

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR

CON RIFAMPICINA Y ETHAMBUTOL

DAVID VIELMANN PARDO

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1977

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. ANTECEDENTES
- III. OBJETIVOS
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. DISCUSION
- VI. PRESENTACION DE CUADROS ESTADISTICOS
- VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
- VIII. RESUMEN
- IX. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

Entre los distintos problemas de salud, que se me presentaron como temas para tesis de graduación, consideré que la terapéutica de la Tuberculosis Pulmonar, ocupa un lugar de actualidad para la problemática de Salud Pública en Guatemala.

Es conocida la elevada frecuencia con que aparecen casos de Tuberculosis que en alguna época han recibido tratamientos incompletos con algunas de las 2 ó 3 drogas que proporciona el Ministerio de Salud Pública.

Durante el tiempo de mi práctica Rural, tuve la oportunidad de ver casos de ésta naturaleza y discutir con algunos compañeros lo que era de observación común: enfermos tuberculosos tratados a medias que deambulan de uno a otro Hospital Nacional, que por su indiosincrasia no puede ser perseverantes, pero tampoco a donde llegan encuentran medicamentos efectivos ni organización concientizada que pueda curarles. Por eso, me pareció interesante analizar los casos en que se ha usado drogas internacionalmente reconocidas como efectivas.

Lamentablemente los recursos disponibles para terapéutica no permiten contar con éstas drogas; aunque si los haya para gastos Ministeriales injustificables y para seguir manteniendo Instituciones Hospitalarias Especializadas que no curan, y personal que no trabaja.

Espero contribuir con ésta revisión a que se dé prioridad a un sistema de tratamiento que ha sido compro

bado con efectivo y de corta duración. Que se beneficie verdaderamente al paciente y que desaparezcan ya los "parias" de la salud, provocados por una mala terapia inicial.

II. ANTECEDENTES

A. Casos resistentes a los tratamientos con drogas primarias en los Pabellones Anti-Tuberculosos:

A traves de las visitas periódicas reportadas en la División de Tuberculosis durante los años de 1972 al 76, puede comprobarse un alto porcentaje de pacientes con recaídas (76 % de los ingresados a los pabellones), o tros muchos en quienes el tratamiento standard no es completado porque lo abandonan, porque se fugan, etc. Estas y otras causas ocurren para que clínicamente pue da clasificarseles como pacientes resistentes a las dro gas primarias. Por éste motivo se pensó en la con ve ni encia de conseguir una dotación constante de las lla ma das drogas de Segunda Línea (Rifampicina y Ethambu tol).

El alto costo de éstas drogas hacía imposible su inclusión en los programas regulares de la División de Tuberculosis, por lo cual se solicitaron compras extraordinarias al Ministerio de Salud Pública obteniéndose a de m ás donativos de las casas fabricantes de productos farmacéuticos.

B. Estudios que Justifican el uso de Rifampicina y Ethambutol:

De las numerosas publicaciones científicas acerca de éste problema, he escogido las que me parecieron más claras:

1. - Un estudio de Sriyabhaya de la Clínica Central del Torax en Bangkok, Thailandia, trata el uso ambu-

latorio e intermitente de la Rifampicina y el Ethambutol en pacientes con previo tratamiento de drogas primarias. En 4 semanas consiguieron una conversión bacteriológica del esputo en el 50% de pacientes. Al cabo de un año el 80% de los pacientes continuaban negativos bacteriológicamente habiendo tomado Rifampicina y Ethambutol diario por 6 semanas, seguido de las mismas drogas 3 veces por semana. Hubo en algunos pacientes trastornos en las transaminasas que retornaron a lo normal al suspender el tratamiento.

2. - A. W. Lees y colaboradores del Departamento de Torax y Patología del Hospital Ruchill, en Glasgow Escocia, publican un artículo en la Revista Americana de Enfermedad Respiratoria (volumen 105, 1972). Se administró Rifampicina: 600 mgs. y Ethambutol 25 mgs./kg. diarios por 2 meses, disminuyendo el último a 15 mgs./kg. en un total de 6 meses. 54 Pacientes en total tuvieron buen progreso radiológico. Problemas de función hepática hubo en el 10.9% y erupción cutánea en 3.6%. Se aseguró el viraje bacteriológico en el 93% de los pacientes.

