por cambios mayores

durante la pasada década, incluyendo la demostración de la eficacia de quimioterapia de corto curso con múltiples drogas. Esto se aplica a pacientes infantiles y/o adultos.(1) Así tenemos los siguientes hechos esenciales de los tratamientos acortados:

- a.- los esquemas abreviados son tan potentes, que a los 6 meses de su administración, prácticamente todos los enfermos se han hecho bacteriológicamente negativos.
- b.- la toxicidad de estos tratamientos es menor que los esquemas convencionales a base de SM, Th, PAS y obliga a suspender los tratamientos en sólo 2 a 3% de los casos.
- c.- los tratamientos abreviados no crean resistencia secundaria a las drogas empleadas. Los pocos que recaen lo hacen con gérmenes sensibles a la INH y RIF.
- d.- Las recaídas en estos esquemas, son precoces, ocurriendo la mayoría entre los 6 y 12 meses después de suspendida la terapia, lo que permite evaluar la eficacia de cada asociación y la formulación de una nueva.(24)
- e.- La tasa de abandono se disminuye significativamente a más de la mitad; pasando de un 38-40% a un 14% en condiciones de salud pública no en estudios controlados donde la tasa disminuye hasta un 3-4%.(51)

Así tenemos que estos esquemas abreviados han hecho que el tratamiento anti-TB sea más fácil y efectivo que antes, pero únicamente funciona si los pacientes toman las drogas regularmente. El seguimiento debe ser cosa obligatoria para que la terapia sea exitosa. Los médicos que tratan a pacientes con tuberculosis deben ser extremadamente cuidadosos del no seguimiento del tratamiento. Los regímenes intermitentes reducen marcadamente la vigilancia requerida para la terapia observada.(12)

A continuación se presentaran algunas características de los dos tipos de regímenes que se llevan a cabo en la fase de consolidación en el esquema abreviado 2HRZS/4HZR2 y 2HRZS/4HR:

#### REGIMEN DIARIO

mayor número de tomas de medicación: 120

mayor costo: US\$ 195 (tratamiento completo)

complica la utilización de la modalidad supervisada

efectividad terapéutica (negativización al alta) y recaídas similares en ambos esquemas.(6)

#### REGIMEN BISEMANAL

menor número de tomas de medicación: 36

menor costo: US\$ 135 (tratamiento completo)

facilita la utilización de la modalidad supervisada

## METODOLOGIA

### TIPO DE ESTUDIO A REALIZAR:

El presente trabajo se formula en base a un diseño de tipo retrospectivo, descriptivo y analítico. Se consideró abordar el estudio descriptivo de los 2 tratamientos acertados antituberculosos, administrados en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente de la ciudad capital.

- .-DE ACUERDO A LA PROFUNDIDAD..... DESCRIPTIVO
- .-DE ACUERDO AL DISEÑO DE LA INVESTIGACION UTILIZADA..... NO EXPERIMENTAL
- .-DE ACUERDO A LA FORMA EN QUE SE RECOGE LA INFORMACION..... LONGITUDINAL
- .-DE ACUERDO A LA UBICACION DE LOS DATOS EN EL TIEMPO..... RETROSPECTIVO
- .-DE ACUERDO A LOS PROPOSITOS QUE SE PERSIGUEN..... UTILITARIA

### I. SELECCION DEL OBJETO DE ESTUDIO:

El objeto del estudio serán los pacientes con primoinfección tuberculosa, vírgenes, ingresados al Sanatorio Antituberculoso San Vicente en el periodo comprendido del 1 de julio de 1989 al 1 de diciembre de 1991, divididos en dos grupos a cada uno de los cuales se les dió los dos regímenes terapéuticos a estudio. Tras su egreso se les citó a cada paciente para su respectivo control postsanatorial hasta por un periodo de 36 meses posttratamiento.

### III. CRITERIOS DE INCLUSION:

Los sujetos a estudio serán pacientes adultos, mayores de 15 años, sin distinción de sexo, raza, procedencia con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar. Deben ser pacientes vírgenes, sin tratamiento previo antituberculoso. Los pacientes con confirmación de tuberculosis deben presentar placa de rayos X de tórax con imagen compatible de tuberculosis y con frotos de esputo, los cuales pueden ser positivos o negativos con identificación en el cultivo para *M. tuberculosis*.

### IV. CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyen pacientes con tuberculosis extrapulmonar, con historia de tratamiento previo antituberculoso, asimismo pacientes con contraindicación médica a alguno de los medicamentos utilizados en el estudio, en condición terminal por otra causa (p. ej. cáncer metastásico) y pacientes quienes han recibido tratamiento inmunosupresor.

## V. VARIABLES DEL ESTUDIO:

Descritas según su definición operacional:

**DIAGNOSTICO:** infección pulmonar causada por M. tuberculosis

**LUGAR DE ORIGEN:** sitio de procedencia de cada paciente, por departamentos de la república o extranjero.

**EDAD:** mayores de 15 años.

**SEXO:** masculino y femenino.

**ANTECEDENTES O HABITOS:** alcoholismo, tabaquismo, uso asociado de ambos, otras drogas (mariguana, LSD, cocaína, etc.)

**METODO DIAGNOSTICO:** bacteriológico (baciloscopia y/o cultivo de esputo), fluoroscópico (radiología) y otros como inmunológicos.

**EFICIENCIA:** relación entre el número de pacientes que son curados entre el total de pacientes que inician el tratamiento.

**EFICACIA:** relación entre el total de pacientes que son curados entre el total de pacientes que finalizan el tratamiento.

**CURACION:** la valoración de curación son dos baciloscopias negativas sucesivas al final del tratamiento, siendo sus criterios los siguientes:

a.-cuando la persona si cumplió su tratamiento sin interrupciones y su esputo se hizo negativo a más tardar al 5to mes y continúa así hasta finalizarlo.

b.-el paciente si no negativiza la baciloscopia en el segundo mes, deberá continuar el mismo tratamiento de primera fase por un período máximo de 5 meses hasta negativizarlo e inmediatamente se continua con la fase de continuación por un periodo de 4 meses más.

**FRACASO:** cuando una persona sometida a cualquiera de los dos esquemas y que al 5to mes no ha negativizado su baciloscopia.

**CONTROL POSTSANATORIAL:** visita sucesiva tras su egreso de tratamiento, finalizado o no, pero que haya negativizado previamente la baciloscopia.

**RECAIDA:** Cuando una persona quien previamente ya había negativizado su baciloscopia, en su control postsanatorial presenta recaída bacteriológica.

**PATRON RADIOLOGICO:** el método descrito para evaluar las radiografías es la clasificación de Broust:

1.- leve: afección de menos de 1/3 del parénquima pulmonar.

2.- moderada: afección de 1/3 a 2/3 del parénquima pulmonar.

3.- severa: afección de más de 2/3 del parénquima pulmonar.

**REACCION ADVERSA:** es toda entidad que se presente durante el tratamiento o inmediatamente finalizado éste, asociado al tratamiento antituberculoso y que en ciertos casos puede necesitar la suspensión y aún el cambio del medicamento implicado.

**INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO:** cuando una persona por alguna razón debe interrumpir el tratamiento, principalmente por una reacción adversa extrema tales como hepatitis, daño auditivo y otras.

**ENTIDAD CLINICA ASOCIADA:** cuando una persona presenta alguna otra enfermedad aguda (hepatitis infecciosa, alcohólica, paludismo) o crónica concomitante (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica) al momento de ser ingresado por tuberculosis.



**LETALIDAD:** relación entre el número de pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria a causa de tuberculosis respecto al total de pacientes que fueron incluidos en cada esquema.  
**MEDICAMENTOS:** empleados en cada esquema con sus dosis.

