



RESULTADOS DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR CON PAUTAS DE SEIS MESES TRAS 18 MESES DE CONTROL

G. Rodríguez-Froján, J. Sauret, S. Hernández-Flix, R. Jolis y R. Cornudella

Servicio de Aparato Respiratorio. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Entre enero de 1983 y enero de 1989, 99 pacientes diagnosticados bacteriológicamente de tuberculosis pulmonar, se trataron con dos pautas de 6 meses: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycin, administradas diariamente durante 2 meses, seguido de isoniazida y rifampicina durante 4 meses más (2HRZE/4HR y 2HRZS/4HR). No finalizaron el tratamiento prescrito 16 pacientes (2 exitus, 5 por efectos tóxicos, 5 por tratamiento incorrecto y 4 no controlados). Se observó un fracaso terapéutico y ninguna recidiva tras 18 meses de control, entre los 83 restantes que finalizaron una de las dos pautas. Presentaron hepatotoxicidad dos pacientes y rash cutáneo tres. Se concluye que las pautas de 6 meses con cuatro fármacos son una alternativa válida a la de 9 meses en nuestro medio, al presentar unos porcentajes de curaciones y complicaciones similares a las de esta última.

Arch Bronconeumol 1991; 27:349-352

Introducción

La asociación de isoniacida (INH) y rifampicina (RMP) constituye el esquema básico en el tratamiento actual de la tuberculosis, dado el alto poder esterilizante de la misma. Estudios realizados en la década de los setenta demostraron la eficacia de esta asociación administrada diariamente durante 9 meses, acompañada de un tercer fármaco (estreptomycin (ST), o etambutol (EMB)) los dos primeros¹⁻³. Posteriormente se ha comprobado que la inclusión de pirazinamida (PZ) en el esquema anterior permite disminuir la duración del tratamiento de 9 a 6 meses, manteniendo el mismo porcentaje de curaciones y sin aumentar el número de recidivas^{6,7}. Los buenos resultados obtenidos con la inclusión de la pirazinamida, han planteado simplificar las pautas de 6 meses, suprimiendo el EMB o la ST como cuarto fármaco. Sin

Recibido el 19.2.1991 y aceptado el 10.6.1991

Results of a 6 months treatment protocol for pulmonary tuberculosis after 18 months of follow-up

Between January 1983 and January 1989, 99 patients with pulmonary tuberculosis confirmed by bacteriologic examination were treated with two series of 6 months with isoniazid, rifampicin, pirazinamide, and ethambutol or streptomycin administered every day during two months followed by isoniazid and rifampicin during 4 other months (2HRZE/4HR and 2HRZS/4HR). Sixteen patients did not complete the treatment protocol (2 died, 5 presented toxic reactions, 5 followed incorrectly the treatment, and 4 uncontrolled). The 83 patients who completed one of the two therapeutic series were free of relapses during a follow-up period of 18 months. One patient did not respond to the treatment. Two patients presented hepatotoxicity and there were three cases of skin rash. We conclude that therapeutic series of 6 months with four drugs is a valid alternative to the therapeutic series of 9 months since both procedures have comparable percentage of cures and incidence of complications.

embargo, en nuestro medio tal posibilidad está aún en fase de estudio. Por otra parte, se recomienda la utilización de cuatro fármacos en las pautas de 6 meses cuando la tasa de resistencias primarias a los fármacos de primera línea, en especial a la INH, es alta⁵.

El propósito de este estudio es presentar los resultados finales de un protocolo prospectivo de tratamiento de la tuberculosis pulmonar con pautas de 6 meses.

Pacientes y método

Se incluyeron en el estudio 99 pacientes, diagnosticados bacteriológicamente de tuberculosis pulmonar, entre enero de 1983 y enero de 1989 y sin evidencia de tratamiento antituberculoso previo, de los cuales 78 fueron varones y 21 mujeres. La edad media fue de 41 ± 15 años. La duración desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de $2,4 \pm 2,3$ meses (tabla I).

La imagen radiográfica más frecuente fue el patrón alveolar con o sin cavitación, localizado en uno o ambos lóbulos superiores. Otras



lesiones observadas fueron: retracciones fibróticas, adenopatías hiliares y mediastínicas, nódulos pulmonares, afectación pleural asociada y atelectasias (tabla I).

