

# RIFAMPICINA-ISONIAZIDA INTERMITENTE EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR INFANTIL

A. RODRIGUEZ, H. TRUJILLO, A. URIBE, E. DE VIDAL

Se trataron 38 pacientes que tenían tuberculosis pulmonar progresiva, con rifampicina e isoniazida intermitente, después de una fase inicial diaria; treinta niños terminaron el tratamiento. Diez tenían neumonía, once bronconeumonía, ocho tuberculosis miliar y uno una caverna. Los resultados fueron muy satisfactorios, pues todos los pacientes curaron clínica y bacteriológicamente. Clínicamente presentaron franca mejoría el 86,2% de los pacientes en el primer mes y el 13,8% a los 4 meses. La curación bacteriológica fue del 76,4% en el primer mes y de 23,6% entre los 2 y los 4 meses. La mejoría radiológica tuvo lugar en el 73,4% de los casos en los primeros 4 meses y en el 100% de los casos a los 9 meses. Por estos resultados, creemos que el tratamiento quimioterapéutico intermitente con rifampicina e isoniazida es tan

efectivo como el régimen de administración diaria, de fácil administración y acorta el tiempo de tratamiento.

Como reacciones tóxicas observamos: eosinofilia en el 80% de los casos, la cual persistió generalmente elevada durante todo el tratamiento, con algunas fluctuaciones; elevación de las transaminasas en 18 pacientes en forma transitoria sin necesidad de suspender el tratamiento; tres pacientes presentaron hepatitis sintomática lo cual hizo necesario el cambio de la rifampicina, mejorando rápidamente sin que ninguno desarrollara un proceso hepático crónico.

## INTRODUCCION

Hasta el momento, el tratamiento quimioterapéutico de la tuberculosis pulmonar progresiva en el niño, se lleva a efecto satisfactoriamente con el uso de dos o tres tuberculostáticos: isoniazida, estreptomycinina y ácido para-aminosalicílico.

En los últimos años han aparecido varias drogas antituberculosas de primer

---

Dr. Alfonso Rodríguez, Dr. Hugo Trujillo, Dr. Alvaro Uribe y Sra. Esther Luisa de Vidal, Técnica de laboratorio: Sección de Infecciones, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Rodríguez.

orden, entre las cuales sobresale la rifampicina (1). Este antibiótico (3-4 metil-1-piperazinil-imino-metil-rifampicina SV) es semisintético, obtenido de la rifampicina B, la cual pertenece al grupo de los antibióticos producidos por el *Streptomyces mediterranei*. Es bactericida para el bacilo tuberculoso a concentraciones que fluctúan alrededor de 0,05 mcg/ml, los cuales se alcanzan fácilmente con las dosis orales generalmente recomendadas. Su actividad comparada con la isoniazida, estreptomina y ácido para-aminosalicílico, solamente es sobrepasada por la primera droga mencionada (2). Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo irreversible de la ARN polimerasa, impidiendo la síntesis del ARN mensajero y por lo tanto de cualquier proteína celular, lo cual produce la muerte de cualquier célula bacteriana (3). En el último congreso internacional sobre esta droga, se presentaron varios estudios llevados a cabo en Francia, Inglaterra e Italia, que demostraban la mayor eficacia de la combinación rifampicina-isoniazida, que de la combinación estreptomina-isoniazida-pas, en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar del adulto (4). También se ha comprobado que la administración intermitente de rifampicina-isoniazida es tan efectiva como su administración diaria, aunque en un pequeño número de pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad (5).

Presentamos a continuación los resultados clínicos, radiológicos y bacteriológicos observados en un grupo de niños tratados con rifampicina e isoniazida intermitente.

#### MATERIAL Y METODOS

Se admitieron en el estudio niños con tuberculosis pulmonar progresiva: infiltrados hematógenos, bronconeumonía, neumonía, atelectasia, caverna primaria y pleuresía.

La comprobación de la etiología se hizo por el hallazgo de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) tuberculina positiva (10 mm o más) en pacientes no vacunados con BCG; 2) antecedentes epidemiológicos positivos; 3) radiografía de tórax sospechosa; 4) baciloscopia positiva; y 5) biopsia positiva.

Se usó para la prueba tuberculínica el método de Mantoux con PPDS, RT 23 con Tween 80, proporcionado por la OMS. Se aplicaron 2 unidades (0,1 ml) en la cara anteroexterna del antebrazo izquierdo, tercio superior. A las 72 horas se apreció el diámetro transversal de su induración, el cual se consignó en milímetros.

