

*En homenaje a la memoria del Dr. Sagaz,
pionero desde los años 30 en la lucha contra
la Tuberculosis en la Provincia de Jaén.*

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

*B. Barras Colmenero
F. Alonso Barroso*

Administración Institucional de la Sanidad Nacional
Hospital de Enfermedades del Torax "Dr. Sagaz"
Director: Antonio Martínez Aguirre

El tratamiento y pronóstico de la Tuberculosis Pulmonar (T.P.), ha cambiado en los últimos años, debido a dos hechos fundamentales:

- 1) Descubrimiento y empleo de fármacos altamente eficaces.
- 2) A una mejor combinación en las pautas de tratamiento.

Pero, como en todo proceso patológico, vamos a analizar, aunque sea someramente, los elementos que intervienen en el tratamiento del mismo, y que son:

- MEDICO
- GERMEN HUESPED
- MEDICAMENTOS O FARMACOS
- ENTORNO SOCIAL.

MEDICO.- Ha de conocer perfectamente, toda la problemática que gira alrededor de la enfermedad, epidemiología, sintomatología, diagnóstico, pronóstico y evolución de la misma, reacciones adversas, de los medicamentos, interacción con otros fármacos, asociaciones de drogas antituberculosas, etc, ya que por ser la T.P. una enfermedad crónica y, a veces polisintomática, presenta características especiales, que la diferencian del resto de la patología, pues cuando el enfermo acude al médico y le manifiesta sus síntomas, la enfermedad lleva una evolución mínima de dos meses, habiendo hecho antes la aparición del, cultivo, la

baciloscopia y la radiología, siendo la sintomatología la última en manifestarse.

HUESPED-GERMEN.- Desde muy antiguo es conocido, que el biotipo -según la clasificación de KRESTMER- mas propenso a padecer la Tuberculosis Pulmonar es el Leptosomático o Asténico, aunque quizás tenga más importancia conocer las causas que favorecen la aparición de la misma y que son:

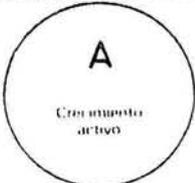
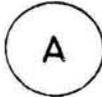
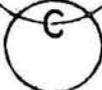
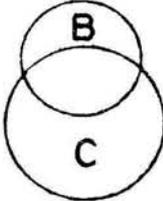
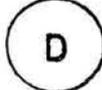
- Estados fisiologicos (embarazo, puerperio, lactancia, etc.)
- Intoxicaciones (tabaco y alcohol fundamentalmente).
- Enfermedades infecciosas, viricas y laborales (Silicosis).
- Disendocrinias (Diabetes) y distonias neurovegetativas.
- Agotamiento físico e intelectual, shock psíquico.
- Traumatismos torácicos.
- Administración de Inmunopresores y corticoides.
- Ciertos tumores (linfomas).
- Deficiencias en la alimentación e higiene (resecados gástricos, vivienda insalubre, hacinamiento etc. y, sobre todo un factor de la economía aunque es mas usado en epideiología- denominado "Renta per capita", pues está sobradamente demostrado que cuando esta baja, la tuberculosis aumenta y cuando sube, la enfermedad baja. Ejemplo es la época de hambre y depresión económica española de la década de 1940-1950 y el aumento de la T.P. a nivel mundial, después de la segunda guerra mundial.

Sabemos desde hace mas de cien años, que el agente causal de la Tuberculosis Pulmonar es una Micobacteria (*Micobacterium Hominis*) cuyas características bioquimicas, no las vamos a exponer, pues haría demasiado largo este modesto trabajo, pero lo que si nos interesa, es saber como se encuentra el bacilo dentro de la lesión fímica, en cuanto a su metabolismo se refiere, ya que esto es muy importante para el tratamiento del paciente tuberculoso.

En una lesión tuberculosa (caverna) en el hombre, una parte importante de la población bacteriana está en fase de crecimiento muy rápido y con un metabolismo muy activo: círculo A. los bacilos se encuentran localizados fundamentalmente en las paredes de la caverna, donde el pH es neutro. Esta población es atacada muy facilmente y de manera muy completa, tanto por la estreptomycin como por la rifampicina e iso-

niacida. Hay otro grupo de bacterias dentro del mismo círculo que tienen un crecimiento más lento pero continuo, de metabolismo también activo y son atacadas no solamente por aquellas drogas, sino prácticamente por todas las drogas antituberculosas.

Después encontramos una segunda población bacteriana (círculo B). El pH del medio es neutro predominantemente; habitualmente, esta población bacteriana tiene la misma localización que la población A, principalmente en las paredes de la caverna y se caracteriza por su crecimiento intermitente; está durante mucho tiempo totalmente quieta, inactiva metabólicamente, pero en un momento determinado se despierta y tiene metabolismo activo durante un periodo de tiempo corto, que no llega a veces a una hora (MITCHISON).

POBLACIONES BACTERIANAS ESPECIALES			
pH	Hombre	Drogas activas	Ratón
Neutro	 <p>A Crecimiento activo</p>	H R S	 <p>A</p>
	 <p>B Crecimiento intermitente</p>	R	
Acido	 <p>C Crecimiento muy lento</p>	Z	 <p>B C</p>
?	 <p>D Durmientes</p>		 <p>D</p>

La población C está formada por organismos que tienen un crecimiento muy lento y se localiza casi exclusivamente en el medio intrace-

dular, donde el pH es ácido. La actividad de la pirazinamida aumenta cuando aumenta la acidez del medio, mientras la actividad bactericida de la isoniacida, decrece progresivamente en un medio ácido y la estreptomocina es completamente inútil. En este grupo, la pirazinamida tiene una actividad selectiva.

