

LA CICLOSERINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
PULMONAR. OBSERVACION EN 45 ENFERMOS *

DR. HORACIO RUBIO PALACIOS
DR. JESÚS RODRÍGUEZ

LA TERAPÉUTICA antimicrobiana moderna de la tuberculosis tropezó pronto con el escollo de la resistencia opuesta por los *mycobacterium tuberculosis* a la nueva droga. Este hecho, observado desde el advenimiento de la estreptomycin, se verificó posteriormente con el ácido paraminosalicílico y la isoniacida. La idea de prolongar la sensibilidad de los gérmenes frente a las drogas, dió nacimiento a los regímenes combinados en la terapéutica antituberculosa que permitieron mejores y más sólidos resultados, pero sin dejar resuelto el problema de la drogoresistencia.

De ahí la preocupación de los investigadores en la búsqueda de nuevos antibióticos y agentes quimioterápicos que llenaran los requisitos de bacteriostasis, atoxicidad y conservación de la sensibilidad bacteriana frente a la droga.

Harned y Kropp¹ estudiaron un nuevo estreptomyceto, no identificado antes, al que clasificaron con el nombre de *Streptomyces orchidaceus*, y de sus cultivos lograron aislar una nueva substancia de propiedades antibióticas a la que denominaron Cicloserina. Welch² demostró el amplio espectro antibacteriano de esta substancia, y observó la baja toxicidad en los animales de laboratorio, lo que indujo a estudiar por una parte a Cummings y colaboradores³ los efectos de la droga sobre el *Mycobacterium tuberculosis*, *in vitro*, y por otro lado a Epstein y colaboradores⁴ su acción en la clínica humana.

Las experiencias permitieron concluir que la Cicloserina inhibe el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* en concentraciones que permiten la utilización de la droga en la clínica humana, que por su poder inhibitorio parece ser más efectivo en los cultivos de bacilos tuberculosos virulentos, que en los saprofitos o en los cultivos de virulencia atenuada y que la droga es igualmente efec-

* Leído en la sesión del 26 de julio de 1961.

tiva en los *Mycobacterium* estreptomycino-resistentes e isoniácido-resistentes. Estudiada *in vitro* la combinación de Cicloserina con otras drogas, se probó que hay evidente acción sinérgica con la isoniácida y no hay evidencia de sinergia o antagonismo con la estreptomycina, en las condiciones estudiadas.⁵

Los resultados alentadores obtenidos especialmente por Epstein, Nair y Boyd⁶ nos animaron a ensayar la droga en nuestro medio con un grupo de 28 enfermos de tuberculosis pulmonar, cuyos resultados fueron motivo de comunicación preliminar⁷ al VII Congreso Nacional de Tuberculosis y Silicosis, celebrado en Monterrey, N. L., en abril de 1957.

En este trabajo se agregan 17 casos más a los 28 estudiados anteriormente, lo que hace un total de 45 enfermos de tuberculosis pulmonar tratados con Cicloserina. Eliminamos 8 enfermos en los que por diversos motivos (tratamientos incompletos, terapéutica interrumpida o altas del sanatorio) no permitieron un juicio riguroso de la acción del medicamento.

MATERIAL Y MÉTODO

En la investigación clínica fué utilizada la Cicloserina en cápsula o tabletas conteniendo 250 mg. de substancia activa una u otra, sola o asociada a isoniácida. El medicamento fué administrado por vía oral repartido en tres dosis diarias después de los alimentos.

Fueron estudiados 45 enfermos de tuberculosis pulmonar (tabla 1). 43 hombres y 2 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 21 y 55 años de edad, de los cuales 6 fueron enfermos ambulantes y 39 hospitalizados. A 5 enfermos se les suministraron 750 mg. diarios de cicloserina sola repartida en tres dosis; a 35 se les dio la misma dosis más 300 mgs. de isoniácida en tres veces, y a 5 pacientes, a la combinación de Cicloserina más isoniácida se les agregó 15 mgs. de prednisolona al día. El tiempo de observación del tratamiento varió de 3 a 10 meses.

