
Quimioterapia acortada para Tuberculosis Pulmonar

Primer estudio en Honduras*

Dra. Martha Membreño Padilla¹, Dr. Maño Mejía Cruz²

RESUMEN

En vista de la alta incidencia de fracasos y abandonos del tratamiento prolongado de la tuberculosis pulmonar y de los efectos colaterales de medicamentos como la tioacetazona, se realiza un estudio protocolizado de dos esquemas acortados con seguimiento de un año después de concluir la segunda fase de tratamiento demostrándose las amplias ventajas del régimen de 6 meses sin tioacetazona, (2 SHR/4) sobre el de 8 meses, con tioacetazona, (2 SHR/4 HT) bajo condiciones controladas. La toxicidad de la tioacetazona, el bajo índice de negativización y el inaceptable número de recaídas nos obliga a recomendar su retiro del arsenal terapéutico del programa nacional de la tuberculosis. La facilidad de administración, menor toxicidad, menor costo a largo plazo y el alto índice de curación de los regímenes acortados utilizando drogas bactericidas es una evolución que los países llamados

"intermedios", ni técnicamente avanzados ni en la escala más pobre de los países en desarrollo, no pueden evitar y que personalmente recomendamos como programa nacional.

INTRODUCCIÓN

Los resultados del tratamiento a largo plazo de la tuberculosis pulmonar en el mundo, reportado por la Unión Internacional Contra la Tuberculosis UICT) son desalentadores en sus cifras; menos de un 50o/o de los pacientes tratados logra su curación con los esquemas tradicionales, por el alto índice de abandono, efectos colaterales y recaídas. Por el contrario, los esquemas de quimioterapia acortada de 6 y 9 meses de duración utilizando drogas bactericidas en condiciones similares de programa, son altamente eficaces, con pocos efectos adversos y bajas tasas de recaídas como ha sido demostrado en Asia, África del Este y sur América. (1-2-3-4).

El Instituto Nacional del Tórax decidió introducir la quimioterapia acortada en 1983, después de revisar las estadísticas nacionales que revelan que solo un 40o/o a 50o/o terminan el año de tratamiento

* Trabajo realizado en el Instituto Nacional del Tórax Tegucigalpa, mayo, 1983-junio, 1986.

1 Neumólogo, Jefe de Sala, Instituto Nacional del Tórax.

2 Neumólogo, Jefe de Sala, Instituto Nacional del Tórax,

inactivos, 12o/o se traslada a otros centros, 15o/o a 20o/o abandonan el tratamiento, un 5o/o fallece por la enfermedad y un 8% a 13% regresan para retratamiento por fracaso de la quimioterapia standard. Además se ha observado en la práctica diaria y en ensayos clínicos no publicados (5) una alta incidencia de efectos colaterales con la droga tioacetazona, administrada en el esquema prolongado recomendado por las autoridades de Salud Pública.

Por lo tanto se decidió realizar un estudio comparativo de dos regímenes acortados, ambos con una fase intensiva inicial igual de tres drogas: estreptomina, rifampicina e isoniazida (SHR), durante dos meses, variando la segunda fase en que un esquema fue continuado con isoniacida-rifampicina (HR) diaria por cuatro meses y el otro con izoniozida-tioacetazona (HT) diaria por seis meses. Ambos tratamientos han demostrado buenos resultados en otros países (6-7-8) y deseábamos conocer si los efectos son similares en nuestros pacientes, para recomendar la supresión del tratamiento prolongado y la sustitución por quimioterapia acortada de alta eficacia y baja toxicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tratándose de un estudio de intervención en donde hemos comparado dos esquemas terapéuticos nos ajustamos a una serie de requisitos para evitar diferencias en el comportamiento de la muestra en cuanto a edad, sexo, peso, procedencia urbana o rural, y características de la enfermedad para garantizar la confiabilidad de los resultados. El trabajo lo iniciamos en mayo de 1983 cuando aún no contábamos con la pirazinamida para reforzar el esquema inicial de cuatro drogas el cual sí está implementando en la actualidad, por lo que los regímenes comparados solo incluyeron isoniazida estreptomina-rifampicina y tioacetazona. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia terapéutica de los regímenes y la tolerancia de nuestros pacientes a las drogas. La eficacia se midió por la capacidad esterilizante de las drogas en combinación, existiendo dos indicadores: 1) La proporción de pacientes con cultivos negativo al 2o. mes de tratamiento. (9). En nuestro trabajo no realizamos cultivos y nos guiamos por el porcentaje de pacientes con bacüoscopia negativa al 2o. mes. 2) La proporción de pacientes con recaída después de terminada la