Se podría esperar un sinergismo entre la rifampicina y pirazinamida ya que actúan sobre poblaciones diferentes, esto parece ser cierto en el hombre.

La población C es relativamente pequeña, quizá tan pequeña que podría ser eliminada con un relativamente corto período de tratamiento con pirazinamida.

Por último, la población D, formada por los bacilos durmientes o quiescentes, que está en una fase de metabolismo totalmente inactivo. Esta población D, de localización indeterminada y de la que se desconoce su volumen, no es asequible a ningún tipo de medicamento; solamente es atacada por la inmunidad del huésped y puede explicar algunas recaídas a largo plazo, aunque se cree que habitualmente las recaídas siempre se producen a través de las poblaciones bacterianas B y C del cuadro. La población C, en un momento determinado, puede romper la célula y pasar al medio extracelular, donde modifica su metabolismo, sumándose a las poblaciones A y B.

En el ratón es distinto, la población bacteriana C intracelular, habitualmente dentro de los macrófagos, es mucho más alta; el medicamento más activo sobre lo mismo es la pirazinamida. De todas maneras, como indicaron MITCHISON Y GROSSET, no se puede extrapolar la acción de las drogas en el ratón a causa de diferencias en el metabolismo del animal, que hace que los tuberculostáticos se metabolicen de distinta manera en el hombre.

Los trabajos experimentales de GROSSET en el Laboratorio Central de la SALPETRIERE de París, coinciden con los de MITCHISON (cuadro 2). Dividió también las colonias bacterianas en dos grupos: las de crecimiento rápido y las de crecimiento lento. En las primeras, la estreptomocina es la droga más eficaz, seguida de la Isoniacida y rifampicina, el ethambutol tiene una actividad discreta, discutible y la pirazinamida ningún efecto. Cuando, los bacilos se multiplican mucho menos rápidamente en un medio ácido, se invierte completamente el grado de actividad, la estreptomocina es totalmente inútil y la isoniacida y la rifampicina son realmente efectivas, pero la pirazinamida es la más eficaz. Un último grupo de pH neutro y crecimiento, lento solo es atacado por la

rifampicina. Esto se ha demostrado en el Japón por KONO y KANAY, en colonias bacterianas resistentes a la estreptomina, de crecimiento muy lento.

De todo esto se deduce, que la rifampicina es la droga de elección en la quimioterapia de los tratamientos cortos, al actuar sobre unas colonias bacilares de crecimiento lento e intermitente en medio neutro.

Actividad bactericida in vitro de las principales drogas antituberculosas, de acuerdo con el estado metabólico de los bacilos.			
Droga	Actividad bactericida sobre bacilos:		
	de rápida multiplicación	de actividad proliferativa disminuida con pH ácido	de actividad proliferativa disminuida con pH neutro
Estreptomina	+ + +	0	0
Isoniacida	+ +	+	0
Rifampicina	+ +	+	+
Etambutol	±	±	0
Pirazinamida	0	+ +	0

Cuadro n° 2

MEDICAMENTOS.- En el Congreso Internacional de Bruselas, de Septiembre de 1978, se clasificó a los quimioterápicos en los siguientes grupos:

1).- **Drogas con capacidad bactericida.-** Son las que actúan sobre los bacilos de KOCH en su fase de división y con crecimiento activo (división logarítmica), matándolos. Son bactericidas en mayor o menor grado, todos los tuberculostáticos actuales, menos el PAS y la Tiacetazona (TB1), que son solamente bacteriostáticos y, el etambutol, que parece ser bactericida, solo a partir de una determinada dosis. No olvidemos que esta droga, obtiene concentraciones ocho veces superior en tejido pulmonar que en el plasma.

2).- **Drogas con capacidad bacteriostática.-** Son aquellas que actúan impidiendo la división de la bacteria, pero no la matan (entre ellas

tenemos: el PAS, TBI, etionamida, protionamida, cicloserina, kanamicina, capreomicina, viomicina, etc, la mayor parte, retiradas ya del mercado.).

3).- **Drogas esterilizantes.**- Son las que tienen capacidad para destruir el bacilo de KOCH (B-K), en cualquier fase de su metabolismo, en cualquier medio, incluso en su localización intracelular, a distintos pH y a diferentes presiones de Oxígeno. La actividad esterilizante de estas drogas, comienza en el mismo momento que se inicia la quimioterapia.

La rifampicina, es la de mayor actividad esterilizante, incluso superior a la isoniazida y, se debe, a que a la rifampicina le basta un período muy corto de contacto con el B-K, para matarlo; tan solo 10 minutos son suficientes para inhibir la formación de ácido nucleico, mientras que la isoniazida necesita un período mínimo de 4-6 horas para lograr el mismo fenómeno.

Actividad esterilizante de distintas drogas utilizadas en los tratamientos cortos.	
Mayor actividad ↑ Menor o ninguna actividad	Rifampicina Pirazinamida Isoniacida Estreptomycin Etambutol Tiacetazona

Cuadro n° 3

En el cuadro superior se expone la actividad esterilizante de las distintas drogas. Así tenemos que la rifampicina y la pirazinamida, figuran en primer lugar, seguidas de la Isoniazida y con nulo poder a la estreptomycin ethambutol y tiacetazona.

A continuación vamos a describir, brevemente, cada una de las drogas mas empleadas hoy en día en el tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. Comencemos por la mas conocida.

