



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

NUEVOS CONCEPTOS SOBRE PATOGENIA YTRATAMIENTO DE LA TBC

Dra. Eva Mate S.

PROBLEMA ACTUAL DE LA TBC

Pese a que la TBC está declinando por los mejores métodos que existen para detectar casos nuevos, el empleo de quimioprofilaxis, vacuna BCG y sobre todo el uso de quimioterapia efectiva en los casos de la enfermedad activa, aún hoy constituye esta enfermedad una problemática en plena vigencia.

El obstáculo más grande para erradicar la TBC no es más el bacilo de Koch, sino los complejos problemas del ser humano afectado por esta enfermedad.

Con los conocimientos actuales y con las drogas anti TBC disponibles que tenemos, no hace falta el descubrimiento de nuevos medicamentos, sino la problemática está en cómo emplear los esquemas terapéuticos existentes para lograr mayor cobertura y lograr subsanar el problema operacional.

Es así como aún hoy en día hay 85 millones de infectados en Latinoamérica y 1.250.000 de casos activos. Si se acepta que de cada 100 infectados se enferman 3 y que cada uno de estos casos infecta a 4 individuos, de la situación epidemiológica actual podrán resultar 2 1/2 millones de casos activos más y otros 10.200.000 de infectados.

De estos cálculos resulta que la morbilidad presente de la TBC es 118 por 100.000 habitantes en América del Sur y la mortalidad es 28 por 100.000.

### PESQUISA DE LA TBC Y ORDEN DE PRIORIDADES

Actualmente las víctimas de la TBC se encuentran entre gente de escasos recursos económicos, ej.: poblaciones marginales, cesantes, pacientes con otras enfermedades intercurrentes, entre las cuales el más importante en nuestro medio es el alcoholismo.

La primera prioridad en la pesquisa es el caso con baciloscopia positiva y lo fundamental es captar y retener el caso.

Como segunda prioridad están los contactos del paciente tuberculoso. El primer aspecto que analizaremos es aquél que se refiere a la patogenia de la TBC.

### ASPECTOS GENERALES DE LA HIPERSENSIBILIDAD CELULAR Y LA INMUNIDAD CELULAR EN LA PATOGENIA DE LA TBC

En Tuberculosis, la hipersensibilidad celular o alergia de tipo retardado se puede definir como un estado inmunológico, en el cual los linfocitos y los macrófagos son directamente o indirectamente sensibles a la tuberculina.

No se sabe con certeza si los linfocitos expuestos a la tuberculina producen o no un producto tóxico o irritante que afecta a los macrófagos, o estos últimos se sensibilizan por medio de un producto semejante a un anticuerpo, o si actúan ambos mecanismos.

La inmunidad celular, es decir, la resistencia celular adquirida se define como un estado en el cual los macrófagos

han sido activados, han proliferado y poseen una capacidad aumentada para destruir el bacilo de Koch.

La activación de macrófagos implica cambios en el tamaño de la célula, aumento del aparato de Golgi, mitocondrias, enzimas lisosómicas e hidrolíticas, aumento de la fagocitosis, etc.

La mayor parte de la inmunidad celular en TBC parece residir en los macrófagos que están localmente activados, ya que los cambios en los macrófagos sistémicos son leves.

Aunque la hipersensibilidad y la inmunidad celular están directamente relacionadas y se desarrollan casi simultáneamente, se ha pensado que son respuesta del huésped a distintos componentes del bacilo de Koch. La proteína, es decir, la tuberculina, está asociada con la hipersensibilidad retardada y sus lípidos y/o polisacáridos están asociados con el desarrollo de la inmunidad.

Sin embargo, el rol de los liposacáridos no está del todo aclarado, pero se cree que su mayor importancia reside en actuar como coadyudante no específico para el establecimiento de la hipersensibilidad retardada a la tuberculoproteína.

Por los hechos señalados se comprenderá que el macrófago es la célula defensiva que determina el curso de la TBC en un individuo. Un bacilo inhalado es ingerido por un macrófago alveolar, el cual lo destruye o le permite multiplicarse intracelularmente y en este último caso el macrófago también se multiplica y se establece la lesión primaria. Más o menos 2 semanas después del tubérculo primario comienza a desarrollarse una hipersensibilidad celular y una inmunidad celular. En razón de la inmunidad celular, el macrófago desarrolla una capacidad aumentada para destruir al bacilo y al hacerlo se diferencia en célula epitelioídea inmadura y luego madura, esta última rica en vacuolas digestivas y gran actividad enzimática.