3. - La Rifampicina y el Ethambutol en el tratamiento de los Resistentes a Drogas y los casos muy avanzados de Tuberculosis Pulmonar. Ese artículo del Journal de la Asociación Médica Irlandesa (Marzo 1970), describen el resultado de 32 pacientes tuberculosos con Rifampicina y Ethambutol y ocasionalmente una o dos drogas más. Se observó que la actividad de la Rifampicina es bactericida, igual a Isoniacida in vitro habiendo lo

grado el 100% de curaciones sin recaídas. Los pacientes refirieron que éste regimen era el más fácil de tomar de los muchos que habían tenido; la mayoría retornaron a su trabajo y a la vida normal. Efectos tóxicos observados fueron mínimos, con elevaciones de transaminasas a niveles bajos.

4. - Revista "Journal Escandinavo de Enfermedades Respiratorias", publica en el número 54 de 1973: "La Rifampicina y el Ethambutol en el Retratamiento de la Tuberculosis Pulmonar Crónica". Por los doctores Wiman, Johansson y Tegner: trataron 28 pacientes con enfermedad avanzada mediante Rifampicina y Ethambutol, ocasionalmente con otras drogas complementarias. Durante un período de 6 a 26 meses. Después de 6 meses hubo mejoría radiológica en 19 de los 28 casos. A las 6 u 8 semanas había negatividad bacteriológica en el 50% de enfermos. Todos los esputos habían negativizado después de 16 semanas incluso en los cultivos.

Efectos colaterales que aparecieron; molestias visuales, gastrointestinales, vértigos y cefalea, atribuibles a Ethambutol y Ethionamida, algunos síntomas alérgicos menores se atribuyeron a Rifampicina. Transtornos hepáticos y eosinofilia fueron moderados y transitorios.

5. - 153 Pacientes fueron divididos en 3 grupos para tratamiento con Rifampicina diaria más regimen previo (1); un segundo grupo con Rifampicina y Ethambutol diarios y el tercer grupo con Rifampicina Bisemanal y Ethambutol diario. En éste estudio del Dr. Aoyagi publicado en la Revista "Journal Escan-

dinava Suplemento 84^o, se usaron dosis de 400 mgs. de Rifampicina. El resultado del regimen diario no es diferente al bi-semanal, de acuerdo a las recaidas bacteriológicas durante el período de seguimiento; no hubo fenómenos de hemorragia o shock. Se suspendió la Rifampicina en 2 casos por presentar fiebre el día de su administración. Estos cayeron en shock severo después de la re-administración.

C. Basado en los conocimientos anteriores se planificó la administración de regimenes de Rifampicina y Ethambutol a pacientes de los Pabellones Anti-tuberculosos que tuvieron características clínicas, radiológicas y bacteriológicas para ser incluidos como resistentes a drogas primarias.

III. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

Analizar la efectividad de los tratamientos con Rifampicina y Ethambutol en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar Avanzada que habían recibido previamente drogas de primera línea y que habían desarrollado resistencia clínica, radiológica y bacteriológica a las mismas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Establecer el tiempo y la dosis necesarias en la terapia de Rifampicina y Ethambutol, para conseguir la negatividad bacteriológica y la mejoría clínica y radiológica de los pacientes.
2. Juzgar los efectos colaterales de las drogas en los tratamientos establecidos.
3. Analizar los factores personales que inciden en la efectividad de los tratamientos.
4. Estimular a la División de Tuberculosis, y por su medio al Ministerio de Salud Pública para que en lo sucesivo sigan proporcionando ésta posibilidad de curación a los enfermos.

IV. MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio se revisaron las historias clínicas de 118 pacientes, que han sido atendidos en los Pabellones de los Hospitales Nacionales de: Coatepeque, Cobán, Escuintla, Huehuetenango, Jutiapa, Mazatenango, Quiché, Sololá, Totonicapan y Zacapa, en los últimos 5 años, quienes consultaron para tratamiento de Tuberculosis Pulmonar. (Ver cuadro No. 1).

