



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD
CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TEMA:
CARACTERÍSTICAS QUE DETERMINAN LA IMPORTANCIA DE LA UTILIZACIÓN
DEL ETAMBUTOL EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA
TUBERCULOSIS.

TRABAJO PRÁCTICO DEL EXAMEN COMPLEXIVO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR:
SANCHEZ LEDESMA JOHNNY FERNANDO

MACHALA - EL ORO

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, SANCHEZ LEDESMA JOHNNY FERNANDO, con C.I. 0704409739, estudiante de la carrera de CIENCIAS MÉDICAS de la UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, en calidad de Autor del siguiente trabajo de titulación CARACTERÍSTICAS QUE DETERMINAN LA IMPORTANCIA DE LA UTILIZACIÓN DEL ETAMBUTOL EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA TUBERCULOSIS.

- Declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional. En consecuencia, asumo la responsabilidad de la originalidad del mismo y el cuidado al remitirme a las fuentes bibliográficas respectivas para fundamentar el contenido expuesto, asumiendo la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera EXCLUSIVA.

- Cedo a la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA de forma NO EXCLUSIVA con referencia a la obra en formato digital los derechos de:
 - a. Incorporar la mencionada obra al repositorio digital institucional para su democratización a nivel mundial, respetando lo establecido por la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), la Ley de Propiedad Intelectual del Estado Ecuatoriano y el Reglamento Institucional.

 - b. Adecuarla a cualquier formato o tecnología de uso en internet, así como incorporar cualquier sistema de seguridad para documentos electrónicos, correspondiéndome como Autor(a) la responsabilidad de velar por dichas adaptaciones con la finalidad de que no se desnaturalice el contenido o sentido de la misma.

Machala, 12 de noviembre de 2015

SANCHEZ LEDESMA JOHNNY FERNANDO
C.I. 0704409739

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a los que han sido base fundamental en toda mi carrera, a mis padres Manuel Sánchez y Mary Ledesma ya que ellos son los responsables de todos mis logros, y sin su apoyo tanto emocional, paciente, económico e incondicional además de comprender mis desaciertos nada de esto sería posible en mi vida, además a mi esposa y a mi hija Jenniffer y Bianca que nunca agotan energías en animarme y estar conmigo en todo este proceso de ser profesional, padre y esposo a la vez por nunca dejar de estar ahí, en general se lo dedico toda mi familia ya que yo represento su grandeza y ellos representan mi fortaleza.

AGRADECIMIENTO

Más que un agradecimiento quiero hacer un reconocimiento a cada uno de los doctores y docentes a la vez que forman parte del gran grupo de maestros que me instruyeron con sus conocimientos y experiencias a lo largo de toda mi estadía tanto a nivel universitario como en mis prácticas pre profesionales, al nombrarlos me sentiría injusto al dejar alguien fuera pero de manera especial al Dr. Víctor Lanchi y el Dr. Manuel Ganan y tantos que me llevo como ejemplo de profesionales y personas. También a médicos residentes, enfermeras, y personal del área de salud que más que compañeros de trabajo de los que podía aprender fueron amigos leales que conservo hasta la actualidad, y además sin dejar por supuesto de resaltar a mi compañera de aula, colega y esposa Jenniffer, que juntos cumplimos nuestra meta soñada, ser médicos, un agradecimiento monumental de vida a todos.

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa producida por especies del género *Mycobacterium*. En 2013, 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad pero lo positivo es que entre 2000 y 2013 se salvaron 37 millones de vidas mediante el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis. El tratamiento debe seguir ciertas características debe ser combinado, continuado, prolongado y supervisado además se debe considerar factores tanto del huésped con de la cepa y su estado epidemiológico y así lograr su eficacia y eficiencia ya que si no se produce una resistencia a este lo cual conlleva a un problema grave de salud que limita el control y pone en riesgo a la población. Los fármacos involucrados en este tratamiento se los valora en líneas, los aquí descritos son los de primera línea, rifampicina, pirazinamida, isoniacida y etambutol de estos el etambutol tiene propiedades que lo hacen beneficioso para el tratamiento con su baja tendencia a la resistencia demostrada en varios artículos y su alta sensibilidad además la importancia de definir valores de resistencia en cada zona para justificar su utilización.

