

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar con un nuevo preparado "El Etambutol"

DR. VÍCTOR M. HERNÁNDEZ ASCH*

DR. NICOLÁS MEZA PÁEZ**

DR. MARIO RAMÍREZ MADRIGAL***

Aunque desde 1940 hasta nuestros días el tratamiento de la Tuberculosis se ha enriquecido con la adquisición de nuevos medicamentos, existe un hecho indiscutible, y es el de que todavía no se haya obtenido el preparado ideal. Todos aquellos hasta la hora disponibles, tienen inconvenientes que están directamente ligados a la colaboración de los pacientes, a la tolerancia que ellos tengan a estas drogas, a la resistencia que se desarrolla en todos ellos y a la toxicidad demostrada en las drogas de segunda línea. En una enfermedad crónica como la Tuberculosis estos escollos son un acicate para el estudio, con el fin de encontrar el preparado ideal que permita obviar estas dificultades. Es por esto que la adquisición de un producto, el dextro -2-2-etilendiimino- dibutanol (etambutol), además de constituir una arma más, su eficacia abre nuevos horizontes y esperanzas en el tratamiento de esta enfermedad.

El etambutol descubierto por Wilkinson y colaboradores (9), ha demostrado en estos años de experimentación ser activo tanto in vitro como in vivo (2-3-4-5-7-12). Algunos autores han encontrado que el etambutol es cuatro veces más potente que la estreptomina y al menos de la misma potencia que la hidrazida (6). Las dosis recomendadas son de 25 mgs. por kgm. de peso por día durante los primeros tres meses disminuyendo después a 15 mgs. por kgm. por día. Con estas dosis las concentraciones que se alcanzan en sangre son efectivas (7), y permiten evitar la acción tóxica sobre el nervio óptico, las cuales aparecen con más frecuencia con dosis superiores (1).

Hasta el momento la acción del etambutol parece realizarse únicamente sobre las células en proliferación, y esta acción se ejerce inhibiendo la síntesis de metabolitos necesarios para la multiplicación celular. Eventualmente después de frenar esta multiplicación y disminuir la viabilidad, produce la muerte celular (16).

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 33 pacientes en el estudio, todos ellos con Tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada o muy avanzada. De esos 33 pacientes iniciales, uno se retiró del estudio por comprobarse no ser tuberculoso, a pesar de haber sido inicialmente positiva la baciloscopia. Otro paciente se excluyó después de 5 meses de tratamiento por haber fallecido por síndrome nefrótico.

* Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina, Costa Rica.

** Sanatorio Carlos Durán, Costa Rica.

*** Laboratorio, Sanatorio Carlos Durán, Costa Rica.

Los 31 pacientes restantes se clasificaron en 3 grupos según el tratamiento recibido. El grupo 1 comprende los enfermos en los cuales se usó durante todo el tiempo etambutol como única droga, estos pacientes eran vírgenes a todo tratamiento (5 casos). El grupo 2 incluye aquellos en los cuales se asoció hidrazida, ácido para-aminosalicílico o estreptomina (13 casos). El grupo 3 comprende a los enfermos que además de alguna droga de primera línea, recibieron Etionamida o Cicloserina (13 casos). Estos dos últimos grupos habían tenido tratamiento previo al etambutol.

En uno de los pacientes con Tuberculosis moderadamente avanzada perteneciente al grupo 1, hubo necesidad por falta de respuesta, adicionarle después de tres meses hidrazida y ácido para-aminosalicílico.

Las dosis de etambutol empleadas fueron de 25 mgs. por kgm. de peso en 24 horas, distribuidas en tres tomas diarias, durante tres meses, el resto del tiempo se suministró 15 mgs. por kgm. de peso. Las dosis de hidrazida fueron de 10 mgs. por kgm. de peso, las de ácido para-aminosalicílico 10.5 gm. por día, y la dosis de estreptomina fue de un gramo diario hasta un total de 90 gramos. El tiempo de tratamiento se extendió hasta 12 meses.