Se tomaron los casos comprendidos entre los años de 1972 a 1976, sacando exclusivamente los tratados con drogas de Segunda Línea: Rifampicina y Ethambutol. (Ver cuadros del No. 2 al 6).

Los pacientes de éste estudio, son todos adultos tanto del sexo masculino como femenino y pertenecientes en su mayoría al Area Rural. (Cuadro No. 1).

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema, para justificar el uso de Rifampicina y Ethambutol en nuestro medio.

Finalmente, visité cada uno de los Pabellones antes mencionados, para obtener los datos necesarios que sirvieron para la elaboración del presente trabajo.

V. DISCUSION

CUADRO No. 1

Distribución de pacientes por sexo y lugar de tratamiento Hospitalario.

CUADRO No. 2;

Dosis diaria de drogas en relación a peso corporal al ingreso: De acuerdo a las experiencias descritas en el capítulo de Antecedentes, se establecieron dosis de Ethambutol 800 mgs. para los pacientes de peso menor a 100 lbs. y 1200 mgs. para los que sobrepasaban éste peso. (Equivalente a 15 ó 25 mgs/kg. respectivamente).

Rifampicina, se administró 400 mgs. para los pacientes de peso inferior a 100 lbs. y 600 mgs. para los mayores de ese peso. (Equivalente a 15 y 25 mgs/kg. respectivamente). En algunos casos se agregaba la Isoniacida a dosis estandard de 300 mgs. (5 ó 10 mgs. por kg.).

Estreptomocina, fue usada en otros casos a dosis del 1 gr. diario, equivalente a 10 mgs/kg. Ocasionalmente también se administraba Tioacetazona a dosis estandard de 150 mgs. diarios.

CUADRO No. 3

Condiciones al Ingreso:

Los pacientes habían recibido diferentes regímenes terapéuticos. La mayoría de ellos con Isoniacida

y Estreptomycin y en orden decreciente los que habían tomado además Tioacetazona o algunas de las drogas de reserva: Rifampicina o Ethambutol.

De acuerdo al peso corporal, puede notarse, como un reflejo de nuestra situación de baja ingesta alimenticia, que la mayoría de pacientes no llegaban a las 100 libras de peso.

La clasificación radiográfica inicial, agrupa la mayor parte de pacientes entre los casos avanzados, los mismos eran portadores de cavidades grandes en su mayoría.

Uno de los parámetros necesarios para indicar los regímenes de reserva era la posibilidad material al frote, la cual se puede evidenciar también en la mayoría de pacientes. Pocos de ellos fueron también incluidos en el programa a pesar de su negatividad bacteriana, por razones clínicas y radiológicas.

CUADRO No. 4

Cambios radiográficos, clínicos y bacteriológicos después de nuevos medicamentos:

La mayoría de los pacientes (106) recibieron los nuevos medicamentos durante un período de 3 meses. 12 Pacientes llegaron a completar 6 meses de tratamiento. Hubo 3 casos de empeoramiento, en el primer grupo y 22 pacientes se estabilizaron con 3 meses de tratamiento; mientras que solo 2 permanecieron estables después de 6 meses.

81 pacientes mejoraron con 3 meses de tratamiento y otros 10 necesitaron 6 meses para obtener ésta mejoría clínica; esto indica que en general la mejoría se consiguió con 3 meses de tratamiento en el 75 % de los pacientes.

Hubo 3 casos de muerte entre los pacientes que empezaban a recibir éste regimen, pero no pueden atribuirse a los medicamentos en sí, porque se les incluyó en el programa teniendo lesiones avanzadas.

CUADRO No. 5

Cambiso en Cavernas;

Todos los casos incluidos en éste estudio tenían cavernas radiográficamente detectables. Del total de 118 pacientes, 19 consiguieron un cierre total de cavernas después de 3 meses y otros 6, después de 6 meses de tratamiento.

67 Pacientes en total redujeron sus cavernas y 25 permanecieron estables.

CUADRO No. 6

Resultados de Baciloscopia en frote directo de esputo;

El 82 % de todos los pacientes negativizó la bacilos copia de sus esputos. De éstos, el 74 % lo hicieron a los 3 meses de recibir Ethambutol y Rifampicina y el resto (14 %) hasta 6 meses después.