Palabras claves: resistencia, tratamiento antituberculoso, pirazinamina, isoniacina, etambutol.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease caused by Mycobacterium species. In 2013, 9 million people sick with tuberculosis and 1.5 million died from the disease but the positive is that between 2000 and 2013, 37 million lives were saved by the diagnosis and treatment of tuberculosis. The treatment must follow certain features should be combined, continuous, long and well supervised should consider factors both the host with the strain and its epidemiological status and thus achieve their effectiveness and efficiency because if resistance does not occur to this which leads to a serious health problem that limits the control and threatening the population. The drugs involved in this treatment are valued in lines described here are the first line, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, isoniazid and ethambutol. Ethambutol has properties that make it beneficial for treatment with low tendency to resistance in several articles demonstrated high sensitivity and also the importance of defining resistance values in each area to justify its use.

Keywords: resistance, TB treatment, pyrazinamide, isoniazid, ethambutol.

1. INTRODUCCION

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa producida por especies del género *Mycobacterium* que puede afectar cualquier parte del organismo, aunque lo más frecuente es la presentación como un cuadro de enfermedad pulmonar. Esta enfermedad continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la segunda causa mundial de mortalidad, después del sida, causada por un agente infeccioso. En 2013, 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad y la mayor parte en países de ingresos bajos y medianos pero lo positivo es que se calcula que entre 2000 y 2013 se salvaron 37 millones de vidas mediante el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis. ¹

La tasa de mortalidad en el Ecuador de esta enfermedad ha ido disminuyendo progresivamente desde el año 2005, en que fue de 5,88 por 100 mil habitantes, hasta los 2,43 reportados en 2013; la meta a 2015 es alcanzar una tasa de mortalidad de 2 por cada 100 mil habitantes. En el año 2012, se reportó 5.108 casos nuevos de tuberculosis y el éxito de tratamiento fue de 78,24%; en 2013, reportó 4.976 casos y el éxito del tratamiento para los casos nuevos fue del 81,90%. En el 2014 hubo 4.897 casos nuevos de TB que actualmente se encuentran en tratamiento DOTS (tratamiento acortado directamente observado, por sus siglas en inglés), estrategia adoptada por el MSP desde el año 2001 con el objetivo de garantizar la curación del afectado por tuberculosis. ²

Por su parte la entidad conocida como tuberculosis (TBC) resistente a fármacos es también es un grave problema de salud pública en muchos países y una amenaza para el control de la TBC en el mundo. Para el año 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó la existencia de 480.000 casos nuevos de TBC multidrogorresistente (TBC-MDR) y aproximadamente 210.000 muertes por esta causa. Según los datos del último reporte global de TBC, en el mundo, 3,5% de los casos nuevos y 20,5% de los casos previamente tratados tienen TBC-MDR. ³

El presente trabajo trata de investigar las bases del tratamiento de la tuberculosis ya que al tener claridad sobre este, se puede abordar al paciente sobre la importancia de la adherencia de cada uno de los componentes del mismo y su importancia individual y así evitar la fármacorresistencia en la población afectada y en la sana al riesgo de futuras mutaciones de la bacteria que produce la tuberculosis.

2. ARGUMENTACION

2.1 FORMAS DE PRESENTACION DE LA TUBERCULOSIS

La tuberculosis puede considerarse según su transmisibilidad, **abierta**, cuando los bacilos son fácilmente exportables a otro sujeto (por ejemplo, la tuberculosis pulmonar o la que afecta a la piel con heridas abiertas), o **cerrada**, en que los bacilos no son accesibles y, por tanto, no transmisibles.

Cuando la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch) se localiza en los pulmones, se denomina **tuberculosis pulmonar** (75 % de todos los casos de tuberculosis), aunque la infección puede extenderse a otros tejidos (cerebro, riñones o huesos), denominándose entonces **tuberculosis extrapulmonar**. Otras especies de *Mycobacterium*, como *M. bovis* o *M. caprae*, son patógenos propios de animales, pueden ocasionar en el ser humano la denominada **tuberculosis digestiva**, mediante la ingestión de alimentos infectados.

Según su respuesta al tratamiento, hablamos asimismo de **tuberculosis multirresistente** o MDR (del inglés *multidrug-resistant*), que no responde a los tratamientos convencionales de primera línea, y **tuberculosis ultrarresistente** o XDR (del inglés *extensively drug-resistant*), causada por bacterias resistentes también a fármacos de segunda línea. En este sentido, la OMS calcula que entre 2011 y 2015 se producirán más de 2 millones de nuevos casos de tuberculosis multirresistente.