La dosis de alérgeno determina si la hipersensibilidad es perjudicial o beneficiosa, ya que pueden ocurrir dos situaciones :

1. Si productos de tipo tuberculínicos están en altas concentraciones, se produce necrosis caseosa del macrófago y del tejido adyacente, inflamación alérgica, bloqueo de vasos sanguíneos, infiltración celular y trombas leucocitarias.

Este proceso determina una multiplicación extracelular tremenda del bacilo de Koch, seguida de extensión a través del árbol bronquial y hacia otras personas.

2. Si productos tuberculínicos están en baja concentración, causarán acumulación y multiplicación de macrófagos sensibilizados, de modo que más células estarán localmente disponibles para combatir la infección.

Si la inflamación es leve, habrá más drenaje de bacilos en las linfáticas locales, donde pueden ser destruidos.

La hipersensibilidad a la TBC puede durar muchos años después de la cicatrización de la infección primaria y es de naturaleza sistémica.

La inmunidad, en cambio, puede ser local y en este caso es de cierta duración, por la persistencia del bacilo en el sitio local y evitaría al huésped a prevenir reinfección endógena. Pero también existe la inmunidad sistémica asociada con la activación macrofágica y que es de duración corta y parece desaparecer después que el foco primario cicatriza.

Esto es probablemente porque la inmunidad sistémica requiere para su mantención de la liberación en la circulación de mucho mayor tuberculina, que lo que es requerida para la hipersensibilidad.

Así, la presencia de hipersensibilidad celular no significa que el huésped ya posee inmunidad, sino significa que puede desarrollar inmunidad a una velocidad más rápida y en mayor grado cuando se le estimula específicamente.

Para resumir estos conceptos, diremos que la inmunidad en TBC es una manifestación local, que radica principalmente en los macrófagos que pueden estar presentes en pulmón, riñón, bazo, etc.

El desarrollo de la inmunidad depende de :

- a) Condiciones locales del órgano afectado.
- b) Resistencia natural o genética del huésped.
- c) Resistencia adquirida, que incluye la hipersensibilidad sistémica.

Antes de compenetrarnos en los detalles del tratamiento específico de la tuberculosis, o sea la quimioterapia, destacaremos lo siguiente :

No iniciar nunca, salvo contadas excepciones ( meningitis TBC o TBC miliar), el tratamiento de una tuberculosis hasta que no hayamos demostrado categóricamente la presencia del bacilo de Koch. Para esto debemos buscarlo reiteradamente mediante baciloscopía, microscopía de fluorescencia, cultivos, etc.

En seguida analizaremos la segunda parte de este trabajo y que se refiere al tratamiento.

#### EVOLUCION DE LA QUIMIOTERAPIA

El tratamiento moderno y específico de la TBC comenzó con el descubrimiento de la Streptomycin (SM) en 1944 por Waksman, y posteriormente, en 1946, se descubrió el PAS. En 1949 Karlson usó por primera vez el concepto de tratamiento con combinación de drogas.

A medida que aumentaron los conocimientos, se fue prolongando la duración del tratamiento desde 30 días inicialmente, a 18 - 36 meses.

El uso del esquema SM-HIN-PAS como drogas de primera línea se conoce desde hace más de 20 años.

Crofton, en 1960, lanzó el desafío de que la TBC es curable en el 100 % de los casos con quimioterapia efectiva.

Posteriormente, con el transcurso del tiempo, se fueron descubriendo nuevas drogas y conociéndose su toxicidad.

En 1965, Maggi y col., aislaron un antibiótico se misintético conocido con el nombre de Rifampicina, que tiene excelente potencia bactericida y que ha solucionado el problema de los enfermos retratados. Posteriormente, en 1966 comenzó a usarse el Ethambutol, que es también una droga de alta efectividad.

#### PRINCIPIOS GENERALES DE LA QUIMIOTERAPIA

Se basa en verdaderos postulados y que son los si guientes :

1. Terapia asociada con mínimo de 2 y ojalá 3 drogas efica ces para evitar la selección de mutantes resistentes . Se debe tener especial cuidado en prevenir la monoterapia encubierta.
2. Dosis adecuada de drogas.
3. Tratamiento prolongado.
4. Administración de drogas en forma supervisada y controlada por centrales de tratamiento.

Aplicando estos conceptos, es muy importante con seguir las siguientes metas :

Eficacia - Alta Aplicación - Cobertura.

Para comprender mejor estos conceptos, citaré a modo de ejemplo un estudio efectuado por la Unión Internacional de Lucha anti TBC (U.I.T.) en 1964, con cooperación de 22 países : el esquema SM-HIN y PAS en dosis usuales du rante 12 meses significó mejoría bacteriológica del 98 % de los pacientes. Esto significa que la eficacia del esque ma era muy buena, pero su operabilidad no, ya que de 700 pacientes al comienzo sólo 275 hicieron su tratamiento com pleto y es en este grupo donde se obtuvo 98 % de éxito.