VI. PRESENTACION DE CUADROS ESTADISTICOS

CUADRO No. 1:

Distribución de pacientes por sexo y lugar de tratamiento Hospitalario.

CUADRO No. 2:

Dosis diaria de Drogas en relación a peso corporal al ingreso.

CUADRO No. 3:

Condiciones al ingreso, (regimen terapeutico).

CUADRO No. 4:

Cambios radiográficos, clínicos y bacteriológicos después de nuevos medicamentos.

CUADRO No. 5:

Cambios en Cavernas.

CUADRO No. 6:

Resultados de Baciloscopia en frote directo de esputo.

CUADRO No. 2:

DOSIS DIARIA DE DROGAS EN RELACION A PESO CORPORAL AL INGRESO

DROGA	DOSIS DIARIA	DOSIS DIARIA mgs. X kg. de peso
EMB Etambutol	800-1200 mgs.	15 - 25 mgs.
RMP Rifampicina	450-600 mgs.	15 - 25 mgs.
INH Isoniacida	300 mgs.	5 - 10 mgs.
SM Estreptomicina	1 gr.	10 mgs.
TBI Tiocetazona	150 mgs.	----

CUADRO No. 1:
DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO Y LUGAR DE TRATAMIENTO
HOSPITALARIO

PABELLONES	FEMENINO	MASCULINO
Coatepeque	0	4
Cobán	0	9
Escuintla	5	5
Huehuetenango	10	5
Jutiapa	2	6
Mazatenango	10	11
Quiché	0	1
Solclá	1	3
Totonicapán	20	23
Zacapa	3	0
Sub - Total	51	67
Total	118	Pacientes

CONDICIONES AL INGRESO
REGIMEN TERAPEUTICO

		INH- SM	INH- Tb1	INH- Tb1- SM	INH- EMB	INH- Tb1- EMB	INH- Tb1- RMP.	EMB- RMP
Total Pacientes		96	81	70	74	58	47	39
Peso Lbs.								
120 o más		14	12	10	14	12	6	6
119 - 100		36	30	28	25	19	19	14
- de 100		46	39	33	35	27	22	19
Promedio								
Clasificación Radiográfica Inicial	Avanzado	93	78	68	72	57	45	37
	Moderado	3	2	2	1	0	2	1
	Mínimo	0	1	0	1	1	0	1
Extensión de Cavidades	Grandes	42	39	33	35	29	23	20
	Medianas	45	32	30	32	24	19	17
	Pequeñas	9	10	7	7	5	5	2
Baciloscopía	Positivo	90	76	67	69	55	44	36
	Negativo	6	5	3	5	3	3	3

CUADRO No. 4 CAMBIOS RADIOGRAFICOS, CLINICOS Y
BACTERIOLOGICOS DESPUES DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Período en Meses	Fórmula Terapéutica	No. Total de Pacientes	Empeorado		Estabili- zado	Mejoría			Toxicidad	Muerte
			Leve	Considera- ble		Leve Me- joría	Mejorado	Muy mejo- rado.		
0-3	EMB-RMP	37		1	7	5	18	6		1
	EMB-INH	37		1	9	6	19	2		2
	RMP-INH	32	1	1	6	6	18			
3-6	EMB-RMP	1					1			
	EMB-INH	6			1		5			
	RMP-INH	5			1		4			
6-9	EMB-RMP									
	EMB-INH									
	RMP-INH									
9-12	EMB-RMP									
	EMB-INH									
	RMP-INH									

Período en Meses	Fórmula Terapéutica	Pacientes sin caverna inicial	Total de Pacientes	Cierre	Reducción	Igual	Pacientes con cavernas al inicio		
							EMB-RMP	EMB-INH	RMP-INH
0-3	EMB-RMP		37	11	18	7			
	EMB-INH		37	2	26	9			
	RMP-INH		32	6	18	8			
3-6	EMB-RMP		1		1				
	EMB-INH		6	4	2				
	RMP-INH		5	2	2	1			
6-9	EMB-RMP								
	EMB-INH								
	RMP-INH								
9-12	EMB-RMP								
	EMB-INH								
	RMP-INH								