El *Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades* (CDC) de EEUU introdujo en 1994 una clasificación basada en la patogénesis que permite orientar mejor las actuaciones a llevar a cabo. Dicha clasificación establece seis clases (de 0 a V): *ni exposición ni infección* (0), *exposición pero no evidencia de infección* (I), *infección latente* (II; tuberculina+, sin evidencia clínica ni radiológica de tuberculosis, cultivos negativos), *tuberculosis activa* (III; cultivos positivos y evidencia clínica y/o radiológica, con independencia de la prueba de la tuberculina), *tuberculosis previa* (IV; historial de tuberculosis, tuberculina+, cultivos negativos, sin evidencia clínica, evidencia radiológica estabilizada) y *sospecha de tuberculosis* (V; pendiente de diagnóstico). 10

2.2 PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

El tratamiento antituberculoso debe encararse como una medida de atención médica personal, tendiente a reintegrar la salud de la persona afectada y minimizar las secuelas, así como una medida de salud pública, dirigida a cortar la transmisión de la infección tuberculosa en la comunidad. Además, la quimioprofilaxis de la infección tuberculosa, impide que el sujeto infectado tratado, transite hacia la enfermedad clínicamente manifiesta y potencialmente contagiante.

Desde la aparición de la estreptomina, pruebas clínicas controladas sucesivas han permitido establecer principios básicos sobre los cuales se basa la moderna quimioterapia antituberculosa:

1. **COMBINADO**: los regímenes terapéuticos antituberculosos deben combinar varias drogas a las cuales los bacilos sean susceptibles.
2. **CONTINUADO**: el tratamiento debe ser administrado regularmente, sin interrupciones.
3. **PROLONGADO**: el tratamiento debe ser administrado durante un período suficiente. A partir de la década del 70, los esquemas han podido acortarse, aunque a no menos de 6 meses.

De todas formas, el mejor esquema diseñado según estos principios, es inoperante si el paciente no lo recibe correctamente. El incentivo y monitorización de la adherencia del paciente al tratamiento, es la piedra angular de una terapéutica exitosa. Por lo tanto, hoy en día cobra mayor vigencia un cuarto principio:

4. **SUPERVISADO**: el tratamiento antituberculoso **debe ser estrictamente supervisado**, estrategia que se denominó originalmente (por sus siglas en español) TAES (Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado).

En 1993, el Programa Mundial contra la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como una emergencia mundial, rebautizó nuestro viejo TAES y (por sus siglas en inglés) lo denominó DOTS (**D**irectly **O**bserved **T**reatment **S**hort course). En sentido estricto, la estrategia DOTS va más allá de la acción tratamiento y conforma un conjunto de medidas técnicas y gerenciales cuyos componentes clave son:

- Compromiso gubernamental con las actividades continuadas de lucha antituberculosa.
- Detección de casos por baciloscopía entre los pacientes sintomáticos que acuden espontáneamente a los servicios de salud.
- Pauta terapéutica normalizada acortada (6 a 8 meses) con tratamiento bajo observación directa.
- Suministro regular e ininterrumpido de todas las drogas antituberculosas básicas.
- Sistema normalizado de registro y notificación que permita evaluar los resultados del tratamiento en cada paciente y a escala del programa de lucha antituberculosa en general

En definitiva, el control y la eliminación de la tuberculosis requieren la integración de una red de servicios de salud y el funcionamiento coordinado entre los distintos recursos sanitarios de la comunidad, que tienen como articulador normativo y operativo al Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

2.3 FACTORES DETERMINANTES DE UN ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Al confeccionar un esquema de tratamiento antituberculoso se deben tener en cuenta distintos factores inherentes a cada uno de los componentes involucrados en la enfermedad:

- a) el agente que la produce
- b) el paciente afectado y
- c) la comunidad en donde este vive

En otras palabras se deben tener en cuenta factores bacteriológicos, clínicos y epidemiológicos.

Factores bacteriológicos – *M. tuberculosis* tiene algunas propiedades básicas que deben ser tenidas en cuenta al considerar los fármacos y los plazos que caracterizan el tratamiento antituberculoso actual:

1. **Es un germen aerobio** - Esta característica condiciona su tasa metabólica (y en parte su velocidad de reproducción) al contenido de oxígeno en el medio en donde se desarrolla.