ISONIAZIDA (INH).- O Hydrazida del Acido Isonicotínico. Es el Tuberculostático mayor mas empleado en el mundo. Fue descubierto por los austriacos MEYER Y NALLY en 1912, pero su uso no se generalizó hasta 1952 por ELMEN DORFF, BENSON y colaboradores.

Se absorbe bien por vía digestiva. Su concentración sanguínea máxima es entre 1 a 2 horas, desapareciendo a las 24 horas. Esta concentración sanguínea varía bastante según se trata de un acetilador rápido o lento (vida media de 60 minutos para un acetilador rápido y de 160 para uno lento.)

Metabolismo.- Se realiza por tres procesos:

a).- **Acetilación.-** Se realiza en el hígado, por la unión de una molécula de hidrazida con otra de ácido acético, dando lugar a la ACETIL-ISONIAZIDA, que después es metabolizada a: ACIDO ISONICOTINICO Y ACETILHIDRAZINA (metabolito tóxico para el hígado). Esta nueva molécula se une a otra de ácido acético, formando la DI-ACETIL-HIDRAZINA, que ya no es tóxico para el hígado, eliminándose como metabolito inactivo por el riñón.

Este proceso, no se produce con la misma velocidad, en todos los sujetos, alrededor de un 20-30% lo hacen de una forma rápida (acetiladores rápidos, EVANS y colab. 1960), denominándose a tales, los que después de una toma de 10 mgs/Kg. de INH, presentan a las 6 horas una concentración sanguínea de 0,5 a 2,5 gammas/ml. Otros lo hacen de una forma lenta-Acetiladores lentos y, son a los que bajo las mismas condiciones presentan una concentración de 3-6 gammas/ml.

b).- **Degradación Oxidativa.-** Intervienen numerosos factores: iones metálicos y enzimas del tipo de la peroxidasa.

c).- **Conjugación con la formación de Hidrazona.-** Escindiéndose después en ácido nicotínico y la correspondiente conjugación de este con la glicina, formando Isonicotil-Glicina (LITTER-1970).

Se elimina fundamentalmente por la orina del 50-90% en las primeras 24 horas, en forma libre o metabolizada. Por las heces se elimina del 5-10%.

Mecanismo de Acción.- Lo hace fundamentalmente sobre los gérmenes en crecimiento activo. Sus mecanismos de acción no están claros, pero se aceptan los siguientes:

a).- Producción de H₂O₂ por oxidación de la INH.

b).- Formación de una enzima defectuosa, por incorporación de la INH al DNA del bacilo. También dificulta el paso de ribosomas a polisomas.

c).- Disturbios en la biosíntesis de catalasas y peroxidasas, ausente en las cepas resistentes.

d).- Inhibición de la deshidrogenasa, impidiendo la formación de lípidos en la pared bacteriana.

e).- Quelación de metales implicados en la oxidación.

f).- Inhibición de la piridoxalquinasa (transformación del piridoxal en fosfato de piridoxal, impidiendo la formación de aminoácidos necesarios para el desarrollo bacteriano.

Reacciones Adversas.- Son escasas y entre ellas están:

a).- Sobre el sistema nervioso central. Insomnio, cefaleas, temblores, hiperreflexia etc. Las convulsiones y cuadros de psicosis obligan a suspender la droga y a la inmediata colaboración del psiquiatra.

b).- Sobre el sistema nervioso periférico, la más frecuente es la polineuritis, ardores y parestesias en pies y manos, pudiendo aparecer después, sino se corrige, un cuadro de hiperreflexia y atrofia. Se corrige con vitamina B6, administrando una dosis que no pase de los 30-40 mgs (relación de 10 a 1 con respecto a mgs/kg. de peso utilizado). Este sería un típico caso de interacción medicamentosa, pues la INH, provoca depleción de piridoxina.

Las manifestaciones gastrointestinales como anorexia, vómitos y náuseas, las produce en escasa cantidad. La afección más grave que puede aparecer, es la hepatitis, presentándose con más frecuencia en los acetiladores rápidos, ya que estos sujetos el 94%, sigue la vía de la acetilación, cuyo proceso ya hemos indicado anteriormente, uniéndose la ACETIL-HIDRAZINA en forma covalente a las células hepáticas. La asociación con rifampicina, potencia esta acción. En algunos pacientes produce un efecto antabuse, impidiendo la ingestión de bebidas alcohólicas.

Otras acciones son: aunque raras, purpura hemorrágica, leucopenia, alergia, fiebre y dermatitis. Urinarias con azoemia, hematuria y albuminuria. Frecuentemente aparece acné, permaneciendo durante todo el tratamiento, no teniendo importancia alguna más que el estético.

Interacciones medicamentosas

- Con la piridoxina
- Con el PAS, por la acción competitiva sobre la transacetilasa, que permitiendo la acetilación de la INH en el hígado, puede ser fijado competitivamente por el PAS con el consiguiente aumento de la concentración sanguínea de la INH.

- Con la Difenil-Hidantoina, aumentando la toxicidad del antiepiléptico ya que la INH inhibe la hidroxilación de la DFH.
- También puede tener sinergismo con los anticolinérgicos y con los estimulantes del sistema central.

RIFAMPICINA (R/AMP).- Es un antibiótico semisintético, del grupo de las rifamicinas, descubierto por SENSI y colaboradores.

Se absorbe bien por vía oral, pasa a la circulación general y la concentración sérica llega a sus máximos niveles entre 2 y 4 horas.

