

TRABAJOS DEL SANATORIO ANTITUBERCULOSO DE EL ESCORIAL - MADRID

Médico director: Doctor G. Montes Velarde

Ensayo clínico del tratamiento de la tuberculosis pulmonar con la asociación tuberculostática de isoniazida, etambul y protionamida

Doctores Rafael Gironés, * Gonzalo Montes ** y Fermín Muñoz ***

Todo ensayo clínico de tratamiento de la tuberculosis pulmonar tropieza con la dificultad inicial de elegir una enfermería idónea para el mismo, ya que, por una parte, los casos que mejores resultados pueden proporcionar a la medicación elegida son las tuberculosis iniciales o los casos más recientes, pero de otra resulta, si no prohibido, sí, al menos, moralmente peligroso, al exponer a estos enfermos a los dudosos resultados de la medicación que se ensaya. Esto, que sucedió siempre con nuestros enfermos, se agrava hoy día más por el hecho de poseer ya medicamentos de re-

conocida eficacia y de los cuales no podemos privarles, exponiéndoles a cambio a los resultados inseguros de un ensayo.

Si a esto añadimos que todos los tisiólogos, por reducida que sea su casuística, conocen casos de curaciones espontáneas, y sobre todo en estos enfermos iniciales, si están sometidos a una disciplinada cura sanatorial, veremos que las posibilidades que se le ofrecen a un nuevo medicamento para demostrar su auténtica eficacia son cada día más reducidas o, por lo menos, más difíciles de conseguir.

Ha existido siempre una determinada clase de enfermos, sin embargo, en los que no sólo se puede, sino que son precisamente aquellos en los que, a nuestro juicio, deben de hacerse estos ensayos. Pero como los felices resultados que se prome-

* Jefe clínico.

** Director.

*** Médico asistente.

ten en los primeros, que pueden curar hasta espontáneamente sin que el medicamento haya dado mucho de sí, ya no se esperan en los segundos, y por ello el éxito conseguido ya no resulta tan espectacular, todas las facilidades que a los médicos suelen ofrecernos para este tipo de ensayos las casas fabricantes de medicamentos declinan su entusiasmo si se les advierte que el ensayo habrá de llevarse necesariamente a cabo en enfermos antiguos, cavitarios bilaterales y con resistencia a diversos tuberculostáticos, esos que se eternizan en los sanatorios y a los que llamamos irrecuperables y en los cuales ha fracasado ya toda medicación conocida.

Este temor parece, no obstante, excesivo ya que, como es lógico, el hecho de que sea este tipo de enfermos el que se utilice para la prueba clínica hace que no se pueda ser tan exigente en la valoración de los resultados que se obtengan y por la cronicidad e irrecuperabilidad de los mismos, así como la existencia de fracasos anteriores con numerosas medicaciones, es evidente que cualquier mejoría que en ellos se observa, por mínima que sea, podrá atribuirse, sin duda alguna, a los efectos de la medicación ensayada, sobre todo si se producen hechos de tal valor como la negativización de un esputo o la normalización de una eritrosedimentación que anteriormente se hubieran mantenido, positivo y elevada respectivamente, durante meses y aun años enteros. Los resultados en este caso no serán tan espectaculares y no llegarán al gran público, médico y hasta profano, pero no cabe duda alguna que si llegan a donde tienen que llegar, a nosotros, a los especialistas y a nuestras reuniones, habrán cumplido su cometido, pues somos nosotros y en estas reuniones quienes habremos de decidir si esa prueba previa en incurables y su valoración permiten o no considerar a una nueva medicación, sistema o método de tratamiento merecedores de su generalización y por ello aconsejables en aquellos enfermos iniciales en los que antes decíamos que no nos parecía deontológico.

