UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias Médicas

TRATAMIENTO CICLICO DE LA TUBERCULOSIS

EDGAR EMERIO BARILLAS DUARTE

Guatemala, Abril de 1975

INTRODUCCION

Deseo presentarles, un nuevo tipo de tratamiento contra la tuberculosis, que ha sido elaborado por nosotros y que es el producto de la preocupación que nos ha causado, la dificultad con que siempre se encuentra el médico, en el tratamiento de un paciente tuberculoso; esta dificultad, está dada por las múltiples formas clínicas, el nivel socioeconómico, las repercusiones sociales y, lo que en última instancia, en tratamientos que son probablemente bien llevados, son la causa de resultados negativos, LAS RESISTENCIAS.

El estudio incluye los resultados obtenidos en 20 pacientes; el tratamiento está basado en la reproducción del bacilo, que sabemos por estudios serios, se hace en forma cíclica, más o menos periódica.

El trabajo se principió a elaborar desde el año de 1970 y los resultados del mismo son satisfactorios.

A pesar de que en ninguno de nuestros pacientes se encontró positividad bacteriológica, a los 6 meses de tratamiento (el tratamiento dura 6 meses, luego, debería plantearse la institución de los otros tipos comunes de tratamiento "continuado o intermitente". Este último proporciona la posibilidad del paciente ambulatorio), y clínica radiológicamente su cuadro mostraba claramente los resultados positivos, habiéndose confirmado esto mediante el seguimiento estrecho, también es cierto que es necesario la realización de otros estudios, in vitro, en animales de experimentación, etc.

En la búsqueda bibliográfica, fue posible encontrar una referencia sobre el tratamiento tipo cíclico, sin embargo, la similitud se encuentra en el cambio de las combinaciones de drogas en forma periódica, pero tomando en cuenta períodos de tiempo no menores de 6 meses. En la mayoría de nuestros pacientes

utilizamos una droga que hace algunos años era considerada dentro del grupo de segunda línea, el Ethambutol, su uso en regímenes, disminuye sustancialmente los costos totales de tratamiento y el apoyo que proporciona al tratamiento es crítico.

EDGAR EMERIO BARILLAS DUARTE

OBJETIVOS

1o. Lograr que al inicio del tratamiento de cada paciente con tuberculosis, sea evaluado detenidamente, instituyendo el tratamiento adecuado al caso particular.
- Tipo de tratamiento
- Medicamentos

2o. Analizar los tuberculostáticos más empleados.

3o. Analizar los diferentes tipos de tratamiento
- Forma Clásica
- Forma Intermitente
- Forma Cíclica propuesta por nosotros.
  - Análisis de resultados en 20 pacientes (estudio de 4 años).

4o. Presentar a la Junta Directiva un tipo de tratamiento que ha sido empleado en el Hospital Militar, Sanatorio San Vicente.

5o. Analizar los diferentes tipos de tratamiento con los respectivos costos.

6o. Contribuir en la lucha contra la Tuberculosis.

MATERIAL Y METODOS

- Pacientes del Hospital Militar
- Pacientes del Sanatorio San Vicente
- Laboratorios de las instituciones mencionadas
- Medicamentos: HAIN, PAS, SM, EMB, RAMP.
- Tipo de Trat. utilizado: cíclico

Regimen Inicial	HAIN – PAS – SM por 45 DIAS
Segundo Regimen	HAIN – EMB– SM por 45 DIAS
Tercer Regimen	HAIN – PAS – SM por 45 DIAS
Cuarto Regimen	HAIN – EMB.–SM por 45 DIAS
Después de cada Reg.	Rx y Laborotario.

HAIN 5-10-20 mg x Kg (300-500 mg al día)
PAS 200-400 mg x Kg (12 gr. al día)
SM 25 mg x Kg (1 gramo diario)
EMB 25 mg x Kg (1 gramo diario)
RAMP 20 -40 mg x Kg (800-1290 mg diario)

- Examen Clínico
- Rayos X

Examenes de Laboratorio

- Esputo (directo, concentrado y cultivo)
- Lavado gástrico (directo, concentrado y cultivo)
- Velocidad de sedimentación.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES SOBRE EL BACILO DE KOCH

Mycobacterium tuberculosis es un bastoncillo de 2 a 4 micras de longitud y 0.3 micras de espesor. Su propiedad tintoreal distintiva-resistencia a la decoloración por alcohol ácido cuando se le tiñe con fucsina básica—, se debe al componente céreo de su cápsula, y es probable que específicamente a su contenido de ácido micótico (se emplea la técnica de Ziehl Neelsen para la identificación de las bacterias acidorresistentes).

Se utilizan 3 tipos de medios de cultivo:

1. Medios sintéticos simples
2. Medios de ácido oleico-albúmina
3o. Medios orgánicos complejos: Yema de huevo, suero animal, extractos de tejidos, etc.

Los bacilos tuberculosos, son aerobios estrictos y prosperan mejor cuando existe p02 de aproximadamente 40 mm de Hg., y los órganos más comúnmente afectados por la tuberculosis son aquellos con tensión de oxígeno relativamente alta. Su energía la derivan de la oxidación de muchos componentes sencillos de carbono.