Se caracteriza por su gran difusibilidad, debido a que la casi totalidad de la fracción libre del suero, corresponde a la parte no ionizada, por lo que le permite alcanzar sobre el parénquima pulmonar niveles más altos que en el suero (relación de 1 a 6). En la pared de la cavidad detergida esta relación es de 1 a 1 (CANETTI, ZAPATERO Y CUBILLO 1972). Con una dosis de 600 mgs, a las tres horas, la tasa alcanza una media de 9 gammas/ml, siendo 100 veces mayor a la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la R/AMP para el bacilo de KOCH en medio líquido, lo que explica su alta eficacia terapéutica en el tratamiento diario e intermitente.

La R/AMP, tiene un ciclo enterohepático de eliminación; es decir, se metaboliza en el hígado por un proceso de desacetilación a nivel de los microsomas hepáticos, para eliminarse por bilis y volverse a reabsorber por la mucosa intestinal. Esto es importante, pues durante el curso del tratamiento, los microsomas hepáticos proliferan y se producen procesos de inducción enzimática, que explicarían la disminución de las tasas sanguíneas semanas después de iniciado el tratamiento. También se elimina por vía renal, tñiendo la orina de un color rojizo- prueba inequívoca de que el enfermo la toma.

Otro aspecto importante de la R/AMP es la concentración en las estructuras linfáticas, que la diferencian del resto de los tuberculostáticos.

Su eliminación es renal (25-30%). Heces un 20-30% y por las lágrimas sudor y saliva el 1%.

Mecanismo de Acción.- Realiza su acción, en el B-K, sobre la síntesis proteica, inutilizando una enzima la RNA-Polimersa-DNA dependiente, o sea, la enzima que transcribe una de las hélices del DNA sintetizando el RNA-mensajero. La R/AMP, realiza la acción sobre la bacteria y no sobre la célula animal.

Reacciones Adversas y Toxicidad.- En síntesis son:

- 1).- Cuando el tratamiento es diario, pueden aparecer:
 - a).- Reacciones cutáneas con pruritos y a veces rash.
 - b).- Trastornos hepáticos, consistentes en elevación de las transaminasas GOT y GPT, acompañados de diversas sintomatología y con ictericia.
 - c).- Reacciones generales de hipersensibilidad (raro).
- 2).- Cuando el tratamiento es intermitente:
 - a).- Síndrome cutáneo con enrojecimiento y prurito con o sin rash
 - b).- Síndrome abdominal con dolores agudos, náuseas y vómitos y algunas veces diarrea.
 - c).- Síndrome simil gripal, que se caracteriza por escalofríos, fiebre, dolor de cabeza y articulaciones, decaimiento, etc. El comienzo suele ser brusco.
 - d).- Síndrome respiratorio con accesos de disnea, sibilancias y algunas veces cuadros de shock.
 - e).- Púrpura trombocitopénica, que en ocasiones puede ser grave
 - f).- Nefropatía con insuficiencia renal con aumento de la renina plasmática, atribuyéndose, a la acción vasoactiva de los complejos inmunes en los enfermos sensibilizados, que inducen a una constricción arteriolar preglangionar con isquemia cortical y anuria (KLEINKNECHT Y COL.- 1972).

Interacciones Medicamentosas.- Resumiendo son las siguientes:

- Antagoniza los efectos de los anticoagulantes
- Con los anticonceptivos orales.
- Con los antidiabéticos orales.
- El fenorbabital puede hacer bajar sus niveles hemáticos, así como cuando se asocia con el PAS, esto último no admitido por todos los autores.

ETHAMBUTOL (EMB). Fue sintetizado por WILKINSON y COLABOR. en 1961.

La administración de elección es la vía oral, absorbiéndose bien por la mucosa intestinal, consiguiéndose concentraciones óptimas en sangre entre una y dos horas de 4 gammas/ml a razón de 25 mgs/kg de peso. Las concentraciones en LCR en personas normales, no es importante, aumentando considerablemente en las meningitis tuberculosas.

La concentración mayor se obtiene en el parénquima pulmonar, siendo esta de unas 8 veces mayor que la del plasma.

La eliminación se realiza por: orina el 70%, heces el 20% y el resto en forma inactivada (10%).

Mecanismo de Acción.- Los estudios de MAGGINI y col. 1967, permiten suponer que actúa:

1).- Sobre la síntesis de los ácidos nucleicos, provocando una síntesis diferente, incapaz de proveer el material y la energía suficientes para duplicar la sustancia nuclear.

2).- Bloqueando la síntesis lipoproteica, necesaria para la formación de nuevas paredes celulares, al llegar el momento de la división celular.

Reacciones Adversas y Toxicidad.- La fundamental y más importante es:

- La neuritis retrobulbar, seguida de ceguera, previamente existente, ambliopía y confusión de colores (verde). Esto se debe al parecer, a la disminución de la tasa de zinc y cobre por la acción quelante del EMB.
- Otras acciones son: cefaleas, nerviosismo, pérdida de memoria, sabor salado y vómitos.

ESTREPTOMICINA (SM).- Descubierta por WASKMANN en 1944 a partir del *Streptomyces Griseus*.

Químicamente es un aminoglucósido. Es una base fuerte y por lo tanto forma sales (sulfato, clorhidrato), su derivado hidrogenado, la dihidroestreptomicina, afortunadamente ha dejado de ser utilizado por su toxicidad sobre VIII par.

La acción sobre el B-K es solo sobre los gérmenes extracelulares y en fase de crecimiento activo a la dosis habitual. Para los intracelulares las concentraciones hemáticas han de ser muy superiores. En cuanto a su mecanismo de acción, parece ser que inhibe la síntesis proteica.

