

Tratamiento de la tuberculosis crónica con etambutol

Informe de 50 casos

Por los Dres.:

INÉS GARY,* JUAN APOUNAIRE,** RAFAEL GONZÁLEZ***

Gary, I. et al. *Tratamiento de la tuberculosis crónica con etambutol. Informe de 50 casos.* Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

Se presenta un informe sobre los resultados del tratamiento con etambutol asociado a otras drogas en 50 pacientes crónicos con lesiones avanzadas y expectoradores de bacilos, anteriormente tratados durante períodos prolongados con drogas de 1ra. y 2da. línea a las cuales presentaban resistencia e intolerancia. Se informa que hubo mejoría clínica a los 6 meses de tratamiento en el 90% de los casos, y que se logró la conversión del esputo a los 3 meses en el 84% de los casos al examen directo y al cultivo. Se interrumpió el tratamiento por toxicidad en 2 casos (en 1 de ellos fue precoz e inespecífico). Un caso falleció por infarto de miocardio al 6to mes de tratamiento sin haber tenido mejoría. Se concluye, al igual que en otros trabajos nacionales y extranjeros, que el etambutol asociado a otras drogas de 1ra. y 2da. líneas es muy útil para el tratamiento de la tuberculosis crónica por su fácil administración, poca toxicidad y buena aceptación por el enfermo, lográndose en breve tiempo mejoría clínica y negativización del esputo; así como que administrándolo bajo estricto control, debe ayudar a resolver uno de los problemas de la lucha y control de la tuberculosis: el expectorador crónico de bacilos resistentes.

INTRODUCCION

Se clasifica a la tuberculosis pulmonar como crónica cuando presenta positividad en el examen directo del esputo o al cultivo, por 2 o más años, sea esta positividad permanente o alterna.

Actualmente, uno de los problemas que afrontamos en la lucha antituberculosa, para el control efectivo de la enfermedad, es el número de pacientes clasificados como crónicos, ingresados en nuestros hospitales o con tratamiento ambulatorio en los dispensarios; un 100% son resistentes a drogas primarias, y en más de un 50% a las drogas secundarias.

En el análisis de este problema, el Grupo Nacional de Tuberculosis plantea la posibilidad del uso de drogas nuevas, de eficacia comprobada y que pudieran ser suministradas por nuestro organismo.

En 1969 se acuerda ensayar el uso del etambutol en el hospital "Julio Trigo" con enfermos seleccionados, ampliándose la investigación a otros hospitales provinciales; en julio de 1970 son planteadas las recomendaciones para hacer dicha selección. Antes de informar el resultado del uso del etambutol en nuestro Hospital, estimamos conveniente hacer una breve reseña de dicha droga.

Experimentando con productos sintéticos derivados de la etilendiamina en

* ** *** Servicio de neumotisiología.
Hospital clínicoquirúrgico docente, Las Villas.

laboratorios de Norteamérica, comprobaron que de estos derivados había uno que resultaba el más eficaz y completo V cuya estructura química es:

2,2' (etilenodiamina) dilbutano dihidroclórico y que denominaron como etambutol.

Se presenta como una sustancia blanca, inodora, cristalina, resistente al calor y muy soluble en agua.

Ya en 1961 se comprueba su efectividad *in vitro* sobre el micobacterium tuberculoso y experimentan en ratones. En 1966 aparecen los primeros reportes de autores norteamericanos y de los japoneses *Donomas* y *Yamamoto* sobre la efectividad de la droga en el tratamiento de la tuberculosis humana.

Precisaron que su uso debe ir asociado a otras drogas de 1ra. o 2da. líneas; que la dosis óptima era de 25 mg X kilo de peso, los dos primeros meses, y después, de 15 mg X kilo.

Que su mayor concentración en suero sanguíneo se alcanza a las cuatro horas para ir declinando y alcanzar un mínimo de concentración a las 24 horas.

Un 20% de la dosis por vía bucal aparece en las heces fecales, un 10% se inactiva y un 70% es excretado por la orina, sin alteración alguna. No hay acumulación en los tejidos aun después de administraciones repetidas.

Su mayor toxicidad consiste en la producción de neuritis retrobulbar que puede afectar las fibras periféricas o centrales del nervio óptico, presentando el paciente las distintas alteraciones oculares de acuerdo a las fibras que afecte: reducción de la agudeza visual, escotoma central y pérdida de la habilidad para apreciar el color verde (fibras

centrales), defecto en el campo periférico (fibras periféricas).

Las lesiones del nervio óptico regresan cuando se suspende el uso de la droga.

Sobre la función hepática y renal se reportan escasos efectos tóxicos.