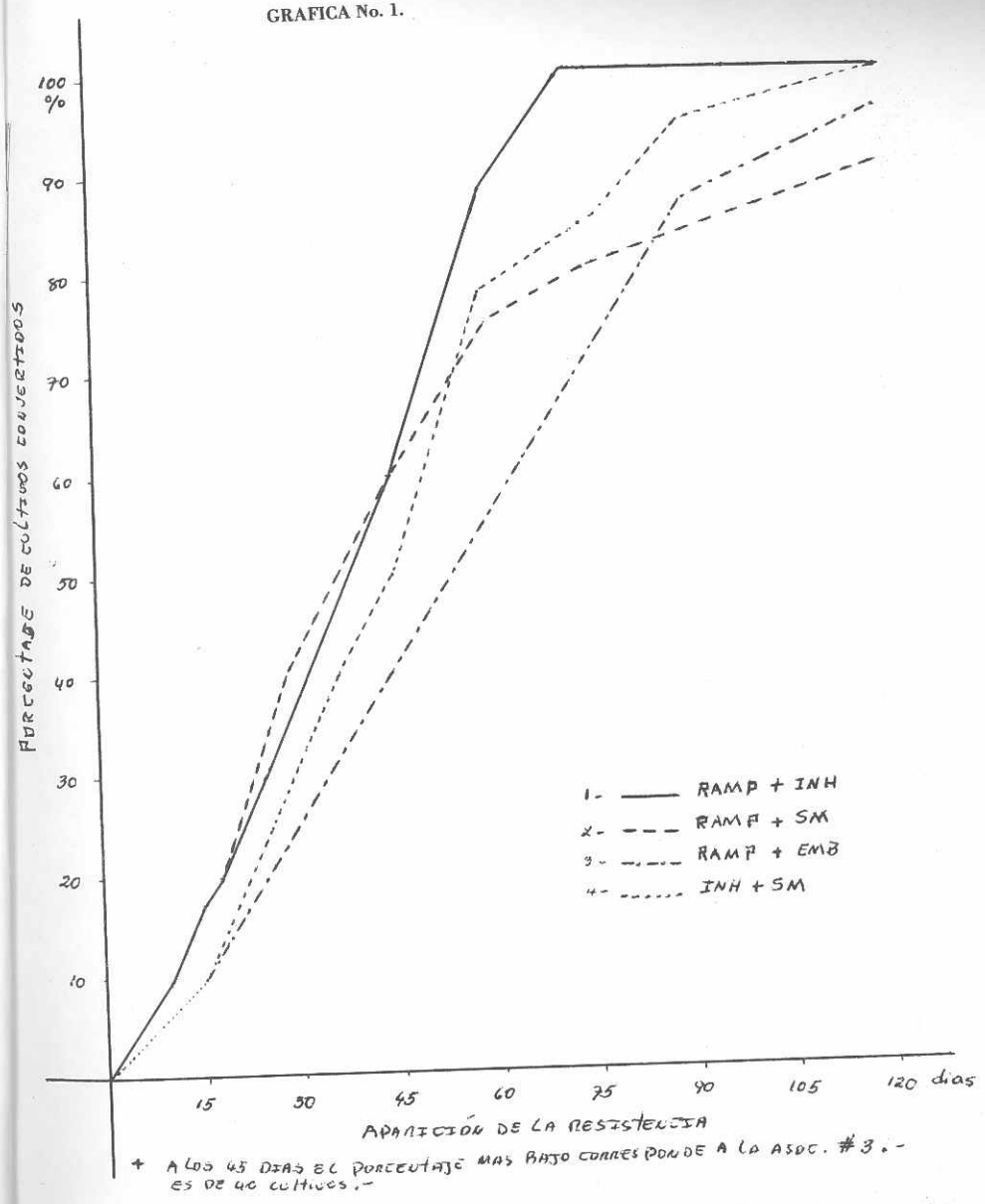
Su reproducción es de tipo cíclico. Así, si un inóculo está constituido por 10 cepas, en término de 40 días este es de 10^6, a los 90 días es de 110^9, a los 135 días es de 10^{12}. So los bacilos están expuestos a medicamentos específicos, a los 135 días de iniciado el tratamiento, los gérmenes mutantes-resistentes, han logrado un balance con los sensibles.

Una resistencia a medicamentos específicos con una sola droga, aparece de los 10^{4-6} bacilos, pero con 2 drogas, aparece con una división de 10^{8-12}, pero esto está sujeto también a las diferentes asociaciones. Como ejemplo de esto último, ver cuadro

siguiente. Es un estudio del servicio de tuberculosis del hospital "A. Cardarelli" de Napoles).

Si algunos bacilos sufren cambios (Mutaciones), antes de los 3 meses de tratamiento, la resistencia es temporal, es decir, no definida (Resistencia Reversible).

GRAFICA No. 1.



Actualmente la monoterapia está practicamente abandonada y la razón es la alta ocurrencia de fracasos debidos a la aparición, cada vez mayor, de resistencia con una sola droga: 25.9 o/o; con dos drogas se ha encontrado un 6.8 o/o de resistencia.

La rifampicina parece ser la droga que usada sola, ha dado los mejores resultados.

El HAIN usado solo, se utiliza únicamente cuando un paciente, previamente controlado, se convierte en tuberculino-reactor. (quimioprofilaxis).

Los altos conteos de colonias bacilares, se han asociado especialmente con la resistencia múltiple, el cual ha predispuesto a la ineficacia del tratamiento.

La asociación de isoniacida, ethambutol, rifampicina, ha dado la máxima efectividad, no importando lesiones, cuadro clínico, etc.

El mecanismo más conocido como causa de aparición de resistencia en cepas de M. Tuberculosis es el llamado de "Mutación Selección". La base de este mecanismo reside en la existencia en toda la población salvaje o silvestre de M. Tuberculosis, de una pequeña proporción de individuos bacilares que por mutación, han adquirido la condición de resistir a un quimioterápico determinado. Cepas silvestres son aquellas que jamás han estado en contacto con quimioterápicos. De ello se desprende que estos cambios genéticos bruscos llamados mutación, nada han tenido que ver los medicamentos. Estas mutaciones se producen por la intervención de los mismos factores generales que condicionan las mutaciones en cualquier especie.

Estos individuos aberrantes originados por mutación logran sobrevivir y multiplicarse cuando se han producido cambios en el ambiente habitual que favorecen a los individuos mutados; tal es el caso del quimioterápico circulando en el medio interno del

enfermo, que al variar las condiciones de ambiente en las lesiones del enfermo, que es donde pululan los gérmenes, favorece la multiplicación de las mutantes resistentes y causa la muerte de los gérmenes no mutados, es decir, sensibles. Es este el mecanismo por el cual la quimioterapia selecciona las mutantes resistentes.

El comportamiento de una mutante resistente, que por su misma condición, ha adquirido una nueva propiedad, que es la de desviar su metabolismo del punto en el cual actúa el antibiótico y con ello continúa la degradación del substrato hasta hacerlo asimilable; así, esta mutante sobrevive y se multiplica, confiriendo a sus descendientes la condición de resistencia.

A esta mutante resistente que existe en las poblaciones bacilares en una proporción muy escasa se le llama mutante natural resistente. No hay enla actualidad ningún medicamento antituberculoso para el cual no se encuentren este tipo de mutantes.

Su proporción en las lesiones de un enfermo sin tratamiento previo, varía para los distintos medicamentos antituberculosos. Se ha calculado que hay una mutante natural resistente a estreptomicina, a isoniacida o a PAS, por cada diez mil a un millón de bacilos.

La existencia de esta mutantes naturales resistentes es la causa del fracaso de la monoterapia en su período inicial, porque la droga actúa únicamente sobre los sensibles.

Si se siembra un bacilo sensible a isoniacida en un tubo que contenga un medio adecuado para su desarrollo, este bacilo dará origen a dos nuevos que por ser hijos de un bacilo sensible, serán, también sensibles a esa droga (HAIN). Se deja que se sigan multiplicando y al llegar a unos cien mil bacilos, ya se habrá presentado el fenómeno de la mutación y se encontrarán mutantes naturales resistentes. Si a este tubo, como al primero que contennía número relativamente pequeño de bacilos, se agrega

isoniacida, esta destruirá todos los bacilos resistentes. Los mutantes sobrevivirán y se multiplicarán activamente, ya que están libres de la competencia de los bacilos sensibles que han muerto por la acción de la droga y constituirán una gran población resistente a la isoniacida. Esto es claro en aquellos tratamientos prolongados.