quimioterapia (9-10-11). El período de observación de recaídas en este estudio fue a un año después de finalizado el tratamiento.

Los efectos colaterales fueron clasificados después de una cuidadosa evaluación clínica de los síntomas indeseables gástricos, cutáneos, vestibulares y otros observados y de análisis de laboratorio encaminados a valorar el estado hepático y hemático. Se consideró toxicidad a aquellos efectos adversos que obligaron a suspender las drogas y a sustituirlas por otras dada la gravedad clínica o variables de laboratorio como 1) SGOT mayor de 200 U; 2) descenso brusco del hematocrito y hemoglobina hasta menos de 30 Vol. % y 10 gm % respectivamente. 3) trombocitopenia.

Se admitieron enfermos de los dos sexos, mayores de 15 años, con tuberculosis pulmonar nunca tratada, comprobada por baciloscofia de expectoración positiva y que podían asistir a control ambulatorio mensual al Instituto Nacional del Tórax después de una primera fase de hospitalización de 2 meses, lo cual se consideró necesario para supervisar la administración de medicamentos y evaluar adecuadamente los efectos colaterales que podrían presentarse en esta primera etapa. Se excluyeron pacientes embarazadas.

Se utilizaron estimaciones paramétricas y pruebas de significancia como método de inferencia estadística.

Los esquemas terapéuticos utilizados fueron:

CUADRO No. 1 ESQUEMAS DE CORTA DURACION UTILIZADOS

GRUPO A: 2 S H R / 4 H R			
1o. fase, diaria, 2 meses.		2o. fase diaria, 4 meses	
ESTREPTOMICINA	1 g.	ISONIAZIDA	300 mg.
ISONIAZIDA	300 mg.	RIFAMPICINA	600 mg.
RIFAMPICINA	600 mg.		
GRUPO B: 2 S H R / 6 H T.			
1o. fase diaria, 2 meses		2o. fase diaria, 6 meses.	
ESTREPTOMICINA	1 g.	ISONIAZIDA	300 mg.
ISONIAZIDA	300 mg.	TIOACETAZONA	150 mg.
RIFAMPICINA	600 mg.		

Los pacientes fueron incorporados al protocolo por distribución alterna por sexo; en el grupo A Se incluyeron 70 pacientes y en el B 67.

A todos se les solicitó hemograma, bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, y se les pesó al ingreso y al final del segundo mes de tratamiento.

El seguimiento se hizo en consulta cada 3 meses después de finalizado el tratamiento, hasta completar 12 meses.

RESULTADOS

Después de excluir aquellos pacientes que no reunían los requisitos establecidos y aquellos a quienes el tratamiento no fue realizado de acuerdo al protocolo resultaron para el análisis 117 pacientes, 61 para el Gr7po A (2SHR/4HR) y 56 para el Grupo B(2 SHR/6HT).

El cuadro 2 nos muestra la condición inicial de los pacientes, ambos grupos fueron comparables en sexo, edad, extensión lesional radiológica, peso, confirmación bacteriológica de la TB y en no haber recibido tratamiento previo.

