



TRATAMIENTO ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS

Joan Ruiz Manzano

Servei de Pneumologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
(Badalona)

Resumen

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo y la que causa más muertes evitables. Los pilares para el control de la tuberculosis son el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de casos nuevos. De los tres, sin duda el más determinante es el tratamiento. La mejoría de las condiciones socioeconómicas y la medicación antituberculosa actual han permitido el control de la tuberculosis en los países desarrollados. Actualmente se recomienda el régimen de 6 meses con 3 fármacos: dos meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida, seguido de cuatro meses con rifampicina e isoniazida (2RHZ + 4RH) para el tratamiento de la tuberculosis en los casos iniciales (no tratados nunca o que han recibido fármacos durante menos de un mes), tanto en adultos como en niños. Con este esquema, y especialmente con fármacos en combinación fija, se puede conseguir curar la práctica totalidad de los pacientes con tuberculosis inicial, con muy buena tolerancia y un coste relativamente bajo. Cuando se sospecha resistencias primarias a la isoniazida, como es el caso de muchos inmigrantes, hay que añadir un cuarto fármaco a la pauta inicial. Habitualmente se recomienda el etambutol, pero también puede ser la estreptomina.

El control de los enfermos es obligado para conseguir la adherencia al tratamiento y detectar precozmente la yatrogenia. Es recomendable hacer examen por sorpresa de la orina para comprobar la coloración anaranjada característica de rifampicina. En casos de falta de colaboración por parte del enfermo, hay que realizar una observación directa del tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis, tratamiento, efectos adversos, adherencia.

Introducción

La situación actual de la tuberculosis (TB) constituye una auténtica vergüenza para la humanidad ya que se trata de una enfermedad que sabemos muy bien como diagnosticar, curar y prevenir. Sin embargo, aún es la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo y la que causa más muertes evitables. Se sabe que el tratamiento de la tuberculosis presenta la mejor relación coste-beneficio respecto a la mayoría de problemas de salud pública.

Por lo que se refiere a indicadores epidemiológicos en España, aunque los datos están evolucionando de forma satisfactoria en los últimos años, aún estamos en la cola de Europa junto con Portugal¹⁻³. Se estima que cerca del 20-25% de la población está infectada y cada año aparecen unos 10.000 nuevos casos de TB, hecho que supone una incidencia global de 20-30/100.000 habitantes (cinco veces superior a la media europea). De estos, la mitad son bacilíferos, es decir, con capacidad de contagio. **En Cataluña, donde se dispone de datos fiables y bien controlados desde hace más de 20 años, la incidencia actual es de 20 casos por cada cien mil habitantes.** En la ciudad de Barcelona, en el año 2003 ha sido de 32 casos por cien mil, el 12,7% estaban infectados por el VIH y el 34% de casos correspondían a población inmigrante⁴.

Tratamiento

Para el control de la TB, la mejor herramienta que tenemos es su correcto tratamiento. **Con los esquemas quimioterápicos de 6 meses en combinación fija disponibles se puede conseguir curar la práctica totalidad de los pacientes con TB inicial, con muy buena tolerabilidad y un bajo coste**⁴. El seguimiento de los pacientes en unidades monográficas de TB facilita el control y la adherencia al tratamiento³. Los fármacos antituberculosos se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia y efectos

tóxicos. **Los de primera línea** incluyen isoniazida (H), la rifampicina (R), la pirazinamida (Z), el etambutol (E) y la estreptomina (S). **El grupo de segunda línea** está constituido por: la etionamida (ET), la protionamida (Pt), la cicloserina (Cs), la rifabutina (Rb), el ácido paraaminosalicílico (PAS), los aminoglucósidos (la kanamicina (Km) y la capreomicina (Cm)) y las quinolonas (el ofloxacino (Ox), el ciprofloxacino (Cx), el levofloxacino (Lx) y el moxifloxacino (Mx)). Los de segunda línea se utilizan para la TB resistente a los fármacos de primera línea o en situaciones especiales. Estos fármacos son menos eficaces y se asocian a una mayor incidencia de efectos adversos, por lo que han de ser utilizados por expertos en retratamientos⁵⁻⁸. En la tabla 1, se encuentran los fármacos antituberculosos disponibles y las dosis recomendadas.

