

Asociaciones medicamentosas en la tuberculosis pulmonar

Moderador: Doctor Francisco Rodríguez de Partearroyo (Madrid)

Después de ensayar los múltiples preparados que hoy existen para tratar la tuberculosis (con los que se han efectuado múltiples combinaciones), después de valorar aquéllas, y utilizando nuestra antigua experiencia, hemos adoptado unas normas que creemos lógicas y desde luego útiles, como nuestras estadísticas ponen de relieve.

Nosotros, por las razones que señalaremos, hemos tratado de hacer una distinción entre los procesos de diseminación hematógena y los de diseminación bronquial.

Los tratamientos se han efectuado en los enfermos de nuestro Sanatorio SEAR, sin discriminar los casos en cuanto a la extensión de lesiones, resistencias, etcétera. Al hacer las terapéuticas que señalaremos sólo pensamos que, aunque fuesen extensas las lesiones, no tuvieron caracteres crónicos, sino caracteres de tipo exudativo, aunque también cavernas de distinto tipo.

Nos fundamos en la separación de los procesos de diseminación hemática o bronquial, porque nuestra vieja experiencia nos enseñó que en la granulía, por ejemplo,

tratada con estreptomycinina (dosis elevada: trescientos cincuenta gramos o más), desaparecía la imagen radiográfica, y clínicamente se recuperaban, pero, pasados tres o cuatro meses, aparecía una meningitis difícil de curar con la estreptomycinina, único producto de entonces (años 46-47), incluso con tratamientos intrarraquídeos, con los que se ocasionaban bloqueos, precisando completar con tratamientos cisternales y, en general, fracasando.

Esto ocurría por quedar acantonados en meninges gérmenes que por falta de difusión de la estreptomycinina a través de las meninges quedaban con vitalidad. También influía el hecho de no actuar sobre gérmenes intracelulares.

Hoy, merced al empleo de productos quimioterápicos de gran difusibilidad y de actuación intracelular, este problema está resuelto.

Por esto, yo pienso que un tratamiento con quimioterápicos puede ser útil y completo, y un tratamiento con antibióticos puede ser incompleto.

Basado en las propiedades limitadas de los antibióticos por falta de difusibilidad y de acción intracelular, superados por los quimioterápicos, hemos ensayado las siguientes pautas terapéuticas:

En las formas de diseminación hemática empleamos de modo sistemático isoniácida, 10 mg/k.; etambutol, 20 mg/k.; y protoniá-mida (1321) 10 mg/k. Y esto durante el tiempo que se juzgue oportuno; no menos de un año.

En las formas de diseminación bronquial empleamos, en las personas de menos de cuarenta años y sin procesos óticos, estreptomícina diaria durante tres meses; alterna, otros tres. Medicamento útil, difícil de desechar dada su categoría, pero no siempre imprescindible, añadimos isoniácida; 10 mg/K., y etambutol: 20 mg/K.

En las personas de más de cuarenta años o con procesos óticos suprimimos la estreptomícina y empleamos la isoniácida, etambutol y protoniá-mida, en las dosis ya señaladas y por tiempo no menor de un año.

No empleamos en ningún caso el Pas, porque hemos creído siempre que es un producto que vivió a la sombra de la estreptomícina y de la isoniácida y por ser frecuentemente mal tolerado.

Si la evolución no fuera favorable, y conocidas las resistencias que deben efectuarse al iniciar el tratamiento, será el momento de modificar las pautas señaladas. Sin embargo, queremos señalar que más que el estudio de la resistencia, que tiene un relativo valor, debemos supervalorar la clínica, la evolución de las lesiones y el cuadro clínico.

Con estas terapéuticas hemos obtenido en las formas de diseminación hemática, a veces muy graves, un 100 por 100 de inactividades. En las formas de diseminación bronquial, un 95 por 100 de inactivaciones, con un 45 por 100 de cierre de cavernas y un 40 por 100 de gran disminución hasta el momento de la observación.

DOCTOR CAPELLA

El problema de las asociaciones medicamentosas nos ha preocupado siempre, y

más al hacer la revisión de casos de nuestro sanatorio desde el año 1963.

Primera premisa: No ser pétreos, rígidos, es decir, no aferrarse a una asociación determinada que ha dado buenos resultados. La terapéutica progresa, surgen nuevos medicamentos y hay que ensayar nuevas asociaciones que puedan darnos mejores resultados.