Cuadro 2. Condición inicial - 117 enfermos

Condición Inicial		Grupo A (N - 61)		Grupo B (N - 56)	
		No.	o/o	No.	o/o
SEXO	MASCULINO	32	52.5	32	57.2
	FEMENINO	29	47.5	24	42.8
EDAD	15 - 34	37	60.6	31	55.4
	35 - 54	16	26.3	16	28.6
	55 y MAS	8	13.1	9	16.0
RADIOLOGIA (EXTENSION)	MINIMA	2	3.3	-	-
	MODERADA	19	30.2	16	28.6
	AVANZADA	41	66.5	40	71.4
PROCEDENCIA	URBANA	43	70.5	34	60.7
	RURAL	18	29.5	22	39.3
BACILOSCOPIA POSITIVA		61	100	56	100
PESO (LIBRAS)	PROMEDIO	104.5		105.9	
	D. S.	12.3		13.6	
TRATAMIENTO PREVIO		NINGUNO		NINGUNO	

El grupo mayor está conformado por pacientes entre 15 y 34 años de edad (55 y 60o/o); las lesiones radiológicas son un 30o/o de formas moderadas y >68o/o de avanzadas; el peso promedio fue inferior al ideal en adultos entre 15 y 54 años.

Cuadro 3. Condición al final del tratamiento

CONDICION	GRUPO A (N - 61)		GRUPO B (N - 56)	
	No.	o/o	No.	o/o
INACTIVOS	57	93.4	39	69.6
FRACASOS	-	-	-	-
ABANDONOS	4	6.6	8	14.3
TOXICIDAD*	0	0	9	16.1*
FALLECIDOS	-	-	-	-

*Estadísticamente significativo (P < 0.005)

El cuadro 3 muestra los resultados al final del tratamiento, apreciándose diferencias significativas en la proporción de inactivos, abandonos y toxicidad entre los dos grupos.

En el Grupo A hubo 93.4o/o de éxitos y solamente 69.6o/o en el Grupo B; los abandonos fueron de una 6.6o/o en el grupo A y de 14.3o/o en el B. En cuanto a la toxicidad no se observó en ningún enfermo del Grupo A y en el B fue de 16.1o/o. No hubo mortalidad en ninguno de los dos grupos.

Cuadro 4. Variaciones al segundo mes de tratamiento

En el cuadro 4 observamos que no hubo alteración en las bilirrubinas y transaminasas en la fase del tratamiento en ningún paciente del Grupo A y

VARIABLES DE LABORATORIO			Grupo A (N - 61)		Grupo B (N - 56)	
			No.	o/o	No.	o/o
BILIRRUBINAS Y TRANSAMINASAS	INICIAL	NORMAL	61	100	56	100
		ALTERADO	-	-	-	-
2o. MES	NORMAL		61	100	55	98.2
	ALTERADO		-	-	1	11.8
PLAQUETAS	INICIAL	NORMAL	61	100	56	100
		ALTERADO	-	-	-	-
2o. MES	NORMAL		61	100	56	100
	ALTERADO		-	-	-	-
HEMATOCRITO	INICIAL	PROMEDIO	34.6		36.5	
		D.S.	3.7		4.2	
2o. MES	PROMEDIO		40.4		41.2	
	D.S.		4.3		3.4	
HEMOGLOBINA	INICIAL	PROMEDIO	11.6		12	
		D.S.	0.8		1.5	
2o. MES	PROMEDIO		13.5		13	
	D.S.		1.2		1.3	
PESO	INICIAL	PROMEDIO	104		105	
		D.S.	12		13.5	
2o. MES	PROMEDIO		113		118	
	D.S.		14.2		14.7	

solamente en 1 del Grupo B (1.80/0), lo que equivale a 0.80/0 en los dos grupos, pues en ambos se usó el mismo esquema terapéutico en los dos primeros meses. Se aprecia, además, en los dos grupos mejoría de parámetros como hematocrito, hemoglobina y peso al final del segundo mes de tratamiento, lo que evidencia la magnífica tolerancia medicamentosa y la mejoría clínica al detener la multiplicación bacteriana rápidamente.