Para lograr amplia cobertura y aplicación se re- quiere : costo bajo, poca toxicidad, aceptación por parte del enfermo.

El concepto de quimioterapia de 2 fases fue lan- zado por Kass y col. en 1957 y consiste en lo siguiente :

La primera fase es inicial, intensiva con 2 ó más drogas de primera línea, seguido por una segunda fase con quimioterapia menos intensiva. Una base biológica de esto es que en la fase temprana de la enfermedad puede es tar presente una gran población bacteriana, ej.:  $10^8$  baci- los en las cavernas y hay mayor riesgo de selección de mu tantes resistentes. En cambio, cuando la población baci- lar se ha reducido, esta posibilidad es baja.

El uso de una tercera droga en la fase inicial se recomienda porque en caso de resistencia inicial, el pa ciente recibe de todos modos al menos 2 drogas útiles.

Las drogas anti TBC se dividen en dos grupos :

1. Los de primera línea, que son : SM ; HIN ; PAS ; TB<sub>1</sub> (Thioacetazona) .

2. Las de segunda línea, entre las que tenemos : Pirazina  
mida (PZ) ; Ethionamida (1314 ó ETA) ; Cicloserina (CS) ;  
Ethambutol (EMB) y Rifampicina (RPM) .

Las drogas llamadas de segunda línea tienen des -  
ventajas, que son las siguientes :

- a) Menor eficacia (por mayor resistencia natural).
- b) Mayor toxicidad que las drogas clásicas.
- c) Peor tolerancia por parte del enfermo.
- d) Mayor costo. Ej.: el más barato de los esquemas de se-  
gunda línea tiene un costo 10 veces mayor que un trata-  
miento con drogas de primera línea.

#### FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

De gran importancia : Quimioterapia  
Cooperación del paciente

Relativamente sin importancia :  
Severidad de la enfermedad

Sin importancia : Reposo  
Comodidades  
Clima  
Factores psicológicos, etc.

De 100 enfermos que inician tratamiento anti TBC en Chile  
hay :

Hasta 15 % de resistencia primaria  
20 - 40 % de pacientes no cooperadores  
20 - 50 % de pacientes que presentan toxicidad

Todo esto contribuye a que en algunas regiones del país sólo un 50 % de los pacientes complete el tratamiento ( la cifra promedio de abandono del tratamiento es 30 % ).

### PRINCIPALES LINEAS DE SIMPLIFICACION DE LOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS

A. Tratamiento domiciliario : Al respecto podemos decir que tiene las siguientes ventajas :

- menor costo
- resultados semejantes a enfermos hospitalizados
- el peligro de dispersión de la infección desaparece una vez iniciado el tratamiento.

Actualmente se recomienda hospitalizar sólo : casos clínicos graves o con condiciones socio-económicas o de ruralidad, que impide tratamiento ambulatorio inicial y en estos no debe prolongarse más de 60 - 90 días. Aquellos casos que son sometidos a tratamiento de segunda o tercera línea deben ser referidos al centro especializado zonal o centro especializado de referencia.

B. Disminución del tiempo de administración diaria durante la primera fase

C. Administración intermitente

Estos regímenes ofrecen igual efectividad que los esquemas diarios, mayor control al ser enteramente supervisado, menor toxicidad crónica, porque aunque la dosis individual es grande, es menor la dosis semanal.

Estas ventajas del tratamiento intermitente se comprobaron por primera vez en Madrás, en 1964.

ANALISIS DE CADA UNA DE LAS DROGAS ANTI TBC EXISTENTES

A. Drogas de primera línea :

1. STREPTOMICINA (SM) :

Alta efectividad, moderado costo, toxicidad aceptable. Se absorbe en forma útil sólo por vía parenteral. Difunde a pleura, pericardio, peritoneo y LCR, especialmente cuando están inflamadas las meninges, pero la concentración en LCR es 1/3 a 1/2 de concentración plasmática.

Vía de administración : I.M.

Dosis : Se recomienda actualmente sólo 0,75 gr cuando se emplea diariamente y reducir a 0,50 gr en gente mayor de 50 años. En los niños la dosis usual es 30 mg/Kg/día.

Efectos adversos : Como en toda droga, son 3 :

- Intolerancia : molestia local en el lugar de la inyección.
- Toxicidad : daño laberíntico, coclear (con dihidro SM), daño renal. En insuficiencia renal se recomienda dosis de 1 gr el primer día y después 0,25 dos o tres veces por semana.
- Reacciones de hipersensibilidad : eosinofilia , fiebre, prurito, exantemas.