También hay que ser muy cauto en el momento actual, estudiando con un buen interrogatorio los medicamentos utilizados por el enfermo y sus resistencias antes de decidir una asociación determinada en enfermos muy tratados. Con estas premisas, los resultados pueden ser muy buenos con diversas asociaciones.

Desde el año 1966 a 1969, en el sanatorio he tratado con drogas que llamamos de segunda línea setenta y seis enfermos, todos crónicos, muy tratados o mal tratados.

Los divide en dos grupos; con menos de seis meses y con más de seis meses, hasta dos años de tratamiento y hasta dos de observación.

Cada grupo fue tratado: El primero con dos drogas de las llamadas de segunda línea y la isoniácida (etionamida, trecator, cicloserina, etambutol y la pirozinamida); el segundo con tres de estos y la isoniácida. En cada grupo estudia resultados en diferentes apartados: clínico, bacteriológico, radiológico y un resultado global, que analiza minuciosamente. Lo más importante son las baciloscopias negativas, 76 por 100 en el primer grupo, 81 por 100 en el segundo grupo. Encuentra, pues, poca diferencia en los dos grupos y resultados pobres totales, a diferencia de otras estadísticas nacionales y extranjeras que llega al 100 por 100.

Modificaciones radiológicas: 46 por 100, regresión en el primer grupo; 45 por 100, en el segundo grupo. No encuentra, pues, diferencias en los dos grupos, y especifica además que si se limita a los casos de regresión completa, el porcentaje es muy pequeño, no llega al 10 por 100.

Intolerancias: Mayor en los del segundo grupo, que a veces obligó a suspender el tratamiento. También presenta casos iniciales. En los crónicos se muestra partidario de dar las tres drogas, más la hidracida. Se

refiere al informe Viñals. A propósito de esto interviene el doctor Partearroyo, refiriéndose a su opinión sobre los inactivos rápidos (Congreso de Washington que recomendaba aumentar las dosis). Nosotros no hemos visto gran diferencia entre los inactivadores rápidos y lentos, porque entre nosotros estas diferencias son mínimas. La tendencia es hacer tratamientos sin tener en cuenta las resistencias, es decir, la resistencia en el tubo es distinta de la clínica. Por eso, nosotros decimos que se valoren las resistencias de laboratorio, pero que se supervaloren las resistencias de la clínica, es decir, hacer historias exhaustivas en cuanto a los medicamentos que se han empleado y pensar en las resistencias cruzadas.

Vuelve el doctor Capellá a sus resultados en las formas iniciales, que han sido buenos, y presenta unos casos tratados de forma similar a la empleada por el doctor Partearroyo y con los mismos resultados.

El doctor Capellá se refiere a un caso tratado con E^a, INH, y etambutol. Le interrumpen, preguntándole si el Pas lo han abandonado, y dice que no lo emplea sino es en infusión y a ésta no le tiene simpatía. El doctor Partearroyo dice que nosotros lo abandonamos hace años.

El doctor Muñoz Mateos, en representación del doctor Montes, se refiere a un estudio médico en el Sanatorio de El Escorial, con una asociación de protionamida (1321), isoniácida y etambutol. La proporción empleada es de 1-2-1, es decir, 1 mg./K. de protionamida (1321), 10 mg./K. de isoniácida y 20 mg./K. de etambutol.

Enfermos todos ellos muy tratados, considerados incurables, para lo cual se les ha exigido las siguientes premisas: Edad superior a cuarenta y cinco años, estancia sanatorial de más de tres años (algunos más de diez). Todos muy tratados con E^a, INH, etambutol, etionamida, kanamicina, y otros, en combinaciones ternarias. Tuberculosis extensas, bilaterales y multicavitarias, baciloscopia persistentemente positiva y velocidad de sedimentación alta. En los últimos dos años no habían tenido ningún signo de regresión continuada y todos tenían varios antibiogramas con resistencias múltiples a varios tuberculostáticos.

“En ninguno de ellos (20 en total) esperábamos regresión, y nos vimos sorprendido con los resultados obtenidos desde octubre hasta la actualidad con la asociación dicha. El esputo de los 20, se han negativizado seis (24 por 100); en otros cuatro la baciloscopia, si no desapareció, disminuyó claramente. Velocidad de sedimentación, se ha normalizado en ocho de los 20 y disminuido en siete. Peso: aumentó en 10. Mejoría de la tos y expectoración. Regresión radiológica clara en seis casos, hasta el punto de que se vislumbra en ellos alguna posibilidad quirúrgica, que antes no existía.”