El fenómeno de la resistencia es dinámico y progresivo de tal manera que cuanto más tiempo actúa un solo quimioterápico sobre una población, mayor será la selección de mutantes resistentes que este hace, pudiendo llegar a formar una población totalmente homogénea, donde el 100 o/o de los individuos bacilares, sean resistentes.

LA RESISTENCIA SECUNDARIA ESTA SIGNIFICANDO ACTUALMENTE UNA IMPORTANTE SOBRECARGA PARA LOS PROGRAMAS DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS, PORQUE SU FRECUENCIA ES ALTA; APROXIMADAMENTE UN 50 o/o DE LOS CASOS ESTUDIADOS EN DIFERENTES PAISES PRESENTAN RESISTENCIA.

DROGAS EMPLEADAS EN EL PRESENTE TRABAJO

ISONIACIDA, ESTREPTOMICINA, PAS, ETHAMBUTOL, RIFAMPICINA. Estas dos últimas, ya no son consideradas como drogas de segunda línea. Actualmente lo que hace difícil la decisión sobre la institución de un tratamiento que incluya ethambutol o rifampicina es de tipo económico, ya que un día de tratamiento vale aproximadamente, Q.2.00 si se usa ethambutol, y Q.4.00 si se usa Rifampicina. Un día de isoniacida vale Q.0.01.

ISONIACIDA:

Es un derivado sintético del ácido isonicotínico. Posee solo ella, acción inmunológica y estimula el apetito.

Se ha observado que con concentraciones de 0.02 mcg/ml., es capaz de detener el crecimiento del bacilo tuberculoso; la acción bactericida se realiza especialmente sobre los microorganismos en crecimiento activo.

Posee acción sinérgica con la estreptomicina y es practicamente específica, pues su acción es mínima con respecto a otros gérmenes.

La isoniacida, actúa tanto sobre los bacilos extracelulares como intracelulares —macrófagos—, lo que no sucede con la estreptomicina, que no actúa sobre los intracelulares.

La resistencia primaria para la isoniacida, se encuentra alrededor del 1.9 o/o de los casos.

No se ha dilucidado completamente el mecanismo de la acción sobre el bacilo tuberculoso. Se ha observado que el piridoxal vit. . B6, antagoniza la acción de la INH sobre el bacilo tuberculoso, por lo que se deduce que la misma interfiere en

alguna fase del metabolismo bacteriano que implica dicha vitamina, actuando pues como un antimetabolito por semejanza de estructura química.

Con respecto a su acción sobre el organismo, se ha visto principalmente en tratamientos prolongados, la producción de temblores y aún convulsiones epileptiformes semejantes al gran mal, con su correspondiente electroencefalograma, sobre todo en pacientes con antecedentes epilépticos.

Trastornos polineuríticos (ceden mediante la administración de piridoxina); en pacientes con estos trastornos se ha visto un aumento en la excresión de B6.

Fenómenos alérgicos, que pueden afectar piel y el sistema hematopoiético (granulocitopenia etc.).

Se absorbe en su totalidad en el tracto gastrointestinal, cuando se administra vía Im, la absorción es más rápida.

La concentración sanguínea máxima se alcanza en una a dos horas vía PO y vía IM, el pico de la concentración hemática ocurre a los 30 a 60 minutos; desaparece a las 24 horas. Una dosis diaria de 300 mg en un adulto mantiene un tenor sanguíneo medio de 2.5 mcg/ml, lo que es suficiente desde el punto de vista terapéutico.

La Isoniacida se distribuye por todos los tejidos y líquidos del organismo, penetrando en el líquido pleural y en el tejido caseoso pulmonar (aunque en grado menor que el PAS, el cual tiene una acción decidida en este tipo de lesiones). Pasa el LCR, aún en ausencia de meningitis, y aparece en la leche materna.

En el organismo, especialmente en el hígado, la isoniacida sufre diversas transformaciones, siendo la principal, la acetilación, con formación de acetilisoniacida, bacteriológicamente inactiva y menos tóxica; también se forma ácido isonicotínico y pequeñas

cantidades de su conjugado con glicina, la isonicotinilglicina.

La acetilación se realiza por una enzima, 1 transacetilasa, que ha podido aislarse del hígado y también del intestino delgado del hombre. La isoniacida y sus metabolitos, se excretan principalmente en la orina, alrededor del 80 o/o de la dosis administrada, en 24 horas; una pequeña porción, 5 a 10 o/o, se excreta en las heces.

Las manifestaciones tóxicas, afectan el sistema nervioso, digestivo, existiendo además fenómenos alérgicos y hemáticos, estos últimos probablemente por sensibilización ej: púrpura, a veces hemorragica, hematuria, hemoptisis, hemorragia rectal, etc., leucopenia, eosinofilia y aún agranulocitosis.

DOSIS: Es de 10 a 20 mg por Kg de peso al día dividida en dos dosis. Siendo la dosis usual en el adulto promedio, 150 mg dos veces al día.

EXTREPTOMICINA:

Es un aminoglucósido básico, formado por la estrepticina (la aglucona base que contiene los grupos guanídinicos básico, en las posiciones I y III; la estreptobiosamina, el azúcar disacárido formado a su vez por la estreptosa que tiene un grupo aldehido y la metilglucosamina derivada de la glucosa y que lleva un grupo aminico básico también.

En la actualidad su uso principal es contra el bacilo de Koch. Fue el primer medicamento efectivo que se descubrió para el tratamiento de la tuberculosis, y continua siendo uno de los más eficaces. Se debe utilizar siempre en combinación con otro medicamento, debido a que los microorganismos pronto se vuelven resistentes, cuando se usa aislada.

El fenómeno de resistencia llega a su máximo con el

desarrollo de la dependencia; se trata de microorganismos que crecen solo en pressencia de estreptomicina.

Los procesos tuberculosos pulmonares del tipo diseminado, bronconeumonías y neumonias con lesiones fibrocaseosas, son mejorados sensiblemente.

Puede observarse resistencia de los bacilos en grado elevado a partir de los 30 días del tratamiento; a los 120 días existe un 82 o/o de pacientes con bacilos resistentes en los esputos.

Mecanismo de acción antimicrobiana:

En la membrana celular actúa alterando su permeabilidad (este es un fenómeno poco importante); inhibe la síntesis protéica dentro de la celula bacteriana, constituyendo esto, el mecanismo básico.

Su uso es principalmente vía IM. La absorción es rápida consiguiéndose el nivel máximo en sangre alrededor de 40 mcg/ml. en el suero con la dosis de 1 gramo diario, pueden hallarse niveles hemáticos horas después.

Se excreta principalmente por el riñón, eliminándose el 50 a 90 o/o de la dosis administrada a las 24 horas. No es metabolizada por el organismo.