2. ISONIAZIDA O HIN :

Es la droga más efectiva para ser la más barata y de menor toxicidad. Muy soluble y se absorbe rápidamente en la parte alta del tracto digestivo. Se distribuye a todos los tejidos y líquidos orgánicos, inclusive LCR. Se excreta por riñón, previo acetilación

hepática, que está determinada por un factor genético. En esta acetilación compite con PAS y otros productos amínicos. Niveles séricos con dosis corrientes son 30 - 50 veces superiores a dosis mínima inhibitoria "in vitro". Vida media menor de 110 minutos indica acetiladores rápidos, al igual que cierta relación entre acetil isoniazida e isoniazida en orina (mayor de 10).

Vía de administración : oral

Dosis : 5 mg/Kg/día en una sola dosis en el adulto, y 10 mg/Kg/día en el niño. En esquema intermitente : 15 mg/Kg (2 veces por semana).

Efectos adversos :

- Intolerancia : casi ausente
- Toxicidad : polineuritis, distrofias reflejas y toxicidad hepática. Polineuritis comienza por parestesia déficit motor y sensitivo. Se debe a déficit de vitamina B<sub>6</sub> y se puede prevenir usando 10 mg de B<sub>6</sub> por cada 100 mg de HIN empleado.
- Hipersensibilidad : es raro, pero se presenta como erupciones, fiebre, etc. También se ha descrito el llamado síndrome lúpico en relación al uso de HIN (test positivo para anticuerpos antinucleares) en 20 - 80 % de los pacientes en tratamiento prolongado. Realmente el significado de este hecho no se conoce bien.

### 3. ACIDO PARA AMINO SALICILICO (PAS) :

Es producto de síntesis, poco soluble, discreta acción, costo alto y toxicidad baja. Se absorbe casi por completo vía oral. Difunde bien, salvo en LCR aún con meninges inflamadas. Se excreta vía tubular.

Vía de administración : oral (generalmente sal sódica, que contiene 11 % de Na).

Dosis : 200 mg/Kg/día (promedio de 10 gr) y no sirve para uso intermitente.

#### Efectos adversos :

- Intolerancia : anorexia, náuseas, vómitos.
- Toxicidad : hepática, bocio con o sin hipotiroidismo.
- Hipersensibilidad : fiebre, malestar general, adenopatías, linfocitos atópicos en sangre periférica, etc.

### 4. THIOACETAZONA (TB<sub>1</sub> o TH) :

Costo bajo, toxicidad aceptable. Resistencia cruzada, pero no constante con Ethionamida. En Chile existe preparado comercial conocido como Tiviene (150 mg de HIN y 75 mg TB<sub>1</sub>).

Dosis : 2 tabl/día, pero no sirve para uso intermitente. También existe el Tiviene doble, o sea, 1 tabl. equivale a 2.

#### Efectos adversos :

- Intolerancia : digestiva
- Toxicidad : hematológica : anemia, leucopenia, agranulocitosis. Hepática. Renal. En esto influye un factor

racial, pero afortunadamente en Chile no es muy alto.

- Hipersensibilidad : dermatitis, exantema, etc.

## B. Drogas de segunda línea :

### 1. ETHIONAMIDA (ETA ó 1314) :

Es una droga poderosa que se distribuye bien y difunde incluso por barrera hematoencefálica.

Vía de administración : oral

Dosis : 15 - 20 mg/Kg/día. Dosis promedio 750 mg / día. Presentación en tabl de 125 y 250 mg.

Efectos adversos :

- Intolerancia : digestiva similar al PAS
- Toxicidad : somnolencia, hipotensión, alopecia, acné, hepatitis en especial en diabético y asociado a Pirazinamida.
- Hipersensibilidad : raro; ej.: erupciones cutáneas.

### 2. CICLOSERINA (CS) :

Efecto débil, costo alto y también toxicidad. No tiene resistencia cruzada.

Vía de administración : oral

Dosis : ídem que ETA, o sea, 750 mg/día. Presentación en cápsulas de 250 mg.

Efectos adversos :

- Intolerancia : raro
- Toxicidad : compromiso del SNC, confusión

mental, convulsiones, psicosis, polineuritis, paraplejias.

- **Hipersensibilidad** : poco frecuente; ej.: fiebre, erupciones cutáneas.

### 3. PIRAZINAMIDA (PZ) :

Potente, resistencia cruzada, costo alto. Se absorbe bien vía oral y se elimina rápido por riñón.