Los resultados globales en estos 20 enfermos son los siguientes: En 11 (55 por 100) hay una mejoría evidente; una ligera mejoría en uno (5 por 100) y una ligera mejoría, aunque hubo intolerancia gástrica casi siempre, en 30 por 100. Hubo que suspenderlo en el 15 por 100. Un caso empeoró y otro permaneció estacionario. A nosotros, a pesar de los que dice el doctor Tello, nos parece un buen resultado, teniendo en cuenta los casos elegidos. Respecto a las intolerancias gástricas que trataron con un corrector y Primperan, observa una influencia psíquica, ya que por ejemplo, en una planta presentaron la intolerancia todos los enfermos en tratamiento, mientras que en la otra no apareció ninguno.

El doctor Capellá refiere a propósito de intolerancia, un caso de dermatopatía difusa generalizada, eritrodermia descamativa (doctor Piñols), en un enfermo inicial que se producía con todos los tuberculostáticos menos la rifampicina y la pirozinamida. Además, sus lesiones, que eran una forma inicial, muy florida, evolucionan mal. Lleva un año en el sanatorio y sigue positivo y con extensas lesiones exudativas, y lo curioso es que antes de la dermatopatía evolucionaba favorablemente.

El doctor Tello va a exponer “grosso modo” su experiencia sobre asociaciones medicamentosas.

“Hasta hace dos años, en los enfermos crónicos, ya muy tratados, empezaba con una asociación. Observé que hay algunos casos muy crónicos en que los resultados son bastante deficientes, y luego hay otro grupo en que se consigue hasta un 80 por 100 de negativizaciones, aunque en gran

número de ellos quedan las cavidades visibles, abiertas, si bien con sus bordes limpios, como cavidades detergidas que, naturalmente, exigen continuar el tratamiento. Según parece, todos estamos de acuerdo en que en estos momentos tenemos, además de las drogas llamadas clásicas, otro buen número de drogas nuevas, entre las que se destacan tres o cuatro que pueden ser de gran utilidad: En su experiencia personal cuentan la cicloserina, la rifampicina, protionamida y kanamicina, con las cuales se obtuvieron un porcentaje muy importante de negativizaciones, aunque haya que continuar el tratamiento mucho tiempo. Ahora bien, a pesar de todas ellas, hay un cierto número de casos en que aunque se les dé cualquier producto siguen con sus bacilos. Lo que pasa es que antes eran muchos y ahora son muy pocos. Por ejemplo, en mi sala de crónicos del Hospital de Zaragoza tengo quince o veinte enfermos que siguen con sus lesiones y sus bacilos a pesar de darles de todo, honradamente, no de un modo indiscriminado o anárquico. A pesar de todo, hoy siguen con sus bacilos. Un hecho curioso: mientras en la sala de hombres hay 15 casos en los que hemos fracasado totalmente, en la sala de mujeres se han negativizado todos.

"Los bacteriólogos me han enseñado que en estos enfermos no se encuentran bacilos típicos, sino rosarios de gránulos, es decir, que crecen en los medios de cultivo, pero tienen una morfología distinta."

Doctor Partearroyo:

"Eso es lo que en el último Congreso de Washington trató Cannetti. El sostiene la existencia de los bacilos visibles y no viables, cosa que todo el mundo admite, porque dicen que si son visibles son poco viables y no se puede decir que no sean patógenos. Coletsos (citado en su libro), hace una serie de cultivos especiales en semianaerobiosis, con lo cual se favorece el crecimiento de estos bacilos evidentemente degenerados, acortados o granulosos, que incluso se les siembra y no crecen."

Interviene el doctor Capellá y se refiere a los estudios del profesor Xalabarder, observando con el microscopio electrónico estas formas bacilares o de otros gérmenes tratados por los antibióticos que sufren esta

transformación en formas L. El atribuía a estas formas la sarcoidosis, e incluso reproducía en cobayas lesiones del colágeno en diversos órganos.

Sigue el doctor Tello: "De las distintas intervenciones deduzco algunos casos interesantes: Que muchos no utilizan ya el Pas para nada; otros, si no suprimen, limitan mucho el uso de la estreptomina, y con esto, esas otras drogas que se han llamado de segundo término, de relevo, etcétera han pasado a primero. Yo les confieso una cosa y es que así como hasta hace dos años todos los casos recientes los trataba con E^a., INH, y Pas y si a los ocho meses no era satisfactoria la evolución, entonces iniciaba un segundo escalón, con cicloserina, trecator, etambutol, etcétera añadidos a los tras clásicos, ahora no hago eso: comienzo con los tres clásicos y en cuanto aparecen dudas los sustituyo con los otros tres. Por tanto, he pasado de considerarlas como drogas de relevo a drogas de ataque.