Tratamiento inicial de 6 meses con 3 fármacos (2RHZ + 4RH)

Actualmente se recomienda el régimen de 6 meses con 3 fármacos (2RHZ + 4RH) para el tratamiento de la tuberculosis en los casos iniciales (no tratados nunca o que hayan recibido fármacos durante menos de un mes), tanto en adultos como en niños⁵⁻⁸. En el caso de la TB meníngea y la silico-tuberculosis, se recomienda alargar la pauta hasta los 9-12 meses. En el embarazo no hay una evidencia suficiente para recomendar dicha pauta.

Durante los dos primeros meses se utilizarán 3 fármacos: siempre H, R y Z tomados en una única dosis en ayuno por la mañana. A partir del segundo mes, se continuará con H y R con las mismas dosis durante los 4 meses siguientes hasta completar los 6 meses.

Tratamiento inicial de 6 meses con 4 fármacos (2RHZE + 4RH)

En aquellos casos en que se conozca o sospeche de la existencia de resistencias primarias superiores al 4%, hay que añadir un cuarto fármaco a la pauta inicial. Habitualmente se elige el etambutol (E) por su comodidad de administración. La alternativa es la estreptomina (S). En los niños menores de 5 años es preferible S que E por la imposibilidad de hacer estudios adecuados de control de la visión. Esta también será la pauta recomendada en inmigrantes recientes hasta tener disponible el resultado del antibiograma.

Asociaciones de fármacos

A efectos prácticos, la utilización de estas combinaciones es muy recomendable porque permite un mejor control de la toma de la medicación, evita el desarrollo de resistencias (ya

que nunca se hace monoterapia) y resulta más cómoda para el paciente^{4,8}.

Únicamente son aconsejables en la actualidad aquellas combinaciones que mantienen la proporción: R 300 mg/H 150 mg en cada forma farmacéutica (Rimactazid[®], Rifinah[®], Tisobrif[®] sobres) y R 120 mg/H 50 mg/Z 300 mg en cada comprimido (Rifater[®]). Recientemente se han introducido dos combinaciones con gran futuro que mejoran las proporciones de los fármacos Rimcure[®] (R 150 mg, H 75 mg y Z 400 mg) y Rimstar[®] (R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg y E 275 mg). Con estas formulaciones es posible tratar la TB con 3-5 comprimidos en la mayoría de los casos, incluidos los resistentes a la H si se utiliza Rimstar[®].

Dosificación de los fármacos de primera línea

Isoniazida (H): 5 mg/kg/día. No hay que sobrepasar la dosis de 300 mg/día, excepto en los enfermos de más de 90 kg de peso, que recibirán 450 mg/día. En niños, son preferibles las dosis próximas a 10 mg/kg/día.

Rifampicina (R): 10 mg/kg/día sin sobrepasar los 600 mg/día, excepto en los pacientes de más de 90 kg de peso, que recibirán 750 mg/día.

Pirazinamida (Z): 30 mg/kg/día sin sobrepasar 2 g/día. La dosis se tendrá que ajustar si se producen cambios en el peso.

Etambutol (E): 25 mg/kg/día los dos primeros meses, sin sobrepasar los 2,5 g/día, y reducir posteriormente (si se utiliza) a 15 mg/kg/día, sin sobrepasar los 1,5 g/día.

Estreptomina (S): 15 mg/kg/día; la dosis habitual en adultos es 1 g/día por vía intramuscular, y se tiene que reducir en los pacientes mayores de 45 años a 0,75 g/día.

Control del tratamiento

Los controles mensuales, siempre que sean necesarios, son obligados para conseguir la adherencia al tratamiento y detectar precozmente la yatrogenia⁵⁻⁹. Es obligada la anamnesis de la mejoría clínica, del cumplimiento del tratamiento y de los posibles síntomas relacionados con yatrogenia como astenia, artralgas, molestias gástricas o de la visión, lesiones cutáneas, alteraciones visuales y déficits auditivos. También se tiene que evaluar el cambio de peso y la posibilidad de embarazo. Es aconsejable hacer un examen de la orina por sorpresa para comprobar la coloración anaranjada característica de R. En caso de falta de colaboración por parte del enfermo, hay que comprobar directamente como se hace el tratamiento. También se tiene que controlar el hemograma, la función renal y hepática y realizar

un cultivo de esputo cada dos meses hasta su negativización, siempre que haya muestra. La radiografía de tórax se realizará dos meses después, al finalizar el tratamiento y cuando la clínica haga sospechar una complicación.

Toxicidad

Los principales efectos adversos se muestran a la tabla 2.

