

UN NUEVO TUBERCULOSTATICO COMBINADO (GT-3
TEBAFEN), EN EL TRATAMIENTO DE
LA TUBERCULOSIS PULMONAR*

DR. MIGUEL JIMÉNEZ.

LA ADMINISTRACIÓN combinada de dos quimioterápicos, tiene la doble ventaja de obtener una acción sinérgica sobre los gérmenes patógenos y de impedir o retardar el desarrollo de poblaciones bacterianas resistentes.

A continuación se presenta un informe preliminar de los resultados obtenidos en veinte pacientes con una nueva asociación, utilizada ya en diversas clínicas y sanatorios europeos y que fué objeto de varias comunicaciones en el IV Congreso Internacional de Enfermedades del Tórax, que se celebró en Colonia, Alemania Occidental, en Agosto pasado.

Esta asociación conocida con el nombre de GT3 (*Tebafén*),** fué generosamente puesta a nuestra disposición por la Casa J. R. Geigy de Basilea, Suiza, a través de sus representantes en México, los Laboratorios Waltz Abbat.

En 1950 Levaditi, Gerard, Vaisman y Ray presentaron a la Academia de Ciencias de París, el primer estudio hecho sobre la acción de la Piridina-3-Aldehído-Tiosemicarbazona en la tuberculosis.

Hagenbach y Gysin sintetizaron el producto y después Hirsch de Basilea, estudia su acción en la tuberculosis experimental del ratón e insiste que la piridina-3-aldehído-tiosemicarbazona heterocíclica, es superior al primer producto de la serie, la p-acetilamino-benzaldehído-tiosemicarbazona isocíclica, más conocida con el nombre de TBl.

* Leído en la sesión del 22 de mayo de 1957.

** Tebafén es el nombre comercial de esta nueva asociación medicamentosa.

En 1951 Ruziczka, de Viena, aplica el nuevo producto en casos de tuberculosis infantil a la dosis máxima de 1 mg/Kg/por día, bajo el nombre de GT1.

En el año de 1952, con la aparición de la isoniazida, surge la idea de asociarla al GT1, dándole el nombre de GT3, que es nuevamente experimentada por Hirsch, que demuestra su mayor efectividad terapéutica en relación al producto inicial.

A partir de entonces han aparecido varias publicaciones sobre los diversos aspectos clínicos de su aplicación, de las que citaremos las de Langer, Kossmann, Puriel y Murás, Tuzcek y Saupe, Moriartry, Kundratitz, Kuchler y Pestel; y fué en la última Reunión Internacional de Colonia donde se presentaron estudios clínicos muy interesantes de varios miles de casos, cuyos buenos resultados ya han sido sancionados por el tiempo.

La síntesis de toda la bibliografía al respecto es la siguiente: el *Tebafén* es una combinación de marcada acción antituberculosa, cuya efectividad es muy superior a la de cada uno de sus componentes (tiosemicarbazona e isoniazida) utilizados en forma aislada.

Sus resultados son especialmente satisfactorios cuando es utilizada a largo plazo. Insisten en la posibilidad de reservar los otros medicamentos usuales (estreptomina, P. A. S.) para los períodos pre y postoperatorios, cuando sea necesario.

En lo relativo a la aparición de la resistencia, de acuerdo con un reporte preparado por el "British Medical Research Council", con la isoniazida sola aparece al mes en el 11 por ciento de los casos, a los dos meses en el 52 por ciento, y en tercer mes en el 71 por ciento; y con el GT3 más allá de los tres meses de tratamiento el laboratorio sólo acusa un debilitamiento de la sensibilidad en sólo 10.6 por ciento de los casos.

Toda la literatura existente confirma decididamente lo expresado.

La tolerancia del producto es magnífica y su toxicidad prácticamente nula; solamente se señalan algunas reacciones alérgicas cutáneas, después de la ingestión de ciertos tipos de proteínas.