Se absorbe exclusivamente por vía parenteral, se distribuye por todos los tejidos. Atraviesa la barrera placentaria, pudiendo provocar sordera congénita cuando se administra a mujeres embarazadas. Se elimina por el riñón, por filtración glomerular con poca reabsorción tubular, por eso debe estudiarse la función renal antes de iniciarse el tratamiento con este antibiótico.

Tiene importancia la resistencia primaria, ya que es el fármaco que más predomina, que junto con la resistencia secundaria, dan lugar a

mutantes, resistentes, que deben estudiarse, pues este medicamento entra en múltiples combinaciones con otros antibióticos, usándose mal y de forma indiscriminada.

Las dos principales reacciones tóxicas que presenta son:

- Ototoxicidad.- La estreptomycinina sobre la rama vestibular del VIII par, mientras que la dihidro lo hace sobre la rama coclear.
- Nefrotoxicidad.- Es bien conocida y se caracteriza por aumento del nitrógeno ureico, creatinina con albuminuria y cilindruria.

Otras manifestaciones son: parestesias, parálisis de los músculos oculares, temblores etc. así como reacciones de sensibilización y dermatitis de contacto (enfermeras). En los pacientes pueden aparecer erupciones cutáneas, leucopenia, y púrpura, por lo que es necesario vigilar el funcionamiento sanguíneo.

PIRAZINAMIDA (PZ).- Aunque esta droga es bastante antigua - fué descubierta por KUSHNER Y COLAB. en 1952, aunque se usó con bastante profusión después fué abandonada en favor del EMB y R/AMP, vuelve a tener actualidad y mas bien como droga de primera línea, aunque nosotros la estamos usando en los retratamientos cuando existe resistencia a los tuberculostáticos mayores, ya que es uno de los mejores esterilizantes, al actuar exclusivamente sobre los gérmenes intracelulares y en medio ácido.

Su estructura química es similar a la isoniacida. Se administra por vía oral a dosis de 30-35 mgs/kg de peso, en una o dos tomas, no pasando de 1500 ó 2.000 mgs diarios. Aparece rápidamente resistencia cuando se administra sola, por lo que siempre debe ser administrada con otro tuberculostático.

Toxicidad.- Es grande sobre el hígado, variando desde una simple alteración de las pruebas funcionales hepáticas hasta la presencia de ictericia. Para algunos autores la acción sobre el parénquima hepático no es tóxica, sino un fenómeno de hipersensibilidad.

Otro fenómeno y, este si se observa en casi todos los enfermos que toman la droga, es la elevación de la uricemia, pudiendo aparecer fenómenos de gota en enfermos predipuestos, ya que incrementa la reabsorción tubular de ácido úrico- acción competitiva con la Benzbromarona. La INH favorece esta acción y el PAS la disminuye, no la anula, como piensan algunos autores.

Otras reacciones son: náuseas, vómitos o síndrome febril, reacciones cutáneas y eosinofilia.

Un derivado de la pirazinamida es la morfozinamida, de similares características, aunque cuando la administramos hay que pensar que 500 mgs. de PZ equivale a 300 de MZA.

ACIDO PARAAMINO SALICILICO (PAS). Tuberculostático clásico y uno de los más empleados -junto con la isoniacida- hasta hace unos años. Es esencialmente bacteriostático in vitro y específico para el B-K, ya que no tiene acción sobre otros gérmenes. La concentración inhibitoria mínima es de 0,5 gammas/ml, muy superior a la de la SM e INH. Al asociarlo con los otros dos medicamentos, evita el retraso la acetilación de la INH en el hígado, permitiendo que la resistencia a la estreptomicina se retrase, imponiéndose hace 20-50 años como tercera droga en el tratamiento de la T.P. (confirmado en el Congreso de Roma de 1963 y recomendado por la OMS a partir de 1964 como parte integrante de la asociación ternaria (SM, INH y PAS).

Se absorbe por vía digestiva y difunde por todos los tejidos. No atraviesa las meninges. Se metaboliza por un proceso de acetilación en el hígado y conjugación con el ácido glucurónico. La excreción se realiza fundamentalmente por el riñón en su mayor parte. El resto es metabolizado por oxidación, acetilación y conjugación.

Se utilizan sus sales (PAS-SODICO Y PAS BENZOICO -BENZOIL-PAS CALCICO). Este último menos irritante para la mucosa gástrica que el sódico. También puede usarse en perfusión intravenosa (15 grs en solución apirógena de 500 cc). La administración intravenosa debe ser lenta y estará al abrigo de la luz, debido a que esta lo descompone con la formación de metaaminofenol que puede dar lugar a trastornos serios. Si no se canaliza bien la vena puede aparecer flebitis.

Reacciones Adversas y Tóxicas.- Intolerancia digestiva -la más frecuente- dando lugar a náuseas, pirosis, vómitos y diarrea que obliga a suspender la medicación.

Puede ser tóxico para el hígado dando lugar a ictericia e insuficiencia hepática. Puede dar lugar a alteraciones renales con producción de hematuria, albuminuria y cristaluria. Bloquea la síntesis de la hormona tiroidea, disminuyendo esta en sangre, lo que origina un aumento de la hormona tirotrófica de la hipótesis con el consiguiente aumento de la glándula tiroides.

Se usa generalmente el polvo, y la dosis es de 200 mgs/kg. de peso en dos tomas, no conveniendo pasar de los 12 gramos diarios.

El resto de los tuberculostáticos (kanamicina, etionamida, protio-
namida, capreomicina, viomicina, tiacatazona etc. no los estudiamos
porque sería demasiado extenso y además la mayor parte de estas
drogas han desaparecido del mercado.

**PAUTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMO-
NAR.**- Fué a partir de la Conferencia de la Unión Internacional Contra la
Tuberculosis (UICT) celebrada en Bruselas en septiembre de 1978, donde
se dictaron las normas para el tratamiento de la T.P. mediante un acor-
tamiento considerable del tiempo en la administración de las drogas. En
dicha conferencia se presentaron multitud de trabajos, cuya duración
oscilaba desde los 4 hasta los 12 meses con 3-4 o más medicamentos y
con diferentes resultados en cuanto a conversión del esputo, recaída,
recidivas, toxicidad etc, pero los que menos problemas tenían y mejores
resultados daban eran la combinación ternaria con drogas bactericidas,
cuya duración máxima no escedía de **nueve** meses y que son:

REGIMEN A.

SM, a razón de 15 mgs/kg de peso -un gramo diario-. Si el individuo
pesa menos de 50 Kgs. o tiene más de 50 años se administran
750 mgs.

INH, a razón de 5 mgs/kg. de peso y día, no pasando nunca de
300 mgs. en una sola toma. **Niños** hasta 10 mgs/kg de peso
y día sin sobrepasar los 300 mgs.

R/AMP, A razón de 10 mgs/Kg. de peso y día, sin sobrepasar los 600
mgs, en una sola toma y en ayunas (media hora antes del desayuno
como mínimo. **Niños** 15-20 mgs/kgs de peso y día, sin sobrepasar
los 600 mgs.

REGIMEN B.

EMB, dosis de 25 mgs/kgs. de peso en una sola toma sin sobrepasar
los 1.500 mgs o 1.750.

INH. Como en el régimen anterior

R/AMP. También como en el régimen anterior.

En el régimen A. la SM se mantiene durante dos meses, continuan-
do después hasta los nueve meses con dos drogas (INH y R/AMP).

En el B, lo mismo hacemos con el EMB que se suspende a los dos
meses continuando con las otras dos drogas 7 meses más.

Ahora cuando por diversas causas, no podemos usar la rifampici-
na, enfermos hepáticos, alcoholismo etc. o, nos veamos en la necesidad

de cambiar de régimen, por las manifestaciones tóxicas de la misma, se hará el siguiente:

REGIMEN C.

SM. Lo mismo que en el régimen A.

INH. Lo mismo en en los dos anteriores.

EMB. 25 mgs/kgs. en una sola toma durante dos meses. Después se rebaja la dosis a 15 mgs/kgs de peso, manteniéndolo hasta un total de 18 meses.

En este régimen, la estreptomocina se mantiene dos meses, ahora con las otras dos drogas hay que continuar 16 meses mas. Total tiempo del tratamiento. **18 meses.** Esto es debido que falta la droga más eficaz en el tratamiento de la T.P. (la rifampicina) y, por lo tanto la fase bactericida y esterilizante, se alargan al doble que en los regímenes A y B.

¿Porqué damos tomas únicas y no fraccionadas?. Antiguamente - hace 25-30 años- se creía que el ideal para el tratamiento de la T.P. era mantener niveles continuos de la droga en sangre, similares a la concentración inhibitoria mínima, con lo que se conseguiría una destrucción elevada de gérmenes; pero después de los trabajos DICKINSON, MITCHISON etc, se demostró que lo realmente útil, es conseguir niveles superiores a la C.I.M., rápidos y altos, sin llegar a la toxicidad, que a su vez proporcionan una mayor destrucción de gérmenes. (acción bactericida).

Cuanto duran las fases GERMICIDA Y ESTERILIZANTE?. Ambas dependen del régimen que se use. En el A y B, la fase bactericida, viene a durar de dos a tres meses y, se mide por la capacidad de negativizar los cultivos al finalizar el 2º mes de tratamiento. La fase esterilizante hasta los nueve meses, midiendose por el número de recidivas que dicho esquema proporcione a la finalización del mismo.

Para el régimen C o Standar, ambas fases se alargan al doble de tiempo que en los regímenes A y B (seis y doce meses respectivamente).

Ventajas de dichos Regímenes.- Son los siguientes:

- 1).- La cantidad de droga utilizada es menor ya que ocasionan:
 - Menor toxicidad crónica.
 - Menos coste.
- 2).- Las prestaciones globales de los Servicios Sanitarios a los pacientes disminuyen.

3).- Se concentran los mayores esfuerzos en asegurar:

- Asistencia a los pacientes.
- Que el paciente no interrumpa la quimioterapia.

4).- Los pacientes que abandonan prematuramente el tratamiento, están menos expuestos a recaídas y, en caso de que esto ocurra, el retratamiento puede hacerse con las mismas drogas, siempre que se hayan abandonado todas al mismo tiempo.

5).- El seguimiento de rutina después de finalizar la quimioterapia puede abandonarse.

FOLLOW-UP.- Consiste en el seguimiento del enfermo una vez terminado el tratamiento, el motivo del mismo, ha sido, sorprender a la recidiva, antes de que ésta sorprenda al Médico. Esto demuestra la desconfianza de los Clínicos en cuanto a la curación de la Tuberculosis. Decía, hace ya bastantes años un tisiólogo español (creo que era el Dr. Partera-rojo), "la tuberculosis se inactiva, pero no se cura". Actualmente esa sentencia parece haber cambiado de signo, ya que los regímenes bactericidas de 9 meses, siempre que este bien indicado y el paciente lo cumpla a rajatabla, no produce recidivas de ningún tipo (curación del 100%). Estas recidivas, son debidas a los gérmenes persistentes o quiescentes que no han podido ser aniquilados por la quimioterapia y en última estancia por las defensas del individuo. Pero este remanete bacilar persistente (Guerra) es mayor cuanto más débil sea el régimen terapéutico y cuanto menos tiempo dure para un mismo tratamiento.

