

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**“ANTI-INFLAMATORIO NO ESTEROIDE, COMO
COADYUVANTE DEL TRATAMIENTO DE LA
TUBERCULOSIS PULMONAR”**

**(Estudio Prospectivo y Comparativo en dos grupos
de pacientes, en el Hospital San Vicente).**

MILTON EDGARDO ILLESCAS PORTILLO

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1,985

INDICE:

	<i>Página</i>
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	2
REVISION BIBLIOGRAFICA	4
MATERIALES Y METODOS	15
RESULTADOS	19
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	27
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES	32
RESUMEN	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
APENDICES	37

INTRODUCCION

La tuberculosis pulmonar constituye uno de los principales problemas de salud pública de Guatemala y otros países en vías de desarrollo. Su tratamiento para ser efectivo debe ser muy prolongado y de alto costo. Por medio del presente estudio, se trata de demostrar la efectividad de un anti-inflamatorio NO esteroide, como coadyuvante del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, observando si se reduce el tiempo requerido para la negativización de la baciloscopia de esputo y para la mejoría clínica de los pacientes tratados intrahospitalariamente, y así proporcionar una pauta para el perfeccionamiento de los esquemas actuales de tratamiento de la enfermedad.

Un anti-inflamatorio NO esteroide actuaría disminuyendo el exudado y la reacción inflamatoria en los focos activos de tuberculosis pulmonar, sirviendo de coadyuvante al facilitar la penetración y acción de las drogas anti-tuberculosas en los sitios de localización del bacilo tuberculoso.

Para la realización del estudio, se observó la evolución clínica y baciloscópica de dos grupos de pacientes con tuberculosis pulmonar activa, durante el primer mes de su tratamiento intrahospitalario, por medio de dos exámenes y dos exámenes quincenales, y cuatro baciloscopías semanales a cada quincena. Ambos grupos de pacientes con características y condiciones similares. Al primer grupo (35 pacientes), se agregó el anti-inflamatorio en estudio (indometacina) al esquema de drogas anti-tuberculosas, por 30 días. El segundo grupo (35 pacientes), fue tratado sólo con el esquema de drogas anti-tuberculosas, funcionando como grupo control.

El estudio se efectuó durante los meses de Marzo a Septiembre de 1985, en las Salas de Medicina del Hospital San Vicente, incluyendo en el estudio a 70 pacientes con tuberculosis pulmonar avanzada activa, sin complicaciones, con la enfermedad y que recibían por vez primera tratamiento para la enfermedad.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El tratamiento actual de la tuberculosis pulmonar, aún cuando efectivo (cerca del 100% de éxito al ser administrado correcta y completamente) es muy prolongado, de alto costo, requiere períodos largos de hospitalización e inactividad en los pacientes tratados en sanatorios especializados, y para la negativación del esputo. Un alto porcentaje de pacientes no completan el tratamiento prescrito, principalmente por lo prolongado del mismo, lo que resulta en tratamientos fallidos y recaídas.

Para que el tratamiento de la enfermedad sea efectivo, debe iniciarse con una fase intensiva (2 meses) para reducir rápidamente la población bacteriana inicial, debe tener asociación de drogas (por lo menos 3) para evitar la resistencia bacteriana, y ser suficientemente prolongado para obtener la eliminación de la mayoría de los gérmenes persistentes. El esquema de drogas anti-tuberculosas más recomendado es el que incluye: Isoniacida (300 - 400 mgs.), Etambutol (1.2 gms.), ambos P.O. cada 24 horas y Estreptomicina (1.0gm.) I.M. cada 24 horas.

El control de los pacientes tratados por tuberculosis pulmonar se recomienda que sea por baciloscopías de esputo; como el objetivo de la quimioterapia es eliminar la población bacteriana, es lógico que se mida su eficacia en base a la bacteriología de esputo.

En el presente estudio, se pretende demostrar la efectividad de un anti-inflamatorio NO esteroide como coadyuvante del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, al disminuir el exudado fibrinoso y la reacción inflamatoria en los focos activos de la enfermedad, facilitando la penetración y acción de las drogas anti-tuberculosas a los sitios de localización del bacilo tuberculoso, para de esa manera, disminuir el tiempo requerido para negativizar el esputo, de hospitalización e inactividad de los pacientes, reduciendo los costos y abandonos en los tratamientos, sin afectar la efectividad de los mismos.

El anti-inflamatorio NO esteroide utilizado es Fentiazac; un derivado

do difeniltiazólico con actividades anti-inflamatoria, antipirética y analgésica. Su mecanismo de acción es inhibiendo la producción o la acción de varios mediadores locales de la inflamación, principalmente sobre la síntesis de prostaglandinas.

En un estudio utilizando el medicamento Fentiazac, se demostró la efectividad del tratamiento coadyuvante, al recibirlo un grupo de pacientes que fueron tratados por tuberculosis pulmonar, con indicación de recibir terapia anti-inflamatoria asociada al tratamiento específico de la enfermedad, pero que por una serie de padecimientos asociados no podían recibir los mejores agentes anti-inflamatorios, los Esteroides. Por lo que se recomienda el uso de Fentiazac como terapia coadyuvante en pacientes de este tipo. (17).

En el presente trabajo se pretende demostrar si existe alguna ventaja al utilizar el medicamento Fentiazac como coadyuvante del tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar avanzada activa, no complicada y quienes reciben tratamiento por primera ocasión para la enfermedad. Para el efecto se observará la evolución bacteriológica, clínica y sintomática de dos grupos de pacientes: el primer grupo con el agregado del anti-inflamatorio en estudio y el segundo únicamente con su tratamiento anti-tuberculoso o grupo control.

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

La tuberculosis pulmonar, aún cuando tiende a disminuir en frecuencia, sigue siendo un problema importante de salud en Guatemala. En los últimos 5 años se han descubierto un total de 18,417 casos nuevos; con morbilidad para 1981 de 0.5 - 1.0 por 1,000 habitantes. La enfermedad constituye uno de los problemas de salud pública del tercer mundo con una prevalencia de 20 millones de muertes cada año. La reducción de las cifras epidemiológicas sobre tuberculosis ha sido del 50% o más en comparación con la era previa a los quimioantibióticos; estos progresos se deben en primer lugar a la eficacia de las drogas anti-tuberculosas y su empleo en el tratamiento supervisado, a la protección conferida por la vacuna BCG, por mejoras socio-económicas, mayor información y alguna educación en salud de nuestras comunidades (8,9,11, 12, 13, 15).

La tuberculosis pulmonar es la infección granulomatosa de mayor importancia. Se caracteriza por ser un padecimiento crónico que puede durar toda la vida. El mecanismo de transmisión es por exposición directa de un sujeto susceptible con un paciente bacilífero; no resulta difícil entender que la tuberculosis como las enfermedades infectocontagiosas en general, haga sus principales víctimas en la población pobre, mal nutrida, que vive en hacinamiento, con difícil acceso a los servicios de salud y aún más a los medicamentos (4,9,20).

El agente infeccioso de la enfermedad es *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo ácido-alcohol resistente, aeróbico, inmóvil, no esporulante, mide 4 micras de largo por 1 de diámetro, se multiplica mejor entre 35 - 41°C; muy resistente a la desecación (4,16,20).

El mecanismo básico de la producción de la enfermedad es por la capacidad de *Mycobacterium tuberculosis* para suscitar hipersensibilidad en el huésped; los bacilos no elaboran endotoxinas ni exotoxinas conocidas. El aspecto más importante de la patogenia de la tuberculosis es la naturaleza de la

respuesta inmunitaria a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*; se han descubierto más de sesenta antígenos diferentes (7,20).