**ESQUEMA No.2 (2/HRZS-4/H(2)R(2))**

**1.- TRATAMIENTO ACORTADO (FASE DE CONTINUACION BISEMANAL)  
FASE INTENSIVA:**

INH 5 mg/kg diario (300 mg diario)  
RIF 10 mg/kg diario (600 mg diario)  
SM 25 mg/kg diario  
PZ 25 mg/kg diario

**FASE DE CONTINUACION:**

INH 15 mg/kg (dos veces a la semana)  
RIF 600 mg/día (dos veces por semana)

**ESQUEMA No.1 (2HRZS-4HR)**

**2.- TRATAMIENTO ACORTADO (FASE DE CONTINUACION DIARIA)  
FASE INTENSIVA:**

INH 5 mg/kg diario (300 mgs diario)  
RIF 10 mg/kg diario (600 mgs diario)  
SM 25 mg/kg diario  
PZ 25 mg/kg diario

**FASE DE CONTINUACION:**

INH 5 mg/kg diario (7 dosis/semana)  
RIF 10 mg/kg diario (7 dosis/semana)

**LABORATORIOS:**

Baciloscofia, cultivo de esputo, velocidad de sedimentación, hemoglobina, conteo de glóbulos blancos, pruebas hepáticas (transaminasas, TGO-TGP, bilirrubinas, fosfatasa alcalina). Estos laboratorios se realizan al ingreso (inicio del tratamiento, transcurso del mismo y finalización), asimismo control de baciloscofia y cultivo después de finalizar el tratamiento.

**VI. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION E INSTRUMENTOS:**

Se recabará la información pertinente que llene los

objetivos de la investigación elaborando una boleta de recolección de datos (ver anexo) a fin de obtener información precisa de la evolución de los pacientes desde que son ingresados, tratados con uno de los dos esquemas terapéuticos a estudio (2HRZS/4H2R2 o 2HRZS/4HR) su evolución durante su estancia intrahospitalaria y al finalizar el tratamiento. Todo lo anterior a través de la revisión de la papelería hospitalaria.

#### VII. ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS:

En base al tipo de estudio, el cual es descriptivo, el procedimiento a utilizar para su análisis y tratamiento estadístico será la frecuencia, la media (promedio) y el porcentaje (proporción) de cada uno de los dos grupos de pacientes.

#### VIII. RECURSOS:

##### VIII.A.- MATERIALES:

###### VIII.A.1. económicos:

Aportados por el estudiante.

###### VIII.A.2. físicos:

- instalaciones del sanatorio San Vicente
- archivo de los pacientes ingresados en el período del estudio
- archivo de radiología del sanatorio San Vicente
- registros de laboratorio

##### VIII.B.- HUMANOS:

- personal médico, administrativo y técnico de laboratorio del sanatorio San Vicente.
- estudiante que realiza la investigación

## EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

01	XXXXXXXX						
02		XXXXXXXX					
03			XX				
04			XX				
05				XX			
06				XX			
07				XXXXXX			
08					XX		
09					XX		
10						XX	
11						XX	
12						XX	
13							XXX
14							XX
15							XX
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY JUN JUL
	1994			1995			

- 1.-) Selección del tema
- 2.-) Elección del Revisor y Asesor
- 3.-) Recopilación del material bibliográfico
- 4.-) Elaboración del proyecto conjuntamente con asesor y revisor
- 5.-) Aprobación del proyecto por la Institución donde se realizara el proyecto
- 6.-) Aprobación del proyecto por la Coordinación de Tesis
- 7.-) Diseño de los instrumentos que se utilizaran en la investigación
- 8.-) Ejecución del trabajo de campo
- 9.-) Procesamiento de datos
- 10.-) Análisis y discusión de resultados
- 11.-) Elaboración de conclusiones y recomendaciones
- 12.-) Presentación del informe final
- 13.-) Aprobación del informe final
- 14.-) Impresión del informe final
- 15.-) Examen publico de defensa de tesis

**PRESENTACION  
DE  
RESULTADOS**

**CUADRO No. 1**  
**PROCEDENCIA DE PACIENTES**

DEPARTAMENTO	ESQUEMA 1	ESQUEMA 2
CIUDAD GUATEMALA	24%	32.5%
DEPTO. GUATEMALA	9.2%	13%
ESCUINTLA	31.7%	17.9%
SACATEPEQUEZ	5.8%	3.3%
IZABAL	4.2%	0.8%
PETEN	4.2%	1.6%
SANTA ROSA	3.3%	3.3%
SAN MARCOS	3.3%	1.6%
JUTIAPA	2.5%	4.1%
ALTA VERAPAZ	1.7%	0.8%
CHIMALTENANGO	1.7%	3.3%
HUEHUETENANGO	1.7%	0.8%
RETALHULEU	1.7%	----
SUCHITEPEQUEZ	1.7%	3.3%
JALAPA	0.8%	2.4%
ZACAPA	0.8%	0.8%
CHIQUIMULA	0.8%	----
QUICHE	0.8%	2.4%
BAJA VERAPAZ	----	----
PROGRESO	----	0.8%
SOLOLA	----	----
TOTONICAPAN	----	0.8%
QUETZALTENANGO	----	0.8%
TOTAL	100%	100%

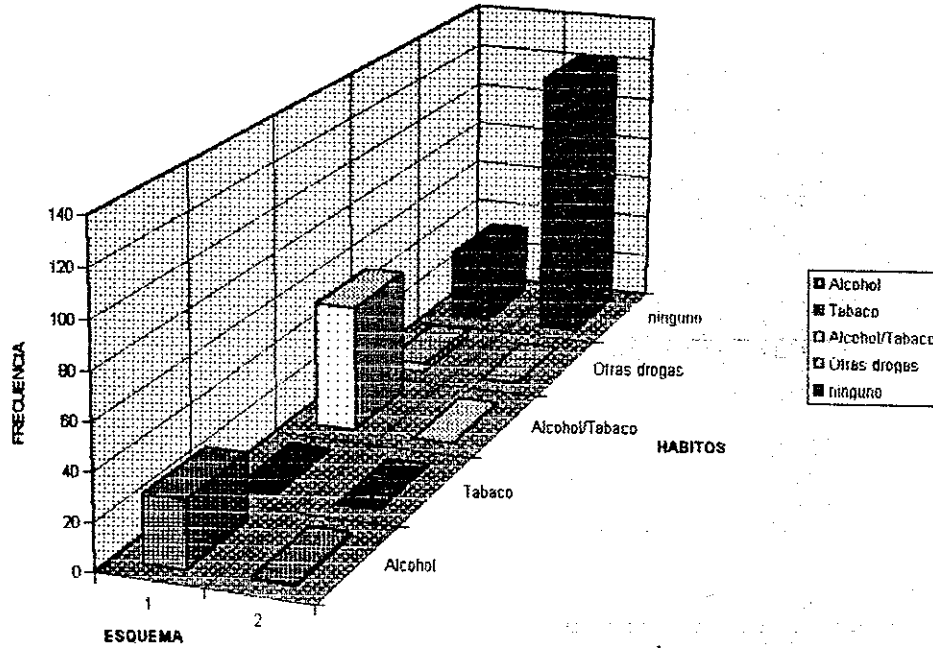
FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

**CUADRO No.2**  
**GRUPO ETAREO**

<b>EDAD</b>	<b>ESQUEMA 1</b>	<b>ESQUEMA 2</b>
<b>&lt; 18 a</b>	1.7%	7.3%
<b>18-30 a</b>	33.3%	35%
<b>31-40 a</b>	28.3%	22.8%
<b>41-50 a</b>	12.5%	19.5%
<b>51-60 a</b>	10%	8.9%
<b>61-70 a</b>	9.2%	3.3%
<b>71-80 a</b>	3.3%	1.6%
<b>&gt; 80 a</b>	1.7%	1.6%
<b>TOTAL</b>	100%	100%

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No.1 HABITOS DE LOS PACIENTES