CONCLUSIONES.- El Dr. Guerra las resume en su trabajo de 1978, publicado en Archivos de Bronneumologia y que son:

1).- No utilizar medicación antibacilar, sino hay garantía bacteriológica (T.P. en actividad).

2).- Emplear cuando esté indicada la medicación adecuada y siempre asociada a las dosis suficientes. Evitar la monoterapia real o encubierta.

3).- Adoctrinamiento intensivo y terco del paciente sobre la necesidad de no suspender voluntariamente la medicación, este punto es uno de los más importantes.

4).- Utilizar la bacteriología como único control de la eficacia de la medicación. Análisis mensual en laboratorio de garantía.

5).- Duración del tratamiento 9 meses, cuando en los regímenes entre INH y R/AMP, en el resto prolongarlos hasta 18 meses. En los retratamiento 24.

ENTORNO SOCIAL.- En cuanto a todo lo que gira alrededor del tratamiento del enfermo tuberculoso -no medicamentoso- vamos a referirnos solamente a dos cuestiones: Tratamiento Sanatorial y Tratamiento Ambulatorio.

La triada clásica de "Sol-aire, alimentación y reposo" que se empezó a aplicar a partir de los años 20 y ha continuado en algunos Sanatorios hasta bien entrada la década de los 60, es un puro recuerdo histórico, aunque todavía haya algún caso aislado que necesita reposo es más por las condiciones tan calamitosas en que nos llegan que como norma general, pero nunca como se hacía hace 20-25 años. Recuerdo muy bien cuando me inicié en el estudio de las enfermedades del torax a últimos del año 1962 en el Hospital "El Neveral" hoy Dr. SAGAZ, que al ingresar un enfermo tuberculoso se tenía en reposo absoluto en cama durante tres meses y cuando ya pasaban a reposo relativo (después del desayuno y comida dos horas) algunos pacientes no podían ni andar, por la atrofia muscular que acarrearaba la inactividad física, esa fase se ha ido superando y hoy en día es la norma general no hacer reposo ni absoluto ni relativo.

Ambos regímenes, sanatorial o ambulatorio, no pueden llevarse a ultranza individualizado, sino que cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes y que según ALIX ALIX, son las siguientes:

Régimen Sanatorial.

- Bueno para el porvenir de la enfermedad.
- Bueno desde el punto de vista epidemiológico.
- Bueno para el aprendizaje del enfermo (muy importante).
- Caro.
- Malo desde el punto de vista psíquico y laboral.

Régimen Ambulatorio.

- Bueno para la enfermedad a costa de un riguroso programa con vigilancia y control estrecho.
- Bueno para el psiquismo del enfermo.
- Barato.
- Arriesgado para el entorno del paciente.

Desde las primeras experiencias de MADRAS, seguidas después de las de HONG-KONG, SINGAPUR, AFRICA ORIENTAL y MADAGASCAR, llevadas a cabo bajo la dirección de WALLAS FOX, por la penuria de camas existentes en dichos países, dieron un resultado bastante apete-

cible, llegando a la curación bacteriológica en 80%, a pesar de usar regímenes débiles -no disponían de dinero suficiente-, los controles de los enfermos eran exhaustivos, por ejemplo, en la India, las visitas sorpresa eran la norma general, llevadas a cabo por visitadores o enfermeras, con el fin de controlar las tomas del medicamento, aparte de los exámenes rutinarios de esputos, sangre, orina, etc. o sea era una "auténtica Hospitalización a Domicilio" tan de moda hoy día.

¿Cuando un enfermo bacilífero deja de ser contagioso si toma correctamente la medicación específica? Las opiniones son un poco contradictorias. Según el COMITEE OF BACTERIOLOG STANDARDS, mientras un sujero elimine bacilos tuberculosos, debe ser considerado como fuente de contagio, pero posteriormente se ha demostrado que a los 15 días de estar sometido a tratamiento, deja de ser contagioso, ya que los bacilos, que expulsa, muertos o deformados por la acción de las drogas, pierden su poder patógeno (Asociación Americana de Tuberculosis).

El tratamiento ambulatorio, hoy día no puede realizarse en exclusiva. Depende de las condiciones socio-económicas y culturales del enfermo, pero por desgracia, esta enfermedad se ceba más en las clases mas bajas, ya que en nuestra modesta opinión, sería un fracaso total. Este ha de ser mixto: SANATORIAL Y AMBULATORIO, con controles por el mismo personal que atendió por primera vez, una vez que haya causado alta en el Sanatorio. Si las camas ya están creadas, vamos a aprovecharlas, donde no las tengan el tratamiento tendrá que ser exclusivamente ambulatorio. El tratamiento del tuberculoso en un Hospital General - como actualmente existe tendencia, resultaría mucho más caro que en el Sanatorio, pues las camas de un Hospital General cuestan de 2,5 a 3 veces más caras que en un hospital Monográfico del Tórax, por lo que la estancia en los mismos tendría que acortarse.

¿Cuanto debe permanecer hospitalizado un enfermo tuberculoso?. Esto depende de:

- De las camas disponibles
- De la naturaleza de la enfermedad.
- De la profesión del paciente.