Distribución: después de absorbida llega a la sangre donde existe sobre todo en combinación con las proteínas un 25 a 40,o/o.

Puede producir a nivel del SN; es en el octavo par la acción farmacológica más importante, produce vértigos, pérdida del equilibrio y disminución de la audición. Lesiones en el epitelio sensorial del laberinto, —coclear, vestibular—, en los ganglios del nervio acústico y en los núcleos bulbares y cocleares.

DOSIS: 1 gramo diario o 25 mg por Kg.

ACIDO PARA-AMINOSALICILICO:

Es un compuesto aromático sintético, poco soluble en agua pero forma sales solubles como el para-aminosalicilato de sodio o aminosalicilato sódico (paracipan).

Posee acción bacteriostática y no bactericida contra el bacilo de la tuberculosis, in vitro e in vivo. Es específico.

En general su poder es menor que la estreptomicina y el INH, pero, *con respecto a las lesiones tipo caseoso*, su poder de penetración, lo sitúa muy por encima de las otras dos drogas mencionadas.

La asociación del PAS, con la estreptomicina, produce un retardo sustancial del desarrollo de la resistencia bacteriana; así la misma se produce, después de 4 meses de tratamiento, sólo en el 31 o/o de los pacientes con bacilos en esputo, teniendo dicha asociación la ventaja del sinergismo entre ambas drogas; cosa similar produce la asociación PAS, e INH, que aún es de eficacia superior, siendo mucho menor la resistencia.

El mecanismo de acción sobre el bacilo, es semejante al de las sulfonamidas.

Como efectos indeseables tenemos la inhibición de la transformación de ioduro en iodo y de la formación consiguiente de diiodotirosina y tiroxina, y, los fenómenos de tipo alérgico (urticariana erupción o morbiliforme, como la granulocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica. Alteraciones hepáticas como ictericia por hepatitis, aún con insuficiencia hepática. Alteraciones endócrinas, que puede ser hipotiroidismo e incluso mixedema. Otras.

Absorción: Es buena en el tracto gastrointestinal.

Después de la ingestión de 4 gramos de PAS, se alcanza la concentración máxima de 8 mg/100ml. a la hora o dos horas, descendiendo luego hasta casi desaparecer a las 8 horas.

Destino y excreción: Circula en la sangre combinada con las proteínas plasmáticas en alrededor del 50 por ciento. Se distribuye bien por todo el organismo. El PAS cubre diversas transformaciones, sobre todo la acetilación, el cual es producido por la enzima transacetilasa hepática. El PAS, entra en competición con la INH, por lo que la administración asociada, provoca niveles más altos de INH libre en la sangre.

Puede emplearse en forma del ácido no combinado, o como su sal de Na, K o calcio. La sal potásica está contraindicada en pacientes con padecimientos renales en que puede haber retención de potasio. Una sal más pura, la cristalización en presencia de ácido ascórbico, está ahora disponible, siendo la dosis diaria de 6 gramos. Producen menos irritación gástrica. En el mercado se conoce como PAS C.

ETHAMBUTOL:

Es una sustancia alifática derivada de la etilenodiamina, de estructura simétrica que contiene dos radicales imino y dos radicales butanol; posee dos carbonos asimétricos, lo que da origen a actividad óptica, siendo el isómero dextrógiro el activo. En la práctica se utiliza el clorhidrato de ethambutol (Myambutol).

Su acción se produce después de algunas horas o incluso días. (Esta es una de las razones por las cuales en nuestro tipo de tratamiento, principiamos utilizando, HAIN y Estreptomicina que poseen un efecto casi inmediato).

Posee una acción tal, que se produce un sinergismo marcado con la isoniacida. Esta es una propiedad que nosotros aprovechamos.

Con respecto a la resistencia bacteriana, esta se produce contra el medicamento, igual que las demás drogas antituberculosas. Dicha resistencia aparece más bien tradíamente y con la dosis convencionales puede notarse la misma a los 3 a 4 meses de iniciado el tratamiento, alcanzando al 58.3 o/o a los 5 o 6 meses; en cambio si se asocia a otras drogas como la Isoniacida, dicha resistencia no aparece prácticamente o muy poco (Donomae y Yamamoto, 1966).

Mecanismo de acción: Se ha observado que esta se lleva a cabo sobre microorganismo en multiplicación activa y después de un período latente, se ha observado que el ethambutol provoca depleción del ácido ribonucleico en el bacilo tuberculoso, lo cual, parece indicar que inhibe la síntesis de los metabolitos necesarios para su multiplicación, en especial el ácido ribonucleico.

Su toxicidad para los ojos limita su amplia adopción para regimenes de tratamiento inicial y prolongados.

Esto, es la degeneración a nivel del tepetun lucidum, situado en el ojo entre la coroides y la retina.

Además, ataxia, hiperreflexia, mareos, cefales, disminución de la agudeza visual por neuritis óptica retrobulbar.

Absorción: se absorbe perfectamente en el tracto gastrointestinal y también por las vías parenterales. PO, alcanza su máxima concentración en la sangre a las 2 a 4 horas, para hacerse insignificante a las 24 horas. La dosis de 12.5 a 25 mg por Kg, dán niveles de 1 a 5 mcg/ml, concentraciones que son terapéuticos.

RIFAMPICINA:

Esta es un producto semisintético, de otro producto semisintético (la Rifamicina SV), que a su vez deriva de la Rifamicina B.

Es la 3- (4 metil-piperazinil-imino-metil), que deriva del dihidroxinaftaleno unido a una larga cadena alifática que lo rodea formando un puente.

Tiene un aspecto reducido. Son poco activas contra el proteus mirabilis y la Pseudomona aeruginosa.

Absorción, destino y Excreción: Buena absorción Po y Parenteral. PO con concentraciones máximas a las 2 horas —alrededor de 6 mcg/ml con la dosis de 300 mg y alrededor de 9 mcg/ml con la de 600 mg- obteniéndose niveles terapéuticamente activos durante 12 a 24 horas, según la dosis utilizada.

Se distribuyen por todo el organismo, pero penetran muy poco en el líquido cefalorraquídeo aún en los casos de menigitis.

Se metabolizan parcialmente y su excreción se hace por la orina y en la bilis, especialmente en esta última, pasando luego al intestino donde vuelve a absorberse —circulación enterohepática—.

Las Rifamicinas, confieren coloración rojiza a la orina.

Intoxicación: son sustancias poco tóxicas, pudiendo a veces producir: trastornos gastrointestinales, trastornos alérgicos (urticaria principalmente). Es hepatotóxico.

DIFERENTES TIPOS DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

El análisis de resultados (negativización bacteriológica, disminución de la tasa de emergencia de la resistencia bacteriana, reducción de la tasa de recidiva). mostró en estudios llevados a cabo por la OMS, las ventajas del tratamiento porlongado sobre el de corta duración (esto no tiene discusión), de los regímenes de drogas asociadas sobre los de droga única y del uso continuado de las drogas sobre el régimen intermitente que antes se usó.