Hemos de reconocer que esta exigencia nuestra fue aceptada sin discusión por el laboratorio productor del preparado farmacéutico portador de esta asociación tuberculostática y empleado por nosotros en

esta experiencia clínica, y que nos ha suministrado y se nos sigue suministrando gratuitamente y sin restricción alguna toda la cantidad que precisamos para la prueba. En ésta hemos incluido por ahora sólo a 20 enfermos y hemos elegido para ello los peores, sin discusión desde el punto de vista clínico, pues todos ellos han tenido que reunir para la elección las siguientes condiciones:

1) Edad superior a cuarenta y cinco años.

2) Estancia en nuestro sanatorio superior a tres años, llegando algunos de ellos hasta sobrepasar los diez años.

3) Todos estos enfermos habían recibido tratamientos anteriores en los que se habían agotado las posibilidades y esperanzas de la Estreptomina, Isoniacida, PAS y Etambutol, utilizados siempre como mínimo en combinaciones ternarias entre sí. No todos, pero sí la mayoría de estos enfermos, habían recibido además y agotado las posibilidades y esperanzas, conjuntamente con los anteriores, de algún otro tuberculostático, tales como la Etionamida, Cepesstat, Cicloserina, Kanamicina, etcétera.

4) Todos estos enfermos padecen formas de tuberculosis pulmonar extensas, multicavitarias y bilaterales, y también en todos ellos se han meditado y excluido las posibilidades de algún tratamiento quirúrgico, bien por contraindicación debida a su propia forma de tuberculosis y extensión de la misma, bien porque el estado general y funcional del enfermo hiciera previsiblemente suicida cualquier intento en este sentido.

5) Todos ellos tenían una baciloscopia del esputo directamente positiva y una eritrosedimentación elevada, acompañados de un evidente estado de impregnación tóxica.

6) En los últimos dos años no había habido en ninguno de ellos ninguna modificación favorable del esputo, eritrosedimentación y estado de las imágenes radiológicas del pulmón. Estos tres elementos de juicio se mantuvieron en todos ellos durante ese tiempo inmodificados o con sensible empeoramiento de los mismos.

7) Todos estos enfermos habían mostrado resistencias a dos y algunos hasta tres de los siguientes tuberculostáticos:

Estreptomina, PAS, Isoniacida, Etambutol, Etonamida, Cicloserina y Kanamicina.

Como puede verse por las condiciones exigidas, resultaría bastante difícil encontrar peores enfermos. Nos parece que podemos calificarlos sin género de dudas de incurables o irrecuperables. La prueba no se ha concluido, pues desde que se inició el tiempo de tratamiento de los enfermos oscila entre un mínimo de dos y medio y un máximo de cuatro meses, y queremos llegar a conseguir un mínimo de administración ininterrumpida del medicamento durante ocho meses, para poder valorar convenientemente los resultados, con cuya finalidad les sometemos periódicamente a controles clínicos, radiológicos y analíticos que serán detenidamente estudiados en un trabajo final, en donde expondremos los resultados obtenidos y la valoración de los mismos. Sin embargo, como el resultado de los controles llevados a cabo hasta ahora nos ha sorprendido a nosotros mismos por ser mucho mejor de lo que nos hubiéramos atrevido a esperar, nos pareció conveniente traer a esta reunión, en forma de nota previa, esta comunicación, en la que, prescindiendo de analizar todos y cada uno de los datos obtenidos, a lo que se opone la brevedad exigida, nos limitamos a exponer un cuadro en el que puede apreciarse, en una visión de conjunto, el estado en que se encuentra la investigación.

Tomando los datos más objetivos de este cuadro podemos ver que de estos 20 enfermos:

a) Se ha conseguido la negativización del esputo en siete y en otros tres se observa una franca disminución del número de bacilos por campo. En los otros 10 enfermos subsiste inmodificada la positividad del esputo.

b) La Eritrosedimentación se ha normalizado totalmente en ocho enfermos, ha mejorado mucho, sin llegar a normalizarse, en otros cuatro, se mantiene dentro de los mismos límites en siete y aumenta incluso en un solo caso.

c) El peso aumentó en 10 enfermos, se mantuvo inmodificado en seis y disminuyó, pese al tratamiento, en otros cuatro. Tomando la media de la modificación de la curva ponderal en todos los enfermos, re-

sultó un dato positivo (aumento) de 600 grs./persona.