Se señalan como única contraindicación para su aplicación, los casos de insuficiencia hepática y particularmente la hepatitis aguda.

Composición y Dosis

Se trata de un quimoterápico presentado bajo la forma de comprimidos que contienen 10 miligramos de una tiosemicarbazona heterocíclica, la nicotil-aldehído-tiosemicarbazona, asociada a 40 miligramos de isoniazida por comprimido.

La dosis es de 5 miligramos por kilo de peso.

En todos nuestros enfermos utilizamos 6 comprimidos de 50 miligramos al día (dos después de cada comida) o sea 300 miligramos diarios.

Método de Estudio

1. Historia clínica completa.
2. Radiografía postero-anterior y lateral de tórax.
3. Estudio tomográfico de tórax.
4. Baciloscopia en la secreción broncopulmonar. Sedimentación globular. Bromo-sulfo-fenol-ftaleína. Cefalín-colesterol. Turbidez y floculación del timol.

Control clínico semanario.

Control radiográfico mensual.

Control baciloscópico mensual.

Estudio tomográfico cada tres meses.

Exámenes de laboratorio cada tres meses.

Prueba de resistencia cada tres meses.

Formas Clínicas

Todos los pacientes estudiados fueron del sexo masculino.

Miliar con caverna		1				
Fibrocásiosa	17	<table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">no excavada</td> <td style="padding-left: 5px;">2</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">excavada</td> <td style="padding-left: 5px;">15</td> </tr> </table>	no excavada	2	excavada	15
no excavada	2					
excavada	15					
Bronconcumónica extensiva		1				
Pleuresía serofibrinosa primitiva		1				
Unilaterales		8				
Bilaterales		12				
Mínimas		1				
Moderadamente avanzadas		9				
Muy avanzadas		10				

Tratamientos Específicos Anteriores

Sin tratamiento	18
Con drogoterapia anterior	2
(D.H.E. - P.A.S. - H.I.N.)	
En ningún caso se asoció otro tratamiento o procedimiento de colapso gaseoso.	

Tiempo de Tratamiento

24 semanas	10
18 semanas	5
11 semanas	2
7 semanas	3

*Evolución Clínica**Tos y Expectoración.*

no presentaban	3
Desapareció	5
Mejóro notoriamente	9
No se modificó	2
Aumentó	1
El carácter purulento de la expectoración desapareció en todos los casos.	

Dolor Torácico.

No presentaban	9
Desapareció	5
No se modificó	1
Aumentó	5 (x)
(x) El dolor era francamente de punto de partida muscular.	

Hemoptisis o Expectoración Hemoptoica

No presentaban	15
Desapareció	4
Aumentó	1

Disnea.

No presentaban	11
Desapareció	7
No se modificó	1
Aumentó	1

Disfonía

No presentaban	18
Desapareció	2

Anorexia.

Mejóro	16
No se modificó	4

Fiebre.

No presentaban	7
Desapareció	8
Disminuyó notoriamente	4 (x)
No se modificó	1 (x)
(x) Enfermos con pocas semanas de tratamiento.	

Astenia.

No presentaban	5
Desapareció	10
Disminuyó notoriamente	4
No se modificó	1

Peso en Kilogramos

	<i>Antes</i>	<i>Después</i>		<i>Antes</i>	<i>Después</i>
1	52	59	11	52	58.300
2	48	47.500 (x)	12	58	71.500
3	48	53.500	13	49	60.500
4	60	61	14	61	62
5	60	61.500	15	77	79
6	62	70	16	58	60
7	44	45.500	17	47	50
8	60	67	18	43	41 (xx)
9	44	51	19	51	60
10	58	63	20	52	53

(x) Pocas semanas de tratamiento.

(xx) Defunción por hemoptisis.