En las lesiones con buen aporte de oxígeno (por ejemplo en las cavidades pulmonares), los bacilos encuentran las mejores condiciones para una reproducción activa.

2. **Su velocidad de reproducción es lenta** – En las mejores condiciones de aerobiosis, un bacilo da origen a una nueva generación en 20 a 24 horas, un lapso francamente mayor al requerido para la reproducción de un germen común, por ejemplo el colibacilo (*Escherichia coli*), que es de 20 minutos.
3. **Alta tasa de mutantes resistentes** - En una población bacilar existe en condiciones naturales (aun cuando no hayan estado en contacto con drogas antituberculosas) una proporción relativamente alta de mutantes resistentes a estas drogas.
4. **Poblaciones bacilares** - Las condiciones ambientales en las lesiones tuberculosas, determinarían un perfil biológico diferente de los bacilos contenidos en ellas, lo cual ha llevado a la descripción de diferentes poblaciones bacilares. El contenido de oxígeno y el pH del medio, serían algunos de los factores que determinan estas diferencias: nivel metabólico, velocidad de reproducción, respuesta diferente a las distintas drogas antituberculosas.

Mitchison plantea la existencia hipotética de las siguientes poblaciones bacilares en las lesiones tuberculosas:

1. Bacilos extracelulares de reproducción activa (Población A)
2. Bacilos extracelulares de reproducción lenta, intermitente (Población B)
3. Bacilos intracelulares (Población C)
4. Bacilos latentes (Población D)

La pertenencia a una de estas poblaciones puede variar de acuerdo con la dinámica del proceso tuberculoso. Por ejemplo, una lesión cerrada que se abre y expulsa el caseum a la vía aérea, modifica notablemente el contenido en oxígeno del foco. (Ver figura I)

Los bacilos extracelulares de reproducción activa se ubican principalmente en las paredes de las lesiones excavadas. Constituyen un número enorme, se estima que en una cavidad de 2 cm de diámetro se encuentran bacilos en el orden de 10^6-8 . Por esta razón determinan la magnitud y gravedad de la enfermedad, se diseminan rápidamente por vía bronquial y se eliminan al exterior determinando la transmisión de la enfermedad. Sobre esta población se actúa fundamentalmente en los primeros días de tratamiento. Dado el gran número de bacilos en estas poblaciones, contienen proporcionalmente mayor cantidad de mutantes naturalmente resistentes a las drogas.

Esta es la razón por la cual es necesario asociar drogas en el tratamiento antituberculoso: evitar la emergencia de cepas derivadas de mutantes naturalmente resistentes a una droga, ya que la existencia de una mutación resistente a dos o más drogas es altamente improbable.

Hasta ahora, las drogas antituberculosas utilizadas actúan cuando los bacilos tienen actividad metabólica y se multiplican. Sobre esta población de bacilos de reproducción activa, son altamente efectivas las drogas bactericidas: fundamentalmente isoniacida (INH) y en menor medida rifampicina (R/AMP) y estreptomycin (SM),

Los bacilos extracelulares de reproducción lenta, llamados “bacilos persistentes”, se ubican en lesiones con poco contenido en oxígeno, en general en lesiones caseosas cerradas. Estos bacilos tienen actividad metabólica y se multiplican en forma esporádica, intermitente, sin un patrón temporal definido; son destruidos muy eficazmente por R/AMP debido a su rápido inicio de acción, no tanto por su potencia bactericida, y en menor medida por INH.

Los bacilos intracelulares se ubican en zonas de inflamación activa inducida por los bacilos tuberculosos. Se encuentran dentro de los macrófagos, en los fagolisosomas, a un pH ácido de ≈ 5.5 . La pirazinamida (PZ) es especialmente activa a este pH, por lo cual esta droga es la que ataca más eficazmente a los bacilos de esta población.

Por último, se postula la existencia de ***bacilos durmientes***, sin actividad metabólica y sobre los cuales no actúan las drogas antituberculosas. En definitiva, estos gérmenes podrían ser destruidos por las propias defensas orgánicas.

Factores clínicos – La edad, la patología asociada subyacente, la presencia de embarazo, la administración concomitante de otras drogas, el estado inmunitario, son factores a tener en cuenta cuando se aplica un régimen estándar a un paciente determinado.