La lesión patológica típica es el tubérculo, que presenta células gigantes multinucleares centrales (del tipo Langhans), rodeadas por un acúmulo de células epitelioides; más periféricamente se observan linfocitos mezclados con fibroblastos y, en lesiones viejas, fibrosis. Las lesiones con este carácter histológico se denominan productivas o tubérculo duro y representan una buena contención local de la infección. Cuando coexisten altas concentraciones bacterianas y elevados niveles de reactividad linfocítica se produce un exudado rico en fibrina y una respuesta inflamatoria no específica que contiene leucocitos polimorfonucleares, monocitos y un pequeño número de células epitelioides y gigantes; tales lesiones se denominan exudativas y pueden evolucionar hacia la necrosis caseosa (tubérculo blando). La formación del tubérculo blando coincide con la aparición en el huésped de la hipersensibilidad tardía mediada por células, que presenta una complejidad de interacciones entre linfocitos y macrófagos actualmente bien conocidas (4,14,15,16,20).

Diferentes antígenos del *M. tuberculosis* pueden inducir o suprimir la inmunidad mediada por células, en particular favorecer o suprimir las células "T" que producen la Linfoquina, factor activante de los macrófagos, que los estimula para destruir los bacilos tuberculosos. Se sabe ahora que la principal célula fagocitaria en la resistencia a la tuberculosis es el macrófago alveolar, que destruye el bacilo por producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), destrucción que aumenta con la elevación de la inmunidad adquirida. Se considera que las células "K" (Killer) y "NK" (Natural Killer) participan también en la inmunidad celular de la tuberculosis, ya que las actividades K y NK son más elevadas en pacientes tuberculosos que en controles sanos, por el mecanismo posible de que los macrófagos activados producen Interferón, que estimula las células K y NK (7,14).

La infección tuberculosa pulmonar primaria, suele ser asintomática, el bacilo tuberculoso produce una reacción inflamatoria inespecífica en el pa-

rénquima pulmonar, que posteriormente produce la lesión característica o complejo de Ghon; la lesión parenquimatosita del complejo suele tener localización subpleural, arriba o abajo de la cisura que separa los lóbulos superior e inferior. El foco de caseificación rara vez excede de 1 ó 2 cms. de diámetro y excepcionalmente presenta cavernas. En forma característica los ganglios linfáticos se tornan agrandados y caseosos. (4,20).

Por lo regular el complejo primario de Ghon es dominado por el enfermo, los tubérculos se caracterizan por tabicación adecuada de defensa lo que va seguido de cicatrización que suele acompañarse de calcificación y osificación; mismos fenómenos que pueden ocurrir en los ganglios linfáticos. (20).

La tuberculosis pulmonar de reinfección (crónica, del adulto o secundaria) en la mayoría de casos corresponde a reactivación de focos que se crearon en la fase prealérgica de la infección primaria; la tuberculosis secundaria tiende a producir más daño en los pulmones, pero el riesgo de padecerla es mucho menor que el de adquirir infección primaria. En el contacto inicial con el bacilo, se adquieren inmunidad e hipersensibilidad parcial; la inmunidad establece determinada resistencia a la reactivación de la enfermedad y, por ello, se reduce la frecuencia de tuberculosis secundaria; sin embargo la hipersensibilidad origina mayor destrucción tisular a causa de la respuesta inflamatoria acrecentada. (4,20).

La tuberculosis pulmonar en adultos es sobre todo un proceso apical y parenquimatoso, pero el curso ulterior no puede predecirse, y es capaz de originar lesiones extensas exudativas, proliferativas, cavitadas y calcificadas en todo pulmón. La lesión comienza como un pequeño foco de consolidación (menor de 3 cms.), cercana a la pleura apical y bien circinscrita. En la mayor parte de casos aparecen focos de actividad semejante en los ganglios linfáticos regionales. (4,20).

Al progresar la lesión, más tubérculos experimentan coalescencia, dando un área confluyente de consolidación. En los casos favorables, aumenta la

fibrosis proliferativa, los restos caseosos experimentan resolución y son substituidos por el crecimiento de fibroblastos, por último se convierte en una cicatriz fibrocalcificada. En la enfermedad pulmonar progresiva tardía, la tuberculosis apical fibrocásiosa es la siguiente etapa; después de la erosión hacia un bronquiólo, el foco caseificado se vacía y convierte en caverna, aumentando la tensión de oxígeno que favorece el crecimiento y multiplicación de los bacilos; produciéndose una cavidad irregular que puede aumentar de tamaño y en ocasiones ocupa casi todo el vértice pulmonar. No es raro que por estas cavernas atraviesen arterias trombosadas que impiden la diseminación hematogena y la erosión de vasos mayores; cuando no ocurre trombosis existe hemoptisis. La caverna está revestida de sustancia caseosa y presenta una pared de tejido fibroso adyacente. (16,20).

La tuberculosis fibrocásiosa con cavernas avanzada, puede afectar uno, varios o todos los lóbulos de ambos pulmones, en forma de pequeños tubérculos aislados, focos caseosos confluentes o grandes áreas de necrosis de caseificación. Muchas veces las cavidades se fusionan y forman grandes espacios irregulares que alcanzan incluso 15 cms. de diámetro. En algunos de estos casos hay cicatrización y calcificación importantes de las áreas entre las cavernas, junto con lesiones avanzadas en otras zonas. Así, pueden observarse todos los períodos de infección tuberculosa, desde el tubérculo temprano hasta la cicatriz fibrocalcificada, pasando por la necrosis de caseificación. Es inevitable la participación pleural al progresar la infección, y por su carácter crónico pueden presentarse derrame pleural seroso, empiema tuberculoso o pleuritis fibrosa obliterante. (20).

Cualquier persona que adquiere infección primaria, está expuesta a sufrir todas las formas de tuberculosis, por la persistencia de bacilos viables en el interior de células reticuloendoteliales y gigantes, que en situaciones favorables vuelven a causar daño. (4,16).

La infección tuberculosa se puede expresar por un espectro delimita-

do por dos polos. Uno, la forma reactiva típica de los individuos con una resistencia elevada y el otro, la forma no reactiva caracterizada por una difusión rápida y grave; pudiéndose observar entre ambas numerosas formas intermedias. La resistencia orgánica a esta afección depende de una amplia gama de factores; unos inherentes al *M. tuberculosis*, como el grado de antigenicidad, la importancia del parasitismo intramacrofágico y la actividad enzimática y proteolítica, y los otros inherentes al organismo mismo, como el equipamiento enzimático, la actividad de las poblaciones fagocitarias, el estado del sistema inmunitario; otros, dependen de los medicamentos utilizados y del esquema de tratamiento anti-tuberculoso. (3).

El cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar, depende de la actividad, extensión y distribución de la infección. En la forma primaria y en los períodos evolutivos de la tuberculosis de reinfección, el paciente puede ser asintomático, la absorción de sustancias antigénicas (procedentes de los focos caseificados) produce síntomas generales inespecíficos como anorexia, fatiga, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y emaciación. Muchas veces las lesiones son asintomáticas y se descubren después de un período largo de evolución, al efectuar radiografías de torax. (1,20).

Los síntomas por inflamación pulmonar son tos y expectoración, por erosión bronquial y por las secreciones de las cavidades; indican enfermedad avanzada. Si el parénquima pulmonar es destruido y se lesionan vasos sanguíneos ocurre hemoptisis, se presenta en forma leve en 50% de los casos. El dolor pleural suele depender de extensión de la inflamación a la superficie pleural, con participación de la pleura parietal, sin derrame (pleuresía seca). La disnea es frecuente en la enfermedad extensa. (4,16,20).