Vía de administración : oral

Dosis : 35 - 40 mg/Kg/día. Dosis máxima 3 g. Presentación tabl 500 mg.

Efectos adversos :

- **Intolerancia** : raro
- **Toxicidad** : hepática, hiperuricemia.
- **Hipersensibilidad** : fiebre, artralgias, erupciones cutáneas.

### 4. ETHAMBUTOL (EMB) :

Es poderoso, toxicidad baja y costo alto. Sin resistencia cruzada. Es eficaz vía oral y se elimina por orina.

Dosis : 25 mg/Kg/día inicialmente y después se suele reducir dosis a 15 mg/Kg/día. Presentación tabl de 200 mg.

Efectos adversos :

- **Intolerancia** : muy escasa
- **Toxicidad** : ocular: neuritis retrobulbar (dis-cromatopsia para el rojo y verde, disminución de la agudeza visual, escotoma central, disminución del campo visual). En estos casos F

de O y reflejos pupilares son normales. Generalmente es un daño reversible.

- Hipersensibilidad : rara vez exantemas.

5. KANAMICINA (KM) :

Eficacia moderada, costo alto, toxicidad mediana. La forma sulfito es muy soluble y estable. Se administra vía I M y se elimina por riñón. Puede presentarse resistencia cruzada con Viomicina y Capreomicina.

Dosis usual : 1 gr/día. Presentación en forma de fco de 1 gr.

Efectos adversos :

- Intolerancia : dolor en sitio de inyección
- Toxicidad : 8° par (coclear), renal.
- Hipersensibilidad : raramente fiebre, shock anafiláctico.

6. VIOMICINA :

Semejante a Kanamicina, pero más tóxica y con resistencia cruzada.

Dosis : 1 gr/día IM.

Toxicidad : 8° par, daño renal y trastornos electrolíticos.

7. CAPREOMICINA :

Similar a las dos anteriores, pero menos tóxico aún que SM.

Dosis : de 1 gr/día IM.

Toxicidad : 8° par y renal.

### 8. RIFAMPICINA (RPM) :

Es una droga bactericida potente con un margen de seguridad muy grande, que hace que los niveles séricos sean 100 veces superiores a las dosis inhibitorias mínimas. Se absorbe bien vía oral y se elimina principalmente por la bilis (no modificada y deacetilada), compitiendo con la eliminación de Bilirubina.

Dosis : 10 mg/Kg/día. Presentación: cápsulas de 150 mg y en forma inyectable.

#### Efectos adversos :

- Intolerancia :
- Toxicidad : ictericia, alteración de pruebas hepáticas (especialmente junto a HIN) en menos de 5 %.
- Hipersensibilidad : reacciones cutáneas, púrpura trombocitogénica.

### MANEJO GENERAL DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS ANTI TBC

#### a) Para manifestaciones de intolerancia :

Apoyo psíquico, cambio de presentación, horario, administración de antieméticas, alcalinas, etc.

#### b) Para manifestaciones de toxicidad :

Puede producir a veces daño irreversible; ej.: en oído, riñón, hígado, médula, etc. Por lo tanto, estudiar función hepática y hematológica en el uso de cualquier droga anti TBC, salvo CS y EMB.

c) Para manifestaciones de hipersensibilidad :

Son potencialmente peligrosas y amenazan la vida. De sensibilización se recomienda sólo en aquellos casos en que la droga no puede ser sustituida.

CONCEPTO DE SENSIBILIDAD BACTERIANA

Hay distintos métodos de laboratorio para determinar esto, pero el que se usa en Chile es el método de las proporciones de Canetti. El estudio de sensibilidad puede inducir a algunos errores que hay que tener en mente :

- a) Errada interpretación clínica del informe.
- b) Variable resistencia en los distintos focos de un mismo enfermo.
- c) Variaciones en los niveles sanguíneos; ej.: enfermos acetiladores y no acetiladores.

RESISTENCIA PRIMARIA

Son cepas que no han sido tratadas. El mayor porcentaje de resistencia primaria está dado para la SM. Es así como la resistencia primaria en Chile actualmente es de 15 % .

Estudio de sensibilidad no se hace en individuos que no han sido tratados y aún así, tomando en cuenta la cifra de resistencia primaria, la proporción de fracasos terapéuticos atribuibles a este hecho no es más del 2 % . Por lo tanto, estudio de sensibilidad en personas vírgenes a tratamiento contribuye poco al éxito global.

## RESISTENCIA SECUNDARIA

Son cepas provenientes de pacientes que fueron tratados antes, por lo cual los gérmenes han tenido contacto con la droga anti TBC. Quimioterapia bien hecha evita los casos de resistencia secundaria y disminuye la incidencia de resistencia primaria.