En el estudio de contacto tuberculoso se hizo una entrevista personal con los padres o familiares más allegados y se obtuvo una encuesta epidemiológica a través del Servicio de Pediatría Social del Departamento de Pediatría, la cual incluyó una prueba tuberculínica para los menores de 15 años y una abreugrafía y baciloscopia para los mayores.

Se tomó una radiografía de tórax anteroposterior y lateral antes de iniciar el tratamiento.

La bacteriología se hizo por medio del examen directo. (Ziehl-Neelsen y fluorescencia) y cultivo por el método de Lowstein Jensen, de jugo gástrico debidamente obtenido en ayunas diariamente por 3 días consecutivos y además hisopado laríngeo.

En un grupo de niños, se hicieron determinaciones de rifampicina en suero sanguíneo y exudado bronquial a los 90 minutos, 6, 12, 18 y 24 horas. La última determinación se hizo a los 90 minutos después de la tercera administración del antibiótico (25 y 1/2 horas). Se usó el método de Simón y Yin (6) empleando estafilococo.

Antes de iniciar el tratamiento se practicaron los siguientes exámenes: a) he-

mograma completo con eritrosedimentación; b) urea; c) transaminasas glutámico-pirúvicas y glutámico-oxaloacéticas; d) bilirrubina total y directa; e) citoquímico de orina; y f) recuento de plaquetas.

Los datos clínicos y de laboratorio se anotaron diariamente en una historia especialmente preparada para el estudio.

**Dosificación.** La rifampicina se administró a la dosis de 10 o 20 mg/kg/día, fraccionada en 2 dosis, antes de las comidas, durante 2 meses. La isoniazida a 20 mg/kg/día en una sola dosis diaria por 2 meses. En casos tóxicos o graves se agregó prednisona 1 mg/kg/día por un mes. Después de esta primera fase, se administraron intermitentemente las mismas dosis martes y viernes durante 10 meses (segunda fase). En caso de intolerancia a la rifampicina o de evolución no satisfactoria se reemplazó aquélla por estreptomycin. En el primer caso, el paciente quedó excluido de la investigación; en el segundo, se consideró como un fracaso.

**Controles. A) Clínico:** diario, durante la hospitalización del paciente durante la primera fase. Cada 2 meses durante la fase intermitente (10 meses).

**B) Bacteriológico:** a) jugo gástrico e hisopado laríngeo para baciloscopia, cada 15 días durante la primera fase; b) baciloscopia de hisopado laríngeo y jugo gástrico cada 2 meses hasta la finalización del tratamiento.

**C) Química sanguínea, hematología y orina:** transaminasas glutámico-pirúvicas y glutámico-oxaloacéticas, bilirrubina total y directa, cuadro hemático, eritrosedimentación, recuento de plaquetas y citoquímico de orina cada 15 días durante la fase inicial y en la fase posterior cada 2 meses.

**D) Radiológico:** a) al finalizar la primera fase; b) fase posterior cada 3 meses.

**Evaluación de los resultados.** Se evaluaron en base a: 1) desaparición de la sintomatología: fiebre, mal estado general y sintomatología respiratoria; 2) normalización de la eritrosedimentación; 3) normalización de la radiografía de tórax; 4) negativización de la baciloscopia en aquellos casos positivos; y 5) negativización de los cultivos en los casos positivos.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 38 niños, de los cuales 30 terminaron el tratamiento, 12 mujeres y 18 hombres. De los 30 niños, uno tenía menos de un año, 24 de 1 a 7 años, y 5 de 8 a 14 años. Tres estaban bien nutridos, 6 tenían una desnutrición de primer grado, 18 de segundo grado y 3 de tercer grado (Tabla 1).

De los 30 pacientes, 10 tenían neumonía, 11 bronconeumonía, 8 tuberculosis miliar y 1 una caverna. En 18 pacientes (47,3%) la baciloscopia de jugo gástrico, hisopado laríngeo u otros materiales, fue positiva para *M. tuberculosis*. En 11 cepas se hizo sensibilidad a los antibióticos, observándose un 72,8% sensibles a la isoniazida y un 100% a la rifampicina. En la Tabla 2 podemos observar que 17 pacientes recibieron 10 mg/kg/día de rifampicina y 13, 20 mg/kg/día de la misma droga. Todos recibieron concomitantemente 20 mg/kg/día de isoniazida.