Los datos físicos suelen subestimar la extensión real del trastorno y pueden ser totalmente normales aún en casos de enfermedad avanzada. Las zonas de matidez que se asocian a disminución del frémito pueden indicar engrosamiento pleural o derrame. Se pueden auscultar estertores después de una inspiración intensa o de un golpe de tos. Los estertores pueden durar años des-

pués que la enfermedad se ha vuelto inactiva, debido a la distorsión de pequeños bronquios en forma definitiva. En lesiones grandes o distribuidas al azar, posiblemente se aprecien ruidos tubulares o pectoriloquia. Los estertores lejanos y resonantes que se escuchan sobre cavidades se llaman anfóricos. En los casos muy avanzados y terminales pueden presentarse disnea, respiración sibilante, incluso cianosis. (4,20).

La radiografía de tórax es de primordial importancia para establecer el diagnóstico, conocer la extensión y características de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento. Un infiltrado en la zona apical posterior, sugiere marcadamente tuberculosis. Las cavernas generalmente se aprecian en las radiografías de tórax P/A. Pueden conocerse ciertas características histopatológicas de los infiltrados por las radiografías; las lesiones exudativas tienen límites borrosos e imprecisos; con zonas de mayor densidad puede pensarse en caseificación, las lesiones productivas tienden a ser pequeñas y regulares, de forma nodular; el tejido cicatrizal produce bordes muy precisos y tiende a concentrarse. Cuando los cambios radiológicos se han estabilizado se ha instituido un estado de inactividad. (4).

Otros datos de laboratorio incluyen, anemia normocítica y normocromica; la cuenta leucocitaria suele ser normal, talvez con monocitosis de 8-15%, las infecciones graves y duraderas pueden producir hiperglobulinemia e hipoalbuminemia. (4).

Para establecer el diagnóstico, cuando la enfermedad está lo suficientemente avanzada para provocar síntomas, la mayor parte de casos puede comprobarse por el esputo positivo. Si bien el diagnóstico puede sospecharse por las manifestaciones clínicas o radiográficas, en última instancia debe identificarse el bacilo de la tuberculosis por frotis para acidorresistentes o por cultivo. (4,20).

La antigua clasificación de la tuberculosis pulmonar (aún utilizada en el Hospital San Vicente), es en base a la descripción siguiente de la enfer-

medad y su extensión:

Mínima: Cuando el área total enferma, es menor que la zona que se encuentra entre el punto de unión de la segunda costilla y su cartílago, el quinto cuerpo vertebral y el ápice pulmonar en uno de los costados, y no existen cavidades.

Moderada: El conjunto total de las lesiones pequeñas y diseminadas es menor que todo un campo pulmonar, o el conjunto de lesiones densas confluentes es menor que un tercio de un campo pulmonar. Si existen cavidades, tienen un diámetro total de menos de 4 cms.

Avanzada: La enfermedad con mayor extensión que la anterior. (4).

La observación de casos raros en los que enfermedad tuberculosa y bacilos vivos persisten varios meses en pacientes tratados con medicamentos activos, ha llevado a considerar con interés la importancia de las defensas propias del organismo en la curación de la enfermedad. Cuando estas defensas o reacciones inmunitarias son débiles, la tuberculosis se presenta desde el inicio en forma grave, su evolución ante tratamiento antibacilar es lenta, con persistencia de bacilos viables por períodos prolongados y las recaídas son múltiples. (3).

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar es muy prolongado, debe ser regular, supervisado y evaluado constantemente; con la terapia moderna se obtiene un éxito de hasta el 100%. (1,13,19).

Sin embargo más del 35% de pacientes no completan el tratamiento prescrito (en Guatemala el abandono fue del 47% en 1983) a pesar de ser gratuito; lo que resulta en tratamientos fallidos y recaídas. La principal razón del abandono es el período largo de tiempo que requiere el tratamiento (9 - 12 meses). (1,11,12,18).

Ante esto, se han desarrollado programas exitosos de "tratamientos

acortados" de la tuberculosis pulmonar en diferentes partes del mundo, con varios esquemas que duran de 4 1/2 - 6 meses; sin modificar la efectividad de los mismos y reduciendo significativamente los períodos de negativización del esputo (menos de 2 semanas), y minimizando los efectos secundarios de las drogas. El único inconveniente de estos tratamientos acortados, es que, por necesitarse de inicio cuatro drogas y generalmente la Rifampicina se incluye en ellos, el costo se eleva; pero cumplen con el propósito de la quimioterapia de la tuberculosis, esterilizar las lesiones rápida y completamente. (1,11,18,19).

En la actualidad, la hospitalización se indica únicamente a los pacientes graves, con complicaciones y/o con asociaciones patológicas, y por el tiempo que tarde en desaparecer el riesgo especial que motivó el ingreso, sin esperar la evolución de la tuberculosis. En la mayor parte de casos, está demostrado que el tratamiento ambulatorio estrictamente supervisado es igual o más efectivo clínica, económica, social y epidemiológicamente comparado con el tratamiento hospitalario. (11,12,18,19).

Para que la quimioterapia sea efectiva, debe iniciarse con una fase intensiva para reducir rápidamente la población bacteriana inicial (generalmente por 2 meses), debe tener asociación de drogas (por lo menos tres) para evitar la resistencia bacteriana, y ser suficientemente prolongada para obtener la eliminación de la mayoría de los gérmenes persistentes. El esquema de drogas más recomendado es el que incluye: Isoniacida, Etambutol y Estreptomina. (4, 12,18,19).

El control de los pacientes tratados por tuberculosis pulmonar se recomienda que sea por baciloscopías de esputo, mensuales mientras el paciente presente expectoración y cada 2 ó 3 meses en el segundo semestre; como el objetivo de la quimioterapia anti-tuberculosa es eliminar la población bacteriana, es lógico que se mida su eficacia en base a la bacteriología de esputo. (12,19).

Es imposible hacer generalizaciones acerca del pronóstico de la enfermedad, dado que participan muchas variables. La mayor parte de casos reac-

cionan a la quimioterapia actual a menos que la enfermedad esté muy avanzada o se complique o asocie con padecimientos interrecurrentes como Diabetes Sacarina. Generalmente el enfermo con esputo positivo se convierte en no infectante a las 2 - 3 semanas del inicio de la quimioterapia. (4,16,20).

En un estudio utilizando el anti-inflamatorio "NO" esteroide Fentiazac, para el tratamiento coadyuvante de casos complicados de tuberculosis pulmonar y con asociaciones patológicas (Diabetes, hipertensión arterial, síndrome convulsivo, resección gástrica y úlcera péptica), que necesitaban de tratamiento anti-inflamatorio, pero que por sus padecimientos asociados no podían recibir los mejores agentes anti-inflamatorios conocidos hasta la fecha, los Esteroides; se demostró que se reducía significativamente el tiempo en la negativización del esputo, en la mejoría clínica, sintomática y radiológica, por efecto de las drogas anti-tuberculosas; sin observarse efectos secundarios significativos del anti-inflamatorio Fentiazac, interacciones con las drogas anti-tuberculosas, ni otros problemas; por lo que se recomienda el uso de este medicamento en el tratamiento de pacientes con indicación de recibir terapia anti-inflamatoria asociada a la terapia específica de la tuberculosis pulmonar. (17).

El mecanismo de acción de un anti-inflamatorio en la tuberculosis pulmonar consiste en la reducción del exudado fibrinoso y de la reacción inflamatoria en los focos activos de la enfermedad, facilitando de esta manera la penetración de los agentes anti-tuberculosos a los focos de localización del bacilo y así, aumentar las posibilidades de erradicación del mismo y en un período de tiempo menor por las drogas específicas. (17).