Resistencia secundaria está estabilizada en Chile desde 1970 en alrededor de 40 % .

Es por este motivo que se recomienda practicar estudio de sensibilidad a todos los pacientes que han sido tratados previamente, ya que en 60 % se puede volver a utilizar las drogas de primera línea.

Desde el punto de vista técnico, al paciente retratado se le podría dar drogas de segunda línea, ej.: RPM + EMB + HIN y suspender este último si es resistente al test de sensibilidad, que se conoce a los 3 meses.

Esto que técnicamente es lo más correcto, es imposible de aplicar en un programa nacional en nuestro medio por su alto costo, ya que hay alrededor de 30 % de enfermos que necesitan ser retratados.

### I. NORMAS DE TRATAMIENTO DE LA TBC DE PRIMERA LINEA

#### 1. TBC con alta población bacilar :

(Se incluye TBC cavitaria, osteoarticular con absceso frío, renal, etc.)

- a) Primera fase : SM 0,75 gr (0,50 gr en mayores de 50 años). Tiene 2 com. o Tiviene doble (HIN 300 mg + Thioacetazona 150 mg). Esto usarlo diariamente por 2 meses.

- b) Segunda fase : SM 1 gr + HIN 15 mg/Kg (promedio 800 mg) 2 veces por semana bajo supervisión. Cuando tratamiento supervisado no se puede hacer, usar Tiviene diario.

Duración total del tratamiento : 1 año. En casos muy avanzados o con negativización tardía de la baciloscopia se podrá seguir el mismo tratamiento o HIN (300 mg/día) hasta completar 18 meses.

## 2. Tratamiento de la TBC con baja población bacilar :

(Ej.: TBC pulmonar con baciloscopia (-) ; TBC no cavitaria ; TBC pleural ; TBC genital y osteoarticular sin absceso frío.

- a) Primera fase : SM 0,75 g/día (0,50 en mayores de 50 años) ; HIN 300 mg/día. Esto diariamente por 1 mes. En casos especiales se puede usar desde comienzo tratamiento intermitente, como en segunda fase.
- b) Segunda fase : SM 1 gr ; HIN 15 mg/Kg (promedio 800 mg) ; ambas drogas usadas 2 veces por semana bajo supervisión. Cuando tratamiento supervisado no es posible, se recomienda Tiviene diario.

Duración total : 1 año. En caso de TBC de actividad no plenamente demostrada, a partir del 6° mes se puede usar HIN solo (300 mg/día), hasta completar un año.

## 3. Tratamiento de la meningitis TBC

- a) Primera fase : SM 0,75 gr/día ; HIN 300 mg / día ; Rifampicina 600 mg/día. Todo esto diariamente por 2 meses. A partir de la primera semana se recomienda agregar Prednisona 40 mg/día

y disminuir dosis en 10 mg cada semana, hasta completar 4 semanas en total.

- b) Segunda fase : SM 1 gr ; HIN 15 mg/Kg (promedio 800 mg). Estas drogas se usarán 2 veces por semana hasta completar 1 año.

#### 4. Tratamiento de la adenitis TBC :

Es la única forma de enfermedad tuberculosa que puede no responder a quimioterapia efectiva. Tratamiento a usar es el mismo que en el caso de la TBC con baja población bacilar (2.a) y b).

Cirugía complementaria en los siguientes casos :

- a) Cuando no hay ninguna regresión después de 2 - 3 meses de tratamiento o cuando la reducción es insuficiente después de 6 - 12 meses.
- b) En toda adenitis que se fistulice o progrese en pleno tratamiento, o que se reactive después de un tratamiento completo.

#### 5. Tratamiento de la sílico TBC con baciloscopia (+)

- a) Primera fase : SM 0,76 gr/día ; Tiviene 2 comp/día o Tiviene doble. Ambas drogas diarias por 6 meses.

Esquema alternativo de la primera fase : SM 0,75 gr/día ; HIN 300 mg/día ; RPM 600 mg/día ; diariamente durante 2 meses.

- b) Segunda fase : SM 1 gr ; HIN 15 mg/Kg (promedio 800 mg), 2 veces por semana supervisado y hasta completar 2 años. Es menos recomendable Tiviene diario.

## II. NORMAS DE TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

TBC de cualquier localización con resistencia clínica o bacteriológica, por lo menos al HIN. Este esquema tiene efectividad del 90 %, pero poca aceptabilidad por toxicidad.

Estos enfermos deben ser tratados en centro especializado hasta completar su tratamiento.