Mejoraron 18 Perdieron peso 2

Evolución Radiológica

Desaparición de las lesiones	5
Mejoría radiológica muy marcada	11
Mejoría radiológica discreta	3
No se modificaron	1

Evolución Bacteriológica

A la iniciación del tratamiento	{	Positivos	16
		Negativos	4
En tratamiento	{	Positivos	8 (x)
		Negativos	12

(x) Tres casos tienen 7 semanas de tratamiento.

Sedimentación Globular

Normal	10
Disminuyó a lo normal	8
No se modificó	1
Aumentó	1

La citología hemática y las pruebas de bromo-sulfo-fenol-ftaleína, cefalín-colesterol y turbidez y floculación del timol, no se modificaron apreciablemente en ningún caso.

Sensibilidad y Resistencia

No se aisló Bacilo 7

Sensibles	7 {	5 con más de tres meses de tratamiento.
		2 con menos de tres meses de tratamiento.

Parcialmente resistentes	5	{ 2 con más de tres meses de tratamiento, 3 con menos de tres meses de tratamiento. (2 de ellos habían tenido tra- tamiento anterior con H.I.N.)
Resistentes	0	
	Total	19 (x)

(x) El caso faltante es debido a defunción.

Toxicidad

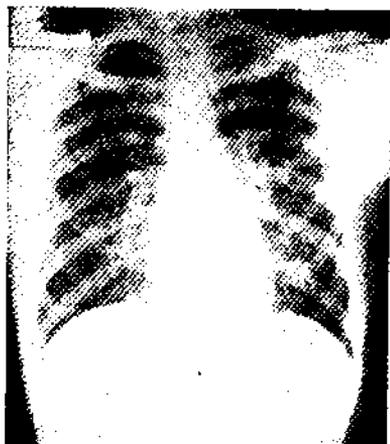
Absolutamente ningún fenómeno tóxico.

Todos los enfermos toleraron perfectamente el medicamento, a pesar de no iniciar el tratamiento con dosis progresivas.

A continuación presentamos algunos casos clínicos.

CASO N° 1. R. A.

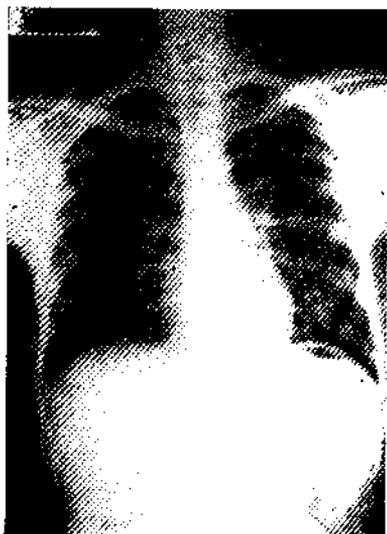
Al iniciarse el tratamiento: sintomatología franca. Baciloscopia positiva.



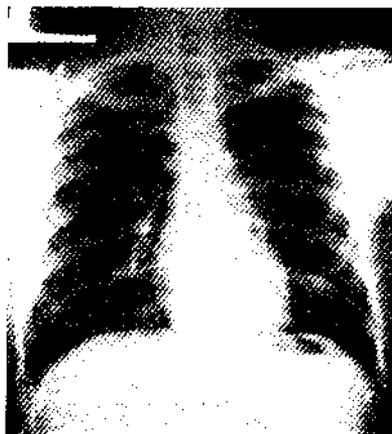
Tuberculosis de forma miliar.



Tomograma a 7 cm. que muestra dos excavaciones en el vértice izquierdo.

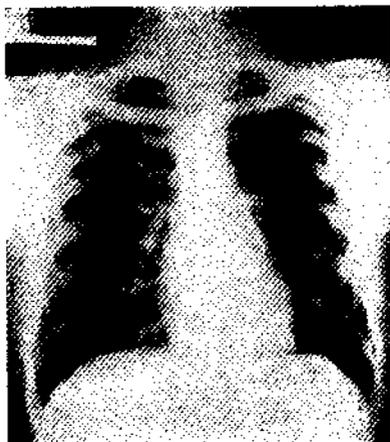


Un mes después, con mejoría radiográfica muy marcada.