Dieciocho pacientes pertenecen al sexo masculino y 13 al sexo femenino. Todos los enfermos son de raza blanca excepto uno de raza negra. El enfermo más joven tiene 18 años y el más anciano 73 años. Divididos por décadas, encontramos que hay tres pacientes en la segunda década, 6 pacientes en la tercera década, 10 en la cuarta, 6 en la quinta, 5 en la sexta y entre los 60 y 80 años 2 pacientes.

Los enfermos se distribuyeron atendiendo a la clasificación americana de Tuberculosis, teniendo en cuenta además la lesión anatómica existente. Esta clasificación puede observarse en las tablas I y II, donde además se tomó en cuenta el grupo de tratamiento al cual pertenecía cada uno de los casos.

De estos pacientes, 28 tenían enfermedad cavitaria. Todos los pacientes que habían tenido tratamiento previo al etambutol eran resistentes tanto a la hidrazida, al ácido para-aminosalicílico como a la estreptomina. En los pacientes del grupo 3 se usó la droga Cicloserina o Etionamida a la cual el paciente era sensible.

El tiempo de duración de la enfermedad previo al inicio del tratamiento con etambutol, excepción de 6 casos vírgenes, osciló entre 8 meses y 12 años, siendo el promedio de 6 años.

Los resultados, tabla III, se tabulan a los 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Se hicieron los siguientes controles: bacteriológico mensual, tanto examen del frotis como cultivos. Los cultivos fueron realizados en el medio Loewnstain y Jensen, considerándose negativos únicamente los pacientes con cultivo negativo. Control radiológico cada 3 meses, y mensual en los casos en que se estimó necesario.

Fueron controlados los pacientes para despistar cualquier signo de toxicidad, con los siguientes exámenes: hemograma, hematocrito, sedimentación, examen de orina, urea, creatinemia, bilirrubinemia, proteinemia, transaminasas oxalacéticas y pirúvicas, fosfatasas alcalinas, Hanger, turbidez del timol y prueba de la bromosulfoftaleína. Todos estos exámenes se realizaron en forma bimensual, excepto en los casos en que existiera una desviación del normal, en cuyo caso se repitieron mensualmente.

Se realizó control mensual para vigilar la toxicidad sobre el nervio óptico. También se realizaron pruebas de resistencia al etambutol siempre que existió material disponible.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se clasificaron en clínicos, radiológicos y bacteriológicos. Para tener un punto de vista más objetivo al clasificar los resultados, se consideraron las siguientes características: entre las manifestaciones clínicas se tomaron en cuenta la tos, dolor expectoración, fiebre, anorexia, adinamia, pérdida de peso, hemoptisis y disnea, incluyéndose además como complemento el resultado bacteriológico. Dichos resultados clínicos se clasificaron: como excelentes cuando hubo desaparición de todos los síntomas y bacteriología negativa. Muy buenos cuando hubo desaparición de la tos, la adinamia, la anorexia, la hemopatía, la fiebre, y hubo aumento de peso, asociado esto a bacteriología negativa. Buenos cuando los síntomas clínicos desaparecieron pero persistió la bacteriología positiva y nulos cambios.

Desde el punto de vista radiológico los resultados excelentes correspondieron a desaparición de las imágenes, con persistencia únicamente de pequeños nódulos residuales o infiltración linear residual mínima. Muy bueno corresponde a desaparición de cavidades y mejoría radiológica con persistencia de lesiones de carácter estable. Bueno cuando existe mejoría, pero persisten cavidades o lesiones inestables y nulo cuando no existe cambio.

En la tabla III se pueden observar estos resultados en 30 pacientes. Se excluye al paciente que falleció a los 5 meses de tratamiento con síndrome nefrótico, aunque hubo negativización del esputo y mejoría radiológica. Además se excluye el paciente que inició tratamiento, con etambutol y al que hubo que agregarle posteriormente hidrazida y ácido para-aminosalicílico, por no poderse clasificar en ninguno de los grupos de tratamiento como aparecen en la tabla. Este paciente tuvo una evolución excelente tanto radiológico como clínica.