- a) Primera fase : Pirazinamida 2 gr/día ; Ethionamida (Trecator) 0,75 gr/día ; Cicloserina 0,75 gr/día. Todo esto diariamente por 6 meses.
- b) Segunda fase : Ethionamida ; Cicloserina. Se usará en igual dosis hasta completar 18 meses.

## III. NORMAS DE TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA

Reservado para enfermos poliresistentes (resistentes a SM, HIN y habitualmente Ethionamida). También estos enfermos deben ser enviados a un centro especializado.

- a) Primera fase : Kanamicina (KM) 1 gr/día ; RPM 600 mg/día ; Ethambutol (EMB) 1200 mg/día. Estas drogas se deben usar diariamente por un mes.
- b) Segunda fase : RPM 600 mg + EMB 2400 mg. Dos veces por semana, supervisado , y completando al menos un año.

En todo caso de suspensión del tratamiento con cualquiera de los esquemas por más de 15 días, si el enfermo retorna con baciloscopia positiva se debe reiniciar el tratamiento, partiendo desde cero con las mismas drogas usadas inicialmente y continuar hasta completar 12 meses de tratamiento efectivo.

## TBC EN EL NIÑO Y SU TRATAMIENTO

Se distinguen 3 tipos de esquemas por 3 situaciones clínicas :

- A. TBC inaparente o no demostrable
- B. TBC pulmonar demostrable
- C. TBC pulmonar demostrable progresiva y TBC extrapulmonar.

### A. TBC INAPARENTE O NO DEMOSTRABLE

Se incluye en este grupo a los menores de 4 años sin BCG tuberculínico + y radiología negativa, más los vi-  
rajes tuberculínicos.

2 modalidades de tratamiento :

1. SM 20 mg/Kg/día ; HIN 10 mg/Kg/día ; durante 1 mes y después continuar con SM 30 - 40 mg/Kg ; HIN 15 mg/Kg : 2 veces por semana hasta completar 6 meses. Posteriormente continuar con HIN solo, hasta completar un año.
2. Los niños de 4 años o más se tratan sólo con HIN durante un año.

### B. TBC PULMONAR DEMOSTRABLE

Consiste en la forma primaria benigna : con pequeñas infiltraciones a Rx, adenopatías y pleuresía.

Esta vez también 2 formas de tratamiento :

1. En el niño menor de 4 años :

Se trata con 3 drogas diariamente durante 2 meses. (En caso de usarse PAS en el niño, la dosis es también 200 mg/Kg de peso). Posteriormente se continúa con 2 drogas intermitentes por un año. Después usar HIN sola hasta finalizar 18 meses.

2. En el niño mayor de 4 años :

Se usan sólo 2 drogas inicialmente en forma diaria por 2 meses. Luego usar intermitente por un año. El último período de 12 - 18 meses, usar sólo HIN.

C. TBC PULMONAR DEMOSTRABLE PROGRESIVA

Comprende TBC moderadamente avanzada o diseminada y TBC extrapulmonar, excepto pleuresías.

Se usan 3 drogas diariamente por 2 meses. Luego 2 drogas intermitentes por un año. Completar 18 meses utilizando en el último período una sola droga

QUIMIOPROFILAXIS

Para la protección de sujetos no infectados, la medida más eficaz que tenemos es la creación de un estado de inmunidad artificial a través del uso del BCG.

Quimioprofilaxis se puede hacer también con drogas.

La quimioprofilaxis primaria es aquélla que se hace en los niños tuberculínicos negativos expuestos a riesgo de contagio y cuya duración depende de la positividad de Koch en el caso índice.

La quimioprofilaxis secundaria se efectúa en el niño tuberculínico positivo que está sometido a riesgos especiales.

Ambas formas de quimioprofilaxis se hacen con HIN.

Todos los esquemas antes señalados en su totalidad son los recomendados para Chile.

En cambio, en países desarrollados como U.S.A., las drogas que han pasado a ser de primera línea son HIN, EMB, RPM, SM, y es así como usan en TBC mínima y moderada las siguientes drogas : HIN + EMB y se agrega RPM en los casos de TBC avanzada.

Con respecto a las drogas consideradas de segunda línea en estos mismos países, son :

Ethionamida, Cicloserina, Pirazinamida y también PAS.

Las drogas inyectables, también de segunda línea son : Capreomicina, Viomicina y Kanamicina.

#### INNOVACIONES EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTI TBC

Rifampicina + HIN ; Rifampicina + Etambutol ; HIN + Etambutol : se ha preconizado el uso de cada una de las tres modalidades en forma separada y por 6 meses en total.