El doctor Capellá vuelve a reafirmar su técnica de comienzo con INH, protionamida y etambutol. Le preguntan por qué prescinde de la E^a., en esta fase que otros contuvieron empleando E^a., INH, y etambutol y él dice que cree tiene mayor eficacia su asociación, y además porque ahora encuentra mayor toxicidad en la E^a., sobre todo síndromes reumatoides articulares. El doctor Partearroyo dice que parece ser hay una tendencia a suprimir la E^a., en los países subdesarrollados, porque en esos países complica mucho el tratamiento al tener a los enfermos mucho tiempo vinculados a la jeringuilla con pocos centros sanatoriales o de atención. Por ello prefirieron los tratamientos por vía gástrica, aunque éstos tengan el inconveniente de una menor vigilancia y control del tratamiento. En estos países subdesarrollados (concretamente se habla en el congreso de Washington, de la India y de los Países africanos) se comienza con la INH y la protionamida, es decir, emplean sólo dos medicamentos y sin exámenes de resistencia, puesto que la opinión general es que la resistencia en el laboratorio no es, en absoluto, superponible a la clínica.

Una pregunta sobre si creen que la E^a ha perdido valor la contestan los doctores Partearroyo y Capellá diciendo que más

bien es que han aparecido otros de más eficacia que la E^a. ha dejado muchos sordos y, en resumen, que pasados los cuarenta y cinco años o en enfermos con procesos óticos en su historia no debe utilizarse esta droga.

Otra pregunta del doctor Tello sobre la experiencia de los demás con la rifampicina. El doctor Capellá dice que en este momento la considera como la INH, o quizá mejor, pero es extraordinariamente cara. Negativiza un gran porcentaje y, seguidamente, el esputo. Es bien tolerada; únicamente deben vigilarse las transaminasas.

El doctor Partearroyo dice que tiene una propaganda extraordinaria en el mundo, pero él la encuentra algunas pegas: 1) La dosis se recomienda única y tomada a media mañana con el estómago vacío para que la absorción sea más rápida. Resulta que, sea la dosis que sea, tomada de esta manera no es efectiva. Tengo aquí precisamente un trabajo de los que más han empleado la rifampicina y antes la rifancina, de la que ya no queda más que la utilización tópica, y también se hizo una gran propaganda. Dice que si la dosis única no es eficaz debe darse otra dosis a las ocho horas, lo que supone el empleo de un gramo y pico diario de rifampicina. 2) En los casos en que la hemos usado, todos ellos muy tratados con todas las drogas, vigilamos sistemáticamente las transaminasas, y hemos observado en varios cómo se elevan, obligando a interrumpir el tratamiento. 3) Aconsejan no emplearlo en monoterapia, siempre unida a la INH o al

etambutol. Esto hace suponer una menor eficacia de este medicamento. 4) Produce una forma de resistencia más precoz y difícil de vencer.

En resumen lo que pasa es que la tuberculosis, cuando es reciente y tiene un gran componente exudativo, se cura con muchos medicamentos. Esto es evidente. Ahora bien, hay que buscar los menos tóxicos, los que sean más baratos, los que no tengan resistencias, los menos tóxicos, los que no tengan resistencias cruzadas y naturalmente, los más eficaces.

Luego, hay las formas crónicas, que son mucho más difíciles de curar, sobre todo de una manera definitiva. Por último, hay formas con gran potencial evolutivo que no se curan con nada.

Yo tengo casos en el sanatorio con formas exudativas bilaterales, multicavitarias, tratados durante años con todos los medicamentos y continúan su marcha fatal. Le preguntan si no existiría otro factor; metabólico, por ejemplo. Dice que no. La mala evolución de la tuberculosis de los diabéticos, ya es bien conocida y se cuenta con ello. No, en estas formas no hay diabetes, ni ningún otro factor agravante conocido, pero es evidente que no se resuelven con nada. El doctor Capellá pregunta si estos casos no podían atribuirse a un incorrecto tratamiento de la fase inicial, exudativa, y entonces habría que insistir sobre el médico general, que suele tratar estos casos, para que se trataran todos los casos iniciales con la mejor de estas asociaciones y el tiempo necesario, o mejor enviarlos al especialista desde el primer momento.