Cuadro 5. Evolución Bacteriológica

M E S	NEGATIVIZACIÓN DE LAS BACILOSCOPIAS			
	GRUPO A		GRUPO B	
	No.	o/o	No.	o/o
1	54	88.5	40	71.4
2	7	11.5	15	26.8
3				
4	—	—	—1	1.8
5 y MAS				
	61	100	56	100

La mejor prueba del gran poder bactericida de las drogas usadas en la primera fase en los dos regímenes, es la proporción de pacientes con baciloscopia negativa al 2o. mes de tratamiento que fue de 1000/0 para el Grupo A y de 98.20/0 para el B.

Cuadro 6. Recaídas hasta 12 meses de seguimiento

MES DE SE- GUIMIENTO	GRUPO A - (N - 57)		GRUPO B - (N - 39)	
	PACIENTES EN CONTROL	RECAIDAS No. o/o	PACIENTES EN CONTROL	RECAIDAS No. o/o
3	56	— —	32	— —
6	54	1 1.8	30	3 10
9	50	1 2	29	— —
12	46	— —	29	2 6.8
		2 3.8		5 16.8

En este cuadro podemos observar que hubo un 3.80/0 de recaídas al año de seguimiento para el Grupo A, lo cual está en el rango de las cifras aceptadas internacionalmente para los esquemas de 6 meses; en cambio el Grupo B que recibió tioacetazona en la 2a. fase resultó con 16.80/0

de recaídas, cifra inaceptablemente alta y que puede ir en aumento en períodos de seguimiento más largo. Este resultado contrasta con el del 3er. estudio de África Oriental del British Medical Research Council (1978) en el que reportaron un 60/0 de recaídas para el mismo esquema a 18 meses de suspendida la quimioterapia (7,8).

Cuadro 7. Manifestaciones de toxicidad

EFECTOS SECUNDARIOS	GRUPO A	1a. FASE		2a. FASE	
		No.	No.	No.	No.
DIGESTIVOS:					
ANOREXIA/NAUSEAS	—				
VOMITOS	—				4
HEPATITIS			1		—
CUTANEOS:					
RUBOR/PRURITO	—				—
ERUPCION	—		1		2
VESTIBULARES:					
MAREOS	—				1
VERTIGO/ATAXIA	—				
			2		7

Indudablemente este cuadro demuestra con claridad la diferencia de los resultados en la incidencia de efectos colaterales entre los dos grupos, pues mientras en el Grupo A no se observó ningún caso de toxicidad, en el Grupo B hubo 9 casos, de los cuales 7 se presentaron en la 2a. fase del tratamiento, o sea cuando se estaba administrando solamente isoniacida más tioacetazona, de modo que los efectos indeseables solo podían atribuirse a estas drogas. Como los síntomas que predominaron fueron anorexia, náuseas, vómitos y mareos y éstos no son los efectos secundarios más frecuentemente observados en la isoniacida, podemos deducir que fueron producidos por la tioacetazona. Además a estos pacientes se les cambió el tratamiento por la severidad de los síntomas continuando con HAIN-Rifampicina o HAIN-Etambutol sin problema. En la primera fase del esquema B o sea cuando se estaba administrando estreptomina, Hain y rifampicina, hubo una hepatitis que se atribuyó a la rifampicina y una dermatitis que mejoró al suprimir del esquema la estreptomina.

Cuadro No. 8. Condiciones generales de los pacientes con toxicidad

EDAD	No.		PESO		SEXO	No.		
	o/o		No.	o/o			o/o	
15-30	7	77	80-90	2	22	M	4	44,4
35-54	-	-	110-119	4	45			
35 Y MAS	2	22,3	120-139	3	33	F	5	55,6
TOTAL	9	100,0		9	100,0		9	100,0

Podemos observar en el cuadro No. 8 que un 77o/o de los pacientes que presentaron efectos adversos fueron menores de 30 años; su peso oscilaba entre 110 y 139 lbs (78o/o) y no hubo diferencia significativa en el sexo. O sea que no se encuentra relación entre estos factores y las reacciones de toxicidad.