El primer ejemplo, es decir RPM + HIN, es el más efectivo en estudios experimentales efectuados en el cuye, que es un animal muy sensible a la TBC.

Se ha visto negativización a los 6 meses de los cultivos de pulmón y bazo.

Usando RPM + HIN un mes diariamente y después dos veces por semana, es igualmente efectivo que el esquema diario durante 6 meses. Además, al emplear RPM + HIN no parece necesario el uso de una tercera droga, ya que la mezcla de HIN + RPM no sólo esteriliza, sino mantiene negatividad en los distintos órganos y disminuye el % de recaídas. También existen experiencias nacionales e internacionales de tratamientos cortos de 6 meses en el ser humano. Ej.: los ingleses, usando SM + HIN + RPM en Africa, vieron que las lesiones negativizan y sólo un 2 % recae, aunque hay un 15 % de pacientes que siguen eliminando gérmenes en forma intermitente sin que eso signifique recaída. (Esto puede explicarse porque siguen eliminando gérmenes que han perdido su virulencia). Sin embargo, el tratamiento acortado no es tampoco una panacea, ya que el enfermo se siente sano al segundo mes, por lo que también tiende a abandonarlo.

La otra limitación de estos nuevos esquemas es su alto costo, ya que la RPM es más de 100 veces superior al costo del HIN.

Aún más, en Chile al usar también esquemas cortos con RPM de 6 meses en forma intermitente una o dos veces por semana, se vió que los resultados son buenos, pero desde el punto de vista operacional es preferible el uso de drogas por lo menos dos veces por semana, en lugar de una sola vez.

#### CAUSAS DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA

Se considera fracasado un tratamiento cuando hay persistencia de baciloscopia positiva desde el primero al sexto mes o aparición de baciloscopías positivas en dos meses consecutivos después de haberse negativizado.

Las fallas que conducen al fracaso ocurren a distintos niveles :

1. Falla del servicio : más de la mitad de los casos de fracaso en Chile son por problemas operacionales ajenos al enfermo o escasa disponibilidad de algunas drogas.
2. Falla del enfermo : se comprenderá fácilmente a través del siguiente estudio. 213 pacientes del Hospital San Juan de Dios fueron tratados al azar con SM + HIN + PAS y otros con SM y Tiviene. Comparando ambos grupos se vió que la primera asociación de drogas produce más de 40 % de efectos tóxicos y esto condiciona mayor abandono del tratamiento.

Así por ejemplo completaron su tratamiento con SM - HIN - PAS sólo el 59 % de los pacientes, en comparación con un 75 % de aquéllos que fueron tratados con SM y Tiviene.

3. Puede ocurrir falla del tratamiento médico pese a una buena quimioterapia por las siguientes causas : no todos los casos son diagnosticados oportunamente y la existencia de lesiones destructivas del parénquima pulmonar no curan y son puntos de partida para reactivación.

### TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA TBC

Hoy en día es un tratamiento excepcional y que ha sufrido una evolución importante a través del tiempo, al igual que la quimioterapia.

Así por ejemplo, antes la cirugía de la TBC se basaba en obtener reposo de la zona enferma y por este motivo se preconizaba la frenoparálisis, compresión extrapleural, plombajes, toracoplastias, etc. También en forma concomitante se usó el drenaje de algunas cavernas.

Actualmente el tratamiento lógico de la TBC, cuando las lesiones curan con drogas en más del 95 % , se limita a extirpar el foco refractario, o sea, a resecar con un concepto conservador.

La cirugía se indica en las siguientes circunstancias :

- Enfermos poliresistentes con lesiones excavadas localizadas, que no quieren o no pueden hacer tratamiento prolongado sanatorial.
- Secuelas sintomáticas de la TBC, como bronquiectasias, aspergilomas, etc.
- Cuando existe duda diagnóstica o sospecha de Ca.
- Excepcionalmente se opera por hemoptisis severa y recidivante.

La complicación más temida de la cirugía es la fístula broncopleural y empiema consecutivo.

#### PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TBC

Persigue los siguientes objetivos :

1. Integración del programa a los servicios generales de salud y el papel del especialista sería sólo resolver aquella situación que no puede ser solucionada a nivel periférico.
2. Simplificación y estandarización de las normas de prevención, diagnóstico y tratamiento.
3. Reemplazo de la pesquisa radiológica por la bacteriológica, ya que el abreu, por su inespecificidad y alto

costo, deja de ser un instrumento adecuado.

El objetivo del programa nacional de control de TBC es disminuir los índices de morbi-mortalidad mediante la aplicación de medidas eficaces del más alto rendimiento que interrumpa la transmisión de la enfermedad.