d) La tos y la espectoración disminuyeron sensiblemente en 11 casos y se mantuvo inalterada en nueve, pero no aumentó en ninguno.

e) La imagen radiológica fue lo menos influenciado por el tratamiento, lo que no nos sorprende dada la calidad de los enfermos elegidos. Nos damos por muy satisfechos al haber observado una ligera mejoría de los complejos lesionales en seis casos, que los otros 14 se mantuvieron igual y que no haya habido ningún empeoramiento.

Hubo intolerancias al tratamiento, que serán convenientemente analizadas en el trabajo final, limitándonos por el momento a citar el hecho de que las digestivas nos obligaron a suspender el tratamiento a cinco enfermos, que fueron sustituidos por otros (de aquí las diferencias de tiempo de tratamiento entre unos y otros), y que las neurológicas sólo aparecieron en dos casos, no tuvieron trascendencia y sólo en un caso obligaron a una suspensión temporal mínima (una semana) del tratamiento, que se reanudó después.

Si analizamos los datos expuestos en los apartados anteriores, a), b), c), d) y e), y los valoramos conjuntamente, podemos afirmar de un modo provisional que se han obtenido en estos 20 enfermos los siguientes resultados:

- I) Ha habido una mejoría evidente en 11 casos. 55 %
- II) Se consiguió sólo una ligera mejoría en un caso. 5 %
- III) Hubo una ligera mejoría, pero tuvimos que suspender el tratamiento por intolerancia en tres casos. 15 %
- IV) No se consiguió mejoría alguna y además se tuvo que suspender el tratamiento por intolerancia en otros tres casos. 15 %
- V) La suma de los dos apartados anteriores da como resultado que hubo de suspenderse el tratamiento por intolerancia en seis casos en total. 30 %
- VI) Un caso, si bien toleró el tratamiento, permaneció estacionario sin mejoría ni empeoramiento. 5 %
- VII) En otro caso hubo un empeoramiento a pesar del tratamiento 5 %

	1	2	3	4	5	6	7	8
Comienza el ensayo y DOSIS	13-1-70 6 cáps.	21-11-69 5 cáps.	21-11-69 5 cáps.	21-11-69 6 cáps.	21-11-69 6 cáps.	21-11-69 6 cáps.	21-11-69 6 cáps.	21-11-69 6 cáps.
INTOLERANCIA Digestiva	No	No	No	No	Anorexia Náuseas Vómitos esporá- dicos	Anorexia Náuseas	No	No
Neurológica	No	No	No	No	No	Trastornos visuales que regre- san con complejo B	No	No
Análítica	No	No	No	No	No	No	No	No

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

	Tos. Espec.	Dismi- nuye	Dismi- nuye	Dismi- nuye	Igual	Igual	Igual	Dismi- nuye	Dismi- nuye
1) Clínica	Fiebre	-	Desapa- rece	-	-	-	-	-	-
	Peso	+ 3 kg.	+ 3 kg.	Igual	+ 2 ½ kg.	Igual	Igual	Igual	+ 2 kg
2) Radiológica		Mejora	Sin mo- dificar	Sin mo- dificar	Mejora	Igual	Sin mo- dificar	Sin mo- dificar	Ligera mejoría
3) Vel. de Sediment.		Sin mo- dificar	45/70 → 20/35	65/95 → 30/52	Sin mo- dificar	Sin mo- dificar	Sin mo- dificar	9/20 → 1/4	15/24 →
4) Bacilos		(+) → (-) 3 bacilos- copias ne- gativas	(+) → (+)	(+) → (-) 5 bacilos- copias ne- gativas	(+) → (-) 5 bacilos- copias ne- gativas	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+) Aparecen las prime- ras b. ne- gativas	(+) → (+) 3 bacil- copias ne- gativas