Como se puede observar en dicha tabla no hubo mejoría radiológica a los 12 meses en el 30% de los casos. En el resto la mejoría fue excelente o muy bueno en un 50%, y buena únicamente en el 20%. Hubo una franca tendencia a la mejoría progresiva con el transcurso del tiempo, únicamente un paciente clasificado hasta los 6 meses con respuesta buena, empeoró reabriéndose la cavidad.

Clínicamente a los 12 meses se observó mejoría en el 90% de los casos, correspondiendo a un 73.32% una evolución muy buena o excelente. Se observa que dos de los pacientes en los cuales la evolución durante los primeros 6 meses fue muy buena, a los 12 meses hubo que clasificarlos con resultado bueno únicamente, debido a que la baciloscopía se hizo positiva. Dos casos en los primeros 6 meses tuvieron una evolución buena pero posteriormente hubo progresión de sus lesiones.

En la tabla IV se clasifican los resultados atendiendo únicamente a la bacteriología y considerando negativos solamente aquellos que lo fueron por cultivo. Como se observa a los 12 meses hubo un 77.41% de pacientes consistentemente negativos, en relación a un 88.83% que eran negativos a los 6 meses. Hubo por tanto dos enfermos que se positivizaron posteriormente, los mismos dos pacientes que tuvieron una evolución clínica muy buena durante los 6 meses y que después fueron clasificados con respuesta buena.

Nuestros resultados fueron iguales o superiores a los obtenidos en los estudios realizados por otros autores (2, 3, 4, 5, 8, 9, 13, 14), tanto clínica, como radiológica y bacteriológicamente.

Es interesante hacer la observación que de los cinco casos vírgenes a tratamiento y en los cuales éste consistió únicamente en el etambutol, todos ellos tuvieron una respuesta clínica excelente desde los tres primeros meses, habiendo negativizado con cultivo a los tres meses. Su evolución radiológica durante sus primeros 6 meses fue excelente en tres casos y muy buena en dos, y a los 12 meses fue excelente en cuatro y muy buena en un paciente. Cuatro de estos

pacientes eran cavitarios y en todos ellos hubo cierre de la cavidad. No sabemos la razón de por qué nuestros resultados en este tipo de pacientes son superiores a los publicados en la literatura (3, 5, 12, 17).

En nuestro medio es sumamente difícil tener hospitalizados a los pacientes durante todo el tratamiento, como consecuencia tanto de problemas personales de ellos, como debido a la escasez de camas, razón por la cual cuando las condiciones son favorables el paciente continúa el tratamiento en forma ambulatoria. Este hecho hace que nuestra experiencia esté fuera de lo corrientemente publicado, pues nuestros pacientes, casi en su totalidad 24, hicieron un tratamiento mixto de hospital y ambulatorio. Nuestros datos en este tipo de tratamiento son parecidos a los obtenidos por Gilberto Rueda Pérez (15), resultados que están de acuerdo con las experiencias de la O.M.S. con el tratamiento ambulatorio.

En el total de pacientes las pruebas de resistencia con el etambutol realizadas con concentraciones con 20 y 30 microgramos, revelaron únicamente dos enfermos resistentes. Uno cuya resistencia la adquirió en el curso del tratamiento, y otro que corresponde a unos de los enfermos tratados únicamente con etambutol, que presentaba tuberculosis moderadamente avanzada y cavitaria, el cual tuvo resistencia primaria. Este caso fue sin embargo tratado con etambutol únicamente, siendo su resultado clínico excelente y el resultado radiológico muy bueno. No se observó alteración visual ninguna.

Los exámenes de función hepática revelaron datos interesantes.

En tres casos las transaminasas se elevaron ligeramente al inicio del tratamiento, llegando en un caso a una elevación más que ligera, 241 unidades las oxalacéticas y 228 las pirúvicas. No se suspendió el tratamiento y ellas descendieron hasta niveles normales espontáneamente, conservándose ligeramente elevadas en un caso, en cifras de 80 y 62, respectivamente.

