

## SOBRE LA SIGNIFICACION DE LA FASE ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL FUTURO DE SU EVOLUCION \*

Dr. LUIS SAYE

LA evolución reciente de la terapéutica medicamentosa de la tuberculosis pulmonar se inició en 1944 cuando A. Schatz, E. Bugie y S. A. Waksman comunicaron haber descubierto un antibiótico antibacilar, la estreptomina. En los años siguientes se descubrieron otros preparados, la dihydroestreptomina, la aureomicina, la piracinamida, la cycloserina, la kanamicina y preparados quimioterápicos, la promina, el ácido paraaminosalicílico o PAS, la hidracida del ácido nicotínico y en 1958 la thionamida del ácido ethylisonicotínico, y en una segunda fase la acción de algunos de estos preparados y, en especial, de las asociaciones de estreptomina, el PAS y la hidracida y de la ethionamida en enfermos sensibles a las mismas ha determinado los índices más elevados de negativación del bacilo en el esputo.

En los primeros años del empleo de la nueva terapéutica en 1946 y 1947, P. Youmans y colaboradores de la Clínica Mayo de Rochester, demostraron la significación de la resistencia de los bacilos a la ac-

ción de la estreptomina, lo que limita la eficacia de la medicación y obliga a conocer el grado de sensibilidad o resistencia de los bacilos de los enfermos a las medicaciones empleadas.

En la Reunión de la Unión Internacional contra la Tuberculosis que tuvo lugar en París en julio de 1947, el doctor Noel Rist en la sesión en la que se examinaron los temas terapéuticos, planteó la siguiente cuestión: ¿los clínicos, al elegir un tratamiento, son influidos por el conocimiento del grado de resistencia de los bacilos de los enfermos a los distintos medicamentos? Las medidas de sensibilidad a los bacilos, ¿son una guía del tratamiento?

El Profesor J. Crofton, de Edimburgo, considera de significación potencial todo grado de resistencia que sobrepasa el error experimental que puede producirse cuando se examinan *in vitro* razas sensibles aisladas en enfermos con tuberculosis pulmonar que no han sido tratados con antibacilares. La verdadera prueba de que el grado de resistencia tiene significación clí-

---

\* Comunicación presentada como Académico Numerario en la Sesión del día 26-I-65.

nica en el curso del tratamiento, la revela la agravación del enfermo. Si se intenta evitar los fracasos en todos los casos es preciso tener en cuenta no sólo los grados intensos de resistencia, sino también los débiles. Clínicamente, revela la resistencia el aumento de los bacilos en la expectoración, la agravación clínica y la radiológica. Ross, J. y D. colaboradores de Crofton, de Edinburgo, examinaron la evolución seguida por 264 enfermos con tuberculosis pulmonar tratados en 1953, aparentemente curados. La proporción de recaídas fue 22 % entre los enfermos en los que se reconocieron bacilos resistentes, y 6 % entre aquellos en los que no se habían observado sino bacilos sensibles, y entre 141 enfermos admitidos en el hospital con bacilos sensibles, no se observó sino una sola recaída hasta fines de 1956, 0,7 %, revelando este resultado que la proporción de recaídas en enfermos con bacilos resistentes fue 3 veces más elevada que en los enfermos en los que se habían comprobado bacilos sensibles, y más de 30 veces mayor que en los enfermos con bacilos sensibles tratados durante períodos prolongados.