TABLA 1
SEXO, EDAD Y DOSIS DE CICLOSERINA

<i>Sexo</i>	<i>Cantidad</i>
Hombres	43
Mujeres	2
Hospitalizados	39
Enfermos ambulantes	6
Edades	de 21 a 55 años
<i>Dosis y método</i>	
a) Cicloserina sola:	750 mg. diarios 5 enfermos
b) Cicloserina:	750 mg. diarios 35 enfermos
más I. N. H.	300 mg. diarios
c) Cicloserina más I. N. H.	
Más 15 mg. diarios de Prednisolona	5 enfermos

Dieciséis enfermos tenían tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada, 25 casos de tuberculosis avanzada, entre los que figuraban 6 casos de pulmón destruido y cuatro de tuberculosis miliar. De ambos grupos, excepto 8 todos los demás tenían lesiones cavitarias, es decir 37 pacientes tenían caverna de uno o ambos lados. Seis enfermos fueron tratados con la droga sin lesiones radiológicas aparentes, cuatro por fístula bronquial postresección pulmonar, otro hemoptisis recidivante y uno más por positividad persistente en el examen de esputo. Treinta y siete casos eran persistentemente positivos al bacilo de Koch en las secreciones bronquiales al iniciar el tratamiento y uno en el producto de punción de una adenitis supurada del cuello; uno de los casos de tuberculosis miliar (tabla 2).

TABLA 2
FORMAS CLINICO-RADIOLOGICAS

Tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada	16
Tuberculosis pulmonar avanzada	25
Pulmón destruido	6
Tuberculosis miliar	4
C/caverna uni o bilateral	37
S/caverna radiológica	8
Sin lesiones radiológicas aparentes	6
Por fístula bronquial postresección pulmonar	4
Por hemoptisis recidivante	1
Por positividad persistente	1
Enfermos positivos al B. K.	37
Enfermos positivos en secreción de adenitis del cuello	1

De los 45 enfermos estudiados, 39 mostraron actividad clínica de la enfermedad al iniciar la terapéutica, y 38 habían sido sometidos a drogoterapia, antimicrobiana previa, en diversas combinaciones a base de estreptomina, isoniacida, P. A. S. y viomicina, por un tiempo que varió de 18 a 60 meses, excepto un caso que sólo había recibido el tratamiento durante 4 (tabla 3). Sólo 7 enfermos fueron tratados con Cicloserina sin tratamiento antituberculoso anterior. Del primer grupo se hicieron pruebas de sensibilidad bacteriana a 14 enfermos, de los cuales 11 eran resistentes y 3 sensibles; de demás, por el tiempo de tratamiento y

TABLA 3
TRATAMIENTO ANTERIOR Y SENSIBILIDAD BACTERIANA

	Número de enfermos
Actividad clínica	39
Sin tratamiento antituberculoso anterior	7
Con tratamiento anterior prolongado	38
Tiempo de tratamiento previo	18 a 60 meses
Sensibilidad bacteriana a 14 enfermos	
Resistentes	11 "
Sensibles	3 "

la evolución clínica y radiológica de la enfermedad, es de pensarse que en su mayoría eran resistentes a la droga.

Veinticuatro enfermos habían sido sometidos previamente a uno o varios procedimientos de colapsoterapia médica o quirúrgica o a resección pulmonar. Veintidós enfermos tenían neumoperitoneo que fue suspendido con objeto de formarse un juicio más exacto de la acción de la droga, excepto de dos casos con hemoptisis en que fue preciso reinstalarlo con fines hemostáticos. Dos enfermos tuvieron neumotórax intrapleural; a ocho se les había practicado toracoplastia y a dos de ellos intervenciones sobre el frénico; dos enfermos tenían neumonectomía con fístula bronquial consecutiva, a dos se les había practicado lobectomía, a uno de ellos resección segmentaria y a otro más resección bilateral (tabla 4).