Fentiazac, no tiene actividad antituberculosa; únicamente actividades anti-inflamatoria, antipirética y analgésica. Es un derivado difeniltiazólico (ácido 2-fenil-4-p-clorofeniltiazolil-5-acético); químicamente diferente de los demás anti-inflamatorios. Alcanza niveles en plasma media hora después de la administración oral, con máximo a las 2 horas; se metaboliza rápidamente, y tanto Fentiazac como su principal metabolito se fija a las proteínas en un 90% (los tuberculostáticos entre 50 - 90%). La excreción de Fentiazac, tiene lugar

principalmente por medio de las heces; la excreción urinaria del fármaco y su metabolito principal persiste por 24 horas y representa el 7% de la dosis. Rara vez se reportan efectos secundarios (en su mayor parte gastrointestinales); la buena tolerancia a Fentiazac se demostró también al ser administrado como terapia concomitante a pacientes afectados de úlcera gástrica, tuberculosis, inflamación del aparato genital y flebitis. Asimismo no se reportaron efectos adversos en el Sistema Respiratorio, al contrario, todos los pacientes con Bronquitis Crónica mejoraron apreciablemente tras el curso terapéutico con Fentiazac. (20,21).

El mecanismo de acción de Fentiazac, como el de los otros anti-inflamatorios NO esteroides, es inhibiendo la producción o la acción de varios mediadores locales de la inflamación. Estos incluyen los Polipéptidos del sistema de la Quininas, Prostaglandinas, Péptido Activado del tejido conectivo, enzimas Lisosómicas y mediadores de la actividad celular como las Linfoquinas. Por sus características ácidas, los anti-inflamatorios NO esteroides tienden a concentrarse en los tejidos inflamados. La fuerte disminución de la Biosíntesis de las Prostaglandinas, es por inhibición de la enzima Prostaglandina Sintetasa (Ciclooxigenasa), aparentemente en todas las especies, tejidos y células estudiados. Sobre esto se han establecido los siguientes puntos: a) Todos los tipos de células mamíferas estudiadas (con la posible excepción de los eritrocitos) tienen enzimas microsomales para la síntesis de Prostaglandinas. b) Las Prostaglandinas se liberan cuando las células sufren daños y se han detectado en mayores concentraciones en los exudados inflamatorios. c) Las células no almacenan las Prostaglandinas, por lo que su liberación depende de la Biosíntesis de Novo. (21,22,23,24,25,26).

Las Prostaglandinas producen en cantidades muy pequeñas un espectro sumamente amplio de efectos que abarca prácticamente todas las funciones biológicas. Está demostrado que el Pulmón y el Bazo, son capaces de sintetizar toda la gama de productos prostaglandínicos. La enzima Lipooxigenasa (sólo se ha encontrado en Pulmón, plaquetas y glóbulos blancos), forma el ácido 12-Hidroxiperoxiaraquidónico y su producto de degradación el ácido 12-Hidroxiperoxiaraquidónico,

que es quimiotáctico para los leucocitos PMN y los macrófagos alveolares, se halla también en los exudados inflamatorios. Las prostaglandinas afectan también a los linfocitos "T". El linfocito T "K" (Killer) activo, es inhibido por las prostaglandinas "E", las que también inhiben la producción y liberación de las Linfoquinas por los linfocitos T sensibilizados. El Tromboxano A₂ y la Prostaglandina I₂ (Prostaciclina), se aceptan como productos del metabolismo del pulmón. Las prostaglandinas son liberadas por una serie de injurias mecánicas, térmicas, químicas, bacterianas y otras, y efectúan una contribución a la génesis del proceso inflamatorio. (21).

La dosis recomendada de Fentiazac, es de 100 mgs. (1 tableta) P.O. con las comidas. Fentiazac está contraindicado únicamente en pacientes con Hipersensibilidad a los anti-inflamatorios NO esteroides tipo Aspirina. No se recomienda su uso en pacientes con: Hepatopatías, Enfermedad Péptica, Embarazo y Lactancia. (23).

MATERIALES Y METODOS

Estandarización de la Población:

Ingresaron al estudio todos los pacientes que:

- Iniciaron tratamiento por tuberculosis pulmonar avanzada activa por primera ocasión y a partir del día en que se indicó por Junta Médica del Hospital San Vicente.
- Mayores de 18 años, sin retraso mental, para poder otorgar el consentimiento informado.
- De ambos sexos.
- Que padecían tuberculosis pulmonar avanzada activa, no complicada.
- Que recibieron el esquema de drogas anti-tuberculosas siguiente: Isoniacida 300 - 400 mgs., Etambutol 1.2 gms. ambos P.O. cada 24 horas y Estreptomina 1.0 gm. I.M. cada 24 horas.
- La presencia de padecimientos asociados, no excluyó a los pacientes del estudio; únicamente aquellos con: Reacciones de hipersensibilidad a la Aspirina y/o a drogas similares, asma, enfermedad péptica, hemorragias activas, hepatopatías, embarazo o lactancia, no recibieron el medicamento en estudio, por no recomendarse su uso en este tipo de pacientes.
- Los que voluntariamente dieron el consentimiento informado para recibir el tratamiento con el anti-inflamatorio en estudio.

No ingresaron al estudio:

- Pacientes con tuberculosis pulmonar activa mínima o moderada y/o con complicaciones de la enfermedad.
- Pacientes que previamente habían recibido tratamiento anti-tuberculoso.

- Pacientes que voluntariamente no desearon recibir el tratamiento con el medicamento en estudio.

DETERMINACION DE LAS VARIABLES

Variable Independiente: Tratamiento de la tuberculosis pulmonar, con drogas anti-tuberculosas (Estreptomicina, Isoniacida, Etambutol) más Fentiazac. En el grupo Control solamente con drogas anti-tuberculosas.

Variables Dependientes: Evolución de la enfermedad determinada así: Sintómicamente: (Tos, expectoración, hemoptosis, fiebre, fatiga, debilidad, anorexia, malestar general, dolor torácico, sudoración nocturna); si mejoraron, empeoraron, continuaron igual o no los presentaron. Clinicamente: (Fiebre, peso, hallazgos a la auscultación y percusión del tórax y tamaño de los ganglios linfáticos); si mejoraron, empeoraron, siguen igual o no se detectaron. Bacteriológicamente: (Baciloscopías de esputo reportadas por el Laboratorio del Hospital así: Negativas: No se observan bacilos. Positivas +: Se observan bacilos en número de 0 a 10 por frotis. Positivas ++: Se observan bacilos en número de 10 a 20 por frotis. Positivas +++: Se observan bacilos en número mayor que la anterior.

Instrumentos de Medición de las Variables:

- 100 Boletas para dos entrevistas personales y dos exámenes físicos cada una.
- 400 resultados de Baciloscopías de esputo.

Materiales:

Muestra Humana:

- 35 pacientes tratados con drogas anti-tuberculosas más el medicamento Fentiazac.
- 65 pacientes tratados solamente con drogas anti-tuberculosas (Grupo Control).

Recursos:

- 3,150 tabletas de 100 mgs. de Fentiazac.
- Papeletas de los 100 pacientes y sus respectivas boletas de entrevista.

Metodología:

- Autorización del estudio con autoridades del Hospital San Vicente.
- Cada paciente que ingresó al estudio, se identificó con un número de 1 a 100 en orden correlativo.
- Tratamiento de 35 pacientes (los que poseían número correlativo impar y hasta el número 69), con drogas anti-tuberculosas más Fentiazac a dosis de 1 tableta (100 mgs.) P.O. Tid por 30 días (la mitad de la Fase Intensiva del tratamiento de la enfermedad); obteniendo para el efecto el consentimiento informado de los pacientes.
- Tratamiento de 65 pacientes (los que poseían número correlativo par hasta el número 70 y todos los que ingresaron con número del 71 al 100), solamente con drogas anti-tuberculosas, por 30 días (Grupo Control del estudio).
- La extensión y severidad de la enfermedad padecida por cada paciente fue de-

terminada en base a los hallazgos radiográficos, y por criterio de la Junta Médica del Hospital; tomando como gufa la antigua clasificación de la enfermedad que es: Mínima, Moderada y Avanzada, según los parámetros descritos en la revisión bibliográfica.