La búsqueda inquietante de regímenes terapéuticos ideales que ofrecieran un 100 o/o de éxito, baja toxicidad, fácil operación y bajo costo, llevó a la investigación de nuevas y variables que podrían ofrecer soluciones adecuadas a la acción de salud pública en los países en desarrollo. Estas investigaciones demostraron que se podían obtener los mismos resultados del tratamiento ambulatorio que del sanatorio. Sobre lo anterior si creemos ciegamente en los resultados mostrados, tendríamos que aceptar su éxito; pero, con muchas probabilidades. Sin embargo, hay que tener en cuenta por supuesto el nivel socio-cultural de los grupos estudiados. Antes de sentar un tipo de tratamiento intermitente-ambulatorio, habría que educar antes a los grupos afectados, para hacer conciencia de la importancia del mismo, esto es lo difícil.

La ventaja del empleo de una tercera droga en la fase inicial, la efectividad de los nuevos regímenes intermitentes con dos drogas, el reemplazo del PAS por la tioacetazona (a esto objetamos su generalización, ya que el PAS tiene función crítica en lesiones particulares), y, por último, la quimioterapia intensiva aplicada durante un corto período (la efectividad no está dada por la cantidad, ni frecuencia).

Ahora prolongado significa, un mínimo de un año. Combinado se refiere a la asociación de drogas en determinadas

fases del tratamiento y no necesariamente durante toda su extensión; continuado, no implica necesariamente el uso diario de drogas, sino el tomarlas en forma regular, con la frecuencia prevista.

Existen muchos regímenes de quimioterapia estandar que son de eficacia comprobada. Entre los regímenes de fase intensiva inicial tenemos varias combinaciones, de dos o incluso tres drogas, esto se debe a la magnitud de las poblaciones bacterianas, la selección de mutantes resistentes y la prevalencia de casos con resistencia primaria a las drogas empleadas.

En pacientes con grandes poblaciones bacterianas, como ocurre cuando la baciloscopía es positiva, la cantidad de bacilos resistentes es elevada.

TRATAMIENTO CONTINUADO:

En este tipo de tratamiento, las drogas empleadas se mantienen por períodos de tiempo tan largos como 1 ó 2 años.

Hay múltiples combinaciones de drogas, pero en nuestro medio la más usada es: HAIN, PAS, ESTREPTOMICINA. Es muchas veces efectivo, pero actualmente, debido al uso inadecuado de las mismas, han aparecido multiresistencias, lo cual está causando resultados negativos en escala creciente.

TRATAMIENTO INTERMITENTE:

El factor de mayor significación para el éxito de la quimioterapia es la cooperación del paciente para tomar los medicamentos con regularidad. Se trató de hallar una base científica para el uso de este tipo de tratamiento, se expuso el bacilo en vitro a la acción de una droga durante período para que, en un medio libre de droga, se determinará el tamaño de la

población bacteriana viable, a determinados intervalos.

Los resultados evidencian que antes que los bacilos reinicien el proceso de multiplicación hay un período de latencia que varía con la droga utilizada, su concentración y tiempo de exposición. Esta investigación, demostró también que la tioacetazona y thiocarlide son drogas puramente bacteriostáticas, esto es, tan pronto se las retira del medio de cultivo, los gérmenes inician la multiplicación sin período de latencia. Las otras drogas ensayadas (etionamida, isoniacida, ciclocerina, ethambutol, pirazinamida, estreptomicina y rafampicina), son bactericidas, con un período de latencia que varía con la droga y el tiempo de exposición.

Los resultados obtenidos sugieren que para determinar los regímenes intermitentes, los límites estan condicionados, de un lado por el período de latencia y del otro, por la toxicidad de las drogas que determina el tamaño de la dosis.

En su estudio está referido que en Madrás se llevaron a cabo tres ensayos controlados, demostrando la eficacia y factibilidad de los regímenes intermitentes.

1 gramo de ethambutol y 12.5 a 16.5 mg por kg de peso administradas juntas 2 veces por semana era tan eficaz como un régimen de HAIN-pas dado diariamente en dos dosis (resultados favorables en un 94 o/o en el intermitente y 85 o/o en el diario).

Se estudiaron 4 grupos de regímenes intermitentes; 3 de los regímenes semanales: 0.75 a 1.0 gramos de EMB y 750 mg de HAIN; 0.75 a 1.0 de EMB, 750 mg de HAIN, 4 gramos de PAS; 0.75 a 1.0 mg de EMB y 400 mg de AHIN diarios durante 4 semanas, seguido de 0.75 a 1.0 g de EMB y 750 g de HAIN una vez por semana. Se notó que el régimen de administración de una vez por semana determinaba negativización de 72 contra 90 o/o del grupo bajo el rígimen de drogas bisemanal.

Se experimentó un régimen intermitente de drogas de uso

oral (400 a 750 mg de HAIN y 7.5 a 10.5 g de PAS), dos veces por semana, comparado a un régimen de uso cotidiano (150 a 200 mg de HAIN y 7.5 a 10.5 g de PAS). El régimen intermitente dio mejores resultados en relación con la toxicidad, y los resultados bacteriológicos fueron semejantes: 88 o/o de negativización en régimen intermitente y 87 en el cotidiano.

En lugar del tratamiento con una asociación inmodificable de medicamentos, los regímenes actuales requieren a menudo diferentes combinaciones en distintas fases del tratamiento; y el tratamiento contínuo se refiere al empleo de planes regulares pero intermitentes. En realidad los conceptos básicos del tratamiento prolongado, contínuo y combinado de medicamentos aún es válido, pero que han tenido modificaciones.

El factor MAS IMPORTANTE del éxito o del fracaso de la quimioterapia antituberculosa es la cooperación del enfermo en lo que se refiere a la ingestión, con regularidad, de drogas prescritas durante un período de muchos meses. Los regímenes intermitentes pueden ser supervisados de forma directa por el personal de salud pública y, por consiguiente, son menos los fracasos.

Una de las razones importantes del éxito del tratamiento intermitente es la existencia de un plazo entre el momento en que las bacterias dejan de estar expuestas a un bactericida y cuando reanudan su multiplicación. Son muchas las drogas que producen esta clase de intervalo (HAIN, EM, Rifampicina, ethionamida, cicloserina y la pirazinamida).

Otra posible causa del fracaso del tratamiento es la resistencia primaria de la infección a una o varias de las drogas utilizadas.

Los regímenes utilizados más conmúnmente para el tratamiento inicial consisten en combinaciones de EM, HAIN, PAS, EM, HAIN y HAIN, PAS. El PAS es el medicamento menos activo de los tres, el más costoso y el que tiene más probabilidades de

que el paciente n o lo tolere. Según estudios amplios y detenidos, este medicamento puede sustituirse por la tioacetazona (T), con buenos resultados. Sin embargo, ninguna droga ahora utilizada puede compararse con el poder de penetración y actividad que posee el PAS en lesiones de tipo caseoso.