Comentarios al final de la primera fase de tratamiento

Mejoría evidente bk. y Rx.
Se vislumbran posibilidades qui-
rúrgicas (cavernostomía).
Llevaba varios meses con fie-
bre elevada que desaparece a
los siete días de tratamiento.
Mejoría evidente.
Gran mejoría clínica y sobre
todo bacteriológica donde se
negativiza persistentemente el
esputo
Evidente mejoría Rx y bk y
del estado general.
Se suspende a los tres meses
por intolerancia digestiva y no
mejorar el enfermo.
Se suspende a los tres meses
por intolerancia digestiva y no
mejorar el enfermo.
Mejoría. Se vislumbra la ne-
gativización del esputo.
Mejoría evidente, clínica y bac-
teriológica

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
11-69 cáps.	1-12-69 6 cáps.	21-11-69 5 cáps.	21-11-69 5 cáps.	24-11-69 5 cáps.	1-12-69 6 cáps.	1-12-69 5 cáps.	21-11-69 6 cáps.	23-11-69 5 cáps.	30-12-69 6 cáps.	21-11-69 5 cáps.	20-11-69 5 cáps.
No	Anorexia Náuseas Mal sabor de boca	Anorexia Náuseas Vómitos esporádicos	No	Anorexia Náuseas Mal sabor	No	No	Ligeras al principio, luego des- aparecen	Ligeras al comienzo, luego des- aparecen	No	No	Sensación de flatu- lencia
No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Astenia Depresión	No
No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Dismi- nuye	Igual	Igual	Igual	Dismi- nuye	Igual	Dismi- nuye	Dismi- nuye	Dismi- nuye	Igual	Igual	Dismi- nuye
-	-	-	-	-	-	Aparece	-	-	-	-	-
-4 kg.	+ 1 kg.	+ ½ kg.	- 3 kg.	- 2½ kg.	+ ½ kg.	- 1 kg.	- 1 kg.	+ 1 kg.	+ 2 kg.	Igual	Igual
Mejoría	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Sin mo- dificar	Mejoría	Mejoría	Igual	Igual
90 → 6/10	15/25 → 4/11	30/45 ← 17/22	44/77 → 13/24	Igual	Igual	Ligero aumento	1/32 → 5/20	38/60 → 4/16	15/27 → 9/17	Sin mo- dificar	65/90 → 15/35
(+) → (+) Primera bacilos- copia ne- gativa	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (+)	(+) → (-) 2 baci- liscos- copias ne- gativas	(+) → (+)	(+) → (-) 10 baci- liscos- copias siembra
Evidente mejoría en todos los conceptos.	Se suspende al mes y medio por síntomas de intolerancia gástrica. En este tiempo lige- ra mejoría.	Markada intolerancia gástrica. Se suspende al mes de trata- miento. Ligera mejoría.	Alcohólico úlcus gástrico, no obstante mejora. Único dato en contra es el adelgazamiento.	Aunque mejora algo, se suspen- de por la intolerancia gástrica.	Igual. No se observa mejoría ni empesamiento	Empesamiento. Aparece fiebre.	Ligera mejoría	Mejora y se permite hacer la indicación quirúrgica (teraco- plastía)	Evidente mejoría.	Se suspende por la sintomato- logía psíquica. No se trata de un enfermo equilibrado del todo.	Gran mejoría sobre todo bk. Podría ser dado de alta

Teniendo en cuenta que la prueba clínica aún no puede considerarse terminada, no es aventurado suponer que estos resultados pudieran todavía mejorar. Y si recordamos las condiciones exigidas (de una a siete) a la enfermería elegida para la experiencia, nos atrevemos al menos a afirmar que esta combinación medicamentosa es indudablemente eficaz en la lucha contra esta enfer-

medad y que ha adquirido el derecho a seguir siendo experimentada incluso en aquellos enfermos portadores de tuberculosis iniciales a que antes nos referíamos.

Por ello hemos incluido ya algunos de estos enfermos portadores de lesiones iniciales entre otros 16 tratamientos que posteriormente se han iniciado con esta misma asociación.