- Se realizaron 4 baciloscopias de esputo a cada uno de los 100 pacientes una cada semana durante el mes de tratamiento, además de la obtenida al ingreso de cada paciente por el personal del hospital.
- Se efectuaron 2 entrevistas personales a cada paciente, a los 15 y 30 días del inicio del tratamiento, para evaluar la mejoría sintomática.
- Se realizaron 2 exámenes físicos a cada uno de los 100 pacientes (a los 15 y 30 días del inicio del tratamiento), para determinar la mejoría clínica.
- Posteriormente se tabularon los datos y agruparon en Cuadros y Gráficas estadísticas, representando los resultados obtenidos con ambos grupos de pacientes (los que recibieron y los que no recibieron el medicamento en estudio) y según las variables evaluadas para establecer la evolución de la enfermedad, ante los dos tipos de tratamientos.

RESULTADOS

Se presentan los resultados obtenidos en el presente estudio; la fuente de todos los datos es la misma investigación de campo, recopiladas en las 100 boletas de entrevista personal y examen físico. Los resultados de las baciloscopias de esputo fueron agregados en las mismas boletas.

CUADRO 1

Distribución por Grupos de Edad de los 100 Pacientes

EDAD	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
< 20 años	3	9	7	11
21 - 30 años	11	31	19	29
31 - 40 años	6	17	14	21
41 - 50 años	6	17	13	20
51 - 60 años	7	20	9	14
61 ó mas años	2	6	3	5
TOTAL:	35	100	65	100

Fuente: Investigación de campo *1

CUADRO 2

Distribución por Sexo de los 100 Pacientes

SEXO	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
Masculino	22	63	46	71
Femenino	13	37	19	29
TOTAL:	35	100	65	100

Fuente: *1

CUADRO 3

Tipo de Tuberculosis Pulmonar Padecida por los 100 Pacientes

TIPO DE TUBERCULOSIS	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
Bilateral Avanzada Activa	33	94	59	91
Derecha Avanzada Activa	0	0	5	8
Izquierda Avanzada Activa	2	6	1	1
TOTAL:	35	100	65	100

Fuente: *1

CUADRO 4

Frecuencia de Padecimientos Asociados en los 100 Pacientes Estudiados

PADECIMIENTO	Con Fentiazac		Sin Fentiazac		Total
	No.	%	No.	%	
D C A	34	97	61	94	95
Anemia	29	83	59	91	88
Parasitismo	19	54	25	39	44
B N M	5	14	15	23	20
Otros	16	46	21	32	37

Fuente: *1

CUADRO 5

Resultados de las Baciloscopías de Espudo

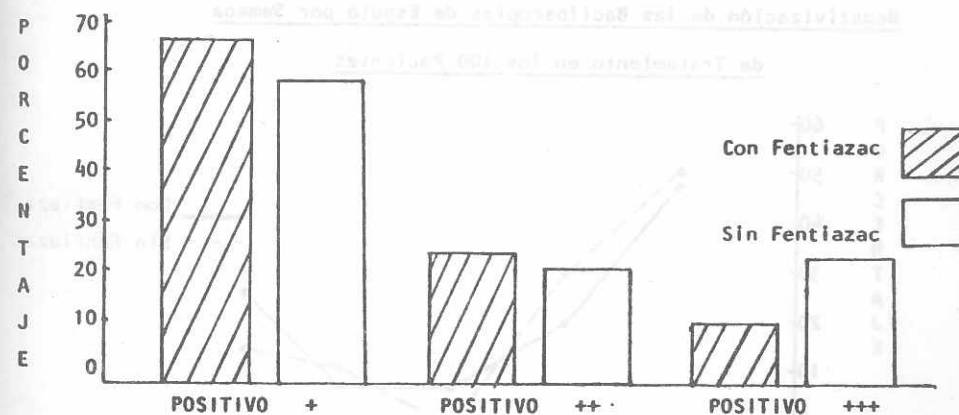
Al Ingreso de los 100 Pacientes

BACILOSCOPIA	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
Positivo +	23	66	38	58
Positivo ++	8	23	13	20
Positivo +++	4	11	14	22
TOTAL:	35	100	65	100

Fuente: *1

GRAFICA 1

Resultados de la Baciloscopías al Ingreso de los 100 Pacientes



Fuente: Cuadro No. 5

CUADRO 6

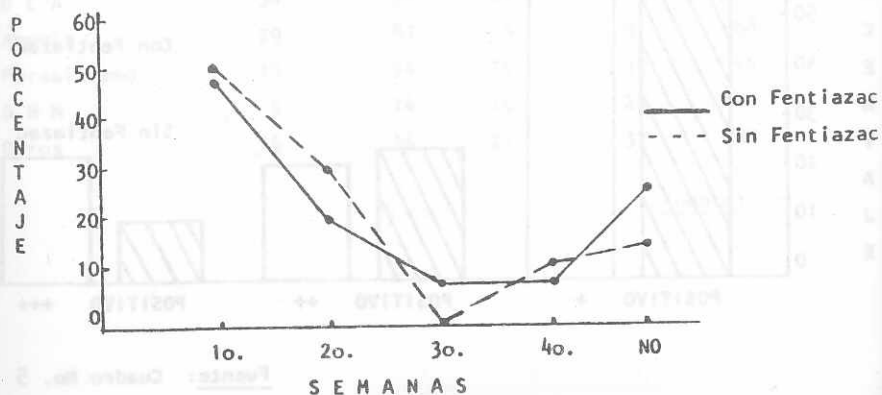
Negativización de las Baciloscopías de Espujo por Semana
de Tratamiento en los 100 Pacientes

SEMANA	Con Fentiazac No.	%	Sin Fentiazac No.	%
1a. semana	16	46	32	49
2a. semana	6	17	18	28
3a. semana	2	6	0	0
4a. semana	2	6	6	9
No Negativización	9	25	9	14
TOTAL:	35	100	65	100

Fuente: *1

GRAFICA 2

Negativización de las Baciloscopías de Espujo por Semana
de Tratamiento en los 100 Pacientes



Fuente: Cuadro No. 6

CUADRO 7

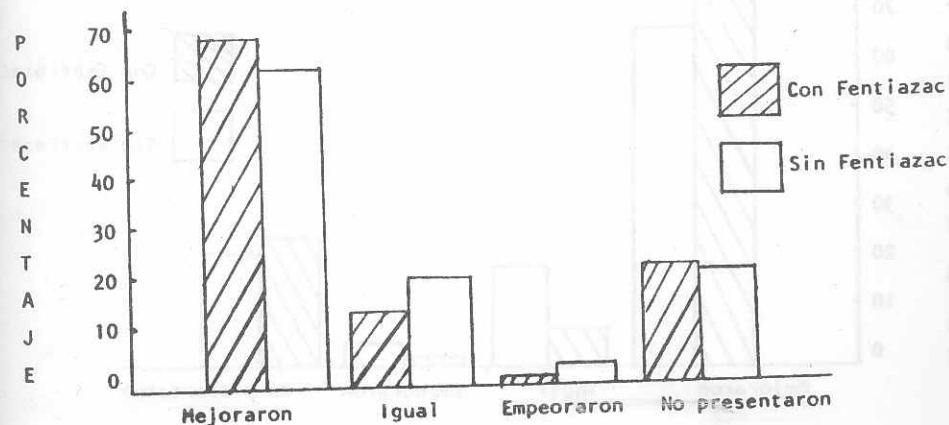
Evolución de la Sintomatología a los 15 días del
Inicio del Tratamiento en los 100 Pacientes