Factores epidemiológicos – En este sentido, un factor que se debe considerar especialmente es la tasa de resistencia primaria que se registra en determinado contexto. De ello dependerá el número de drogas que integren un esquema. Se considera que si en un país la resistencia en pacientes previamente no tratados (resistencia primaria) a la isoniacida es menor de 4 %, el esquema básico debe contener 3 drogas, en tanto si esta cifra es igual o superior, el mismo se confeccionará con 4 drogas.

También se tendrá en cuenta el nivel de recursos disponibles en un país para tratar a los pacientes de acuerdo a su categoría bacteriológica. En este sentido se establecen prioridades y se dedican los recursos a los pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticada por el estudio directo de la expectoración (bacilíferos), la forma clínica con mayor repercusión en la transmisión de la enfermedad. Las drogas que integran el esquema básico también pueden depender de los recursos. Por ejemplo, no todos los países pueden aplicar rifampicina en la segunda fase del tratamiento y en su lugar se administra tioacetazona.

2.4 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Se insiste en la necesidad de encarar el tratamiento antituberculoso desde dos puntos de vista: asistencial y epidemiológico. Resulta claro el objetivo de tratar al paciente para:

- Evitar la muerte
- Lograr su curación
- Minimizar las secuelas anatómicas y funcionales aunque también debe tenerse en cuenta desde un punto de vista epidemiológico,
- La necesidad de curar al 100% de los pacientes
- Evitar las recaídas
- Prevenir la emergencia de resistencia bacilar a las drogas antituberculosas

2.5 DROGAS ANTITUBERCULOSAS DE PRIMERA LÍNEA

Las drogas de primera línea actualmente disponibles para el tratamiento antituberculoso son: isoniacida (INH), rifampicina (R/AMP), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) y estreptomina (SM). Son las drogas más efectivas, con un perfil de eventos adversos aceptable y relativamente baratas. INH y R/AMP son las más importantes al punto que cuando un paciente enferma con bacilos a ambas, el hecho se denomina multiresistencia.

Las drogas de segunda línea (etionamida, protionamida, kanamicina, cicloserina, capreomicina, ácido p-aminosalicílico, quinolonas fluoradas [ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina]) son mucho menos efectivas, con un perfil de seguridad menos favorable y mucho más costosas. 7

La isoniazida, forma hidrácida del ácido nicotínico, es una prodroga de gran actividad sobre *M. tuberculosis* con una Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de 0,05 µg/ml, que al ser captada por la bacteria, es activada por el sistema catalasa-peroxidasa a la forma activa, el ácido nicotínico, de manera que la ausencia de actividad catalasa, debido a mutaciones en el gen *katG*, codificante de esta enzima, es uno de los mecanismos de resistencia a la isoniazida.

La rifampicina actúa como bactericida interfiriendo con la síntesis de ARN mensajero al unirse a la ARN polimerasa.

La estreptomina es un aminoglucósido bactericida que actúa sobre los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas, al unirse a la fracción 16s rRNA.

La pirazinamida es un análogo estructural de la nicotinamida. La acción bactericida intracelular de la pirazinamida es debida a la acumulación de su derivado activo, ácido pirazinoico, al degradarse por el efecto de la pirazinamidasa de las cepas sensibles. Actúa en un pH ácido sobre poblaciones de micobacterias que están en estado latente en el interior de los fagosomas.

El etambutol es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático, cuyo mecanismo de acción es inhibir la transferencia de ácidos micólicos presentes en la pared micobacteriana y la inhibición de la síntesis de arabinogalactano y lipoarabinomano, al actuar sobre la arabinosil transferasa que media la polimerización de la arabinosa en el arabinogalactano. 6

2.6 ETAMBUTOL Y SU ROL EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Es este fármaco como se ha detallado es uno de los que conforman ya en la actualidad el tratamiento de primera línea para la tuberculosis junto con la isoniacida, pirazinamida y rifampicina, este tiene además de su mecanismo de acción bacterioestático y bactericida en altas dosis ciertas indicaciones epidemiológicas para su uso en los esquemas de tratamiento en zonas con alto índice de esta enfermedad.

En países industrializados con bajos índices de casos y más que todo de resistencia a estos fármacos, el esquema de tratamiento se basa en 3 drogas pero en caso de países con índices de resistencia mayor a 4% de acuerdo a normas internacionales se utilizarán los cuatro fármacos.