CONCLUSIONES I

Los resultados obtenidos demuestran con cifras altamente significativos la efectividad antibacteriana y la nula toxicidad de un régimen acortado de 6 meses (2 SHR/4HR), el cual puede considerarse como más exitoso que el primer estudio de la asociación Británica de Tuberculosis y Enfermedades del Tórax, (6) pues los pacientes británicos tratados por 6 meses las formas radiológicas fueron mínimas o moderadas y en los hondureños predominaron las formas avanzadas, con gran población bacilar. En cambio el esquema B (2SHR/6HT) resultó con cifras mucho más bajas de inactivos y demasiado altas de recaídas, lo que demuestra la pobre actividad esterilizante de la combinación isoniazida con tioacetazona en la 2a. fase del tratamiento. Además, la incidencia de toxicidad con este esquema fue demasiado alta como para no ser tomada en cuenta para el uso de nuestros pacientes. Estos resultados son contrastantes con los del tercer estudio del África del Este (BMRC) (7-8) y nos hacen meditar sobre la necesidad de ensayos terapéuticos en cada país antes de tomar la decisión de introducir una nueva droga o combinación de drogas. Por lo analizado podemos afirmar que la droga bacterio estática, tioacetazona no aporta nada a la quimioterapia acortada de los pacientes bacilíferos sensibles a las drogas utilizadas. El esquema de seis meses (2 SHR/4HR) es altamente exitoso sin fallas bacteriológicas al final de la quimioterapia y con o/o bajísimo de recaídas al año de seguimiento. Creemos que con el agregado de la

pirazinamida estamos asegurando una mayor esterilización de las lesiones lo que influirá positivamente en la disminución de los portadores crónicos de bacterias resistentes, y de las recaídas. Esta rápida esterilización, impedirá la diseminación bacilífera local intradomiciliaria creando un mayor impacto epidemiológico en la cadena de transmisión del bacilo. Hemos establecido que este régimen es efectivo en términos antibacterianos, y, que la toxicidad no constituye ningún problema, la siguiente etapa será instituirlo como programa nacional, con el agregado de pirazinamida en la primera fase. Por último, nuestra intención es que todos los responsables del manejo de pacientes con tuberculosis pulmonar tomen conciencia de la enorme responsabilidad que ello implica y estén perfectamente informados de la terapéutica moderna.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su agradecimiento a los médicos del Instituto Nacional del Tórax que colaboraron con este estudio.

REFERENCIAS

1. Farga y Col: Quimioterapia de corta duración. Estudios operacionales controlados en Chile. Boletín de la Unión contra la Tuberculosis 1983; 58, 2: 102-107.
2. Toman K.: Cuan eficaz es la quimioterapia de corta duración y cuáles son sus posibilidades futuras? Organización Panamericana para la Salud. Publicación Científica 392-202, 1980.
3. TRIPATHY SP: Estudio Clínico controlado de un esquema de 3 meses y de dos esquemas de 5 meses en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Segundo estudio de tratamiento corto en Madras— Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis. 1983; 58,2: 97-100.
4. Larbadui D.: Estado actual de la quimioterapia de la tuberculosis en los países de alta prevalencia. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis. 1985; 60,1-2:18-25.
5. Membreño M. Flores, J. R., 1982 Comunicación personal Instituto Nacional del Tórax, Honduras.
6. Short Course Chemotherapy in pulmonary tuberculosis (British Toracic and Tuberculosis Association) 1976; The Lancet 2:1102.

-
7. O.B. SWAI: Tercer estudio de quimioterapia acortada de África del Este (British Medical Research Councils) Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis. 1978; 53,4:246-247.
 8. East African/British Medical Research Councils. American Review of respiratory diseases 1978; 118:39.
 9. CKAULET P.: La quimioterapia de la tuberculosis en 1983. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis 1983; 58,1:26-36.
 10. MITCHINSON D. A.: Mecanismos de acción de los medicamentos en la quimioterapia de corta duración. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis. 1985; 60:3640.
 11. FOX WALLACE: Estado actual de la quimioterapia acortada de la tuberculosis. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis. 1978; 53,4:278-291.