SINTOMAS	Con Fentiazac No.	%	Sin Fentiazac No.	%
Mejoraron	213	68	361	62
Igual	39	12	102	17
Empeoraron	3	1	19	3
No presentaron	60	19	103	18
TOTAL:	315	100	585	100

Fuente: *1

GRAFICA 3

Evolución de la Sintomatología a los 15 días del inicio
del Tratamiento en los 100 Pacientes



Fuente: Cuadro No. 7

CUADRO 8

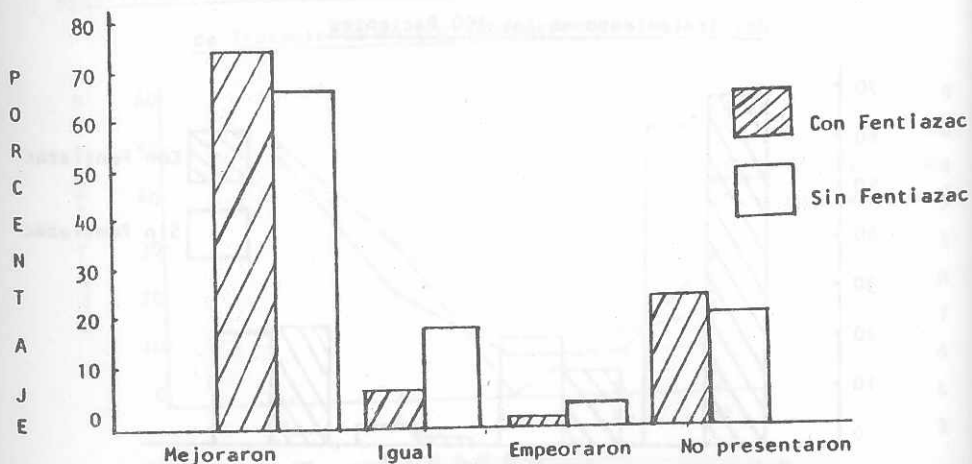
Evolución de la Sintomatología a los 30 días
del Inicio del Tratamiento en los 100 Pacientes

SINTOMAS	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
Mejoraron	231	74	376	64
Igual	20	6	92	16
Empeoraron	4	1	15	3
No presentaron	60	19	102	17
TOTAL:	315	100	585	100

Fuente: *1

GRAFICA 4

Evolución de la Sintomatología a los 30 días del Inicio
del Tratamiento en los 100 Pacientes



Fuente: Cuadro No. 8

CUADRO 9

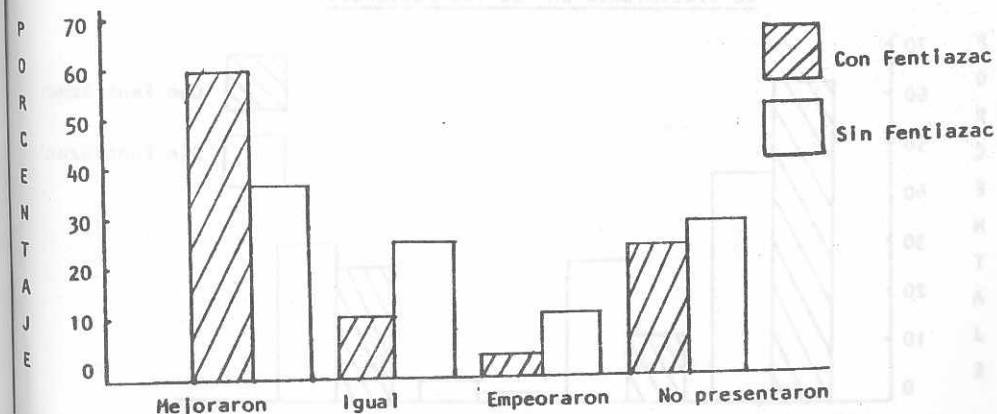
Evolución de las Manifestaciones Clínicas a los 15 días
de Iniciado el Tratamiento en los 100 Pacientes

SIGNOS	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
Mejoraron	84	60	93	36
Igual	15	11	65	25
Empeoraron	5	4	28	11
No presentaron	36	25	74	28
TOTAL:	140	100	260	100

Fuente: *1

GRAFICA 5

Evolución de las Manifestaciones Clínicas a los 15 días
de Tratamiento en los 100 Pacientes



Fuente: Cuadro No. 9

CUADRO 10

Evolución de las Manifestaciones Clínicas a los 30 días

de Iniciado el Tratamiento en los 100 Pacientes

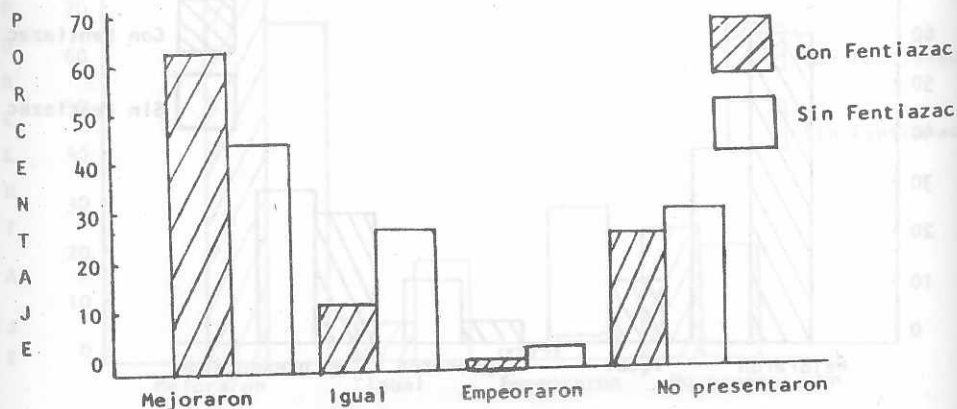
SIGNOS	Con Fentiazac		Sin Fentiazac	
	No.	%	No.	%
Mejoraron	88	63	111	43
Igual	15	11	67	26
Empeoraron	2	1	8	3
No presentaron	35	25	74	28
T O T A L:	140	100	260	100

Fuente: *1

GRAFICA 6

Evolución de las Manifestaciones Clínicas a los 30 días

de Tratamiento en los 100 Pacientes



Fuente: Cuadro No. 10

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el cuadro No. 1 se presenta la distribución etárea de los dos grupos de pacientes estudiados, siendo máxima en las edades de 21 - 30 años, seguidos por las edades de 31 - 40, 41 - 50; con porcentajes de 31 y 29%, 17 y 21% y 17 y 20% respectivamente en los dos grupos. El grupo etéreo con menos pacientes fue el de 61 ó más años con 6 y 5% de pacientes respectivamente, lo que nos muestra la similitud existente entre el grupo con el medicamento Fentiazac y el grupo control. Estos datos corroboran lo descrito en la literatura al respecto de que la enfermedad predomina en los grupos de edad con actividad productiva. (4).

En el cuadro 2 se muestra la distribución por sexo, que también fue muy parecida entre ambos grupos, con predominio de pacientes del sexo Masculino en los dos, 63 y 71% respectivamente.

El tipo de tuberculosis pulmonar padecida por los 100 pacientes, se muestra en el cuadro 3 y revela el predominio del padecimiento Bilateral Avanzado Activo con más del 90% de los pacientes en estudio, también en ambos grupos. Las formas Derecha e Izquierda Avanzadas Activas, representan mínimos porcentajes, 6 y 9% en total respectivamente.