¿Cuál es el mejor medio para evitar la resistencia? Las investigaciones del Consejo Médico Británico demostraron que la resistencia puede evitarse en casi todos los casos dando las asociaciones medicamentosas siguientes: estreptomomicina, un gramo cada día aso-

ciado a cien miligramos de isoniazida dos veces al día: o PAS, cinco gramos cuatro veces al día asociado a cien miligramos de hidracida dos veces al día. Al dar la estreptomomicina dos veces por semana asociada a la hidracida dada cada día, la resistencia a los seis meses apareció en el 13 % de enfermos, mientras que no se comprobó dando la estreptomomicina cada día. Procediendo así, es absolutamente excepcional que aparezca la resistencia. En los casos graves es útil comenzar por estreptomomicina e hidracida cada día. Si se observan fracasos, se deben a no haber tomado la medicación, o por ser el bacilo resistente a uno de los medicamentos empleados. Por ello es útil dar los tres medicamentos simultáneamente hasta conocer el resultado de los exámenes hechos antes del comienzo del tratamiento. El Profesor Crofton cree que el menor grado de resistencia puede tener significación clínica. Las proporciones indicadas de enfermos resistentes en los grupos examinados ha sido de uno a cinco por ciento, y se ha comprobado la resistencia en enfermos tratados en forma insuficiente.

El Doctor Springett describió los resultados obtenidos en Birmingham, población de un millón cien mil habitantes, con más de cien mil irlandeses, treinta a cincuenta mil inmigrantes de la India y diez a veinte mil del Pakistán. El número de casos declarados de tuberculosis en 1956 fue 849,

con resistencia primaria en los bacilíferos en la proporción de 1,3 %, y en 1961 entre 602, del 2,9 %. Fueron tratados con estreptomocina, PAS e hidracida, y la resistencia se comprobó a una droga, en particular la estreptomocina. Desde 1956 a 1961, el número de casos de tuberculosis respiratoria declarados fue, desde los 15 años, 4.220; con baciloscopia positiva, 2.685, y con resistencia primaria en los casos positivos, 2,5 %. La resistencia se comprobó en la casi totalidad de los casos a una sola medicación: la estreptomocina. Practicando el tratamiento con estreptomocina, PAS e hidracida en 530 enfermos, se obtuvo la negativación del bacilo en la expectoración en el cien por ciento. El autor concluye escribiendo: «el resultado del tratamiento de la tuberculosis pulmonar del adulto con baciloscopia positiva puede ser increíblemente bueno. No hemos tenido ningún fracaso, ningún caso mortal ni creando la resistencia bacteriana».

El doctor Horne, de la Escuela del Profesor Crofton, de Edinburgo, ha descrito los resultados obtenidos en su experiencia del tratamiento de la tuberculosis pulmonar con quimioterapia: desde 1946 a 1950 la situación era muy desfavorable: los casos de tuberculosis declarados representaban cifras de 129 a 169 y 170 por cien mil en 1953 y 1954. En 1954 se produjo una rápida disminución hasta 70. En este año, el número de los en-

fermos asistidos en sus casas fue 375, de los que 95 eran resistentes. En 1957, el número de bacilíferos fue reducido a 43, con 12 casos resistentes, y en 1961, a 27, con 3 casos resistentes. Desde 1951 todos los enfermos fueron asistidos en el hospital diariamente y tratados con estreptomocina, PAS e hidracida hasta ser conocido el resultado del antibiograma y comenzar a obtenerse cultivos negativos. En Edinburgo, hasta 1961 la mortalidad ha disminuido hasta alcanzar en este año la proporción de 3 por cien mil. Desde 1952 a 1958, en 348 enfermos tratados por el doctor Crofton sensibles al menos a dos drogas, obtuvo el cien por cien de negativaciones del esputo, la mayoría, 98 %, en 6 meses. En 2.500 enfermos desde 1955 a 1960, con una posible excepción, todos negativaron la expectoración, y sólo se observó la resistencia en 2 enfermos durante la fase de desensibilización a esta droga. Demuestran estos resultados en forma concluyente que los enfermos necesitan ser tratados con la mejor quimioterapia en forma que no cree ninguna resistencia. Y escribe el autor: «si seguimos empleando este tratamiento en esta forma asegurándonos la colaboración de los enfermos más recalcitrantes, obtendremos la esterilización en enfermos con esputo positivo infectantes de la comunidad y podremos internarlos en el hospital hasta lograr la negativación del esputo, lo que autoriza a admitir la supresión

de la tuberculosis en nuestra comunidad en un futuro previsible».