A los dos meses, se acentúa la mejoría.

A los cuatro meses



Desaparición completa de las imágenes anormales.

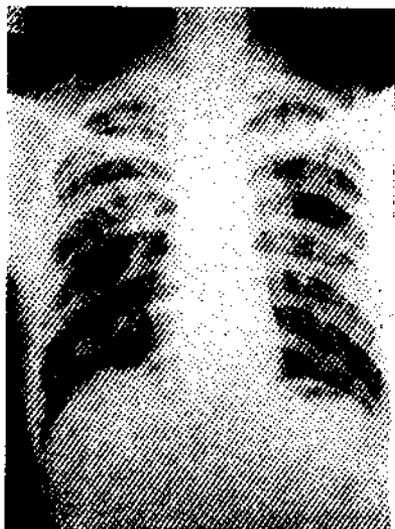


Tomograma a 7 cm. que muestra una imagen residual en la extremidad anterior de la primera costilla izquierda.

Paciente asintomático. Baciloscopia en lavado gástrico: negativa.
Continúa sensible al medicamento.

CASO N° 2. - A. Z.

Al iniciarse el tratamiento: Sintomatología franca. Baciloscopia positiva.



Tuberculosis fibrocaverosa bilateral, excavada derecha, muy avanzada.

Cuatro meses después.

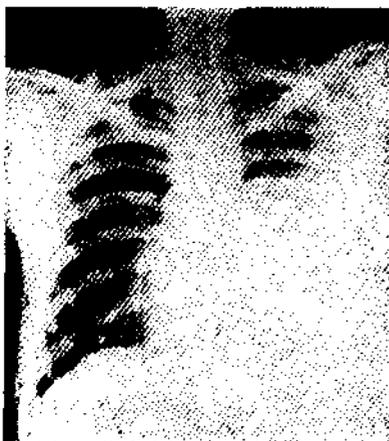


Desaparición casi completa de las lesiones. Solamente persiste una pequeña imagen cavitaria en la zona externa de la región parahiliar derecha.

Baciloscopia negativa. Parcialmente resistente.

CASO N° 3. M. Z.

Al iniciar el tratamiento: Sintomatología franca de pleuresía serofibrinosa primitiva. Baciloscopia en lavado gástrico: negativa.



Pleuresía de la gran cavidad izquierda.

Dos meses después.



La radiografía muestra una imagen residual que ocupa el seno costodiafragmático izquierdo.

Baciloscopia negativa. Prueba de resistencia:
No se aisló el bacilo.

CASO N° 4. M. I.

Al iniciarse el tratamiento: Sintomatología discreta. Baciloscopia negativa.

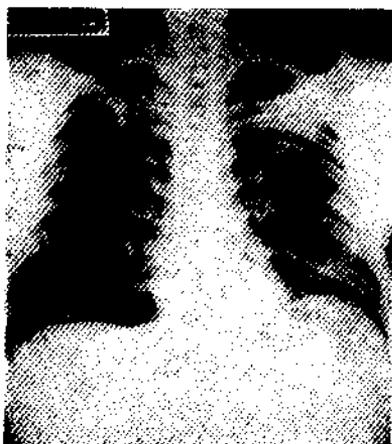
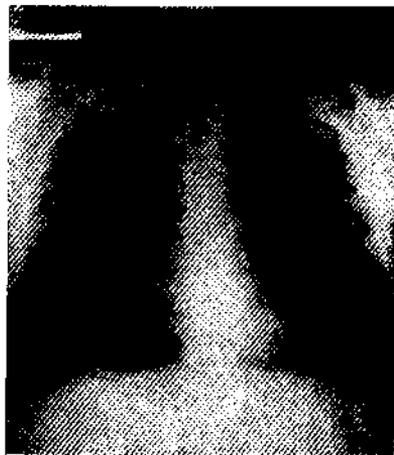


Imagen citoral derecha, con proceso infiltrativo yuxtacitoral. Infiltración subclavicular izquierda excavada.