CAMBIOS EN CAVERNAS

CUADRO No. 5

CUADRO No. 6
 RESULTADOS DE BACILOSCOPIA EN FROTE DIRECTO DE ESPUTO. -

Período en Meses	Fórmula Terapéutica	Total de Pacientes	Muerte por TBC con TBC activa o por Toxicidad	Cambio de Quimioterapia por empeoramiento o toxicidad	Baciloscopia	
					Posit.	Negat.
0-3	EMB-RMP	38	1		13	25
	EMB-INH	37	2		9	28
	RMP-INH	32			6	26
3-6	EMB-RMP	1				1
	EMB-INH	6			1	5
	RMP-INH	4			1	3
6-9	EMB-RMP					
	EMB-INH					
	RMP-INH					
9-12	EMB-RMP					
	EMB-INH					
	RMP-INH					

VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Rifampicina y Ethambutol son medicamentos altamente eficaces para el retratamiento de casos crónicos de Tuberculosis Pulmonar, que hayan desarrollado resistencia a los regímenes primarios.
2. Entre los 118 casos revisados, solo encontramos uno de ellos que había referido dificultad para la visión, durante el tratamiento con Rifampicina y Ethambutol. Esta observación y otras reportadas por observadores extranjeros, nos hacen concluir también que la toxicidad de esas drogas es relativamente baja.
3. De acuerdo a las posibilidades de recursos económicos se ha clasificado la Rifampicina y el Ethambutol como drogas de reserva, también llamadas drogas de Segunda Línea. Nuestra observación es que éstos medicamentos se han manejado escasamente, pero es necesario un esfuerzo por parte de las autoridades de salud, para ofrecer éstos, a los pacientes en quienes han fallado los tratamientos iniciales.
4. Para evitar los fracasos en los tratamientos iniciales, y no tener necesidad de recurrir a drogas caras y difíciles de conseguir dentro del medio, deberá hacerse hincapié en la motivación del paciente para tomar su tratamiento en forma continuada y prolongada, desde el momento de su descubrimiento.

5. Los tratamientos Anti-Tuberculosos tanto primarios como secundarios no deberían limitarse exclusivamente a los Pabellones de Aislamiento, por la carga psicológica y de rechazo social que conllevan, sino deberán administrarse en forma ambulatoria a través de los establecimientos generales de salud y de las salas de Medicina de los Hospitales Generales, previa concientización del personal Médico y Para-Médico.

VIII. RESUMEN

Se estudiaron 118 casos de Tuberculosis Pulmonar Crónica, que habían recibido tratamientos previos con INH, Estreptomina en su mayoría. Entre 1972 y 1976 se les administró Rifampicina y Ethambutol por períodos de 3 a 6 meses.

Se logró la negativización bacteriológica en 74% de pacientes a los 3 meses y 14% a los 6 meses de recibir tratamiento de Segunda Línea. Un pequeño remanente de pacientes positivos aún a los 6 meses, recibieron otras drogas pero desconocemos aún sus resultados. Serán objeto de estudios aparte.

Sólo se observó, un sólo caso de toxicidad atribuible al Ethambutol.

IX. BIBLIOGRAFIA

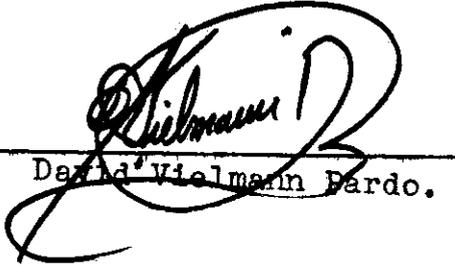
1. A comparative Study of Daily followed by twice or once-weekly regimens of ethambutol and rifampicin in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. The results at 1 year. A comparative tuberculosis chemotherapy study in Poland.
Tubercle
Vol. 56, March 1975, pag. 1-26.
2. A comparative study of daily followed by twice or once-weekly regimens of ethambutol and rifampicin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis: Second report.
Tubercle
Vol. 57, June 1976, pag. 105-113.
3. A controlled trial of daily and intermittent rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients With pulmonary tuberculosis: results up to 30 months.
Tubercle.
Vol. 56, September 1975, pag. 179-189.
4. Ambulatory intermittent rifampicin and ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis.
Sryabhaya N, et al, J. Med. Assoc. Thailandia.
Vol. 57, No. 11, November 1974, Pág. 551-557.
5. Dr. Quiroz Caballeros, Mario Hector
El ethambutol en el retratamiento de la tuberculosis.
Tesis
Guatemala, Febrero de 1967.