TRATAMIENTO CICLICO:

Tiene su base en las fases reproductivas del bacilo. Aproximadamente cada 45 días se lleva a cabo la aparición de nuevos bacilos en los medios de cultivo y su reproducción es geométrica-acumulativa.

A los 45 días ya se tienen 10^6 bacilos y a los 135 10^{12} bacilos. Normalmente se están produciendo también microorganismos que están sufriendo cambios, que serían resistentes a determinada droga; esto es cierto durante tiene esa droga o posiblemente si no lo tuviera. Se consideran dos tipos de resistentes, el reversible o no definido que se presenta generalmente antes de los 3 meses y que en un momento dado puede volverse sensible. El no reversible o resistente verdadero, se produce después de los 90 días, y ese no vuelve a ser sensible a esa droga a la cual fuera sensible originalmente.

A partir del tercer mes, los bacilos van adquiriendo, progresivamente, resistencia y en un momento determinado (variable), va a ser necesario el cambio definitivo de la droga que se está empleando (esto es lo que comúnmente se hace en otros países. Se espera este momento para indicar el cambio de la droga. Si esa nueva droga no logra destruir esos bacilos, no podría usarse de nuevo la droga a la cual antes hiciera resistencia).

Algunos estudios, se han empleado combinaciones diferentes de drogas, en regímenes preestablecidos, pero no lo fundan en el ciclo del bacilo, sino que se emplean los regímenes siguientes si el o los anteriores no dió resultados positivos. Ejemplo un estudio de

la Escuela de Medicina de Keio, Japón (Treatment of severe cavitary tuberculosis resistant to mayor drugs), propone drogas efectivas y nuevas, y previa selección y combinación y han obtenido resultados positivos. Este tratamiento consiste en 3 regímenes, con drogas diferentes en cada régimen, así: El primer régimen tiene SM.PAS.INH, si este no es efectivo, se pasa al segundo, que tiene KM.Cs.Th. y si este no convierte se usa el tercero (EM.RAMP); regularmente no es necesario el empleo del tercero.

En el tratamiento propuesto por nosotros, empleamos el ciclo del bacilo (reproducción), no iniciamos otras drogas cuando él, se ha hecho resistente a las usadas antes, sino que nos adelantamos, tratando de que no aparezcan resistentes; otra diferencia es el hecho de que nosotros empleamos en forma continuada la isoniacida, para aprovechar algunas de sus propiedades (mejora el apetito y tiene un poder de reforzamiento inmunológico).

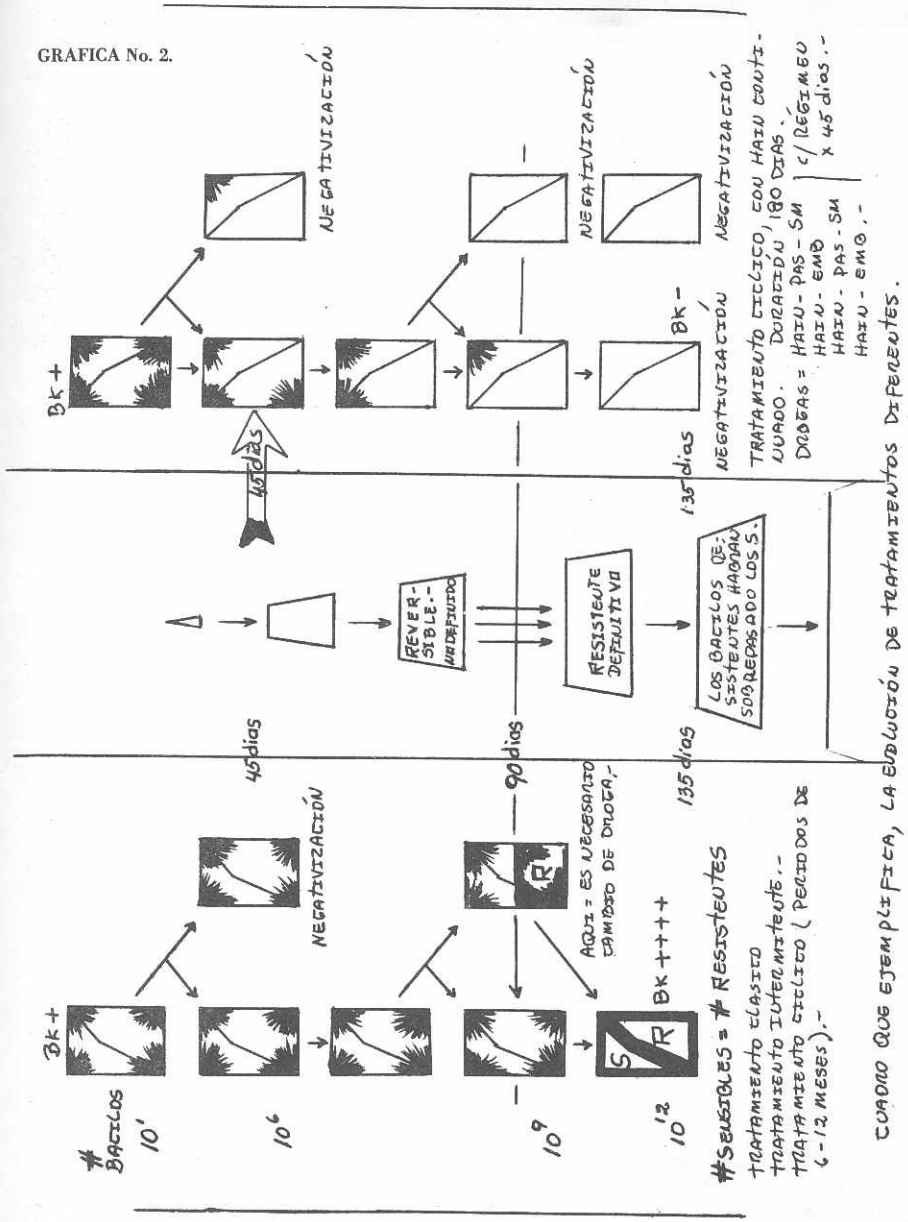
Regímenes:

1o. INH. PAS. ESTREPTOMICINA
2o. INH. EMB. (o RAMP)
3o. INH. PAS. ESTREPTOMICINA
4o. INH. EMB (o RAMP).

Cada régimen dura 45 días, la duración total es de 6 meses y posteriormente, podría emplearse cualquier otro tipo de tratamiento, incluso el intermitente-ambulatorio.