En un paciente además de las transaminasas se elevó ligeramente la retención de la bromosulfaleina, pero ambas descendieron a la normalidad en el transcurso del tratamiento.

Todos estos pacientes rehusaron la bopsia de hígado. No se apreció ningún otro dato anormal en los controles de laboratorio.

TABLA I	I	II	III	Total
Mínima.....				
Moderadamente avanzada.....	3	6	3	12
Muy avanzada.....	2	7	10	19
TOTAL.....	5	13	13	

TABLA II	I	II	III	Total
Exudativa.....	2			2
Fibrocaciosa.....	3	11	13	27
Fibrosa.....		2		2
TOTAL.....	5	13	13	

TABLA III	3 MESES		6 MESES		12 MESES	
	Radiología	Clínica	Radiología	Clínica	Radiología	Clínica
Nulo						
I						
II	5	2	5	2	5	3
III	4		3		4	
TOTAL y %	9-30%	2-6.66%	8-26.66%	2-6.66%	9-30%	3-10%
Bueno						
I						
II	3	1	3	1	3	2
III	5	3	5	3	3	3
TOTAL y %	8-26.66%	4-13.33%	8-26.66%	4-13.33%	6-20%	5-16.66%
Muy bueno						
I	2		2		1	
II	2	4	2	4	2	2
III	2	3	3	3	4	3
TOTAL y %	6-20%	7-23.33%	7-23.33%	7-23.33%	7-23.33%	5-16.66%
Excelente						
I	3	5	3	5	4	5
II	3	6	3	6	3	6
III	1	6	1	6	1	6
TOTAL y %	7-23.33%	17-56.66%	7-23.33%	17-56.66%	8-26.66%	17-56.66%

TABLA IV

POSITIVOS			NEGATIVOS		
3M	6M	12M	3M	6M	12M
7	5	7	24	26	24
22.58%	16.12%	22.58%	77.41%	88.83%	77.41%

CONCLUSIONES

El etambutol es uno de los medicamentos actualmente en uso para el tratamiento de la tuberculosis, de acción efectiva como la hidrazida, y el cual puede emplearse durante tiempo prolongado.

Con las dosis de 25 mgs. por kgm. de peso durante los tres primeros meses, y continuando después con dosis de 15 mgs., no aparecieron manifestaciones tóxicas que obligaran a suspender el tratamiento.

Esta falta de toxicidad hace del etambutol, la droga de segunda línea de elección, ya que permite su uso en forma ambulatoria. Es efectivo usándolo como única droga, pero parece aconsejable asociarlo a la hidrazida.

En un solo caso se desarrolló resistencia, lo cual indica una ventaja más. Si esta falta de resistencia se debe a la negativización precoz y consistente del esputo, y por tanto a la falta de material disponible para practicar las pruebas de resistencia, no lo sabemos.

SUMMARY

Thirty two cases has been studied within a period up to one year. The treatment consisted of ethambutol alone in five cases. Ethambutol plus I.N.H., P.A.S. and or streptomycin in 13 cases. Ethambutol and Cicloserine or thionamide in 13 cases. In two cases the treatment has been administered in a different way, considering the specials conditions of the patients.

The clinical results which niclude the negative culture of the sputum, show improvement in 90% of the cases, being excellent and very good in 73.32%.

Froom the Xray point of view, the results were excellent and very good in 50% of the cases.