Las razones de añadir etambutol al tratamiento a pesar de su poca eficacia en monoterapia es por la poca resistencia de mycobacterias sobre este compuesto además de ser sensiblemente aceptable, el uso de este fármaco potencializa la acción de los otros fármacos inhibiendo propiedades de pared bacteriana y también aumenta la probabilidad de la no resistencia en el tratamiento en sujetos no tratados e igual en los ya tratados previamente.

Diversos estudios dedicados a valorizar el comportamiento de las mycobacterias ante estos fármacos y así determinar la resistencia no indican lo ya descrito con el estudio realizado en Perú (SUSCEPTIBILIDAD Y PERFIL DE RESISTENCIA DE INTRODUCCIÓN *Mycobacterium tuberculosis* A DROGAS DE PRIMERA LÍNEA, LAMBAYEQUE 2011) de 480 cultivos positivos evaluados, 375 fueron sensibles a todas las drogas de primera línea y 105 resistentes a por lo menos uno o a varias drogas de las que se probaron. La resistencia de *M. tuberculosis* en pacientes nunca tratados (resistencia primaria) fue 19,2% y de pacientes antes tratado (resistencia adquirida) fue 34,1%. La monoresistencia a estreptomocina predominó tanto en casos nuevos como en antes tratado; la poliresistencia primaria fue mayor para isoniacida y estreptomocina. Se detectó 19 casos de multidrogoresistencia en los que el 1,8% fue MDR primaria y 14,1% fue adquirida. En relación con el etambutol la resistencia primaria como adquirida fue de 0%. 4

Otro estudio en Chile (Resistencia primaria a fármacos anti-tuberculosos en Chile 2011-2012) la resistencia inicial global y por fármaco, se aprecia que 91,4% de las cepas fueron sensibles y la resistencia global alcanzó a 8,6%. De las cepas resistentes, 66,7% lo fueron a sólo un fármaco, ya fuese a estreptomocina o isoniacida, no observándose mono-resistencia a rifampicina ni a pirazinamida.

La resistencia a dos fármacos se observó en 23,5%, a tres en 7,8% y a cuatro fármacos en 2%. Se aprecia un predominio de la resistencia a estreptomocina (5,9%) seguida de la resistencia a isoniacida (5,1%), rifampicina (1,3%) y pirazinamida (0,17%). La resistencia simultánea para isoniacida y rifampicina, es decir, MDR, fue de 1,3%. En relación a etambutol, las cepas analizadas no presentaron resistencia a este fármaco, al igual que el estudio anterior. Este resultado es esperable debido que este fármaco se utiliza en Chile hace un poco más de 20 años y siempre asociado con los demás antituberculosos, por lo que una monoterapia encubierta es menos probable. 3

En Uruguay el Tratamiento de la Tuberculosis se basa en los principios de la eficacia y la eficiencia. La eficacia del tratamiento depende del propio esquema (asociación adecuada de drogas y administración del tratamiento durante el tiempo necesario).

% Eficacia = No. de pacientes curados / No. de pacientes que terminan tratamiento x 100

La eficiencia se relaciona con la capacidad para mantener al paciente recibiendo la medicación hasta su curación. Esto está relacionado con la tasa de abandono, un grave problema para el manejo de la tuberculosis en muchos países del mundo.

% Eficiencia = No de pacientes curados / No. de pacientes que iniciaron tratamiento x 100

De esto se desprende que la eficiencia del tratamiento puede verse afectada por la eficacia del esquema, (si este tiene un índice alto de fracasos), y por factores asociados a las acciones del PNCTBC: retención de casos (abandonos) y diagnóstico tardío (letalidad) Se presenta el esquema actual de tratamiento de la tuberculosis pulmonar. El mismo tiene una duración total de siete meses. Está constituido por dos fases: una primera fase inicial, en la cual la medicación se administra diariamente (de lunes a sábado) y una segunda fase de consolidación en la cual la medicación se administra dos veces por semana, por ejemplo lunes y jueves o martes y viernes.