La frecuencia de padecimientos asociados se muestra en el cuadro 4, que revela una distribución similar entre los dos grupos estudiados. Con predominio de las enfermedades carenciales: Desnutrición Calórica del Adulto y Anemia en más del 90% de los pacientes; seguidos por el parasitismo intestinal y la bronconeumonía; padecimientos que frecuentemente se asocian a la tuberculosis pulmonar y que siempre se han mencionado como factores que favorecen y predisponen a la activación de focos latentes de la enfermedad; aquí de nuevo la relación fue similar entre los dos grupos de pacientes. La categoría Otros que se representa en el cuadro, incluye: Infección urinaria, diabetes, Cor-pulmonale, otitis, lúes y 18 padecimientos más con distribución similar entre los dos grupos. Los diagnósticos de estos padecimientos asociados, se basan en las impresiones clínicas y en los datos de laboratorio de cada paciente, las primeras,

hechas por los médicos de admisión del Hospital al momento del ingreso de los pacientes.

En el cuadro 5, se muestran los resultados de las baciloscopías al ingreso de los pacientes al hospital, observándose que en ambos grupos la mayoría, 66 y 58% respectivamente presentaron baciloscopía Positiva con una cruz, el 23% del primer grupo y el 20% del segundo Positivo dos cruces y el 11% y el 22% tres cruces respectivamente. Esto nos muestra que a pesar de ser todos, pacientes con enfermedad avanzada predominó la baciloscopía con una cruz. Además se encontró en esta variable diferencia entre los dos grupos principalmente en los resultados con tres cruces, que fue el doble en el grupo con el medicamento en estudio.

Todos los resultados hasta el momento, nos reflejan lo similar que resulta ser la muestra para los dos grupos, ya que las variables especificadas, se presentaron en proporción relativamente muy parecida entre el grupo que recibió el medicamento en estudio y el grupo control, lo que las hace ser muestras de características similares y sujetas a factores y condiciones de enfermedad en proporción parecida.

El cuadro 6 presenta las semanas que requirieron las baciloscopías de esputo para negativizarse y se observa que en la mayoría de pacientes de los dos grupos, esto ocurrió tempranamente; ya a la primera semana el 46% de pacientes del grupo con el medicamento en estudio eran negativos y el 49% del grupo control; reflejando que no existe diferencia entre uno y otro tipo de tratamiento para la modificación de este parámetro que es el más utilizado para el control de la evolución de pacientes tratados por tuberculosis pulmonar. A la segunda semana, negativizaron el 17% y 28% de pacientes respectivamente. En la tercera semana solamente negativizaron el 6% en el grupo con el coadyuvante. A la cuarta semana el 6% y 9% respectivamente. No negativizaron luego del mes de tratamiento el 25% de pacientes que recibieron el anti-Inflamatorio en estudio y solamente el 14% del grupo control. Por los resultados anteriores se muestra que no se modifica el tiempo requerido para la negativización del esputo al agregar

un anti-inflamatorio NO esteroide a la terapia anti-tuberculosa, en el grupo investigado, por el contrario, los pacientes bajo terapia anti-tuberculosa exclusivamente, negativizaron más temprano y en mayor proporción; datos que contrastan con los citados en un estudio realizado con el medicamento Fentiazac en pacientes bajo tratamiento por tuberculosis y que requerían de terapia anti-inflamatoria. (17). Los resultados obtenidos, si concuerdan con lo reportado por Jawetz, respecto a que la mayoría de pacientes bajo tratamiento negativizan el esputo en 2 - 3 semanas luego del inicio de la quimioterapia.

En el cuadro 7 y 8 se presenta la evolución de la sintomatología en los pacientes en estudio, a 15 y 30 días de tratamiento. Dicha evolución fue determinada en base a los 9 síntomas principales que refirieron todos los pacientes, siendo: Tos, expectoración, hemoptisis, fiebre, debilidad, anorexia, malestar general, dolor torácico y sudoración nocturna, de acuerdo a si Mejoraron, Empeoraron, no se modificaron o no fueron referidos por los pacientes de ambos grupos. Así a los quince días del inicio del tratamiento, mejoraron más del 60% de síntomas referidos; 68% en el grupo con el coadyuvante y 62% en el grupo control. El 12% y 17% fueron referidos que continuaban sin cambios en los dos grupos; y solamente el 1% y 3% respectivamente se reportaron que empeoraron. El 19 y 18% respectivamente de síntomas no se presentaron en los pacientes de ambos grupos. Esto, nos refleja que no existió diferencia en lo referente a la mejoría de la sintomatología entre los dos grupos, al llegar a 15 días de tratamiento. En el cuadro 8 se muestran los síntomas investigados en todos los pacientes, al completarse 30 días de tratamiento, observándose que 3/4 mejoraron en los tratados con Fentiazac (74%) y 64% en el grupo Control. Se refirieron que seguían sin cambios 6 y 16% de síntomas y solamente el 1% y 3% empeoraron respectivamente en ambos grupos. No refirieron el total de pacientes, el 19% y 17% de los síntomas estudiados respectivamente. Esto, de nuevo nos muestra que no existió diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes; ya que aunque los tratados con el medicamento Fentiazac mejoraron sus síntomas en mayor porcentaje que los no tratados con él, tanto a los 15 como a los 30 días de tratamiento, la diferencia es mínima y nos permite decir de nuevo, que los resultados obtenidos contradicen lo reportado en otro estudio en el que obtuvieron mejoría sintomática más temprana

y marcada en pacientes con tuberculosis al agregárseles el medicamento mencionado. (17). Los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron tos y expectoración, y los menos referidos el dolor torácico y la sudoración nocturna. La tendencia en los 9 diferentes síntomas fue en general hacia la mejoría en la mayor parte de pacientes y esto de los dos diferentes grupos estudiados.

En los cuadros 9 y 10 se muestra la evolución de las manifestaciones clínicas, en base a los cuatro signos estudiados (fiebre, hallazgos pulmonares, tamaño de ganglios linfáticos y peso) y determinada en base a si mejoraron, empeoraron, continuaban iguales o si no los presentaron los 100 pacientes a los 15 y 30 días de tratamiento. Así, a los 15 días el 60% en el grupo tratado con el anti-inflamatorio en estudio y solamente el 36% en el otro grupo, mejoraron. Continuaban iguales el 11% y 25% respectivamente; empeorando en solamente 4% del primer grupo y el 11% del grupo Control. El 25% de signos en el primer grupo y el 28% en el segundo, no se presentaron. A los 30 días de tratamiento el 63% y 43% respectivamente mejoraron. El 11% en el grupo con Fentiazac y el 26% en el grupo Control continuaban iguales; solamente 1% y 3% respectivamente de signos físicos empeoraron; en 25% y 28% no se presentaron los signos estudiados. Por los datos anteriores, se observa que en cuanto a mejoría de las manifestaciones clínicas, el grupo con tratamiento coadyuvante mejoró en mayor porcentaje (casi el doble) que el grupo Control; a los 15 como a los 30 días de iniciado el tratamiento; esto, al considerar únicamente los 4 signos físicos estudiados; pero que en general revelan que acá si se observa efecto de la terapia coadyuvante en beneficio del paciente, como es reportado por Perna en el estudio realizado con el mismo medicamento. (17). Los 4 signos físicos se presentaron con igual frecuencia en los 100 pacientes en lo que respecta a la fiebre, pérdida de peso y hallazgos pulmonares; solamente el aumento en los ganglios linfáticos, fue menos constante en los pacientes. Tanto fiebre, como la ganancia de peso y la mejoría en los hallazgos pulmonares fue similar en todos los pacientes, o sea que al mejorar uno de los signos, los otros dos también mejoraban o viceversa.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, se concluye que:

- En la población estudiada el uso de un anti-inflamatorio NO esteroide como coadyuvante del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, no modificó el tiempo requerido para la negativización del esputo.
- Que no existió diferencias significativas en cuanto a la respuesta clínica y sintomática con el tratamiento coadyuvante.
- Que no es efectivo el tratamiento coadyuvante de la tuberculosis pulmonar con un anti-inflamatorio NO esteroide.