El doctor A. Foster Carter, de Londres, describe la modificación epidemiológica comprobada en Inglaterra y Gales desde 1900 a 1950: desde 1950, la disminución de la mortalidad por tuberculosis ha sido desde 20 por mil a 3 por mil en 10 años, lo que hubiera requerido 80 años siguiendo el ritmo anterior al empleo de las nuevas medicaciones. La experiencia de Madras por W. Fox ha sido la siguiente: se trataron 130 enfermos con tuberculosis pulmonar con quimioterapia durante un año, la mitad en un sanatorio y la otra mitad en sus casas: su pobreza exigía que trabajasen intensamente. Al finalizar el año, los enfermos tratados en la casa demostraron estar algo mejor que los tratados en el Sanatorio, y lo más sorprendente fue que la proporción de exposición al contagio era la misma en los dos grupos; es fantástico lo que puede obtenerse con estas drogas y, por ello, nos preguntamos si es necesario otro tratamiento que no sea la quimioterapia en la mayoría de los enfermos.

En el Congreso Nacional Francés que tuvo lugar en Nantes en mayo de 1964, las conclusiones del Profesor E. Bernard y de R. Kreis en su ponencia sobre la necesidad de tratar a los enfermos con las drogas a las que sean sensibles sus bacilos para obtener los mejores resultados, coinciden plenamente

con cuanto han expuesto los autores ingleses.

El Comité de Investigación de la British Tuberculosis Association y el Servicio para el tratamiento de la tuberculosis en Hong-Kong, han publicado en diciembre de 1964 los resultados obtenidos con la ethionamida y la isoniacida en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en Hong-Kong. La investigación se hizo en un grupo de enfermos tuberculosos tratados con 500 miligramos de ethionamida y 300 miligramos de I.N.H. diarios, combinados en comprimidos: grupos E.H. Otro grupo fue tratado con 12 gramos de PAS y 300 miligramos de hidracida combinados en dosis separadas: grupo P. H. La quimioterapia fue dada en el hospital 28 semanas y se continuó 52 semanas en casa del enfermo, en condiciones muy desfavorables por el hacinamiento. Los esputos fueron examinados en Hong-Kong y las pruebas de sensibilidad en Londres. Fueron tratados 136 enfermos, 67 con E.H. y 69 con P.H., siendo análogos los dos grupos por la edad, el sexo y las características bacteriológicas. Los resultados obtenidos en el conjunto de los enfermos que aceptaron inicialmente el tratamiento, incluyendo los que lo suspendieron por una u otra razón, fueron los siguientes: a las 28 semanas, la proporción con cultivos negativos fue 81 % en 67 enfermos tratados con ethionamida e hidracida, y 87 % en los tratados con hidracida y PAS. A

las 51 semanas, las proporciones fueron 85-87 %. La resistencia se observó en 3 enfermos del grupo ethionamida e hidracida, y en 6 del grupo PAS, hidracida. La mejoría radiográfica de las lesiones pulmonares fue moderada o considerable en el 80 % de los enfermos E.H., y en la misma proporción en el grupo PAS, hidracida. En 15 enfermos, 9 E.H. y 6 P.H., se suspendió el tratamiento por fracaso. A las 52 semanas, de los 149 enfermos tratados con quimioterapia, 137 (92 %) tenían cultivos negativos y 7 positivos, y tres tenían bacilo negativo al examen microscópico, y uno positivo al cultivo, y dos enfermos murieron por hepatitis.