En la Tabla 3 observamos que la evolución clínica y radiológica de los dos grupos de pacientes que recibieron 10 o 20 mg/kg/día de rifampicina, fue similar. Se

Tabla 1. Distribución por edad, sexo y estado nutricional de 30 niños tratados con rifampicina-isoniazida intermitente.

Menores de 1 año	EDADES		SEXO		ESTADO NUTRICIONAL			
	1 a 7 años	8 a 14 años	M	F	N	I	II	III
1	24	5	12	18	3	6	18	3

presentó diferencia en la baciloscopia y en la sedimentación, pues en los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de rifampicina, se negativizó la baciloscopia en el primer mes de tratamiento, en cambio en tres de los que recibieron 10 mg/kg/día, la baciloscopia demoró de 1 a 3 meses en negativizarse. Esta negativización ocurrió a pesar de que 3 de las cepas (27,2%) eran resistentes a la isoniazida. También se observó que la sedimentación tardó más en normalizarse en 7 pacientes que recibieron 10 mg/kg/día. Dentro del cuadro clínico, uno de los aspectos que más notablemente mejoró con el tratamiento fue la desnutrición; como podemos observar en la Tabla 4, el porcentaje de desnutridos antes del tratamiento que era de 90%, rebajó a 36,6% y el de bien nutridos que era del 10% subió a 63,3% sin recibir ningún suplemento proteico.

Tabla 2. Formas de tuberculosis pulmonar en 30 niños tratados con rifampicina-isoniazida intermitente.

FORMAS DE TBC	RIFAMPICINA		ISONIAZIDA
	10 mg/kg/día Nº casos	20 mg/kg/día Nº casos	20 mg/kg/día Nº casos
Neumonía	4	6	10
Bronconeumonía	6	5	11
Miliar	6	2	8
Caverna	1		1
TOTAL	17	13	30

Tabla 3. Evolución clínica y paraclínica de 30 pacientes tratados con dos dosis de rifampicina 20 y 10 mg/kg/día.

EVOLUCION	MENOS DE 1 MES		1 A 4 MESES		5 A 9 MESES	
	20 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg	10 mg
	Mejoría clínica	6	8	11	9	0
Mejoría radiológica	0	4	10	8	3	3
Baciloscopia negativa	5	6	0	3	0	0
Sedimentación normal	6	4	5	5	1	7

Como podemos observar en la Tabla 5, después de la administración de una dosis de rifampicina de 10 mg/kg, se observaron a la hora y media concentraciones plasmáticas que fluctuaron entre 0,68 y 7 mcg/ml, en la expectoración bronquial, niveles de 0,09 a 0,52 mcg/ml y en el LCR de 0,13 a 1,48 mcg/ml. Después de la administración de 5 mg/kg, las concentraciones en el plasma fluctuaron entre 0,35 y 1,85 mcg/ml, en el esputo entre 0,72 y 0,76 mcg/ml y en el LCR no se encontraron concentraciones detectables de la droga.

**Pacientes excluidos del estudio.** Ocho pacientes se excluyeron del estudio: 2 por abandono del tratamiento en los primeros dos meses; 3 por hepatitis; 1 por recaída de la meningitis al quinto mes de tratamiento, asociada a una tuberculosis miliar, debido probablemente a que recibía por equi-

Tabla 4. Mejoría del estado nutricional en 30 pacientes tratados con rifampicina-isoniazida intermitente.

ESTADO NUTRICIONAL							
AL INGRESO			AL AÑO DE TRATAMIENTO				
Normal	Desnutrición		Normal	Desnutrición			
	I	II	III	I	II	III	
3	9	15	3	19	7	2	2

Tabla 5. Rifampicina-isoniazida intermitente en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar progresiva en niños.

NIVELES PICO DE RIFAMPICINA A LA 1 Y 1/2 HORA EN mcg/ml					
Paciente	Tipo TBC	Dosis mg/kg	Plasma	Esputo	LCR
L.C.L.	Neumonía y meningitis	10	5,00	0,24	0,58
D.S.	Neumonía y meningitis	10	7,00	0,09	1,48
C.M.	Miliar y meningitis	10	3,40	0,52	0,40
A.G.	Neumonía y meningitis	10 5	0,80 0,80	—	0,54 0,00
L.R.	Miliar y meningitis	10 5	0,68 0,35	—	0,13 0,00
G.G.	Bronconeumonía	5	0,60	0,72	0,00
O.C.	Neumonía	5	1,85	0,76	0,00

vocación 5 mg/kg cada 12 horas en vez de 10 mg/kg cada 12 horas; es de anotar que la tuberculosis pulmonar de este paciente había mejorado notablemente en el momento de su retiro; dos pacientes murieron: uno a los 15 días de iniciado el tratamiento, por una meningoencefalitis tuberculosa grave asociada a una tuberculosis miliar; en la autopsia de este paciente la tuberculosis miliar macroscópicamente había desaparecido. El otro paciente también murió de meningoencefalitis tuberculosa debido a que la madre suspendió varias veces el tratamiento; sin embargo, la tuberculosis pulmonar había mejorado notablemente en su aspecto radiológico.