Cuando se emplea asociada a otras drogas, puede aparecer resistencia a la droga, del tercero al quinto mes es, y sola, su aparición es más precoz.

De acuerdo a los resultados obtenidos con su empleo y su poca toxicidad, sería la droga de elección en los casos vírgenes de tratamiento, asociada a la estreptomycin y la hidracida, sustituyendo al PAS. Con este tipo de tratamiento se reporta hasta un 100% de conversión del esputo, antes de tres meses.

En los casos de retratamiento hay que asociarla a la I.N.H., drogas de 2da. línea que no se hayan usado y a las cuales sean sensibles las microbacterias.

Desde marzo de 1971, en la provincia de Las Villas está vigente el nuevo programa de la lucha antituberculosa.

Los objetivos de este programa se verían "completados" si con el etambutol se logran negativizar rápidamente focos abiertos de enfermos resistentes a las drogas de 1ra. línea, evitando así la posibilidad de descubrir pacientes nuevos y vírgenes, pero con droga resistencia primaria.

El nuevo programa amplía la cobertura de diagnóstico y tratamiento del paciente tuberculoso, creando en cada unidad de salud pública (el policlínico), grupos adiestrados de trabajo que pueden ejecutar un plan de tratamiento ambulatorio controlado para los pacientes tuberculosos crónicos que por diversas causas no están hospitalizados.

MATERIAL Y METODO

De acuerdo a las recomendaciones del Grupo Nacional de Tuberculosis, se seleccionaron 57 pacientes. A todos los enfermos se les realizaron todos los exámenes previos normados:

Oftalmológicos: fondo de ojo, campimetría, presión ocular, discriminación de los colores rojo y verde. *De laboratorio:* hemograma, pruebas funcionales hepáticas, transaminasa pirúvica, bromosulfaleína y parcial de orina.

Clínico: examen cardiovascular y nervioso.

Hubo de desechar a 6 pacientes, 3 por cardiopatías, 2 por cirrosis hepática (comprobados por biopsia) y 1 por fragilidad capilar a los diez días de tratamiento.

De esta forma quedaron 50 pacientes, 26 hombres y 24 mujeres.

La edad de los enfermos oscila entre 17 y 72 años, siendo el mayor porcentaje de 45 a 59 años (46%) (Ver cuadro I).

CUADRO 1

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS CON ETAMBUTOL. CASOS POR EDAD Y SEXO

Servicio de neumotisiología
Hospital, provincial docente. Clínico Quirúrgico. Las Villas, 1972.

Grupos	E D A D		S E X O	
	Casos	%	Mas >. Fem.	
15 a 29 años	7	—	4	3
30 a 44 años	13	—	7	6
45 a 59 años	23	—	10	13
60 y más años	7	—	5	2
T o t a l e s :	50	100	26	24

El tiempo de evolución de la enfermedad de 2 a 30 años, el mayor número entre 2 y 9 años (Ver cuadro II).

De acuerdo a su extensión radiológica el mayor número de casos presenta la enfermedad en el estadio "avanzado" con 23 casos, todos cavitados (Ver cuadro III) y 27 en estadio "moderado".

Al momento de iniciar el tratamiento se encuentran todos los casos positivos: al cultivo 62,0% v al directo 38% (Ver cuadro IV).

En el cuadro de la resistencia a las drogas de 1ra. línea (Ver cuadro V) se

observan cifras altas en casi la totalidad de los casos; y en la droga de 2da. línea, aunque no se hicieron pruebas, es de sospechar que la presentan por el tiempo en que fueron utilizadas en estos pacientes, de 6 meses a 1 año, sin mejoría.

El tiempo de duración del tratamiento va desde los 6 hasta los 12 meses; estos últimos representan el mayor porcentaje (68%) (Ver cuadro VI). Todos los trabajos aconsejan asociar el etambutol con dos o más drogas de 1ra. y 2da. líneas, a las cuales no se haya presentado resistencia.

CUADRO II
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
CASOS SEGUN TIEMPO DE DURACION
DE SU ENFERMEDAD

Servicio de neumotisiología

Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico
 Las Villas, 1972.

Tiempo de enfermos	Casos	%
2 a 9 años	28	—
10 a 17 años	15	—
18 a 25 años	6	—
26 y más años	1	—
Totales	50	100

CUADRO III
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
CASOS SEGUN LAS LESIONES
RADIOLOGICAS

Servicio de neumotisiología

Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico
 Las Villas, 1972.

Lesión	Casos	\bar{c}
Mínima (mi)	0	—
Moderada (Mo)	27	—
Avanzada (AV)	23	—
Totales	50	100

CUADRO IV

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
POSITIVIDAD AL COMENZAR EL TRATAMIENTO CON ETAMBUTOL

Servicio de neumotisiología.

Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico. Las Villas, 1972.

Positivo al examen	Masculino	Femenino	Total	%
Directivo	12	7	19	38
Cultivo	14	17	31	62
Totales:	26	24	50	100

CUADRO V

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
RESISTENCIA OBSERVADA A DROGAS DE I.R.A. LINEA

Servicio de neumotisiología

Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico. Las A illas, 1972.

RESISTENCIA OBSERVADA

	Strepto	%	P.A.S.	\bar{c}	I.N.H.	%
Casos	50	100	50	100	50	100

CUADRO VI
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
TIEMPO DE TRATAMIENTO EN MESES

Servicio de neumotisiología
Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico
Las Villas, 1972

Tiempo de Tratamiento	Casos	%
6 a 8 meses	10	20
9 a 11 meses	6	12
12 meses	34	68
Totales	50	100

En este aspecto tuvimos dificultades, no se pudo conseguir la capreomicina, la cual se sustituyó por la kanamicina, aunque esta droga se agotó cuando se había llegado a 15 gramos por paciente. Ante esta realidad, se continuó el tratamiento con etambutol e INH a la mayor parte de los pacientes.

No se incluyó otra droga de 2da. línea, ya que 8 pacientes no toleraron y otros 12 no habían tenido mejoría con su uso. A pesar de ello, la evolución fue buena.

Para el etambutol se utilizó como dosis inicial 25 mg X kilo de peso, hasta 2 meses de tratamiento; después 15 mg X kilo de peso, según norma. Se interrumpió el tratamiento en un caso a los 10 días (fragilidad capilar).

La desaparición o mejoría de los síntomas, tos y expectoración, de acuerdo al tiempo de tratamiento, fue evidente en el primer trimestre en el 68% de los casos. Sólo cuatro casos no se negativizaron.

Otro síntoma de mejoría fue el aumento del apetito que implicó aumento de peso de 10 libras o más en casi todos los casos; permanecieron igual 9 casos y sólo 5 casos bajaron de peso.

La conversión bacteriológica del total de casos, mediante examen directo y al cultivo, se produce en el primer trimestre, en 42 casos (8,40%) ; se incluye el caso que falleció a los 6 meses de

CUADRO VII
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL
COMIENZO DEL TRATAMIENTO CON
ETAMBUTOL Y LA CONVERSION DEL
ESPUTO

Servicio de neumotisiología
Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico
Las Villas, 1972.

Tiempo en meses	Casos	%
1 a 3 meses	42	84
4 a 6 meses	3	6
7 a 9 meses	1	2
Nunca se negativizaron	4	8
Totales	50	100

tratamiento por corazón pulmonar crónico persistía positivo, lo consideramos fracasado (Ver cuadro VII).

La evolución radiológica de los casos, comparando la radiografía (al conien-

zar el tratamiento) y el último examen realizados, muestra que sólo hubo variación en el grupo de los "moderadamente avanzados" que aumenta en 6 casos procedentes del grupo avanzados".

En el grupo "avanzados, aunque hay mejoría en algunos casos, permanecen como tales, pues son de larga evolución, de cavernas con paredes gruesas escleróticas, que el tratamiento médico difícilmente puede cambiar su status anatómico.

Se discontinúa el tratamiento sólo en 2 casos; 1 a los 10 días por fragilidad capilar no específica del etambutol, pues con otras drogas de 2da. línea, empleadas anteriormente había presentado el mismo cuadro. En otro caso se inte

rumpió el tratamiento, a los 8 meses, por borramiento de la papila del lado nasal izquierdo.

CUADRO VIII
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
ASOCIACION DE ETAMBUTOL CON
OTRAS DROGAS

Servicio de neumoiología

Hospital provincial docente. Clínico Quirúrgico
Las Villas, 1972

Etambutol	Casos	%
INH y pirozina- namida	33	66
INH	14	28
INH v otras drogas	3	6
Totales	50	100

SUMMARY

Gary, I. et al. *Treatment of chronic tuberculosis with ethambutol*. Rev. t.ub. Med. 13, 2, 1974.

A report on results obtained from the treatment with ethambutol associated to other drugs in 50 chronic and bacilli-expectorating patients with advanced lesions, who were formerly treated for long periods with first and second-line drugs to which they were resistant and intolerant, is presented. There was a clinical improvement after six months of treatment in 90% of the cases, and sputum conversion was attained after three months of treatment in 84% of the cases both directly or by culture. The treatment for toxicity was discontinued in two cases (in one of these, the treatment was early and non specific). A patient died for myocardial infarct on the sixth month of treatment without having presented any improvement. It is concluded, the same as in other national and foreign works, that ethambutol associated to other first and second-line drugs is very useful for the treatment of chronic tuberculosis because of its easy administration, little toxicity and good acceptance for the sick subject. With this treatment both a clinical improvement and a negative sputum test are obtained in patients; moreover, the ethambutol administration under a strict control ought help to solve one of the problems of the control and fight against tuberculosis: the resistant-bacilli chronic expectorating subject.