A los dos meses. Mejoría radiográfica muy marcada. Se aprecia mejor la pequeña excavación izquierda debido a la desaparición del infiltrado.



A los tres meses. Desaparece la imagen cavitaria.



A los cinco meses. Sólo queda la imagen fibrosa citoral derecha.

Baciloscopia negativa.

Prueba de resistencia: No se aisló bacilo.

CASO Nº 5. P. A.

Al iniciarse el tratamiento: Sintomatología discreta. Baciloscopia positiva.



El tomograma a 9 cm. muestra una lesión cavitaria en la región supradiafrágica izquierda.

Imágenes nodulares fibro-calcáreas en la región subclavicular derecha. Imágenes de infiltración exudativa en las regiones parahiliar y supradiafrágica izquierda.

Cinco meses después.



El tomograma no demuestra la caverna en el mismo plano. Sólo se aprecian las imágenes fibro-calcáreas derechas.

Mejoría radiográfica acentuada.

Asintomático. Baciloscopia negativa. Continúa sensible al medicamento.

CASO N° 6. N. C.

Al iniciarse el tratamiento sintomatología discreta, baciloscopia negativa.

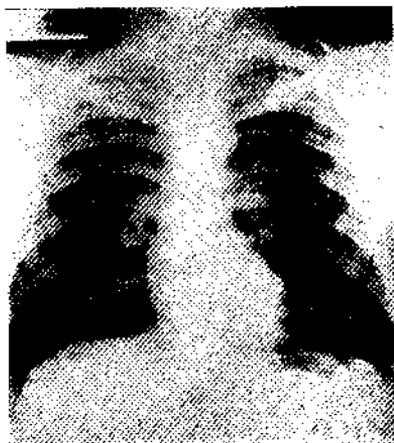


Imagen cavitaria, con infiltrado perilesional en el vértice derecho.



El estudio tomográfico a 9 cm. confirma la presencia de la caverna.



Cinco meses después. Imagen residual poco precisa.



El tomograma muestra la lesión cavitaria más pequeña y mucho menos clara.

Asintomático. Baciloscopia negativa. Continúa sensible al medicamento.

CASO N° 7. A. R.

Al iniciarse el tratamiento: Sintomatología franca. Baciloscopia positiva.



Lesión cavitaria en la zona externa de la región paravertebral derecha e infiltración supradiagráfica izquierda.

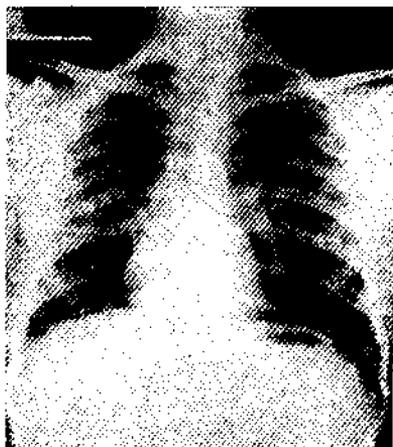


La radiografía lateral derecha sitúa la caverna en el segmento lateral del lóbulo medio.



El tomograma a 11 cm. muestra claramente la excavación.

Cuatro meses después.



La imagen cavitaria aparece poco precisa. Desaparición del infiltrado izquierdo.



El estudio tomográfico muestra la caverna menos clara y más pequeña.

Mejoría sintomática muy marcada. Baciloscopia positiva.
Parcialmente resistente.

CASO N° 8. A. G.

Al iniciarse el tratamiento: Síntomatología franca. Baciloscopia positiva.
Tratado anteriormente con H.I.N.



Tuberculosis fibrocavada bilateral, excavada, muy avanzada.



El tomograma a 7 cm muestra la existencia de imágenes cavitarias bilaterales.