Tres niños de sexo masculino fueron excluidos porque desarrollaron hepatitis. Tenían 3 y 1/2, 4 y 1/2 y 10 años de edad. Uno era bien nutrido, otro tenía una desnutrición de primer grado y el otro de tercer grado. Entre los 10 y los 24 días de comenzada la medicación presentaron decaimiento, anorexia, vómito e ictericia casi simultáneamente. Dos presentaron hepatomegalia dolorosa y blanda; ninguno presentó esplenomegalia. La máxima elevación de bilirrubina fue entre 2,26 y 5,46 mg% con predominio de la bilirrubina directa. Las transaminasas glutámico-oxaloacéticas y glutámico-pirúvicas se elevaron moderadamente, observándose un nivel máximo de 381 unidades en uno de los pacientes. Los síntomas, principalmente la ictericia, desaparecieron entre los 7 y los 11 días. Las transaminasas descendieron a sus niveles normales rápidamente. Dos pacientes presentaron la hepatitis después de estar tomando 20 mg/kg/día y el tercero después de tomar 10 mg/kg/día siendo éste el que presentaba una desnutrición de tercer grado. Ninguno de estos 3 pacientes desarrolló un proceso hepático crónico.

**Efectos colaterales.** Del total de 30 pacientes que terminaron el tratamiento se observó una elevación de las transaminasas en la primera fase en 11 pacientes, entre 50 y 200 unidades; en la segunda fase, presen-

taron elevación 7 pacientes entre 50 y 200 unidades. En la Tabla 6 se observó una eosinofilia de más del 5%, desde la primera fase del tratamiento, en 23 pacientes (76,6%) que inicialmente no la presentaron, del 5 al 10% en 6 pacientes, del 11 al 20% en 9 pacientes, del 21 al 50% en 7 pacientes y de más de 51% en 1 paciente; esta eosinofilia persistió elevada durante todo el tratamiento con algunas fluctuaciones. Un paciente de los 30 que terminaron el tratamiento, presentó vómito transitorio, sin ninguna otra manifestación clínica o de laboratorio. En 5 pacientes, tanto en la primera como en la segunda fase del tratamiento, se observaron alteraciones moderadas en el sedimento urinario: leucocituria, eritrocituria y cilindruria que fueron transitorias.

## DISCUSION

El tratamiento quimioterapéutico intermitente con rifampicina e isoniazida después de una fase inicial diaria, se ha usado en adultos con resultados tan efectivos como con el régimen de administración diaria (7). No hay experiencias similares informadas en la literatura consultada por nosotros, en niños con tuberculosis pulmonar.

Los resultados obtenidos en los 30 niños que tratamos con rifampicina e isoniazida intermitente son muy satisfactorios, pues todos curaron clínica y bacteriológicamente. Clínicamente presentaron franca mejoría el 86,2% de los pacientes en el primer mes y el 13,8% a los 4 meses. La curación bacteriológica fue del 76,4% en el primer mes y de 23,6% de 2 a 4 meses. La mejoría radiológica tuvo lugar en el 73,4% de los casos en los primeros 4 meses y a los 9 meses en el 100% de los casos.

La comparación entre los pacientes que recibieron rifampicina 20 mg/kg/día con los que recibieron 10 mg/kg/día no permite

hacer diferencias desde el punto de vista clínico y radiológico. Solamente se observó que quienes recibieron 20 mg/kg/día tuvieron una negativización bacteriológica más rápida en el primer mes y de la normalización de la sedimentación en todos menos en uno en los primeros cuatro meses.

Consideramos que el tratamiento intermitente usado en el presente estudio es muy efectivo, de fácil administración y que puede acortar el tratamiento si lo comparamos con el clásicamente usado, el cual se recomienda dar por 18 meses.

Respecto a los efectos tóxicos de la rifampicina se anota en una reciente revisión (8) que pueden dividirse en 3 grupos: 1) los asociados con una reacción inmunológica a la droga; 2) a una toxicidad directa sobre los tejidos, y 3) a una interacción con otras drogas.