**CUADRO No. 3**  
**DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO**

SEXO	ESQUEMA 1	ESQUEMA 2
MASCULINO	100%	----
FEMENINO	----	100%
TOTAL	100%	100%

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

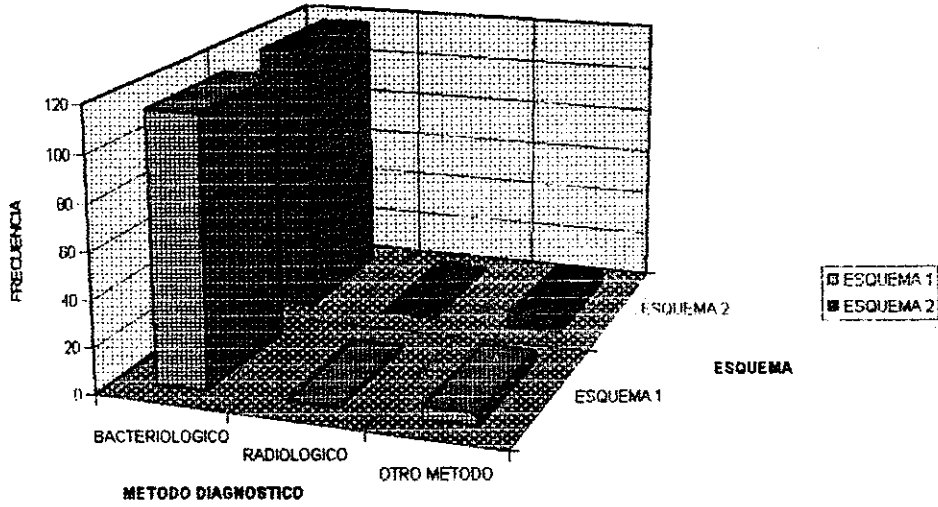
**CUADRO No. 4**  
**CULTIVOS**

MESES	ESQUEMA 1	ESQUEMA 2
2 meses	2.7%	13.8%
4 meses	3.6%	13.0%
6 meses	0.8%	0.8%

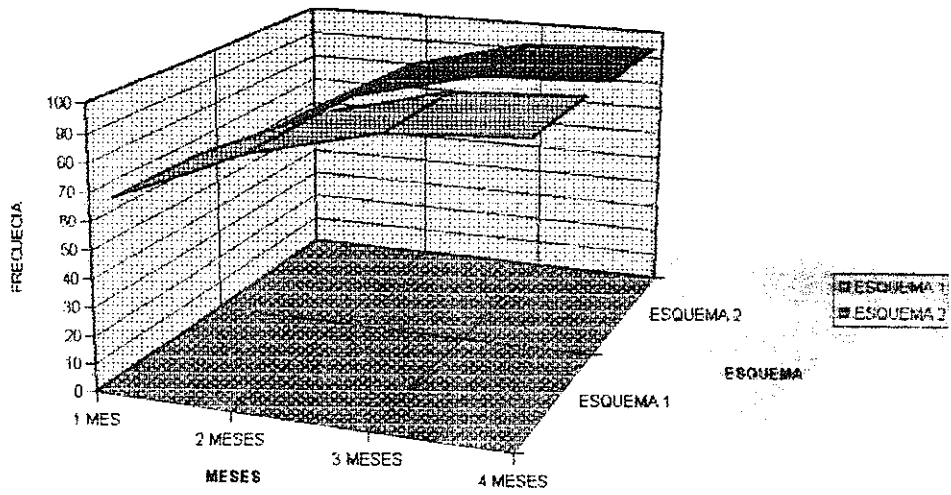
FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS



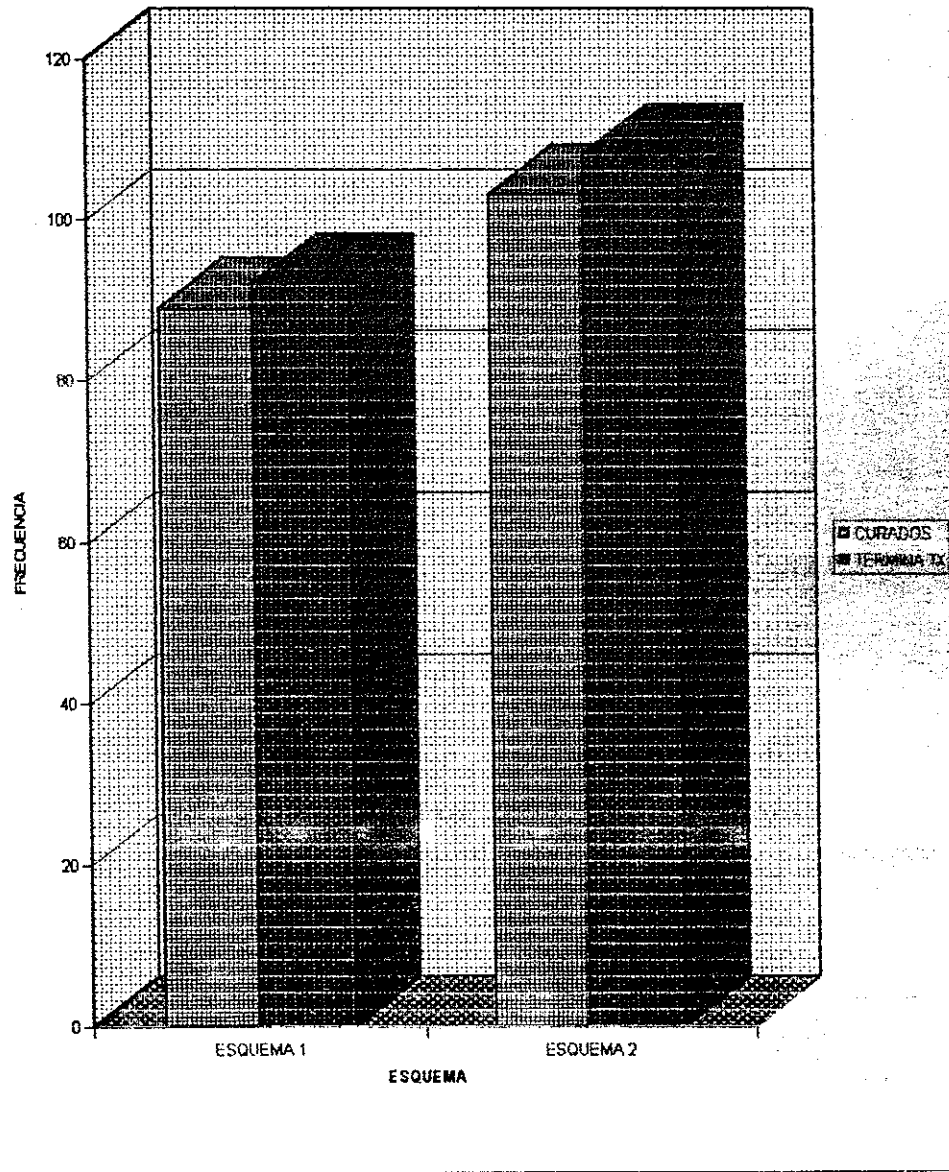
GRAFICA No. 2 METODO DE DIAGNOSTICO



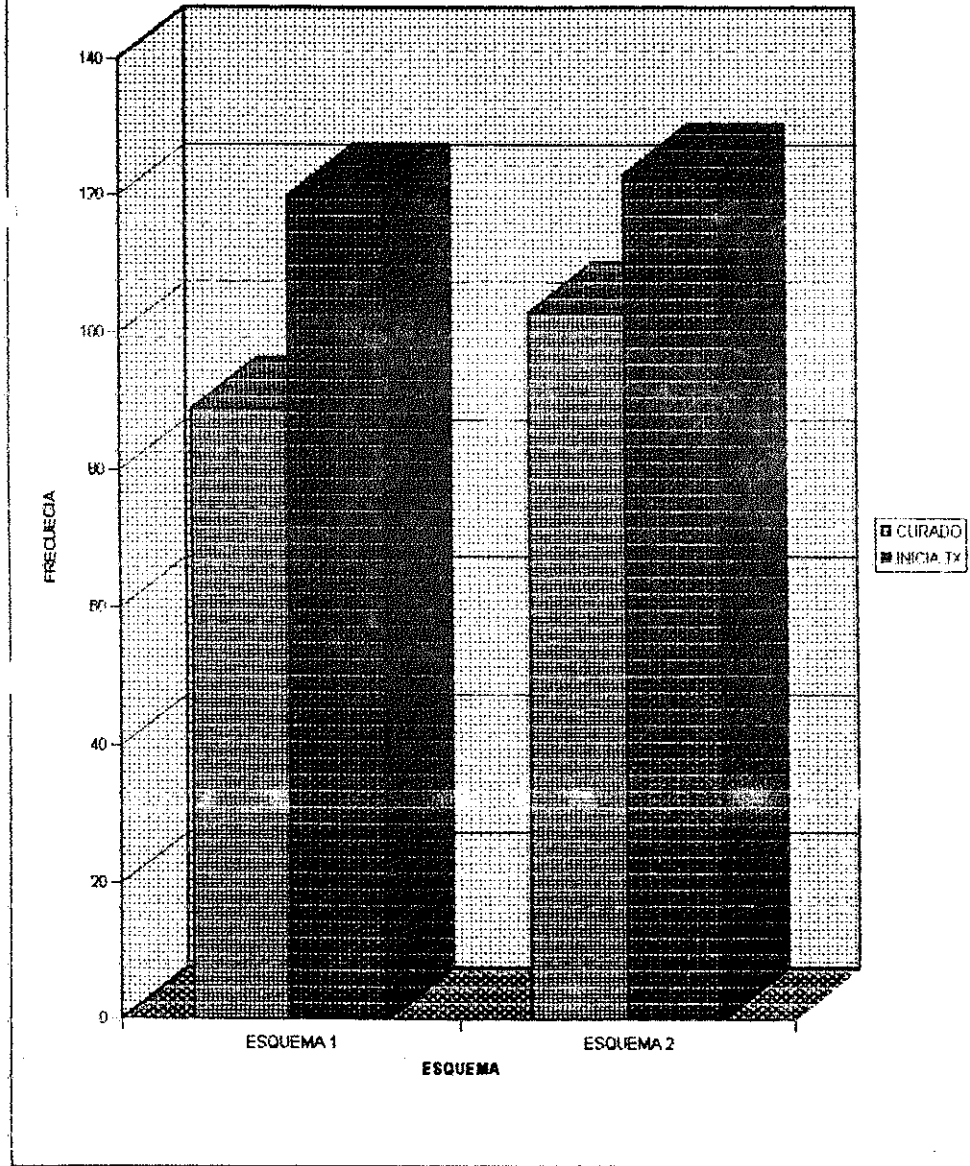
GRAFICA No. 3 NEGATIVIZACION BACTERIOLOGICA



GRÁFICA No. 4 EFICACIA DEL TRATAMIENTO



GRAFICA No. 5 EFICIENCIA DEL TRATAMIENTO

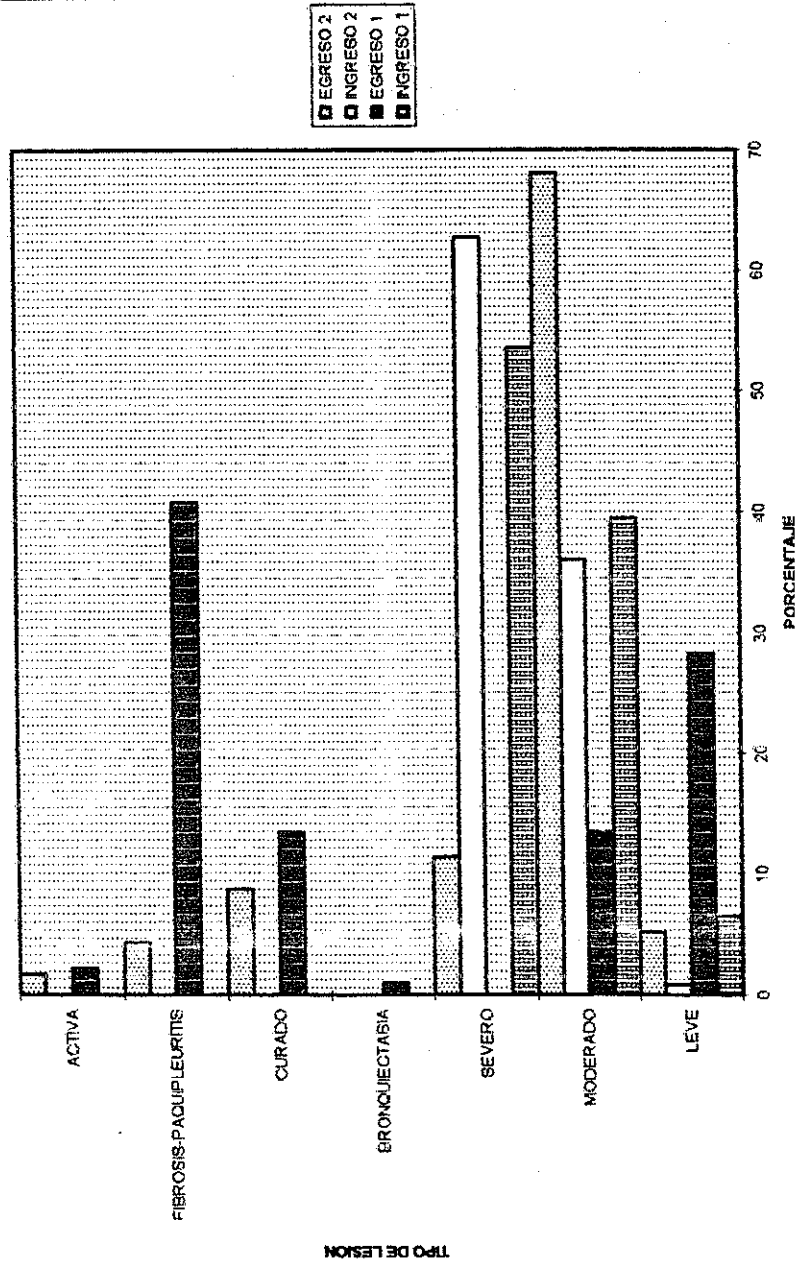


**CUADRO No. 5**  
**CAUSAS DE ABANDONO DE TRATAMIENTO**

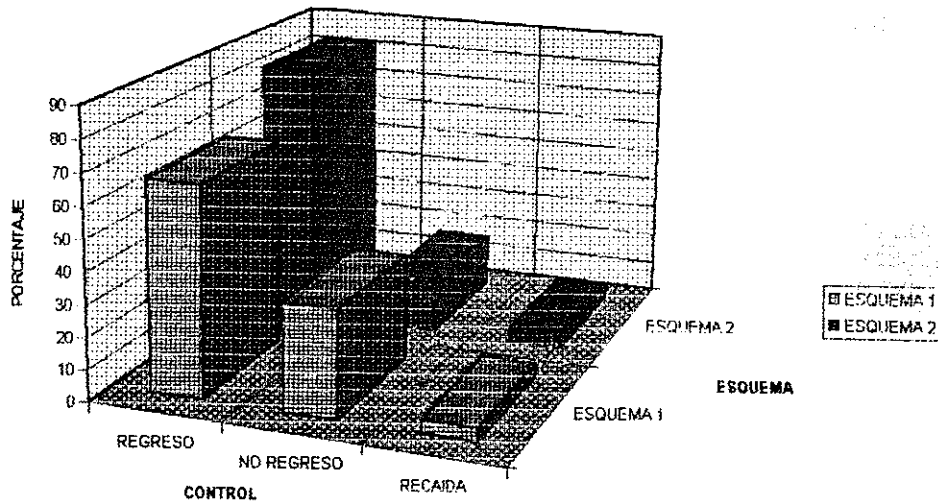
CAUSAS DE ABANDONO	ESQUEMA 1	ESQUEMA 2
FALLECIMIENTO	5.8%	2.4%
FUGA Y/O EXPULSION	14.2%	8.9%
TRASLADO	3.3%	---
TOTAL QUE ABANDONARON	23.3%	12.1%
TOTAL QUE TERMINARON	76.7%	87.9%
GRAN TOTAL	100%	100%

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No. 8 LESIONES RADIOLOGICAS



GRAFICA No. 9 CONTROL POST-SANATORIAL



**CUADRO No. 6**  
**ENFERMEDADES MAS FRECUENTES ENCONTRADAS EN LOS**  
**PACIENTES SOMETIDOS A AMBOS ESQUEMAS**

ENFERMEDAD	ESQUEMA 1	MORTALIDAD	ESQUEMA 2	MORTALIDAD
DIABETES M.	3	0%	7	0%
CA. SNC	1	0%	--	--
CA. PULMONAR	2	0%	--	--
HEPATITIS	1	0%	--	--
EPILEPSIA	3	0%	--	--
LESION MEDULAR	1	0%	--	--
CARDIOPATIA ISQUEMICA	--	--	2	0%
FIEBRE TIFOIDEA	--	--	1	100%

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.



Lo primero que debemos destacar en este trabajo es que ambos tratamientos están descritos por separado, sin comparación ya que las características disímiles de cada grupo de pacientes hace se incurra en un error de sesgo estadístico, por lo cual en la metodología se explica el procesamiento de datos para cada uno de los regímenes estudiados.