Reacciones cutáneas (dermatitis, alergias)

Los posibles responsables por orden de frecuencia son: S, E, Z, H y R. Normalmente las reacciones remiten cuando cesa el tratamiento. Si la reacción es grave y no responde a los antihistamínicos, se tiene que suprimir la medicación e identificar el fármaco causante y sustituirlo definitivamente por otro. Si la reacción es moderada y no cede con antihistamínicos, se tiene que suprimir la medicación durante 8 días y reintroducirla paulatinamente. Si vuelve a aparecer la reacción cutánea, hay que sustituir el fármaco causante.

Hepatotoxicidad

Pueden ser responsables: H (citólítica, que provoca aumento de las transaminasas), R (inductora, produce colestasis), y Z (citólítica, a dosis altas).

En enfermos asintomáticos con un aumento de las transaminasas inferior a 5 veces los valores normales y/o aumento de las fosfatasas alcalinas por debajo de 3 a 5 veces los valores normales, no se modificará el tratamiento, pero se realizarán analíticas hepáticas de control, inicialmente semanales, hasta que se normalicen.

En pacientes con síntomas de hepatitis y/o GOT-GPT superiores a 5 veces los valores normales, se suspenderá toda la medicación durante 7 días y se practicará una analítica con marcadores víricos de la hepatitis. Si persisten la clínica y la elevación importante de las transaminasas, se sustituirá H y se pasará a tratamiento alternativo por toxicidad. En enfermos con una elevación de las fosfatasas alcalinas superior a 5 veces los valores normales y unas GOT-GPT normales o poco alteradas, se suprimirá toda la medicación durante 7 días y se repetirá la analítica. Si continúa igual, se pasará a tratamiento alternativo por toxicidad. La conducta a seguir se individualizará para cada caso.

Hiperuricemia

Pueden ser responsables: Z y más excepcionalmente E. La hiperuricemia remite cuando se suprime el tratamiento. Si los pacientes

no presentan molestias, se continuará el mismo tratamiento. Si hay artralgia moderada se controlará con aspirina. Si la artralgia es grave y/o hay crisis gotosa se tratará con colchicina o AINE, se suspenderá Z y se pasará a tratamiento alternativo por toxicidad.

Polineuropatía

Pueden ser responsables: H y con menos frecuencia, E. Su aparición es prácticamente nula a las dosis recomendadas. Se tendrá que suprimir la medicación durante 7 días y dar vitamina B6 a dosis elevadas. Si hay mejoría, continuar con la misma pauta añadiendo la vitamina B6. Si no hay mejoría, se tiene que cambiar el esquema terapéutico suprimiendo H y pasando a tratamiento alternativo por toxicidad. En este caso, se tendrían que buscar tóxicos o otras enfermedades concomitantes.

Neuritis óptica

Responsable: E. En general es reversible y se presenta muy raramente a dosis inferiores a los 25 mg/kg/día. La conducta a seguir es suspender E, pasar a tratamiento alternativo por toxicidad y efectuar un control evolutivo oftalmológico.

Ototoxicidad

Pueden ser responsables: S y los demás aminoglucósidos. Se tendrán que valorar alternativas terapéuticas.

Toxicidad renal

Pueden ser responsables: S y los aminoglucósidos en general. El plan consistirá en administrar las dosis según la edad y el funcionalismo renal previo.

Situaciones especiales

Tuberculosis en el niño

El tratamiento es igual que el del adulto, sólo hay que ajustar las dosis al peso. Debido a que, generalmente, son casos nuevos, no tratados previamente, la pauta de 6 meses (2RHZ + 4RH) es la de elección. En los más pequeños, no se recomienda la E, ya que es difícil detectar una neuritis óptica. En caso de indicarlo, la dosis será de 20 mg/kg/día.

Intolerancia a la vía oral

En primer lugar, hay que descartar hepatitis tóxica. Se pueden administrar dosis fraccionadas después de las comidas, añadiendo anti-H2, antieméticos, dieta, etc.

Los antiácidos que contienen aluminio disminuyen la absorción de la H. Si los fármacos se dan en dosis fraccionadas siempre se tienen que administrar 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas para que no nos disminuya la absorción. Si es necesario, se puede utilizar la vía parenteral para R, H, E, S, CM, K o A.

Hepatopatía crónica

Si está compensada, seguir la pauta habitual. Ante alteración importante de las pruebas hepáticas, hay que pasar a tratamiento alternativo para hepatotoxicidad (ver el apartado correspondiente). Si está descompensada, se ingresará el enfermo (utilizar fármacos no hepatotóxicos: S, E, CS, CM, K, A).