Cinco meses después.



Mejoría radiográfica muy ostensible.

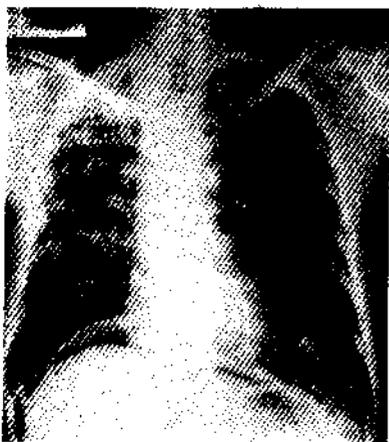


Que se aprecia también en el tomograma a
7 cm.

Mejoría sintomática muy marcada. Baciloscopia positiva.
Parcialmente resistente.

CASO N^o 9. L. L.

Al iniciarse el tratamiento: Sintomatología franca. Baciloscopia positiva.



Tuberculosis fibrocásiosa excavada en el vértice derecho. Ingresó al Sanatorio con dos aplicaciones de Neumoperitoneo, que se abandonó.



El tomograma a 7 cm. muestra varias excavaciones en el vértice derecho.



A los 5 meses. Se observa una mejoría radiográfica muy ostensible.



Se confirma la mejoría con el tomograma al mismo plano.

Mejoría sintomática muy marcada. Baciloscopia negativa.
No se aisló bacilo.

Caso N° 10. I. E.

Al iniciarse el tratamiento: No se presenta la radiografía inicial por ser muy mala. Sintomatología discreta, baciloscopia discreta.



El tomograma a 5 cm. muestra una caverna en el lóbulo superior izquierdo.



El tomograma a 13 cm. pone de manifiesto varias lesiones cavitarias en la zona externa de la región parahiliar izquierda.

Cinco meses después.



La imagen radiográfica es normal.



El tomograma a 5 cm también.



Así como el tomado a 13 cm.

Asintomático. Baciloscopia negativa: No se aisló bacilo.

CASO N° 11. A. G. M.

Sintomatología franca. Baciloscopia positiva.



Este paciente presentaba una tuberculosis fibrocaverosa bilateral, excavada, muy avanzada; con gran caverna de casi todo el lóbulo pulmonar superior derecho y varias excavaciones izquierdas.



El tomograma muestra con toda claridad las múltiples excavaciones.

Murió por hemoptisis antes de dos meses de tratamiento.

COMENTARIOS

Solamente una impresión; no conclusiones { Pocos casos.
Corto plazo.

Se trata de un nuevo quimioterápico asociado, de clara utilidad en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

La mejoría clínica y radiológica es muy aparente en la gran mayoría de los casos. El síntoma sobre el que influye más lentamente es la fiebre.

Su acción bacteriológica también es evidente, aunque no de la magnitud de las anteriores.

Ha sido perfectamente tolerado y no ha dado lugar a ningún fenómeno tóxico.

El resultado de las pruebas de resistencia a la droga fué altamente satisfactorio y creemos que viene a ratificar el concepto universalmente aceptado, y señalado repetidamente en la literatura al respecto, acerca del retardo en la aparición de la resistencia; por la asociación de los dos tuberculostáticos.

Si a lo anterior agregamos la facilidad de administración y su bajo costo, creemos que esta nueva asociación medicamentosa pasará a formar parte importante del arsenal medicamentoso antituberculoso.

El estudio de estos casos y otros nuevos continuará por largo plazo, para estar en posibilidad de dar una opinión más sólida y mejor fundada.

UN NUEVO TUBERCULOSTATICO COMBINADO GT3 (Tebafen)
EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

INFORME PRELIMINAR *

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DOCTOR MIGUEL JIMENEZ

DR. DONATO G. ALARCÓN

DESDE LA aparición de la estreptomícina y su uso en gran número de pacientes, se presenció un cambio en la evolución de la tuberculosis muy notable, sólo comparable al que ocurrió al empezarse a emplear los métodos de colapso más de veinte años antes.