La gráfica que a continuación está, nos ejemplifica, 2 situaciones, un tratamiento que nos da, al final del período de tiempo establecido, la negativización total. El de la izquierda fue inefectivo, las figuras del centro esquematizan el crecimiento acelerado de bacilos por arriba de los 90 días de tratamiento.

GRAFICA No. 2.



CUADROS CON LA INFORMACION DE LOS
20 PACIENTES SOMETIDOS AL TRATAMIENTO
QUE PROPONEMOS

PARAMETROS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE NUESTROS PACIENTES

Tuberculosis con lesiones recuperables solo con medicamentos.	Primo Infección del Adulto TB Hematogena	Tratamiento contínuo con 3 drogas, según indicaciones de la asociación de tuberculosis Europea en 1960.	
	TB Hematogena — Miliar — Bronconeumonía etc.	Tratamiento ciclico	
	TB de Reinfección — Infiltrado precoz — Bronquitis Tb — Neumonía caseosa excavada no fibrosa	Intermitente	
Lesiones no recuperables solo con medicamentos.	Lesiones que pueden ser recuperables con cirugía.	Pulmón destruído (con lesiones limitadas) Bronquiectasias (lesiones limitadas) Tuberculomas Cavernas que dan positividad reiterada	Tratamiento médico inicial hasta que el paciente está en condiciones de ser operado. Puede utilizarse el tratamiento contínuo clásico o el cíclico.
	Lesiones que contraindican la cirugía.	Pulmón destruído (lesiones extensas) Bronquiectasias (lesiones extensas) Fibrotorax bilateral Empiema TB extenso Complicaciones sistémicas avanzadas (Insuf. cardiorespiratoria, edad avanzada).	Tratamiento intermitente

- Este cuadro constituye únicamente un resúmen de todas las formas clínicas que existen, y dá, en forma general las indicaciones terapéuticas para ellas.
- Las cavernas, son el origen de la mayoría de bacilos resistentes.

JUSTIFICACION DEL USO CONTINUADO DE LA ISONIACIDA

Según las experiencia de Debré, la isoniacida suministrada a personas con reacción tuberculínica positiva, potencia los defensas inmunitarias (inmunidad celular).

Según Mcdermott, las micobacterias en parte quedan libres de la destrucción producida por los fármacos y permanecen por algún tiempo inertes o indiferentes, casi en un estado de saprofitismo en el seno de los tejidos sobretodo, en el sistema linfático. Más tarde, cuando deja de actuar el medicamento, se multiplican y dan origen a nuevas lesiones tuberculosas.

El mismo autor indica que la isoniacida cuando el organismo ha desarrollado un proceso inmunitario frente a la infección primaria TB, no solo (no altera esta resistencia orgánica específica, sino que la potencializa frente al ataque del micro-organismo en sus sucesivas reinfecciones" (ciclos de división).

Los ciclos CON COMBINACIONES DE DROGAS DIFERENTES, LOS HEMOS PUESTO EN PRACTICA SIGUIENDO LA DIRECCION MARCADA POR LOS SIGUIENTES CONCEPTOS: (Ver Gráfica No. 2).

a) El bacilo de Koch frente a un medicamento específico, se vuelve inerte o indiferente y no se multiplica, o lo hace muy tardíamente. Al quedar libre del fármaco, principia su división, dando origen a bacilos jóvenes que son mucho más sensibles que el microbio original. Otros bacilos son destruidos.

b) La división de los bacilos de Koch, tiende a seguir ciclos regulares, cuando las condiciones les son favorables.

c) Cuando aparece resistencia antes de los 3 meses del empleo de un medicamento, esta resistencia es reversible.

Después de 3 meses de administración del fármaco, el número de mutantes es de gran proporción, y la reversibilidad es de pocas cepas.

De 3 meses en adelante (casi siempre a los 6 meses), el número de cepas sensibles y el medicamento debe ser eliminado completamente.

	Edad	Sexo	Clasificación al ingreso	Tiempo de evolución aparente	V.Sed.	Peso	Temp.	Bacter. Inicio Tratam.	Tipo de Lesiones	Tiempo Negat. Esputo	V.Sed.	Peso	Temp.	Bacter. Final	Rx Final
1)	24	F	Tuberculosis pulmonar Bilateral avanzada activa	2 a	120	113	38	+	Lesiones mixtas con predominación de caseosis cavitada	42 días	5	190	37	-	Lesiones Tipo fibroso
2)	26	F	Tuberculosis pulmonar Bilateral activa, avanzada	4 m	58	68	39	+++	Lesiones mixtas, y lobulo superior derecho destruido	36 días	15	151	37	-	Desaparición de lesiones gaseosas, pulmon (LD) destruido
3)	30	F	Tuberculosis pulmonar bilateral activa, avanzada	5 m	36	103	39	+	Lesiones mixtas neumonia caseosa, excavada.	13 días	2	109	37	-	Lesiones tipo fibroso
4)	34	F	Tuberculosis pulmonar bilateral moderada activa	1 a	23	91	38	+++	Tuberculosis mixta con predominio de fibrosis diseminación.	26 días	2	105	37	-	Lesiones fibrosas desaparición de los focos nodulares.
5)	23	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada, activa	3 a	23	98	37.5	++	Mixtas, con cavernas fibro caseosas excavadas	15 días	5	123	37	-	Bronquiectasias residuales, lesiones fibrosas
6)	23	M	Compejo primario con deseminación hematogena,	2 m	54	110	38.5	++	Bronconeumonia excavada complejo de GHON.	40 días	12	137	37	-	Lesiones fibrosas
7)	18	M	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada, activa	15 d	6	123	38	+++	Caseosis, excavada	45 días	3	170	37	-	Lesiones fibrosas residuales
8)	21	M	Tuberculosis pulmonar izquierda avanzada, activa	15 d	60	92	38	+++	Caseosis; excavada	90 días	5	105	37	-	Mejoría de las lesiones. Cavernas desaparecieron. Persisten siones caseosas
9)	23	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	3 m	19	96	38	+	Bronconeumonia bilateral excavada	49 días	12	97	37	-	Persistencia de excavaciones LSD. Lesiones caseosas
10)	25	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	21 d	65	72	40	+	Caseosa excavada con diseminación nodular	45 días	10	90	37	-	Desaparición de las lesiones. Fibrosis residual
11)	23	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	40 d	113	84	38	++	Caseosa excavada	30 días	5	96	37	-	Lesiones fibrosas residuales
12)	22	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	8 m	38	86	38.5	+	Neumonia caseosa excavada	11 días	5	92	37	-	Fibrosis residual
13)	48	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	1 a	35	73	38	+	Mixa Fibro-productiva	13 días	33	84	37	-	Fibrosis residual
14)	22	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa (Cavernas)	2 m	60	79	40	++	Caseosa excavada	14 días	15	99	37	-	Fibrosis residual
15)	43	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	1 a	45	90	36	+	Tuberculosis miliar	30 días	29	106	37	-	Persistencia cavernas
16)	22	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa	15 d	65	74	40	+	Bronconeumonia excavada	9 días	20	85	37	-	Negativo
17)	20	F	Complejo primario del adulto, con diseminación Hematógena	1 m	10	76	39.5	+	Adenopatia mediastinal gigante, diseminación Hematogena bilateral	22 días	10	81	37	-	Derrame pleural izquierdo
18)	24	F	Tuberculosis pulmonar izquierda avanzada activa	2 m	36	84	37.5	+++	Caseosa excavada con nivel líquido	25 días	13	109	37	-	Pequeña caverna en L SI fibrosis
19)	22	M	Complejo primario Caseosis diseminación hematogena	20 d	60	102	38	+	Bronconeumonia bilateral excavada. Adenopatia miliar	45 días	2	130	37	-	Fibrosis residual
20)	16	F	Tuberculosis pulmonar bilateral avanzada activa cavernas.	2 m	40	84	38	+++	Caseosa excavada. (cavernas pulmón Der.)	8 días	10	120	37	-	Fibrosis residual