El diagnóstico se hizo por cultivo de muestras respiratorias positivas para *Mycobacterium tuberculosis* en todos los casos. La baciloscopia fue positiva en 76 pacientes (tabla I). Se diagnosticaron por análisis de esputo 62 casos, por broncoscopia 24 casos y por medio de esputo y broncoscopia 10. La broncoscopia se realizó en los casos que no fue posible recoger un esputo, o cuando la baciloscopia de éste resultó negativa. En un caso, el diagnóstico se obtuvo por punción de un nódulo pulmonar, en otro por punción de una adenopatía cervical y en otro por aspirado gástrico.

No se incluyeron en el estudio los pacientes con hepatopatía descompensada y antecedentes de gota.

El estudio se realizó en dos fases: en la primera se ensayaron dos tipos de pautas de 6 meses, con cuatro fármacos. La pauta A, dada a 20 pacientes incluyó: INH y RMP durante 6 meses junto con PZ y ST los dos primeros. En la pauta B, dada también a 20 enfermos, se administró EMB en lugar de ST como cuarto fármaco. Estas dos pautas se compararon con el tratamiento estándar de 9 meses con RMP, INH y EMB, administrado a un grupo control de 20 enfermos. La inclusión de cada paciente en estos tres grupos se realizó al azar⁹.

En una segunda fase, una vez demostrada la similar eficacia del EMB frente a la ST como cuarta droga, se trató a 59 pacientes más con el esquema B.

Las dosis utilizadas fueron: isoniazida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día, etambutol 25 mg/kg/día, pirazinamida 1,5 g/día en enfermos de menos de 50 kg de peso, 2 g/día en enfermos entre 50 y 75 kg y 2,5 g/día en los de más de 75 kg y estreptomycinina 1 g/día y 750 g/día en los mayores de 50 años.

En el transcurso del tratamiento se hicieron controles periódicos, con determinaciones de hemograma, pruebas hepáticas, función renal y urato en sangre.

Se consideró fracaso terapéutico, la obtención de dos muestras con cultivo positivo para *M. tuberculosis* al final del tratamiento.

Se realizó un seguimiento de 18 meses, con controles cada seis meses, tras la finalización del tratamiento. Durante este período, la obtención de dos muestras respiratorias consecutivas con cultivo positivo para *M. tuberculosis* fue considerada recidiva.

Resultados

Los resultados del tratamiento con pautas de 6 meses se reflejan en la tabla II. De 99 pacientes, concluyeron las pautas estudiadas 83. Los otros 16 se excluyeron del protocolo por diversos motivos: dos fueron exitus por una causa distinta de la tuberculosis pulmonar (insuficiencia respiratoria crónica y úlcus duodenal perforado); cinco presentaron efectos tóxicos que obligaron a modificar el tratamiento (dos presentaron toxicidad hepática y tres rash cutáneo); cuatro pacientes no acudieron a los controles por lo que se consideraron perdidos y cinco hicieron el tratamiento de forma incorrecta.

Se observó sólo un fracaso terapéutico entre los 83 pacientes que concluyeron la pauta de 6 meses. Se controlaron a los 6 meses 67 pacientes, a los 12 meses 58 y a los 18 meses 54. No se observó ninguna recidiva durante este período.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios aparecen reflejados en la tabla III. Se observó aumento de transaminasas en 14 de 90 casos (16 %). En dos de ellos, dicho aumento fue superior a tres veces el valor normal, obligando a modificar la pauta. En los otros 12 se mantuvo el mismo esquema terapéutico. En todos los casos se

TABLA I
Características de los pacientes tratados
(n = 99)

Edad media	41 ± 15
Sexo:	
Varones	78
Mujeres	21
Duración de síntomas (meses)	2,3 ± 2,4
Radiología:	
Infiltrados alveolares	76
Unilaterales	53
Bilaterales	23
Cavitación	44
Fibrosis retractil	15
Afectación pleural asociada	6
Otros	12
Diagnóstico:	
Baciloscopia positiva y cultivo positivo	76
Baciloscopia negativa y cultivo positivo	23