El cambio en la evolución se reflejó en un descenso de la mortalidad que siendo más palpable que en el caso del colapso, no era sin embargo muy importante. Pronto se reconoció que el uso de la estreptomícina estaba limitado por dos factores primordiales: su toxicidad a las dosis que se creyeron al principio indispensables y la aparición de la resistencia de los gérmenes *in vitro* e *in vivo* ante la droga, lo que determinaba una extinción de su eficacia un peligro potencial de transmisión de la enfermedad con bacilos resistentes y a esto hay que agregar que la eficacia de la droga estaba limitada a ciertas formas anatomoclínicas de la tuberculosis.

A la llegada del ácido paraminosalicílico, además de su eficacia por sí solo, se descubrió también que su asociación con la estreptomícina retardaba la aparición de la resistencia a esta última y por esta cualidad fué que especialmente se emplea en este lado del Atlántico. A partir de 1953, cuando se conoció la isoniácida, la droga que en la actualidad se reconoce como más eficaz para el tratamiento de la tuberculosis, sus primeros y resonantes éxitos fueron nublados por la advertencia de que también para

* Leído en la sesión del 22 de mayo de 1957.

esta droga la aparición de la resistencia de los bacilos limitaría su acción y no tardó en demostrarse efectivamente que *in vitro* la isoniacidorresistencia era un hecho frecuente, de aparición dentro de los primeros 120 días en casi la mitad de los casos y la mayoría de los autores previeron un fracaso en los grandes grupos de enfermos y por tanto, una escasa modificación de la evolución clínica, de la morbilidad general y de la mortalidad.

Sin embargo, poco tiempo después hubo de reconocerse que lo esperado por los augures pesimistas aunque justificados, no se realizaba.

La evolución clínica de la tuberculosis cambió bajo la influencia de la isoniacida sola o asociada a otras drogas. La mortalidad se modificó de manera tan espectacular que en la reunión de la Unión Internacional contra la Tuberculosis en Madrid en 1954, se reconoció universalmente la influencia de la droga en la reducción de la mortalidad. Pero se hacía aún la salvedad de que la morbilidad no se estaba modificando de manera concomitante con la mortalidad y que habría de esperarse muy lento cambio, debido a esta falta de influencia en la aparición de nuevos casos.

Nuevamente en 1956, en el Congreso de Enfermedades del Tórax realizado en Colonia en agosto de 1956, se tuvo que reconocer, como Etienne Bernard lo declaró, que lo esperado no se presentó y que contra todo lo augurado, los casos nuevos de tuberculosis, con isoniacidorresistencia, eran excepcionales. La morbilidad, como puede manifestarse por la aparición de casos nuevos era mucho menor y que entre ellos no habría la isoniacidorresistencia prevista.

A pesar de todo, aún se traslucía la preocupación de algunos por la resistencia a la droga últimamente descubierta y se veían con reserva los resultados, si bien, como asentamos en el mismo Congreso, se estaba presenciando una divergencia entre la resistencia *in vitro* y la evolución clínica o sea que estábamos viendo que los casos con gérmenes isoniacidorresistentes, continuaban mejorando no obstante esto, si se prolongaba la terapia a largo plazo, y puede decirse que a partir de ese evento se reconoció en todas partes la importancia de la terapia a largo término, que hacía conmoverse el edificio de la necesaria sensibilidad del germen *in vitro* para su eficacia clínica.

En ese mismo Congreso Dogmak presentó sus optimistas ideas sobre la asociación de Tb con isoniacida o Tebafón, al que se refiere el trabajo del doctor Jiménez, y declaraba que aún en el caso de isoniacidorresistencia la evolución bajo este compuesto era favorable y que eventualmente se veía reaparecer la sensibilidad del germen a esta combinación. Varios trabajos más se presentaron revelando buenos resultados y algunos

de ellos atribuían estos resultados al retardo de la aparición de la resistencia.