En el primer cuadro (cuadro No.1) podemos ver la distribución geográfica de los pacientes ingresados; aunque se observa que los 2/3 del total de pacientes en ambos grupos, proceden del departamento de Guatemala (incluida la ciudad capital) y de Escuintla que entre ambos reúnen al 25% de la población del país, lo que hace suponer que la incidencia es mucho mayor a nivel nacional, ya que hay pacientes de otras áreas que se atienden en la otra institución de tratamiento a nivel de referencia (Hosp. Rodolfo Robles en Quetz.) y en el sistema periférico de salud o que simplemente no acuden en busca de ayuda médica. En el grupo etéreo, (cuadro No.2) se observa que 3/8 partes de los pacientes de ambos grupos pertenecen al segmento poblacional de 18-40 años, lo que hace suponer un impacto directo a la población económicamente activa en detrimento de su potencial productivo. En cuanto a la distribución de sexos, (cuadro No.3) se determinó que el 100% de cada uno de los dos sexos fue para uno u otro sexo (hombres en el esquema diario-4H y mujeres con el bisemanal-4H(2)R(2)), ello se debió a que cada uno de los coordinadores de los esquemas en mención eran asimismo coordinadores del servicio de hombres o mujeres en el centro hospitalario, en el que se realizó el estudio, lo cual hizo que la administración de los esquemas se realizara estrictamente de la misma manera; esto trae como consecuencia que las características de los grupos de pacientes a los que se les administró cada esquema no sean lo menos disímiles. A continuación se presentan las características y/o antecedentes de cada uno de los grupos de pacientes: (gráfica No.1)

- en el grupo diario (hombres), 45.8% presentaban historia de abuso de alcohol y tabaco simultáneo, y 23.8% alcoholismo.
- en el grupo bisemanal (mujeres), solamente 0.8% tenía historia de alcoholismo.

Esto nos da idea de que la afección pulmonar y hepática previa sería en todo caso diferente entre cada grupo de pacientes.

Pasados los antecedentes de los pacientes nos adentramos en lo que son los resultados específicos de cada tratamiento (gráfica No.2).

- a.- el diagnóstico fue exclusivamente bacteriológico (ambos grupos con más de 95%). El diagnóstico por biopsia, radiológico o por inmunología fueron prácticamente escasos.

b.- las siguientes gráficas nos muestran la negativización bacteriológica de cada uno de los esquemas: (gráfica No.3)

	1 m.	2 m.	4 m.
diario	64%	83.8%	98.2%
bisemanal	58%	83.2%	96.6%

Los anteriores datos concuerdan con la literatura consultada, en el sentido de que más del 95% de los pacientes que recibían dichos esquemas, se volvían negativos en sus estudios de bacteriología, lo que difiere es la rapidez con la que se reportaban dichos logros, ya que en otros estudios (7,15), éste se producía en un período menor de dos meses.

Los cultivos (cuadro No.4) los resultados observados no tienen la misma validez que tuvo el control que se observó en el anterior (gráfica No.3) ya que en el grupo de tratamiento diario menos del 50% de pacientes se le realizó cultivo a los 2,4 y 6 meses, mientras que en el grupo de terapia bisemanal más del 95% de los pacientes presentaban cultivos de control.

Mientras que la eficacia y los fracasos en el tratamiento fue prácticamente similar en ambos grupos de pacientes (con más del 95% y menos del 5% respectivamente, (gráfica No.4); no puede afirmarse lo mismo de la eficiencia (gráfica No.5) en donde fue de 74.6% en el grupo de terapia diaria (4HR) y de 83.7% en el bisemanal (4H(2)R(2)). Ello se debe a que los hombres presentaron una tasa de abandonos mayor llegando al 14%, principalmente por problemas de indisciplina. Aún así se observa que de los que concluyen el tratamiento en dicho grupo 21.7% lo concluyen ambulatoriamente, lo que nos lleva a la conclusión que el grupo de hombres dados sus antecedentes y problemas de comportamiento, resulta difícil hacer que se ciñan a la adherencia al tratamiento. Otro resultado derivado de lo anterior (cuadro No.5) nos muestra el número de traslados (que se dieron exclusivamente en hombres), debido probablemente a las condiciones de salud de los pacientes a su ingreso que ameritaron a su traslado a otras instituciones de salud, de ellos se desconoce su evolución posterior. A continuación se muestra el patrón de fallecimientos; (gráfica No.6) en donde a pesar que del total de éstos (10), 7 fueron del esquema diario, a excepción de un paciente del esquema diario todos fallecieron en el transcurso del primer mes de hospitalización, lo cual indica que se debieron a la descompensación provocada por la misma enfermedad evitando con ello que el tratamiento pudiera tener éxito en estos pacientes.

A continuación se presentan las reacciones adversas que se presentaron en cada grupo de pacientes, (gráfica No.7) aunque en ninguno de los dos se supera a lo descrito por la literatura (9,15,18,19,33,38,43) que fluctua entre 10 -12% en la mayoría de ellos. En nuestro caso ninguno de los pacientes que presenta

reacciones secundarias ameritó cambiar su tratamiento sino únicamente suspenderlo; de nuevo se encontró que no en todos los pacientes presentaban una revisión cuidadosa de las posibles reacciones. La disfunción hepática evidente se presentó en 1.7% de los casos del esquema diario (hombres exclusivamente), quienes presentaban antecedentes de ingesta alcohólica, en algunos casos extrema, lo cual puede asociarse a toxicidad hepática de las drogas empleadas, según Martínez y cols. (35) más de un 50% de los pacientes que presentan toxicidad hepática grave tenían antecedentes de hepatopatía previa, alcohólica principalmente, lo que si concuerda con los datos encontrados en el estudio. Por el contrario en mujeres (esquema bisemanal) se encontró vértigo (5.5%) como reacción adversa importante, lo cual pueda deberse que se presentó en mujeres de más de 50 años con una posible deficiencia en la función renal, lo cual llevaría a un aumento en los niveles séricos de estreptomycin lo cual podría estar implicada en el daño auditivo. La otra reacción adversa encontrada fueron las molestias gastrointestinales (2.6% y 3.7%).

Otro de los aspectos importantes en el seguimiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar es la radiografía de tórax, aunque no es el principal criterio de curación (que es la baciloscopia). Seguidamente se presenta la clasificación de las lesiones radiológicas de los 2 grupos de pacientes, según la clasificación de Brouet, tanto al ingreso como a su egreso (gráfica No.8) es de resaltar que no sólo una persona fue la que evaluó, las radiografías, por lo que el criterio para evaluarlas pudiera ser un tanto diferente así como su clasificación. Después de la aclaración tenemos que a su ingreso más del 50% fueron clasificadas como severas (53.7% y 62.9% respectivamente) y cerca del 40% fueron moderadas (39.6% y 36.2%), el resto fueron leves. Una confusión mayor se encontró, en la evaluación de las radiografías de egreso: se clasificó como placa totalmente libre de patología aun mínimo porcentaje (13.8% y 8.8%), en el esquema diario se diagnosticó en un 40% de las placas evidencia de fibrosis o paquipleuritis, mientras que en el bisemanal fue de menos del 5%, a la inversa en el esquema bisemanal se diagnosticaron más de 85% de placas con evidencia de Tb inactiva, mientras que en el diario fue de poco menos del 40%.