TABLA II
Resultados de las pautas de 6 meses

	2HRZS/4HR	2HRZE/4HR	Total
Número de pacientes	20	79	99
Excluidos del protocolo	4	12	16
Causas			
Exitus por enfermedad asociada	1	1	2
Toxicidad por drogas	1	4	5
Tratamiento incorrecto	1	4	5
No controlados	1	3	4
Finalizaron el tratamiento	16	67	83
Fracasos terapéuticos	0	1	1
Control a los 6 meses	12	55	67
Control a los 12 meses	12	46	58
Control a los 18 meses	12	42	54
Recidivas	0	0	0

TABLA III
Efectos secundarios (pautas de 6 meses)

	N.º pacientes	Cambio de pauta por toxicidad N.º pacientes
Elevación de transaminasas	14/90	2
Hiperuricemia	59/73	
Artralgias	3/99	
Rash cutáneo	3/99	3
Vértigos	1/99	

observó una normalización de los valores GOT y GPT en controles analíticos posteriores.

La cifra de uratos se elevó en 64 de 73 casos (88 %). Dicho aumento fue superior a los valores normales (420 Mmol/l), en 59 pacientes (81 %), normalizándose en todos los casos al finalizar la pirazinamida. El valor máximo observado fue de 850 Mmol/l. Tres pacientes refirieron poliartalgias leves, no siendo necesario suspender la pirazinamida en ninguno de ellos.



Tres pacientes presentaron rash cutáneo durante las dos primeras semanas de tratamiento. En dos casos fue atribuible a la pirazinamida y en uno a la rifampicina. En los tres casos se modificó el esquema terapéutico.

Por último, un paciente refirió un ligero síndrome vertiginoso por estreptomycin, que no hizo necesario modificar el tratamiento.

Discusión

La posibilidad de realizar tratamientos eficaces de la tuberculosis con pautas de quimioterapia de menor duración que el esquema estándar de 18-24 meses con ST, INH y PAS, tuvo el soporte experimental necesario en las investigaciones de Grumbach¹² y Grosset¹³ con diversas asociaciones medicamentosas que incluían RMP y Pz, en tuberculosis murina.

En la década de los setenta se iniciaron los primeros estudios clínicos controlados con pautas cortas en el tratamiento de la tuberculosis. En 1972, la British Thoracic and Tuberculosis Association (BTTA)¹ inició un estudio comparando cuatro duraciones diferentes de un régimen con INH y RMP (6, 9, 12 y 18 meses) complementando los dos primeros meses con EMB o ST. La pauta de 6 meses presentó un 7% de recidivas, mientras que en la de 9 meses no se observó ninguna después de 4 años de seguimiento.

Posteriormente, la BTTA realizó un segundo estudio comparativo de dos pautas de 6 meses, que incluían Pz (2 HRZE/4 HR y 2 HRZS/4 HR)* y otra de 9 meses sin la misma (2 HRE/7 HR)^{6,7,8}. Este estudio puso de manifiesto que las pautas de 6 meses con Pz conseguían la negativización del esputo antes que la pauta de 9 meses y no presentaban mayor incidencia de hepatotoxicidad ni de recidivas que esta última. En dicho estudio, el seguimiento fue de 36 meses y la mayoría de la recidivas se presentaron en los 6 primeros^{7,8}. De igual forma, en el presente estudio, las pautas de 6 meses han presentado un alto porcentaje de curaciones, escasa toxicidad y ninguna recidiva después de 18 meses de seguimiento. No se puede descartar que un seguimiento más prolongado permita descubrir alguna recidiva, sin embargo parece poco probable dado que estas suelen presentarse precozmente^{8,9}.

La RMP, de acción esterilizante sobre todas las poblaciones bacilares y la PZ, esterilizante específica intramacrofágica, han sido los fármacos decisivos en la eficacia de las pautas cortas. Los bacilos intracelulares tienen un crecimiento lento y son responsables de la mayoría de las recidivas. Por ello la Pz permite acortar la duración del esquema clásico con RMP e INH de 9 a 6 meses sin aumentar la incidencia de recidivas¹⁰⁻¹².

La utilización de un cuarto fármaco, ST o EMB, durante los dos primeros meses de tratamiento, está indicada cuando la resistencia a los otros fármacos

utilizados, sobre todo a la INH, es elevada. En nuestro medio, la resistencia primaria a la INH era en 1983 del 5,7%¹³. Esta fue la referencia en el momento de iniciar el estudio. Con posterioridad se ha observado una disminución de dicha resistencia primaria, siendo en el período 1983-87 del 4,8%¹⁴. La eficacia de las pautas de 6 meses es similar con uno u otro fármaco (ST, EMB), como se comprobó en la primera fase del estudio¹⁵ y en otro previo⁶. Sin embargo, es preferible el EMB como cuarto fármaco, por ser potencialmente menos tóxico y poder administrarse por vía oral.