Quedaba como objeción el que quizás podrían obtenerse los mismos resultados con la isoniácida sola, pero este argumento se rebatía por la prolongación de la eficacia si nos atenemos a lo que revela el estudio *in vitro* de las cepas frente a la droga.

Otras drogas mientras tanto hicieron su aparición: viomicina, cicloserina, terramicina pirazinamida y combinaciones de todas éstas entre sí, así como con las otras tres: estreptomycina-PAS isoniácida. Se han visto aparecer nuevos compuestos del acidoisonicotínico como el derivado isopropílico o Marsilid, que acompañó en su nacimiento a la hidracida y que es una de las drogas de eficacia más brillante y menos explorada.

Y así aparecieron más y más drogas, pero como nos dijera el doctor Frey en Basilea, expresando su afanosa búsqueda, todavía no se ha encontrado otra droga que iguale o supere por sí sola a la hidrazida.

Algunos de los numerosos aparecidos para disputar la eficacia de la hidracida fueron llamados por los norteamericanos de buen humor las drogas del grupo "me too", o en español: "yo también puedo", pues con muchos menores méritos una pléyade trataba de hacerse notar entre los medicamentos de moda.

Nuevas adquisiciones han venido a conmover los conocimientos hasta hace muy poco aceptados. En la reunión de la Unión Internacional contra la Tuberculosis celebrada en New Delhi en enero del año actual, se reveló que no obstante la aparición de la isoniácido-resistencia, las cepas obtenidas de estos gérmenes han sufrido un cambio que se considera como una verdadera mutación que los convierte en difícilmente cultivables, y de cultivarse, son escasamente patógenos y por primera vez se ha visto que gérmenes provenientes de un hombre tuberculoso, tratado con isoniácida, son incapaces de matar al cuy de la manera que ocurre siempre con el bacilo virulento común. Que los cuyes inoculados desarrollan lesión local regresiva y si la hacen general, curan de ella casi siempre y continúan aumentando de peso durante la evolución de esta enfermedad provocada.

La trascendencia que esto puede tener al confirmarse, como se está comprobando, es de imaginarse: el germen salido del tuberculoso tratado, se cure éste o no, es un germen con un potencial infectante muy inferior al hasta ahora visto, y también por primera vez se observa que el uso del medicamento tiene trascendencia epidemiológica inconmensurable, pues permite esperar una crisis en la curva epidemiológica, la cual de hecho ya se está observando con la sensacional caída de la mortalidad y la dismi-

nación de la morbilidad así como la modificación de la gravedad de la tuberculosis nueva.

Es sobre la base de estos conocimientos nuevos que se estructura la lucha actual contra la tuberculosis en nuestro país y en todos los que como nosotros estamos mal dotados para la lucha por otros medios ya consagrados y es claro que nuestro futuro sería más agradable si contásemos además con la organización de otros países más afortunados.

La presentación del doctor Jiménez sobre la eficacia de una asociación de Tiosémicarbazona e isoniacida es muy importante porque nos demuestra que aún si se da importancia a la resistencia a la droga, esta resistencia en el caso del Tebafén se retarda; que la asociación es prácticamente inofensiva a las dosis de 5 mgr. por K. de peso y de esta manera se cuenta con una droga de acción más prolongada, que en el caso individual es de notoria inocuidad. Los casos que presenta aunque no numerosos son ilustrativos de lo que puede obtenerse con las drogas modernas o con las asociaciones. Su estudio presentado con sencillez que le honra y con objetividad plausible, muestra un ejemplo de cómo las conclusiones de todo trabajo científico hoy, tienen que ser cautas en las afirmaciones y siempre se llegará en estos trabajos a conclusiones provisionales ya que estamos viendo constantemente modificarse los conceptos más sólidos bajo la acción de nuevos hechos arrolladores.