Insuficiencia renal

Con los fármacos que se eliminan por vías distintas a la renal no es necesario modificar las pautas ni las dosis de administración. Sin embargo, algunos autores recomiendan que si el aclaramiento de creatinina no es superior a los 10 ml/mn, la dosis de H no ha de ser superior a los 200 mg/día y la de Z no ha de superar los 20 mg/kg/día. El E se administrará a intervalos de 48 horas si el filtraje glomerular es inferior a 50ml/mn.

La S se administrará según la pauta normal con filtrados glomerulares mayores de 50 ml/mn. Entre 10 y 50 ml/mn se administrarán cada 48-72 horas y con filtrajes inferiores a 10 se administrará cada 72-96 horas.

Cuando el enfermo con tratamiento tuberculostático esté sometido a diálisis se administrará la medicación antituberculosa siempre después de la hemodiálisis.

Embarazo

Se recomienda la pauta 2RHE + 7RH. No se conocen efectos teratógenos con R, H y E, por lo que se pueden dar sin problemas.

No se dispone de experiencia amplia con Z, pero en los casos en que se ha utilizado no se han descrito efectos sobre el feto. Por este motivo, diversos autores y organismos oficiales no desaprueban su utilización. Nunca se utilizará S, ya que se han descrito efectos teratógenos, ni tampoco los fármacos de segunda línea, ya que no se dispone de suficiente experiencia.

Es aconsejable evitar el embarazo durante el tratamiento. El tratamiento no contraindica la lactancia materna. Hay que añadir suplemento de vitamina B6 en las embarazadas.

Silico-tuberculosis

En estos enfermos, la pauta recomendada consiste en RHZ, más E o S durante 2 meses y después RH hasta completar los 8-12 meses.

Interacciones medicamentosas

H: Potencia el efecto de hidantoínas, carbamazepina, atropina y disulfiram. Interfiere con la vitamina B6: disminuyen mutuamente la absorción. Los antiácidos que llevan aluminio disminuyen su absorción.

R: Es un inductor enzimático que disminuye el efecto de los anticonceptivos orales, anticoagulantes, hipoglucemiantes orales, antirretrovirales, corticoides, metadona, cloranfenicol, propranolol, digital, teofilina, narcóticos, analgésicos, y quinidina (las dosis de estos medicamentos habrán de ajustarse al inicio y a la finalización del tratamiento con R). Cualquier fármaco eliminado por vía hepática puede ser interferido por R. Cuando se utilicen H, R y/o Z se tendrá que evitar la utilización concomitante de otros fármacos hepatotóxicos.

Tuberculosis e infección por vih

No hay consenso definitivo sobre si el tratamiento de la TB en infectados por el VIH ha de incluir 3 ó 4 fármacos. La decisión depende en si la resistencia primaria a H es > 4%. La duración del tratamiento es de 9 meses, o hasta 6 meses después de la negativización del cultivo^{5,8}.

A continuación, se contemplan las diversas situaciones en que nos podemos encontrar. Quedan excluidos aquellos pacientes que no sean candidatos a recibir tratamiento antirretroviral o bien que su inicio pueda esperar a la finalización del tratamiento antituberculoso completo.

a) Paciente que no está recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR).

Se aconseja iniciar el tratamiento antituberculoso y diferir el inicio del TAR hasta el tercer mes, coincidiendo con la reducción de fármacos y comprimidos. Esta conducta reduce los efectos secundarios, ayuda a identificar la toxicidad de los fármacos y favorece el cumplimiento del tratamiento.

b) Paciente que ya está recibiendo tratamiento antirretroviral.

Se tendrá que cambiar por alguna de las pautas que se detallan a continuación y que permiten la administración simultánea de R.

En pacientes con supresión virológica, y si no hay contraindicación, la mejor opción es cambiar el TAR a un régimen basado en abacavir. Si no hay resistencias previas, se dispone ya de una combinación triple basada en 3 fármacos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa que contiene abacavir + zidovudina + lamivudina (Trizivir®) en cada comprimido. Con un solo comprimido cada 12 horas se administra el TAR completo, lo que facilita enormemente el seguimiento del tratamiento antituberculoso. Se escogerá un TAR basado en los no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa efavirenz o nevirapina como primera elección, o bien los inhibidores de la proteasa indinavir o nelfinavir. Si bien se podría utilizar ritonavir, su toxicidad a dosis plenas hace que no se contemple actualmente como un fármaco de primera elección. La elección de unos o otros se basará en las indicaciones habituales de las pautas de tratamiento antirretroviral.