Las drogas administradas en la primera fase son: isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Debido a que en Uruguay la resistencia inicial a INH es menor al 1% (muy por debajo del 4% tomado como valor de corte por las pautas internacionales), no se incluye una cuarta droga en la fase inicial. Las normas internacionales aconsejan como tal a etambutol, pero también puede recurrirse a estreptomina. 7

En centroamérica en el estudio de República Dominicana (sensibilidad del bacilo de Koch a drogas antituberculosas de primera línea en la República Dominicana) de los 130 Mycobacterium aislados solamente en 90 (77%) cepas se realizó sensibilidad para la rifampicina (R) e isoniazida (H) De ellas el 88% fueron sensibles a la R, 72% a la H, 92% al etambutol (E), 83% a la Estreptomina (S) y 89% a la Pirazinamida (PI). El 55% de los casos fueron sensibles a la R, H, E y S. El 8.8% de las cepas fueron resistentes a todos los medicamentos (R, H, E, S, PI). La H por sí Trabajos Originales 58 sola, mostró una resistencia del 28% y la combinación de H y R del 15%. 9

El razonamiento bacteriológico del Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias tiene 2 bases fundamentales: la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias y el tratamiento prolongado para intentar matar a todas las poblaciones bacilares. Y, aunque se ha demostrado que con una asociación de tres buenos fármacos es más que suficiente para evitar la selección de resistencias, esto era pensando en situaciones ideales, donde la gran mayoría de los pacientes eran susceptibles a todos los fármacos. Esta situación ha cambiado notablemente en las últimas tres décadas y ya hay una considerable proporción de sujetos que son infectados por cepas de M. tuberculosis portadoras de resistencias (resistencia primaria o inicial) por lo que existe acuerdo unánime en que, salvo en condiciones ideales en que pueda demostrarse que prácticamente no existen resistencias en la comunidad, todo tratamiento para la TB debe incluir un mínimo de 4 fármacos.

Esta máxima debe seguirse para todos los tipos de TB, tanto las iniciales de los pacientes nuevos, como para los que son portadores de diferentes patrones de resistencias. 8

No se puede aceptar las pruebas de susceptibilidad sin interpretarlas previamente con la historia de fármacos tomados. De lo conocido hasta la actualidad, se puede concluir que las únicas pruebas que son muy fiables, es decir, con una fiabilidad superior al 90%, son para isoniacida y rifampicina, pero ni siquiera para ellas la fiabilidad es del 100%. Son menos fiables, quizá con una concordancia con la respuesta clínica de sólo el 60–80%, para etambutol y estreptomycin. Para las fluoroquinolonas y los inyectables son pruebas con una buena reproductibilidad entre laboratorios, pero se desconoce el significado clínico de su resultado, aunque se sospecha que hasta un 30% de los resultados sensibles no se correspondan con esta situación. Aquí sería más aceptable el resultado resistente. Hasta la fecha, no se ha evaluado la fiabilidad de las pruebas para pirazinamida y para el resto de los fármacos de segunda línea, como etionamida/protionamida, cicloserina y ácido PAS.8

Con respecto a la susceptibilidad antimicrobiana, existen informes de resistencia primaria de 23,2%, resistencia adquirida de 41,7% y una prevalencia global de 8,3% de MDR. Dicha resistencia a los fármacos es atribuida a mutaciones genéticas que alteran los sitios de acción del antibiótico; es cromosómica, definitiva e irreversible. Sin embargo la tuberculosis tiene un tratamiento eficaz, basado en la asociación de fármacos de primera línea siempre en cuando el microorganismo sea sensible; razón por la cual hace indispensable la prueba de susceptibilidad a fin de determinar el perfil de resistencia.4

Todo esto indica que la TB resistente a fármacos antituberculosos tiene una clara tendencia a aumentar, sobre todo en países en vías de desarrollo, como amplificación hecha por el hombre de un fenómeno natural.

Se encontró resistencia primaria y adquirida en pacientes de todas las edades en porcentajes similares en relación a su condición de tratamiento; sin embargo el porcentaje de resistencia adquirida fue mayor a su par de pacientes con resistencia primaria, lo cual se debe a que los pacientes antes tratado fueron expuestos a los fármacos por tiempo prolongado lo que condiciona a mutaciones en los bacilos de la TB. En relación al género a pesar de que no hubo diferencia estadísticamente significativa con la condición de tratamiento, se observó una mayor tendencia de resistencia, tanto primaria como adquirida para el género masculino, lo que se relaciona con sus actividades que comprenden trabajos eventuales, tipo de alimentación, descanso limitado, entre otros. La resistencia independientemente de la edad y el género conduce a pérdida de años de vida saludable, años vividos con discapacidad y marginación dentro de la sociedad.4

3. CIERRE

3.1 CONCLUSIONES

Las razones de añadir etambutol al tratamiento a pesar de su poca eficacia en monoterapia es por la poca resistencia de mycobacterias sobre este compuesto además se ser sensiblemente aceptable, el uso de este fármaco potencializa la acción de los otro fármacos inhibiendo propiedades de pared bacteriana y también aumenta la probabilidad de la no resistencia en el tratamiento en sujetos no tratados e igual en los ya tratados previamente.