RECOMENDACIONES

- No utilizar anti-inflamatorio NO esteroide como coadyuvante del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, pues carece de efecto.
- Realizar exámenes baciloscópicos de control cada 15 días a los pacientes que reciben tratamiento por tuberculosis pulmonar pues se observó que negativizan en gran porcentaje tempranamente.

RESUMEN

En el presente estudio, se pudo observar que el agregar un medicamento anti-inflamatorio NO esteroide a pacientes con tuberculosis pulmonar avanzada activa no complicada, no representa una efectiva forma de terapia coadyuvante, pues por resultados de baciloscopías de esputo realizadas semanalmente a los pacientes de los dos grupos, el tiempo promedio de negativización de las mismas fue igual y el porcentaje de pacientes que al terminar el primer mes de tratamiento persistían aún positivos fue incluso menor en el grupo control. En lo que respecta a mejoría de la sintomatología y clínica, los resultados obtenidos mostraron que ambas fueron en mayor proporción en el grupo tratado con el medicamento Fentiazac, pero las diferencias fueron mínimas y de relativa poca importancia.

Se presentan datos que nos señalan lo similar de los dos grupos de pacientes y que la muestra estudiada resulta ser en ambos homogénea y de características similares así como sujeta a las mismas condiciones de enfermedad tanto en el grupo que se trató con el coadyuvante en estudio como en el grupo Control.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Abeles, H. et al. Shortened chemotherapy for tuberculosis. N Engl J Med 1982 Dec 16; 307(24):1527
2. Avery, G.S. Drug treatment. 2nd. ed. New York ADIS, 1980. 1254p. (850-861)
3. Baganha, F. et al. Tuberculosis pulmonar y alteraciones inmunológicas. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis (Paris) 1983 Sep-Dic; 58(3-4):254-257
4. Beeson, P. y W. McDermott. Tuberculosis Pulmonar. En su: Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. 15a. ed. México, Interamericana, 1983. t.1(pp.573-596)
5. Bochner, F. et al. Manual de farmacología clínica. Barcelona, Salvat, 1980. 450p.(pp.227-279)
6. Cerutti, S. et al. Attività antinfiammatoria e antidolorifica di una nuova molecola di sintesi: l'acido 2-fenil-4-clorofenil-tiazol-5-ilacetico. Boll Chim Farm 1975; 114(4): 107-116
7. Coates, A. y J. Hewitt. Anticuerpos monoclonales contra los bacilos tuberculosos. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis (Paris) 1983 Sep-Dic; 58(3-4): 216-220
8. Cohen, I. et al. Lucha antituberculosa en Quezaltenango. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Fase II. 1978. 6p. (Mimeografiado)

9. *García, J. La tuberculosis en un programa nacional. Guatemala, Universidad de San Carlos. Facultad de Ciencias Médicas. Fase II. 1976. 9p. (Mimeografiado)*
10. *Goodman, L. y A. Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. ed. México, Interamericana, 1982. 1412p. (pp.660-680)*
11. *Guatemala, Dirección General de Servicios de Salud. División de Tuberculosis. Actividades del programa nacional de lucha contra la tuberculosis para 1985 1985. 23p. (Mimeografiado)*
12. *. Manual de técnicas y procedimientos para el programa integrado de control de la tuberculosis en los servicios generales de salud. 1979. 96p. (Mimeografiado)*
13. *. Cinco años de control de la tuberculosis en los servicios generales de salud. 1983. s.p. (Mimeografiado)*
14. *Ina, Y. et al. Actividades de las células K (killer) y NK (natural killer) en enfermos con tuberculosis pulmonar. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis (París) 1983 Sep-Dic; 58(3-4):244-246*
15. *Inmunological research in tuberculosis. Bull WHO 1982; 60(5): 723-727*
16. *Jawetz, E. Manual de microbiología médica. 10a. ed. México, Manual Moderno, 1984. 650p. (pp.221-226)*
17. *Perna, N.F. Fentiazac as a therapeutic aid in the treatment of tuberculosis. J Int Med Res 1977; 5(2):96-99*

18. Ramos, J. y F. Méndez. Tratamiento actual de la tuberculosis. *Salud Pública Mex* 1982 May-Jun; 24(4):295-302
19. Recent advances in the chemotherapy of tuberculosis. *WHO Chron* 1980; 34(2):101-103
20. Robbins, S. Patología estructural y funcional. 2a. ed. México, Interamericana, 1983. 1288p. (pp.370-393)
21. Sheen, T.Y. Handbook of experimental pharmacology. Berlín, Vane y Ferreira, 1979. 456p.(pp.305-347)
22. Stygles, V.J. et al. The effect of indoprofene on phenylquinone writhing and prostaglandin synthesis. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978; 43(3): 235-238

Guatemala, de de 1985.

Yo: _____, de _____ años de edad,
hago constar por medio de la presente, que se me informó completamente y que
satisficieron todas mis dudas sobre los posibles riesgos, molestias y ventajas,
así como también el motivo por el cual se agregará al tratamiento de mi enfer-
medad, el medicamento DONOREST^R, por el período de 30 días y a la dosis de 1
tableta 3 veces al día.

Y en pleno uso de mis facultades, firmo y autorizo la presente, dando el Con-
sentimiento para la realización del anterior tratamiento en mi persona.

Atentamente,

(f). _____

Nombre:

BOLETAS DE ENCUESTA SOBRE MEJORIA SINTOMATICA Y CLINICA

Paciente #: _____ Sexo: _____ Edad: _____ años. Fecha de ingreso: _____
 Ingresos Previos: _____ Tratamientos Previos: _____
 Tipo de Tuberculosis Pulmonar: _____
 Padecimientos Asociados: _____
 Complicaciones: _____
 Drogas Antituberculosas: _____

EVALUACION DE LA MEJORIA SINTOMATICA, POR 2 ENTREVISTAS PERSONALES:

	1a. ENTREVISTA			2a. ENTREVISTA		
Fecha:	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Tos	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Expectoración	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Hemoptisis	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Fiebre	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Debilidad	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Anorexia	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Malestar General	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Dolor torácico	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Sudoración Nocturna	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Otros: _____	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
_____	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)

EVALUACION DE LA MEJORIA CLINICA, POR 2 REVISIONES DE PAPELETAS:

	1a. REVISION			2a. REVISION		
Fecha:	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Temperatura	(G)	(I)	(P)	(G)	(I)	(P)
Peso	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Auscultación y Percusión de Torax	(D)	(I)	(A)	(D)	(I)	(A)
Ganglios Linfáticos	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
Otros: _____	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)
_____	(M)	(I)	(E)	(M)	(I)	(E)

(M) = Mejoró o mejoraron
 (E) = EMPEORO o Empeoraron
 (A) = Aumento o Aumentaron
 (P) = Perdió

(I) = Igual o iguales
 (D) = Disminuyó o Disminuyeron
 (G) = Ganó

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. *Miguel el. Lopez Naranjo*
ASESOR

SATISFECHO:

Rm Gonzalez
Dr. **RENE MORENO GONZALEZ**
REVISOR JEFES
CICM NO. 2590

APROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS



[Signature]
Dr. **Mario René Moreno Cambará**
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 27 de *septiembre* de 1985