La conclusión que deducimos ante la fase actual de la terapéutica de la tuberculosis y nuestra realidad epidemiológica, es que urge la preparación de un grupo de bacteriólogos para poner en práctica, con la amplitud debida, las técnicas que permiten orientar la terapéutica en la forma más efectiva. Hoy puede preverse que el futuro de la tuberculosis humana suprimiendo la de origen bovino, generalizando el empleo de la vacunación y obteniéndose la esterilización de las lesiones en enfermos tratados con las nuevas medicaciones en proporción elevadísima, será distinto del que se observa hoy aún en los países con las condiciones epidemiológicas más favora-

bles. Persisten en ellos generaciones que han sufrido los ataques de la infección virulenta y de la enfermedad, y representan una amenaza para grupos no infectados, como lo revelan los brotes epidémicos registrados en los últimos años.

Por primera vez, ante los resultados de la vacunación con B.C. G. y de la terapéutica, puede considerarse la supresión de la enfermedad tuberculosa humana con las perspectivas más favorables en los países en que se pongan en práctica estos métodos en proporción a las indicaciones epidemiológicas y clínicas.

#### BIBLIOGRAFIA

- SCHATZ, A., BUGGIE, A., y S. A. WAKSMAN: Streptomycin, a substance exhibiting activity against gram positive and gram negative bacteria. Proc. Soc. Exper. Biol. and Medec.; p. 66, 51-1944.
- YOUMANS, G. P., WILLINSON, FELDMAN y HINSHAW: Increase of resistance of tubercle bacilli to streptomycin. Preliminary Report. Proceed. Staff Meet. Mayo Clinic. 21-1946, p. 216.
- YOUMANS, G. P., y KARLSON, A.: Streptomycin sensitivity of tubercle bacilli. Amer. Rev. Tub., 55-1947, p. 529.
- RIST, Noel: Signification clinique des mesures de resistance bacterienne. Bulletin Union Internat. contre la Tuberculose. Vol. XXVII, n.º 3 - 4 p. 21, 24.
- CROFTON, D.: Bulletin Union Internationale contre la Tuberculose. Vol. XXVII, n.º 3, 4, págs. 218, 247, 253, 271, 279.
- SPRINGETT, V. H.: Tubercle, Vol. 43, Supl. pág. 6, sept. 1962.
- HORNE, N. W.: Tubercle, Vol. 43, Suplem. pág. 14, septbre. 1962.
- FOSTER-CARTER, A. F.: Tubercle, Vol. 43, Suplem., pág. 21, septembre. 1962.
- A Controlled Trial of Ethionamide with Isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis in Hong-Kong. Tubercle, Vol. 45, Dic. 1964, pág. 299.

*Discusión.* — El doctor Pedro Domingo insiste sobre lo manifestado por un tan gran fisiólogo como Luis Sayé, cuya decisiva experiencia tendría que evocarse por todos nosotros periódicamente.

Estimaría útil, así, que se organizara una sesión —en régimen de coloquio— para presentar y señalar lo que haya de determinarse, en materia de profilaxis y de terapéutica, con el fin de que reflexionen acerca nuestro juicio los Poderes públicos al suscitar la campaña de erradicación de la tuberculosis.

El doctor José Cornudella glosa, también, el magnífico porvenir que hemos de acordar a la tuberculosis, la cual, a base de medios inmunológicos y de las curas modernas tiene que vencerse totalmente. Se muestra, pues, optimista al respecto.

El profesor V. Cónill Montobbio elogia la labor, que en el aspecto antituberculoso, viene desarrollando Luis Sayé con sumo provecho y se asocia al deseo de discutir y aprobar unas conclusiones, que luego deberían ser entregadas a la Superioridad y a otras Reales Academias de Medicina.

El doctor A. Soler Daniel se muestra partidario de vacunar con BCG a los niños y de tratar a los infectados metódica, encrupulosa y prolongadamente.

El doctor B. Rodríguez Arias se refiere al decremento que se nota en la morbilidad y mortalidad por meningitis tuberculosa, consecuencia de lo mejores que son las medicaciones de los enfermos específicos en sus fases primarias.

El autor da las gracias a todos y toma en consideración lo formulado.

Escribirá una propuesta, por tanto, para que se discuta y acepte en una data próxima.