RESUME

Gary, I. et al. *Traitement de la tuberculose chronique avec ethambutol*. Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

Le rapport comporte les résultats du traitement avec ethambutol associé à d'autres drogues chez 50 malades chroniques avec de lésions étendues et expectoration de bacilles. Ils étaient traités antérieurement pendant deux périodes prolongées avec de drogues de 1ère et 2ème ligne, présentant intolérance et résistance. Dans 90% des cas il y en a une amélioration clinique après un traitement de 6 mois. Dans 84% des cas, depuis 3 mois, on a atteint la conversion de crachat par examen direct et par culture. Le traitement a été interrompu par toxicité dans deux cas, dans un d'eux, il a été précoce, et non spécifique. Un malade est décédé par infarctus du myocarde au 6e mois de traitement sans avoir présenté une amélioration. L'éthambutol associé à d'autres drogues de 1ère et 2e. lignes est plus utile dans le traitement de la tuberculose chronique pour sa facile administration, peu de toxicité et bonne assimilation par le malade, ce qui aide à son amélioration clinique dans peu de temps, et

á l'obtention d'un résultat négatif du crocbat. L'administration do Téthambutol sous con- trole du med cin doit aider a résoudre l'un de, problèmes da la tuberculose: l'expectoration ehronique de bañiles resistentes.

Tapu M., z jnp. JlezeHze xpoHzneekoro Tydepzyjie3a 3T8MdyT0ji0M. Rev. Cub. Med. 13: 2, 1974.

npHBOJraTCfi coodmeHze o pe3yjlTaTax Jiezenzz 3TaMóyT0ji0M в conpoBos- jeHiiH c nпырзМЗ jieKapcTBaMz 50 xpoHzrecKzx ʒoлвннх cepBe3HKMz no- pasteHHHMH, KOTopae no 3Toro ne^zjiHCB лнтспвннн nepno.ii neKapcTBa- MH nepBopo H BTopopo macca, k KOTopHM oHH npoHBjiuuz pe3cTeHTHo- CTB ZJEZ H6T0JiepaHTH0CTB. COOdmaeTCfl, ZTO OTM6TZJIOCB KJIZHZZeCKOe KST¹¹¹⁶¹¹¹⁶TjeP^{e3} 6 MecHneB nocjie Hanajia jiezeHzn y 9052 cjiyzaeB H y 84% cjiynaeb daño nocTzrayTO npeBpameHZH мокротк cнyCTH 3 Mecниa. B 2 cjiynaax npenaTiuooB jiezezze B CBH3Z C TOKCZMH0CTBIO (y ojcHoro H3 HHX paHHHB H HecnemiiHZHaH), OjHH cnyaz ywiep OT HH^apKTa MZO- Kapja B MecTOM Mecime JiezeHzz de 3 yjiyziBeHHH. SakjmaeTCH, zaz H B jпырzx HaiiKOHajiBHx H 3apydesHux Tпынаx, ZTO cTawTiyTOji c nпырзMH jiezapcTB3MH nepBopo H BTopopo pzjia oneHB nejiecoodpaseH HJIH jieHHzH xpoHzzezoro Tytiepzyjie3a z3-3a Jierzofi anMZHcTpapz, MOJIOK TOZCZH- HOCTH H xoporaepo npeMa dojiBHHM. ZTO nezapcTBO BOJISCHO noworaTB pe- ine HHIO npodJiew dopBOH z KOHTPOJH Tytiepzyjie3a.

BIBLIOGRAFIA

- Alix Alix J.* Revista Clin. Española, Tomo III. 2 209, 1968.
- Inasato Donomae.* Amer. Rev. of Resp Dis. 98 : 4, 699, Oct. 1968.
- Fernández E. Regli,* et al. Menagement of chronic pulmonary tuberculosis using ethambutol (6 months of treatment). Rev. Clin. Esp 112: 116-18, .11 Jan 1969.
- J. Obregón- P. y Rafael Pedraza.* R. Cuba, de Med. 10: 1 101, 1971.
- Rafael O. Pedraza* R. Bol. Hig. y Epid. año 6: 3: 277, 1968.
- Santos de Cossío AI* et al. Ethambutol a Com- plemen ary treatment ub-pulmonary tuber- culosis, Rev. Clin. Esp 108: 143-51, 31 Jan. 1968.