En el control postsanatorial, (gráfica No.9) se encontró que el menor porcentaje de asistencia se dió en el grupo diario (quien presentó el mayor número de abandonos y traslados) con 2/3 de los pacientes que regresaron contra 83.0% de los del grupo bisemanal. En cuanto a las recaídas, los datos encontrados en ambos grupos de pacientes coinciden con los consultados, por cuanto no superan más del 5% en un periodo de 48 meses y todos ellos se presentaron en el primer año tras su egreso lo cual facilita su control y tratamiento. Aunque este dato solamente es de los pacientes que regresaron, faltando los que no regresaron, la mayoría de ellos por fuga, en estudios consultados se ha encontrado que en muy escaso número recaen tras haber negativizado sus baciloscopías, aún no habiendo concluido su periodo de tratamiento. (7,15,21)

Por último se muestran las enfermedades más frecuentemente encontradas en los pacientes con tuberculosis (cuadro No.6); así tenemos que la entidad más frecuente fue la diabetes mellitus (3 casos en el esquema diario y 7 en el esquema bisemanal), aparentemente sin descompensación al momento de su ingreso y los cuales en un 100% fueron totalmente curadas con la quimioterapia administrada. En cuanto al papel de la DM en el compromiso inmunológico de los pacientes que pudiese predisponer a la infección tuberculosa, en estudios realizados en Japón por Kameda y Kabawata en pacientes con Tb recién diagnosticada y DM la asociación de INH y RIF dió excelentes resultados, encontrando que más del 95% negativizaban en los primeros 4 meses de tratamiento, con menos de 1% de recaídas, lo cual era comparable a los casos de Tb no complicada con menos de 1.5%. Otras entidades encontradas en los pacientes, en orden decreciente fueron: neoplasia pulmonar (2), neoplasia SNC (1), epilepsia (3), lesión medular (1), hepatitis alcohólica (1) y HIV (+) 1 caso, más del 90% de estos casos se presentaron en hombres y la gran mayoría de ellos respondieron al tratamiento, incluyendo el caso VIH (+), del cual se desconoce su evolución ulterior pues no regresó a su control.

Para finalizar, es digno de resaltar que los datos encontrados en el presente trabajo coinciden con los resultados mostrados por estudios de Sudamérica, con cada uno de los esquemas revisados, uno de los cuales se encontró que en el esquema bisemanal tenía más del 90% de curación, 3.3% de fallecimientos, 1.5% de fracasos, 4.3% de abandonos, recaídas de 3% y toxicidad de 3%.(39) En el esquema diario se describió que la conversión bacteriológica de los pacientes era de 100% al segundo mes de tratamiento, aunque aquí se encontró que hasta el cuarto mes la conversión bacteriológica era superior al 95%.(48) Bado y Palmeiro en Argentina (6) publicaron, asimismo, un estudio en el cual mostraban los resultados de la aplicación de ambos esquemas a dos grupos de pacientes, con similares características y criterios de inclusión y encontraron que en ambos esquemas existía al sexto mes negativización bacteriológica superior al 97%, la intolerancia se detectó en alrededor de 14% de los pacientes y 2.6% hubieron de abandonar definitivamente a causa de ello, las recaídas fueron menores al 5%, 4% en esquema diario y 2.9% en esquema bisemanal y todos ellos fueron en los primeros 12 meses postgreso. Lo cual viene a corroborar que los resultados del estudio confirman que ambos esquemas presentan una buena opción terapéutica en el abordaje de la quimioterapia antituberculosa.

## CONCLUSIONES

- La mayoría de pacientes ingresados para tratamiento de Tb pulmonar en el sanatorio antituberculoso San Vicente de la Ciudad de Guatemala son originarios del departamento de Guatemala y del departamento de Escuintla.
- El grupo etéreo más afectado, al cual se administraron cualquiera de los dos esquemas estudiados, fue el comprendido entre los 18-40 años con cerca de 60% de todos los casos (61.6% y 57.8% respectivamente).
- La eficacia de ambos regímenes supera el 95% (96.7 y 95.3% respectivamente), lo cual concuerda con los resultados obtenidos de la administración de ambos esquemas en otros países de América Latina. La tasa de negativización bacteriológica fue similar en ambos grupos de pacientes, desde el primer mes (64% y 58%) hasta el 4to mes en el que supera el 95% con 98.2% y 96.6% respectivamente.
- La eficiencia de ambos esquemas si presenta diferencia, ya que en el esquema diario es de 74.2% y en el bisemanal es de 83.7%, ello se debe al alto número de abandonos del primer esquema (14%).
- La tasa de fracasos terapéuticos y recaídas postratamiento, es menor al 5%, lo que concuerda nuevamente con otros estudios realizados.
- El mayor número de abandonos se presentó en el esquema diario (hombres) con 14%, mientras que en el bisemanal es de 8.9%, ello se atribuyó a un mayor nivel de indisciplina y menor adherencia al tratamiento por parte de los hombres.
- 90% de los fallecimientos se presentaron en el primer mes de tratamiento, debido a causas completamente atribuibles a la descompensación provocada por la tuberculosis en el paciente.
- Los pacientes que al 4to mes se demuestre su negativización bacteriológica pudiesen ser egresados y completar su tratamiento ambulatoriamente. De los pacientes que solicitaron su egreso, para completarlo ambulatoriamente (21.7% en el diario y 0.8% en el bisemanal) el 100% completó su tratamiento, regresando a su control postsanatorial y sólo 1 paciente del primer grupo presentó recaída tras su finalización.

Entre los hábitos consultados en los pacientes que se sometieron a ambos regímenes, éstos se presentaron

exclusivamente en el grupo de hombres (esquema diario) con alcoholismo (23.3%) y asociación de alcoholismo-tabaquismo (45.8%) en cambio en mujeres (bisemanal) se encontró únicamente 0.8% de abuso de alcohol.

- 10.- Las entidades clínicas más frecuentemente encontradas en los pacientes con Tb recién diagnosticada, fueron en ambos esquemas Diabetes Mellitus (10 casos), epilepsia (3 casos), y neoplasias (3, 2 de ellas pulmonares), aunque ninguno de ellos tuvieron problemas de adherencia al tratamiento.
- 11.- El control postsanatorial, fue diferente en ambos regimenes; en el esquema diario regresaron al menos a 1 control 66.7%, mientras que en el grupo bisemanal fue de 83.4% resultados similares a la eficiencia de cada uno de los esquemas.
- 12.- Las lesiones radiológicas más frecuentes a su ingreso fueron las de tipo avanzado (53.0% y 62.9% respectivamente), el resto de los pacientes fueron de formas moderadas (39.6% y 36.2%) y en menor porcentaje de formas leves (6.7% y 0.9%), a su egreso las placas fueron encontradas de maneras disímiles, mientras que la imagen de pulmón "sano", curado y limpio fue de 13.6% y 8.8%, el resto, las secuelas como fibrosis o imagen compatible con paquipleuritis fue encontrada principalmente en el esquema diario (40.9% contra 4.4%), mientras que en el esquema bisemanal se diagnosticaron principalmente como lesiones tuberculosas inactivas (46.5% contra 86.8%).

**X.****RECOMENDACIONES**

- 1.- Como consecuencia de lo afrontado en la recolección de la información del presente trabajo; recomiendo primeramente que debiera procurarse la estandarización de pruebas realizadas a los pacientes, tanto a su ingreso, evolución y egreso como en su control postsanatorial, para tener los mismos parámetros a estudiar en los esquemas que se implementen en el sanatorio antituberculoso San Vicente. Asimismo los pacientes debieran ser distribuidos al azar para poder disminuir lo más posible el sesgo.
- 2.- Deben hacerse más estudios acerca de la eficiencia, eficacia de los esquemas utilizados en dicho centro hospitalario así como de los esquemas utilizados por el sistema periférico de salud a fin de establecer las indicaciones precisas de cada uno de los regímenes terapéuticos a ser usados.
- 3.- Dados los resultados obtenidos en ambos esquemas con negativización bacteriológica superior al 95% al 4to mes de quimioterapia, y observando que de los pacientes que solicitando su egreso continuaron su esquema ambulatorio, finalizandolo unicamente con una recaída, pudiera estos pacientes en general ser egresados en dicho mes a fin de completar su tratamiento ambulatoriamente ahorrándole costos en estancia hospitalaria al sanatorio San Vicente.
- 4.- Deben instaurarse medidas educativas en todos los pacientes tuberculosos a fin de mejorar la adherencia al tratamiento, ya que en estudios consultados (47), se ha demostrado que el grupo de origen latinoamericano es el que más presenta prejuicios a la enfermedad, su terapia y las consecuencias del conocimiento de su afección por quienes le rodean.
- 5.- Instruir a todos los pacientes, acerca de la importancia de su control postsanatorial, ya que la mayoría de recaídas se dan esencialmente en los primeros doce meses tras su egreso.
- 6.- Ultimamente se han publicado estudios (14), con menor número de dosis (por ende menores costos) que las empleadas por los esquemas estudiados, que debiera investigarse su posible aplicación en nuestro medio a fin de mejorar el arsenal con el que se cuenta disminuyendo los costos de la aplicación de los mismos.