Las pautas de 6 meses con Pz no aumentan la incidencia de hepatotoxicidad observada en las pautas de 9 meses⁶. Esto es debido a que la hepatotoxicidad por Pz depende de la dosis y tiempo de administración, siendo mínima con dosis diarias inferiores a 35 mg/kg/día, administradas durante un período no superior a 2 meses¹⁶.

La Pz, por otra parte, interfiere en el mecanismo de secreción tubular renal de ácido úrico, lo que provoca hiperuricemia en un alto porcentaje de casos. Esta puede acompañarse de poliartalgias en hasta un 40% de pacientes. Sin embargo, cuando la Pz se asocia a RMP, la incidencia de poliartalgias es mucho menor, probablemente debido a que esta última induce la oxidasa microsomal hepática P450 de detoxificación de drogas, que parece intervenir en el metabolismo de la Pz¹⁶. En nuestro estudio, hemos observado una baja incidencia de poliartalgias. En todos los casos, ha sido una complicación leve que se controló con analgésicos habituales y no requirió cambios en el tratamiento antituberculoso.

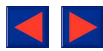
La aparición de rash cutáneo durante las pautas de 6 meses con cuatro fármacos es una complicación potencialmente grave, que obligó en nuestro estudio a modificar el tratamiento en tres casos. Sin embargo, su baja frecuencia de presentación supone sólo un ligero incremento en la toxicidad global de dichas pautas.

En resumen, concluimos que las pautas de 6 meses con cuatro fármacos son una alternativa en nuestro medio a la pauta de 9 meses, puesto que el porcentaje de curaciones, recidivas y de complicaciones son similares a los de esta última^{17,18}. Es posible que en el futuro podamos conseguir idénticos resultados con pautas de 6 meses con sólo tres fármacos (RMP, INH, Pz), si se confirma la tendencia a la disminución del porcentaje de resistencias primarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1975; 1: 119-124.
2. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1976; 2: 1102-1104.
3. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1980; 1: 1182-1193.
4. Second East African/British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four 6 month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 471-475.

*H: isoniácida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomycin.



5. Recomendaciones de la Comisión de Tratamiento 1987. Regímenes de quimioterapia antituberculosa. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 1988; 63(2): 64-69.
6. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: Results during chemotherapy. Br J Dis Chest 1981; 75: 141-153.
7. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: Results during the 24 months after the end of chemotherapy. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 460-462.
8. British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. Br J Dis Chest 1984; 78: 330-336.
9. De Snider, M Zierski, J. Graczyk. Short-course tuberculosis chemotherapy studies conducted in Poland during the past decade. Eur J Respir Dis 1986; 68: 12-18.
10. Grumbach F, Canetti G, Le Livzin M. Rifampicin in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis with emphasis on late results. Tuber 1969; 50: 280.
11. Grosset J. El valor esterilizante de la rifampicina y de la pirazinamida en la quimioterapia experimental de corta duración. Bol UICT 1978; 53: 5-12.
12. De Snider, J. Graczyk, E. Bek. Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazide, rifampin and pyrazinamide with and without streptomycin. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1091-1094.
13. Ausina V, Matas L, Mirelis B, Coll P, Castella J, Prats G. Estudio de las resistencias bacterianas primarias en enfermos tuberculosos en un hospital general. Med Clin (Barc) 1984; 82: 741-744.
14. Ausina V, García-Barceló M, Luquin M et al. Estudio de las resistencias bacterianas primarias e iniciales en enfermos tuberculosos en un hospital general durante 1983-1987. Enf Infecc y Microbiol Clin 1990; 8: 274-277.
15. Sauret J, Heredia JL, Cornudella R. Resultados de dos pautas de seis meses en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Med Clin (Barc) 1987; 89: 177-179.
16. Steebe MA, Roger M. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. Chest 1988; 94: 845-850.
17. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis (First report). Am Rev Respir Dis 1978; 118: 219-227.
18. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1339-1342.