Los síntomas y signos atribuibles a reacción inmunológica son un cuadro gripal, trombocitopenia y hemólisis masiva. En nuestros pacientes no observamos estas reacciones sino una eosinofilia muy marcada en la mayoría de los casos, descrita por algunos autores (9).

El efecto tóxico tisular más importante es sobre el hígado, reflejado especialmente en la elevación de las transaminasas séricas generalmente en forma transitoria y que en algunas ocasiones puede acompañarse de hepatitis (10). En nuestro estudio, observamos aumento de transaminasas durante la primera fase del tratamiento en 11 pacientes y en la segunda fase en 7 pacientes y no hubo diferencia significativa en los que recibieron 10 o 20 mg de rifampicina y 20 mg de isoniazida; este aumento fue transitorio y no hubo necesidad de suspender el tratamiento. Tres pacientes presentaron hepatitis sintomática, que hizo necesario cambiar a la rifampicina por la estreptomycin con rápida mejoría.

La interacción de la rifampicina con otras drogas ha sido resumida re-

cientemente por Hansten (11): la administración concomitante con el PAS puede disminuir la absorción de la rifampicina; otras interacciones son con los anticonceptivos orales y la warfarina.

## SUMMARY

Thirty-eight children who had progressive pulmonary tuberculosis underwent intermittent rifampin-isoniazid therapy after an initial daily regimen. Thirty patients ended the treatment; ten were suffering from pneumonia, eleven had bronchopneumonia, eight had miliar tuberculosis and one had a cavitation. The results were highly satisfactory since all of them cured clinical and bacteriologically. 86.2% had an overt recovery during the first month of therapy and 13.8% at the fourth month. Bacteriological cure was obtained in 76.4% during the first month and 23.6% between the second and the fourth month. Radiological improvement was observed in 73.4% of all cases during the initial four months of treatment and by the end of the ninth month was of 100%. Consequently, we believe that the intermittent rifampin-isoniazid chemotherapy is as effective as the daily regimen, as well as easier administration and a shorter therapy.

There were toxic reactions, mainly: eosinophilia in 80% of all cases which remain elevated throughout treatment with some minor variation; higher transaminase values in 18 patients benign transient and without having to stop the instituted therapy. Three patients presented symptomatic hepatitis which made necessary to replace rifampin, recovered promptly and none of them developed a chronic hepatic process.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Hernando Rocha Posada, Director médico de Lepetit de Colombia, por el suministro de la rifampicina y su apoyo para realizar el estudio. Al Dr. Guillermo Aparicio Jaramillo, Jefe del grupo de tuberculosis del INS por el estudio de sensibilidad de cepas aisladas. A la Srta. Niyma Aubad, enfermera jefe del servicio de Infectados y al Dr. William Posada y sus colaboradores en el Servicio de Radiología del Hospital Infantil.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.— Carta Médica. Mayo, 1970.
- 2.— Furesz, S.: Chemical and bacteriological properties of rifampin. *Antibiotica et Chemotherapia*: 16:1,1970.
- 3.— Gale, E.F., Cundliffe, E., Reynolds, P.E., Richmond, M.M. and Waring, M.J.: The molecular basis of antibiotic action. p. 174. London, John Wiley Sons, 1972.
- 4.— Tercer Simposio Internacional sobre Quimioterapia de la Tuberculosis. Bogotá, Sept. 4-9,1972.
- 5.— International Symposium on Intermittent Treatment with Rifampin. *Acta Tuberc. et Pneumologia (Belg.)* 62: 309-347,1971.
- 6.— Simón, H.J. and Yin, E.J.: Microbioassay of antimicrobial agents. *Applied Microbiology* 19:573,1970.
- 7.— International Symposium on Intermittent Treatment with Rifampin. *Acta Tuberc. et Pneumologia. Belg.* 62: 309-347, 1971.
- 8.— Sanders, W.E. Jr.: Rifampin. *Ann. Intern. Med.* 85: 82-86, 1976.
- 9.— Evaluation of a new antituberculous agent: rifampin (rifadin-rimactane). *JAMA* 220:414-415,1972.
- 10.— Scheuer P.J., Summerfield J.A., Lal, S. et al.: Rifampin hepatitis: a clinical and histological study. *Lancet* 1: 421-425, 1974.
- 11.— Hansten P.D.: Drug interactions. p. 405, 3rd ed. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1975.