En nuestro Hospital dedicamos 60 camas, para el internamiento de los enfermos y, creemos son suficientes, actualmente, a pesar de recibir pacientes de las Provincias de Granada, Almería -pocos-, Ciudad Real y nuestra propia provincia. La estancia oscila, habitualmente, entre 30-60 días media de 47, dependiendo el alta de varios factores, pero el fundamental es la conversión del esputo, se suele dar de alta en cuanto

aparece la primera B-K negativa o existen 2-3-4/3/1 2-3-4 bacilos en tres líneas. Nuestra tendencia actual es la que permanezca los dos meses, la primera fase del tratamiento, con las tres drogas, ya que hemos podido comprobar que cuando abandona antes el Centro generalmente una de las drogas lo hace mal, o no cumplen el tiempo prescrito o se pasan.

Una vez dado de alta, aconsejamos, revisiones mensuales. La V.S. baciloscopia y transaminasas, bien por su médico de cabecera o su especialista y a los tres meses reingresar para nuestro control hasta que termine el tratamiento y, después cada seis meses hasta un período de año o año y medio hacerle seguimientos.

La reincorporación laboral, depende de su profesión, no es igual la profesión sedentaria en la cual el esfuerzo físico es mínimo, que las laborales, donde el consumo de calorías es mucho mayor y las recaídas ocurren más frecuentemente, no obstante mas de tres meses, una vez causan alta, no aconsejamos esten de baja laboral- aunque ellos procuran prolongarlo por su cuenta.

El seguimiento del enfermo es imprescindible, por lo menos hasta que concluya el tratamiento, pero en este capítulo, chocamos con las autoridades del INSALUD. Nuestro Hospital es un Hospital Concertado desde el 1 de Marzo de 1974, antes de esta fecha solamente podían ingresar los enfermos para ser sometidos a tratamiento quirúrgico, y los enfermos el 95% o quizás mas pertenecen a la Seguridad Social, por lo que en las revisiones o controles de la enfermedad, encontramos cada vez mas oposición a las mismas. Y ¿que ocurre con este proceder?, pues que dentro de unos años, los tuberculosos en retratamiento, con drogas distintas a las usadas en tratamientos iniciales, serán una pléyade, ya que aprovechando el famoso refrán de "un Médico cura, dos dudan y tres...., el caos en cuanto al control y tratamiento de la T.P. será desastroso, si antes no se ponen los remedios adecuados y que en nuestro modesto parecer es fácil y son los siguientes:

A) Control y tratamiento por un sólo Organismo Sanitario, que ya estan creados -sólo hay que potenciarlos un poquito-: Hospitales y Dispensarios de la AISNA (Administración Institucional de la Sanidad Nacional).

B) Medicación gratuita para el paciente (en tres casos nuestros hubo recaída, por abandono precóz de la medicación al no poder pagar la parte proporcional que cobra la Farmacia en Recetas de la Seguridad Social. En algunas provincias la medicación es casi gratuita (CAMPANAS SANITARIAS).

¿Qué aprenden los enfermos en el Hospital?. Varias "cosas" entre ellas:

- A tener conciencia de su enfermedad, que es perfectamente curable si cumple bien el tratamiento.
- A tomar la medicación; algunos se extrañan cuando se les dice "estas pastillas tiene que tomarselas todas de una vez".
- A tener confianza en el médico que le atiende (relación médico-enfermo tan deteriorada hoy día), corrigiendo defectos y atendiendo cualquier sugerencia que hagan, cuestión que en una sola consulta es muy difícil de resolver.

BIBLIOGRAFIA

- MIRET CUADRAS, REY DURAN.: Reunión de la SEPAR, sección de Tisiología 1978. Conclusiones de la Conferencia Internacional de la UICT en Bruselas 1978.
- P. MIRET CUADRAS, J.M. PINA GUTIERREZ y A. ESPINAR MARTIN.: *Futuro de la tuberculosis*. Tema monográfico sobre Tuberculosis Pulmonar. Archivos de Bronconeumología. Vol. 19, nº 6. Noviembre-Diciembre de 1983.
- LUIS J. GONZALEZ MONTANER. MATIAS MARTINEZ, OSCAR PALMA BELTRAN.: *Tratamiento de la Tuberculosis*. Edit. Ergón, 2ª Edición. Edición. Buenos Aires. R. Argentina. 1978.
- J. ALIX ALIX.: *Tuberculosis Pulmonar en la era Antibiótica*. Editorial Salvat. Barcelona. 1979.
- R. REY DURAN.: *Tuberculosis inicial. Característica de la Enfermedad y de los Enfermos*. Número Monográfico sobre T. Pulmonar. Archivos de Bronconeumología. Vol. 19, Nº 6, Noviembre-Diciembre 1983.
- REY, PANGAS y MASSE.: *Tratado de Tisiología*. Editorial Ateneo. Octava Edición. Buenos Aires. R. Argentina. 1959.
- F. GUERRA SANZ.: *Tratado de la Tuberculosis Pulmonar*. La nueva imagen de esta Enfermedad. Terapéutica de la S.A. 1978.
- F. GUERRA SANZ. R. REY DURAN. M. CUESTA. F. BACHILLER CABEÑON. L. MUÑOZ CABRERA, R. SOLANO BONOLIEL, L. LARA GARCIA, FERNANDEZ LUCEÑO y P. MARTINEZ LARRIBA.: *Tratamientos Cortos en Tuberculosis Pulmonar*. Archivos de Bronconeumología. Vol. 14, Nº 3, Julio-Septiembre de 1978.
- W. FOX.: *Manejo y Tratamiento Moderno de la Tuberculosis Pulmonar*. Boletín de la UICT, 1977.
- J.M. DICKINSON.: *Investigación Experimental de los mecanismos bactericidas en los tratamientos de Corta Duración*. XXIII Conferencia Internacional sobre Tuberculosis. Septiembre de 1975. México.