Bacteriologically at the end of the year, 77.41% of the patients were negative. Tyenty four patients were treated in the Hospital at the beginning of the treatment, and then they were treated as ambulatory cases.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—G. DE SIMONI; M. LUCCHESI.
La Terapia Della Tuberculosis Umana con il D-2,2' (etilen-diimino) di-1-butanolo (etambutolo)", Estratto dagli Annali dell' Istituto "Carlo Forlanini", Vol. XXVI, Fasc. I; 1966.
- 2.—GILBERTO RUEDA PÉREZ.
Ethambutol en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar cronicada. Hospital de Santa Clara, Bogotá, Colombia.
- 3.—M. SANTOS DE COSSÍO; MA. DEL CARMEN VILLAFANE LLANOS.
El ethambutol como tratamiento complementario en la tuberculosis pulmonar. Revista Clínica Española, Año XXVIII, Tomo 105, N° 1. 15 de abril de 1967.
- 4.—RAÚL CICERO; L. F., BOJALIL; MIGUEL ARGÜELLES; ALEJANDRO CELIS SALAZAR.
El tratamiento de la tuberculosis pulmonar con etambutol. Neumol. Cir. Tórax. México, Vol. 27, N° 6, noviembre-diciembre; 1966.
- 5.—JORGE A. PILHEU; JOSÉ A. IANNELLO; MARTHA C. DI LONARDO Y ABEL CETRANGOLO.
Ethambutol en el tratamiento. Rev. Asoc. Méd. Argent. Vol. 80, N° 9, setiembre; 1966.
- 6.—Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent. Communications to the Editor. J. Amer. Chem. Soc. 83:2212-2213 (may 5); 1961.
- 7.—Clinical Pharmacology of ethambutol. Notes, Amer. Rev. Resp. Dis. 87:901-904 (june); 1963.
- 8.—ERNESTO BRIONES A.; E. ROMERO Y R. CARBO.
Observaciones sobre el tratamiento de la tuberculosis cronicada con una nueva droga: myambutol (ethambutol). Revista ecuatoriana de enfermedades del tórax. Vol. 5(1):Enero-Marzo; 1967.
- 9.—M. MARTÍNEZ; P. SPRINSKY; H. RODRÍGUEZ CASTELLS.
Nuestra experiencia con el empleo del Dextro-2-2' (etilendiimino)-di-butanol (etambutol). Revista "El Tórax", Vol. XV, N° 4, diciembre, 1966; págs. 218-222.
- 10.—I. D. BOBROWITZ, M. D. AND K. S. GOKULANATHAN, M. D.
Ethambutol in the Retreatment of Pulmonary tuberculosis. Dis Chest 48:239-250 (Sept.); 1965.
- 11.—T. M. WILSON, M. C., CONSTANCE M., L. B. HUNT.
Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis. Clinical Trials Journal (London), 1966, 3, N° 1; 361-367.
- 12.—GIUSEPPE DE SIMONI.
Preliminary observations of ethambutol in pulmonary tuberculosis. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 135, Article 2, pags. 846-848, april 20; 1966.
- 13.—DAVID E. GARCÍA, M. D., J. SOLÉ MASSNA, M. D. CARLOS CRUZ, M. D.
Ethambutol (myambutol) in the treatment of tuberculosis. Bol. Asoc. Med. P. Rico, mayo; 1967.
- 14.—FAUSTO AGUILAR RODRÍGUEZ.
El Ethambutol en el retratamiento de la tuberculosis. Revista del Colegio de Médicos de Guatemala, Vol. 18, junio 1967, N° 2.

- 15.—GILBERTO RUEDA PÉREZ.
Myambutol en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar ed tipo crónico. Tribuna Médico, Vol. VI, N° 297, julio 24 de 1967.
- 16.—M FORBES, N. A. KUCK, E. A. PEETS.
Mode of action of ethambutol. J. Bact. 84:1099-1103 (noviembre); 1962.
- 17.—CARLOS A. MALLORQUÍN Y COLABORADORES.
Nuestra experiencia clínica con Ethambutol. Anales del Sanatorio, Vol. IV, Año 1965-1966, Asunción, Paraguay.
- 18.—HORACIO RUBIO PALACIOS; ERNESTO GARCÍA HERRERA; HORACIO RUBIO MONTEVERDE; TEODORO CARRADA BRAVO.
Ethambutol. Revista Medicina Mexicana, tomo XLVII, Año XLVIII, N° 1024, noviembre 25 de 1967, México, D. F.