Puede administrarse con rifabutina a dosis habituales de todos dos fármacos ya que no presentan interacciones significativas, pero no hay experiencia con esta combinación.

Bibliografía

- Collaborative Group for the study of TB in Spain.** Epidemiological trends of TB in Spain from the 1988 to 1992. *Int Tuberc Lung Dis* 1995; 76:522-8.
- Grupo de Trabajo del PMIT.** Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2001; 116:167-73.
- La tuberculosis a Barcelona.** Informe 2003. Agència de Salut Pública. Barcelona 2005
- Andreo F, Ruiz J, Martínez C et al.** Tratamiento de la tuberculosis con una pauta de 6 meses (RHZ) en combinación fija. Resultados a los 5 años. *Arch Bronconeumol (Supl. 1)* 1998; 34:5.
- American Thoracic Society.** Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
- British Thoracic Society.** Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53:536-48.
- Vidal R, Rey R, Espinar A, et al.** Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Normativas SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1996; 32:463-74.
- Ruiz J, Andreo F, Prats M.** Tratamiento: estrategias futuras. En: Sauret J, ed. *Tuberculosis visión actual.* Madrid: Aula Médica, 2001; 165-91.
- CDC.** Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC. *MMWR* 2001; 50(34):733-5.
- Ruiz Manzano J, Cardona P J, Cayla J y Ausina V.** Tuberculosis. En *Medicina Interna.* Ferreras-Rozman edit. Elsevier : Madrid. 2004; 2321-9.

Tabla 1. Dosificación de los fármacos antituberculosos.

Fármaco	Dosis diaria	Dosis intermitente
Isoniazida	5 mg/kg máximo 300 mg/día	15 mg/kg 2-3 veces/semana máximo 900 mg 2 veces semana
Rifampicina	10 mg/kg máximo 600-900 mg/día	10 mg/kg 2-3 veces/semana máximo 600-900 mg
Pirazinamida	30 mg/kg máximo 2'5 g/día	60 mg/kg 2-3 veces/semana máximo 3'5 g/día
Etambutol	25 mg/kg los 2 primeros meses y seguir con 15mg/Kg máximo 1'5 g/día	50 mg/kg 2-veces/semana máximo 3 g/día
Estreptomicina Capreomicina Kanamicina	15 mg/kg vía IM máximo 1 g/día o 750 mg en > 50 años o peso inferior a 50 kg	1 g 2-3 veces/semana
Cicloserina	15 mg/kg máximo 1 g/día	No indicado
Protionamida Etionamida	15 mg/kg máximo 1 g/día	No indicado
PAS	200 mg/kg máximo 12 g/día	No indicado
Moxifloxacino	400 mg/día	No indicado
Ciprofloxacino	750 mg/12h	No indicado
Ofloxacino	400 mg/12h	No indicado
Levofloxacino	500 mg/día	No indicado
Clofacimina	100-200 mg/día	No indicado
Rifabutina	300 mg/día	No indicado

Tabla 2. Principales efectos adversos de los fármacos antituberculosos más habituales

Fármaco	Efectos adversos
ISONIAZIDA	Hepatitis, polineuritis, capsulitis escápulo-humeral, reacciones cutáneas
RIFAMPICINA	Reacciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, colestasis, trombocitopenia, síndrome gripal, anemia hemolítica, insuficiencia renal
PIRAZINAMIDA	Hepatitis, reacciones cutáneas, artralgias, hiperuricemia, crisis de gota
ETAMBUTOL	Neuritis óptica, hiperuricemia, reacciones cutáneas
ESTREPTOMICINA	Ototoxicidad (principalmente vestibular), reacciones cutáneas, nefrotoxicidad, parestesias bucales
CAPREOMICINA	Ototoxicidad, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
CICLOSERINA	Trastornos de carácter y de la personalidad, irritabilidad, cefalea, temblores, convulsiones, letargia, insomnio, coma, tendencia al suicidio
ETIONAMIDA PROTIONAMIDA	Trastornos gastrointestinales, pirosis, hipersalivación, sabor metálico en la boca, hepatitis, artralgias
PAS	Trastornos gastrointestinales, intolerancia digestiva, reacciones cutáneas, hepatitis
TIOACETAZONA	Trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas, depresión medular, hepatitis
QUINOLONAS	Trastornos gastrointestinales, insomnio, cefalea, reacciones cutáneas
CLOFACIMINA	Hiperpigmentación de la piel, obstrucción intestinal, hemorragia digestiva

Fecha de redacción: **julio-agosto 2005**

En el próximo número: **Medicamentos y conducción de vehículos**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>