## XI.

## RESUMEN

La tuberculosis aún sigue siendo una enfermedad de importancia relevante en nuestro sistema de salud; según estimaciones oficiales la incidencia ha ido disminuyendo desde hace más o menos 20 años, alcanzando para 1993 una incidencia de 6.6 por cada 100,000 habitantes, aunque otras fuentes lo sitúan al menos en una proporción de 2-3 veces mayor. (37,46)

Tenemos así, que reconocer la importancia que tiene la tuberculosis en nuestro medio y por ende los esquemas utilizados en su tratamiento, es por ello que se escogió el sanatorio antituberculoso San Vicente, por ser uno de los dos centros de referencia nacional para pacientes con Tb e implementar varios esquemas terapéuticos para su tratamiento, teniendo asimismo mayores datos en cuanto a laboratorio, radiología, archivo que contiene los expedientes de cada paciente. Del total de ingresos de pacientes de dicho centro hospitalario se tomaron únicamente a 243 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que habían recibido alguno de los dos esquemas durante el período de julio de 1989 a diciembre de 1991 (120 en el esquema diario, 123 en el esquema bisemanal).

Se obtuvieron los registros clínicos de cada paciente y se determinaron primeramente características tales como, edad, procedencia geográfica, sexo (por razones ya antes aclaradas cada esquema utilizó personas de un mismo sexo) y método diagnóstico empleado en cada paciente (casi en su totalidad bacteriológico). Seguidamente se determinaron sus antecedentes de hábitos, tanto alcoholismo como tabaquismo y ambos, por cuanto la intolerancia a la quimioterapia antituberculosa se ha asociado a la hepatopatía previa (15), en más de un 50% de casos. Encontrándose que básicamente los hombres presentaban en más de 70% tales antecedentes, dicho sea de paso, fueron los que presentaron casos de hepatitis durante el tratamiento.

La eficacia del tratamiento fue en ambos esquemas, similar, por cuanto superaron el 95% (96.7% diario y 95.3% bisemanal), pero la eficiencia fue claramente superior en el esquema bisemanal, (83.7% a 74.2%) por cuanto en el esquema diario se presentó el mayor porcentaje de abandonos (14%). Durante el tratamiento hubo de trasladar a 4 pacientes (todos hombres) de los cuales se desconoce su evolución posterior.

Se investigó acerca de los hallazgos radiológicos tanto al ingreso, como al egreso de cada uno de los pacientes, aunque la apreciación de cada uno de ellos al ingreso fue similar, no puede decirse lo mismo de la apreciación a su egreso por parte de cada clínico que tuvo a su bien, examinar las placas de cada esquema.



Seguidamente se buscaron las reacciones adversas más frecuentes que presentaron los pacientes bajo cualquiera de los tratamientos, encontrando que los resultados concuerdan con los de la revisión de literatura, siendo los más importantes los síntomas gastrointestinales y vértigo en las mujeres y síntomas gastrointestinales y hepatotoxicidad en hombres. Aparte de lo anterior se indagó acerca de los fallecimientos ocurridos en ambos grupos de pacientes, aunque las muertes en el esquema diario duplicaron a las del bisemanal (5.8%-2.4%), se encontró que a excepción de un caso todas ocurrieron en el primer mes de hospitalización, debido a que el estado de su enfermedad era tan avanzado que ni la quimioterapia podía contrarrestar la descompensación provocada por la misma.

Posteriormente se revisó el control postsanatorial de cada uno de los pacientes de ambos esquemas, fugados o no, y de ellos encontrar el número de recaídas, el cual coincidía con la literatura revisada (en ambos esquemas no superó el 5% (4.2 y 4.0% respectivamente).

Por último se investigaron las entidades clínicas que se hallaron en ambos grupos de pacientes, que en su mayoría implicaban inmunocompromiso (10 casos de DM, 3 de neoplasias y HIV (+) 1 caso), las cuales todas finalizaron con éxito la terapia. El restante grupo de entidades no implicaba ningún riesgo ni en el pronóstico de la enfermedad ni en la situación inmunológica del paciente.

## XII.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-American Academy of Pediatrics. Chemotherapy for Tuberculosis in infants and children. Pediatrics. 1992; Vol 89(1): 161-164.
- 2.-American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis. 1986; 134: 355-363.
- 3.-American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. Am Rev Respir Dis. 1983; vol 127(6): 790-796.
- 4.-Armstrong N et al. Treatment of opportunistic infections. An Int Med. 1985; vol 103(5): 740-745.
- 5.- Aoki M et al. Estudio de los factores que condicionan la demora imputable al paciente, al médico y la demora total en la detección de casos de TB en Japón. Bol Un Int TB. 1985; 60 (3-4): 128-130.
- 6.- Bado AP et al. Evaluación del esquema terapéutico 2HRZS/4H2R2 en TB pulmonar bacilífera del adulto. Rev Arg TB, Enf Pul y Sa Pub. 1986; 47(3): 33-39.
- 7.- Ben Kheder A et al. Nuestra experiencia en el tratamiento de corta duración de la TB. Bol Un Int TB. 1985; 60(1-2): 26-28.
- 8.-Behrman RE et al. Tratado de Pediatría de Nelson. 13 edición. Editorial Interamericana. México DF, México. 1989, pag 673-684.
- 9.-Benenson AS et al. El control de las enfermedades prevenibles en el hombre. 14 edición. OPS. Washington DC, USA. 1987, pag 461-469.
- 10.-Biddulph J et al., Short course for childhood Tuberculosis. Ped Inf Dis. 1990; 9(11): 794-801.
- 11.-Bousslama A et al. El tratamiento de corta duración de la TB pulmonar: comparación con un esquema estándar clásico. Bol Un Int TB. 1985; 60(1-2): 29-30.
- 12.- Braush LM et al. The treatment of tuberculosis. Med Clin North Am. 1993; 77(6): 1277-1288.
- 13.-British Thoracic Society. A controlled trial of 6 month hemothrapy in pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1982; 126(3): 460-462.
- 14.- Cohn DL et al. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. An Int Med. 1990; 112: 407-415.
- 15.-Chan SL et al. Estudios del Servicio de Neumología de Hong Kong, del Centro de Investigación en Tuberculosis y del ritish

Medical Research Council sobre casos de tuberculosis pulmonar con frotis negativos. Bol Un Int TB. 1985; 60(3-4): 106-107.

16.- Chaulet P. Comparación de una quimioterapia de 6 meses con otra de 12 meses para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, en el Sahara argelino. Bol Un Int TB. 1985; 60(1-2): 31-33.

17.- Chaulet P. Tratamiento de la tuberculosis, detección de casos hasta su curación. Bull Who. 1983; 69(1): 141 pp.

18.- Davidson PT. Drug treatment of tuberculosis-1992. Drugs 1992; 43(5): 651-673.

19.- Davidson PT. Treating tuberculosis; What drugs, for How long?. An Int Med. 1990; 112(6): 393-395.

20.- Dutt AK et al. Undesirable effects of INH and RIF in a largely twice-weekly short course chemotherapy for tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1983; 128(3): 419-423.

21.- Estay S et al. Daño hepático evidente durante tratamiento abreviado de la tuberculosis. Rev Méd Chile. 1981; 109: 941-944.

22.- Farga V. Bases bacteriológicas del nuevo tratamiento abreviado de la tuberculosis. Rev Méd Chile. 1981; 109: 693-694.

23.- Farga V. Causas de fracasos en el tratamiento de la tuberculosis. Rev Méd Chile. 1984; 112: 72-80.

24.- Farga V. Investigaciones en quimioterapia de la tuberculosis en Chile. Rev Méd Chile. 1981; 109: 769-774.

25.- Farga V. Tratamiento abreviado de la tuberculosis. Rev Méd Chile. 1980; 108: 41-49.

26.- Farga V. Tuberculosis. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. Santiago de Chile, Chile. 1989: 205 pp.

27.- García-López JR et al. Short term treatment of infantile tuberculosis. An Esp Pediatr. 1989; 31(2): 110-113.

28.- Goodman A et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ma edición. Ed. Med. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1988: 1142-1154.

29.- Gracey D. Tuberculosis in the world today. Mayo Clin Proc. 1988; 63: 1251-1255.