El etambutol además de su mecanismo de acción bacteroestatico y bactericida en altas dosis posee ciertas indicaciones epidemiológicas para su uso en los esquemas de tratamiento en zonas con alto índice de esta enfermedad.

En países industrializados con bajos índices de casos y más que todo de resistencia a estos fármacos, el esquema de tratamiento se basa en 3 drogas pero en caso de países con índices de resistencia mayor a 4% de acuerdo a normas internacionales se utilizaran los cuatro fármacos.

3.2 RECOMENDACIONES

- Realizar valoraciones tanto en resistencia como a sensibilidad de cada uno de los fármacos a los pacientes tanto sanos como a los ya tratados antes de instaurar el tratamiento.
- Realizar planes estratégicos para el manejo correcto de la información con respecto al tratamiento antituberculoso al personal de salud.
- A nivel epidemiológico valorar y difundir el estado actual de la resistencia a drogas antituberculosas en la provincia.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization. Centro de prensa, tuberculosis nota descriptiva ^o 104, marzo 2015, citado (5/10/2015), disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
2. Ministerio de salud pública, comunicados quito 2013 Jornada científica en conmemoración al Día Mundial de la Tuberculosis, citado (5/10/2015), disponible <http://www.salud.gob.ec/jornada-cientifica-en-conmemoracion-al-dia-mundial-de-la-tuberculosis/>
3. ARIAS, Fabiola; SCAPPATICCIO, Angélica; HERRERA, Tania. Resistencia primaria a fármacos anti-tuberculosos en Chile 2011-2012. *Rev Chilena Infectol*, 2015, vol. 32, no 4, p. 382-386.
4. FLORES, Roberto Ventura; ESPINOZA, Martha Arminda Vergara. Susceptibilidad y Perfil de Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a drogas de primera línea, Lambayeque 2011. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque*, 2015, vol. 1, no 1.
5. MOSQUERA SOTO, Haiber Duvan, et al. *Caracterización de pacientes tuberculosos multidrogaresistentes en una aseguradora de salud de la ciudad de Medellín, enero a septiembre del 2013*. 2015. Tesis Doctoral.
6. FONTALVO RIVERA, Dilia and GOMEZ CAMARGO, Doris. Genes del Mycobacterium tuberculosis involucrados en la patogenicidad y resistencia a antibióticos durante la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Medicas UIS* [online]. 2015, vol.28, n.1 [cited 2015-10-02], pp. 39-51 . Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192015000100004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0121-0319.
7. SILVA, Carlos et al. Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *AVFT* [online]. 2007, vol.26, n.1 [citado 2015-10-03], pp. 21-26 . Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0798-0264.
8. CAMINERO, José A. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *Medicina clínica*, 2010, vol. 134, no 4, p. 173-181.
9. BAGÓ-COLOMBIA, APOYO DE LABORATORIOS. PERSPECTIVA PEDIÁTRICA LATINOAMERICANA. sensibilidad del bacilo de koch a drogas antituberculosas de primera línea en la república dominicana. *Perps Ped Lat* 2015; 2: 55-59, (citado 2015-10-03), disponible: <http://www.ppllat.org/files/PPL7.pdf>
10. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos, punto farmacológico n^o 65, tuberculosis: un riesgo emergente, 2012, (citado 2015-10-03), disponible: http://www.cofpo.org/tl_files/Docus/Puntos%20Farmacologicos%20CGCOG/20120321%20TUBERCULOSIS%20UN%20RIESGO%20REEMERGENTE.pdf

Urkund Analysis Result

Analysed Document: JOHNNY FERNANDO SANCHEZ LEDESMA.docx (D16310292)
Submitted: 2015-11-20 22:08:00
Submitted By: jhonnyshiti_27@hotmail.com
Significance: 6 %

Sources included in the report:

<http://medicasuis.org/anteriores/volumen28.1/art3.pdf>

Instances where selected sources appear:

5