6. Dr. Teixeira, Gilmaro M.
Quimioterapia de la Tuberculosis
Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana
Vol. LXXIV, No. 5, Mayo 1973, Pag. 425-440.
7. Rifampicin and ethambutol in retreatment of chronic pulmonary tuberculosis.
Wiman L G. et al, Scand J Respir Dis.
Journal of the Irish Medical Association
Vol. 63, March 1970, No. 393, pág. 82-85.
8. Rifampicin and ethambutol in the treatment of drug resistant and for advanced pulmonary tuberculosis. (With a note on capreomycin).
Pines A. et al.
Journal of the Irish Medical Association
Vol. 54, No. 63, March 1970, pag. 82-85.
9. Re-Treatment of pulmonary tuberculosis with rifampin and ethambutol.
Lees A. W, et al.
American Review of Respiratory Disease.
Vol. 105, January 1972, pag. 129-131.
10. Scandinavian Journal of Respiratory Diseases
Supplementum No. 84 Proceedings of the Workshop on Intermittent Drug Therapy and immunological implications in antituberculous treatment with Rifamicin.
Munksgaard, Copenhagen, 1973, Pag. 15-19; 60-63; 119-124; 129-131; 145-152.
11. Scientific Committees
Tokyo, 21-22 september 1973.

Bulletin of the international union against tuberculosis.
Vol. XLIX, No. 2, 1974.

12. (Treatment of tuberculosis resistant to 1 st. line drugs with rifampycin and ethambutol, twice a week, with an initial supplement of Kanamycin).
Instituto de Neumotisiología, Hospital del Tórax.
Santiago de Chile.
Vol. 99, December 1971, pag. 928-933.
13. Trends in Tuberculosis Therapy
A report on selected papers presented at the XXIIIrd. Conference of the international Union Against Tuberculosis, 22-29 September.
Mexico City, 1975, pag. 8-19.
14. Tubercle
A controlled clinical trial of the role of triacetazone-containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore.
Vol. 52, No. 2, June 1971, pag. 88-16.

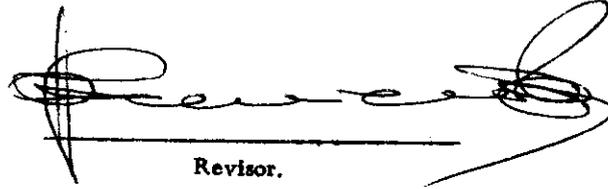
BR.


David Vielmann Pardo.



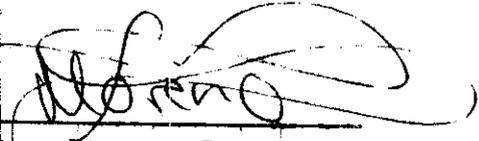
Asesor.

Dr. José del Valle Monge



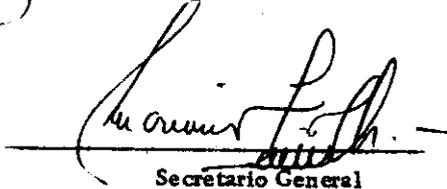
Revisor.

Dr. Julio César Mérida de León



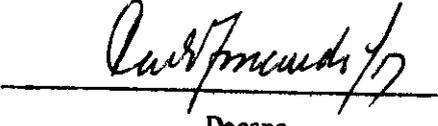
Director de Fase III.

Maric René Moreno


Secretario General

Dr. Mariano Guerrero Rojas.

Vo. Bo.



Decano

Dr. Armando Soto