CONCLUSIONES

1. Aparentemente el tratamiento ciclico intermitente fue empleado inicialmente por Hiro Gomi de la Universidad de Keio (no tenemos más información), pero, él utiliza combinaciones diferentes en cada régimen; y no usa ninguna droga en forma continuada como nosotros.

2. Al dar por 45 días la primera combinación de drogas (HAIN, PAS, SM), se logra destruir los sensibles a las 3 drogas (90 o/o o más), y aún no se han producido mutantes.

3. Al quedar libres los bacilos de la acción de los medicamentos iniciales, los sobrevivientes, dan origen a formas jóvenes, que son muy sensibles a los nuevos fármacos (Ej. EMB y RAMP).

4. En los cuatro ciclos de que consta nuestro tratamiento (6 meses en total), se logró una negativización del 100 o/o.

5. Después de los 6 meses de tratamiento, de los 20 casos aquí presentados, 3 presentaban lesiones cavitarias pequeñas (1 de estos casos no hizo tratamiento completo, debido a las pocas posibilidades del paciente y de la Institución en que estaba hospitalizado), este caso no puede incluirse puesto que hizo únicamente 3 regímenes.

6. El 100 o/o de nuestros pacientes, presentaban lesiones pulmonares avanzadas (predominó la caseosa excavada, Cavernas 17, pulmón destruido 1, hematogenas 5, complejo Primario 3).

7. El examen bacteriológico, fue negativo en la mayoría de los casos, antes de los 45 días. En un caso hasta los 90 días.

8. La intolerancia a los medicamentos fue leve en los pocos

casos que se presentó. Para la Estreptomicina, se cree que la falta de efectos negativos, se debió a la intermitencia conque se dió. La misma consideración vale para los otros medicamentos. (vale considerar los períodos de tiempo que dura cada régimen, 45 días).

9. La isoniacida fue empleada de manera contínua por:

   a) Tener acción anabólica.
   b) Modificar el estado anímico del paciente, produciendo euforia.
   c) Potencializar el estado inmunitario que el organismo desarrolla, frente a la agresión del bacilo de Koch.

10. No se pudo saber si había resistencia a las drogas, debido a que todos los casos se negativizaron y no se obtuvo cultivo del bacilo (en el Sanatorio solo se pueden hacer sensibilidad a la estreptomicina).

11. Proponemos este tipo de tratamiento como inicial o de Choque para negativizar rápidamente y evitar las resistencias. Después debería continuarse con uno de los tratamientos ya conocidos.

12. No se pueden sacar conclusiones valederas, de los dos únicos casos que tenemos, en los cuales se empleó tambien RAMP. No hay diferencias.

13. Consideramos, por los resultados satisfactorios obtenidos, que en aquellos casos que se plantean difíciles, iniciar su tratamiento con este método.

14. Si las posibilidades económicas del paciente o la institución, son adecuadas, pueden ser empleados perfectamente, combinándose, las 5 drogas que actualmente son las más efectivas "HAIN, PAS, SM, EMB, RAMP".

15. Tenemos dentro de nuestros planes, continuar la investigación, tratando de obtener cultivos de lesiones resecadas, llevar a cabo inoculaciones en animales (laboratorio), para consolidar los resultados, que terapéuticamente-clínicamente, hemos logrado.

16. Estamos siguiendo a nuestros pacientes y el propósito es hacerlo en cada paciente por un período no menor de 5 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Vall-SPINOSA A., LESTER W., MOULDING T., DAVIDSON P.T., McCLATCHY J.K.
Rifampin in the treatment of drug-resistant mycobacterium tuberculosis infections. New England Journal of Medicine. 1970, 616-621.

2. GOMI JIRO
Treatment of severe cavitary pulmonary tuberculosis resistant to major drugs.
Progre. antimicrob. Anticancer Chemother. Proc. of the 6th International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1970. 2. 627-631.

3. GYSELEN A., COSEMAN J., VERBIST L., LACQUET L.M., PRIGNOT J., DEBRABANDERE R.
A comparative Study on thiocarlide, capreomycin, ethambutol and rifampicin in the retreatment of multi-resistant to major drugs. pulmonary tuberculosis.
Progr. Antimicrob. Anticancer Chemother, Proc. of the 6th International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1970. *2*. 594-599.

4. NITTI V., CATENA E., DELLE VENERI F., DE MICHELE G., MARRA A.
Rifampin in association with isoniazid, streptomycin, and ethambutol, respectively, Amer. Rew. resp. Dis. 1971. *103*. 329-337.

5. HARRISON, et al.
Tuberculosis. Sección 9. Medicina Interna. 4a. edición en español. 1973. 969-986.

6. CECIL LOEB. et al.
Enfermedades causadas por micobacterias. Medicina Interna. Duodécima edición en español. 1968. 302-312.

7. DE MICHELE G., IODICE F.
The efficacy of rifampicin plus streptomycin or rifampicin plus isoniazid in the treatment of new cases of tuberculosis. XX International Tuberculosis Conference, New York, 2-6 September, 1969. 22-24.

8. ZIERSKI M.
Intermittent Rifampicin and ethambutol retreatment of resistant chronic pulmonary tuberculosis.
Symposium of Rifampicin. Prague, October 5-9, 1970. 105-109.

9. ANNALI DELL' INSTITUTO "CARLO FORLANINI".
Tuberculosis, volumen XIII. Roma. Septiembre 1963. 74-75.

BR. EDGAR EMERIO BARILLAS DUARTE

DR. JOAQUIN ESCOBAR PEREZ
Asesor

DR. CARLOS ARAGON DIAZ
Revisor

DR. JULIO DE LEON
Director de la Fase

DR. MARIANO GUERRERO
Secretario

Vo. Bo.

DR. CARLOS ARMANDO SOTO
Decano