30.- Isselbacher KJ. et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 10ma edición. McGraw-Hill. México DF, México. 1986. 1419-1434.

31.- Jawetz, E et al. Microbiología Clínica. 13 edición. Editorial el Manual Moderno. México DF, México. 1990: 258-263.

- 32.- Kroeger A et al. Atención Primaria en Salud. 2da edición. Serie Paltext OPS. México DF, México. 1992: 400-416.
- 33.- Larbaoui D. Estado Actual de la quimioterapia de corta duración. Bol Un Int TB. 1985; 60(1-2): 18-25.
- 34.- Manalo F et al. Community based short course treatment of pulmonary tuberculosis in a developing nation. Am Rev Respir Dis. 1990; 142(6 pt 1): 1301-1305.
- 35.- Martínez M et al. Toxicidad hepática grave por drogas antituberculosas: revisión de 19 casos. Arch Bronconeu. 1985; 21(3): 21-24.
- 36.- Ministerio de Salud Pública Guatemala. División de Tuberculosis. Esquema de tratamiento acortado de tuberculosis a nivel nacional. Bol Inf 1993: 4 pp.
- 37.- Ministerio de Salud Pública Guatemala. División de Tuberculosis. Memoria de Labores de 1993. Guatemala: 80 pp.
- 38.- Mitchison DA. Mecanismos de acción de los medicamentos en la quimioterapia de corta duración. Bol Un Int TB. 1985; 60(1-2): 36-40.
- 39.- Quinteros D. Quimioterapia abreviada de la tuberculosis del adulto: experiencia de 3 años en el servicio de salud de Arica. Enf Respir Circ Torac. 1987; 3(2): 236-239..
- 40.- Ríos CR. Tratamiento acortado de tuberculosis pulmonar. Tesis CUNOC. Facultad de Ciencias Médicas. 1983: 1-27 pp.
- 41.- Robbins S et al. Patología Estructural y Funcional. 3era edición. Ed. Interamericana. México, 1988: 340-346.
- 42.- Rojas EM. Metodos diagnósticos en la selección y seguimiento de pacientes con tuberculosis pulmonar. Tesis USAC. Facultad de Ciencias Médicas. 1993: 1-14 pp.
- 43.- Segura LF. Eficiencia del tratamiento convencional y acortado en la TB pulmonar y extrapulmonar en el sanatorio antituberculoso San Vicente. Tesis USAC, Facultad de Ciencias Médicas. 1991: 1-32 pp.
- 44.- Srivastava A et al. Recent trends in the chemotherapy oftuberculosis. Indian Journal of Medical Sciencies. 1987;41(2): 16-18.
- 45.- Stites D et al. Inmunología Básica y Clínica. 6ta edición. Editorial el Manual Moderno. México, 1988: 561-562 p.
- 46.- Sudre P et al. Tuberculosis: a global overview of the situation today. Bull WHO. 1992; 70(2): 149-159.

- 17.- Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1311-1320.
- 18.- Tuesta J. Nuestra experiencia en el tratamiento acortado de la tuberculosis. Diagnóstico (Perú). 1986; 18(2): 61-64.
- 19.- Valenzuela P et al. Quimioterapia abreviada de la tuberculosis en Chile, consideraciones operacionales. Rev Méd Chile. 1984; 112: 287-289.
- 20.- Van Scoy RE et al. Antituberculous agents. Mayo Clinic Proc. 1992; 67: 179-187.
- 21.- Vargas R et al. Quimioterapia acortada e inmunidad antituberculosa. Rev Arg Tub, Enf Pulm y Sa Pub. 1986;17(4): 9-19.
- 22.- Vidal-Pla R et al. The hepatotoxicity of tuberculosis treatment. Med Clinic Barc. 1991; 97(13): 481-485.
- 23.- World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Ed OPS. Mexico, 1993: 1-19.
- 24.- Wyngaarden JB et al. Tratado de Medicina Interna Cecil. 18 edición. Ed Interamericana. Mexico, 1991: 1858-1868.
- 25.- Yañez A. Tratamiento abreviado de la tuberculosis, experiencia en grandes ciudades. Bull of Sanit Panam. 1992;92(2): 127-140.
- 26.- Yañez A. Tratamiento abreviado de la tuberculosis. Bull of Sanit Panam. 1988; 98(2): 111-121.



**ANEXOS**





Esquema No.: \_\_\_\_\_

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS  
HOJA DE RESUMEN DE TRATAMIENTO ACORTADO**

Nombre: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_  
 Cama: \_\_\_\_\_ Registro Médico: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Lugar de Referencia: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Residencia: \_\_\_\_\_ Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Peso al Ingreso: \_\_\_\_\_ Peso al Egreso: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**EXAMEN PREVIO AL TRATAMIENTO**

BACILOSCOPIA	CULTIVO	RADIOLOGICO	OTRO

Hábito Asociado: Alcoholismo: \_\_\_\_\_ Tabaquismo: \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

FASE INTENSIVA		FASE CONTINUACION	
Fecha Inicio	Fecha Concluye	Fecha inicio	Fecha Concluye

BACILOSCOPIA DE CONTROL					CULTIVO					
DIAS		MESES			MESES					
15	30	45	60	3	4	5	6	2	4	6

EGRESO DE TRATAMIENTO					BACILOSCOPIA DE CONTROL				
Curado	Traslado	Abandono	Fracaso	Fallecimiento	Meses				
					6	9	12	18	

ENFERMEDAD ASOCIADA	ESQUEMA 1	ESQUEMA 2
DIABETES MELLITUS		
E. HEPATICA		
NEOPLASIA		
CARDIOVASCULAR		
OTROS		

LESIONES RX	INGRESO 1	EGRESO 1	INGRESO 2	EGRESO 2
TB LEVE				
TB MODERADA				
TB SEVERA				
TB ACTIVA AL EGRESO				
FIBROSIS-PAQUIPLEURITIS				
CURADA				
BRONQUIECTASIA				

	REACCIONES ADVERSAS	
	SI	NO
HEPATOTOXICIDAD		
GASTROINTESTINAL		
VERTIGO		
NEUROPATIA PERIFERICA		
OTROS		

**FIN DEL TRATAMIENTO**

SI		NO			
REGRESA	NO REGRESA	FUGADO	FALLECIDO	E.CONTRA INDICADO	E.INDISCIPLINA

XIV.

GLOSARIO

- 1.- Tratamiento acortado: tratamiento que dura menos de 9 meses.
- 2.- Tratamiento convencional: tratamiento que dura más de 9 meses hasta un total de 24 meses.
- 3.- Paciente virgen al tratamiento: paciente con diagnóstico de tuberculosis y quien no ha recibido nunca, droga antituberculosa alguna.
- 4.- Actividad Bactericida: actividad de los medicamentos antituberculosos capaces de destruir al bacilo tuberculoso.
- 5.- Actividad Bacteriostática: actividad que detiene el desarrollo de los bacilos tuberculosos.
- 6.- Actividad Esterilizante: el número de bacilos viables que persisten en los órganos al final de la quimioterapia y la tasa de cultivos negativos obtenidos después de 2 meses de tratamiento.
- 7.- Poblaciones Bacilares: diferentes poblaciones bacilares dependiendo de su localización en un medio intracelular o extracelular, tomando en cuenta además el pH, la tensión parcial de oxígeno y la tasa de multiplicación.
- 8.- Eficiencia del tratamiento: relación entre el número de pacientes curados entre el total de pacientes que iniciaron el tratamiento.
- 9.- Eficacia del tratamiento: relación entre el número de pacientes curados entre el total de pacientes que finalizaron el tratamiento.
- 10.- Curación: cuando un paciente presenta dos baciloscopias negativas consecutivas, en la evolución del tratamiento.
- 11.- Clasificación de Brouet: escala de clasificación de las lesiones radiológicas en la tuberculosis, y que depende de la extensión del daño en el parénquima.
- 12.- Reacción adversa: situación clínica que aparece en el transcurso de la terapia antituberculosa, y que amerita su suspensión o interrupción definitiva.
- 13.- Impacto epidemiológico del tratamiento: es la disminución de las fuentes de infección que el 70% de los casos que inicien un esquema lo completan de manera satisfactoria.

10/10/00

10/10/00

10/10/00