TABLA 4
COLAPSOTERAPIA O CIRUGIA PREVIA

Neumoperitoneo	21
Neumotórax intrapleural	2
Toracoplastia	8
Neumonectomía (c/fístula bronq.)	2
Frenopraxis	2
Lobectomía	2
Resección segmentaria	1
Resección bilateral	1

La respuesta clínica al tratamiento fue valuada tomando en consideración: 1º Datos de exploración física. 2º Estudio radiológico del tórax, incluyendo tomografía y broncografía y 3º Baciloscopia de esputo y exámenes de laboratorio complementarios. Fue tomada especialmente en cuenta la estimación subjetiva del paciente con objeto de controlar estrechamente las reacciones secundarias o colaterales atribuibles a la droga.

Se hicieron notas clínicas diarias durante los primeros 60 días de tratamiento, después salvo casos especiales, una vez a la semana. Se tomó radiografía del tórax a los enfermos cada mes; en algunos casos cada 15 días y a todos ellos control tomográfico; a 6 de los enfermos se les practicó broncografía y todos fueron examinados broncoscópicamente. Se hicieron exámenes de laboratorio cada 15 días y cada 30, que comprendieron: investigación de bacilo de Koch en secreciones bronquiales, contenido gástrico y en algunos casos cultivo; biometría hemática, sedimentación globular, química sanguínea, análisis de orina y pruebas de funcionamiento hepático y renal; pruebas funcionales respiratorias y electrocardiograma.

RESULTADOS

Para hacer una valoración lógica de los resultados, hemos tomado en consideración separadamente la respuesta clínica, los resultados radiológicos y de labo-

ratorio, de cuya síntesis puede obtenerse una idea de conjunto en los resultados.

A) *Resultados clínicos.* (45 casos), a) Síntomas generales. La mejoría sintomática se inició y fue evidente entre el 7° y 12° día de iniciado el tratamiento; en el mismo tiempo, se observó que en el 65% de los enfermos ocurrieron cambios psíquicos en el sentido de euforia y sensación de bienestar, manifestados en algunos por el deseo del enfermo de continuar el tratamiento, quienes reclamaban la droga. Sin embargo, esta manifestación anímica no se prolongó más allá de 5 a 6 semanas.

De los 45 enfermos estudiados, 14 eran febriles al iniciar el tratamiento; la desaparición o reducción de la fiebre ocurrió en todos ellos y el tiempo transcurrido estuvo en relación con el grado de extensión de la enfermedad. Sin embargo en 21 enfermos o sea el 46.6% se observó una exacerbación del sín-

TABLA 5
SINTOMAS GENERALES

Peso	{ Aumento	27 enfermos
	{ Sin modificación	12
	{ Disminución	6
Astenia	{ Mejoría	25
	{ Sin modificación	16
	{ Empeoramiento	4
Apetito	{ Sin modificación	17
	{ Mejoría	28
a) Síntomas generales	{ Mejoría	52.22%
	{ Sin modificación	42.22%
	{ Empeoramiento	5.56%

toma que ocurrió dentro de la 1ª y 2ª semanas de tratamiento, desapareciendo posteriormente; no hubo modificación de la temperatura en 31 casos.

El aumento de peso con mejoría rápida del estado general ocurrió en 27 enfermos; los aumentos variaron de 2 a 8 Kgs. de peso. No hubo modificaciones en 12; se observó empeoramiento en 6.

La astenia se mejoró en 25 pacientes, no se modificó en 16 y hubo empeoramiento en 4.

La influencia sobre el apetito fue marcada; en 28 casos hubo mejoría del síntoma, no hubo modificación en 17 y no se registró ningún caso de anorexia determinado por el medicamento.

La sintomatología respiratoria de los enfermos tratados fue asimismo de observación acuciosa.

La mejoría de la tos y reducción o desaparición de la expectoración se observó pronto después de instituido el tratamiento, fue progresivo y en algunos casos hasta la desaparición completa de los síntomas.

De los 45 enfermos, en 21 se observó mejoría de la tos, 20 no tuvieron modificación y en 4 el síntoma se exacerbó.

La expectoración mejoró en 29 casos, no se modificó en 10 y la cantidad aumentó en 6.

No se hacen consideraciones sobre la influencia de la droga en la disnea y los dolores torácicos, síntomas subjetivos difíciles de valorar y expresar en porcentajes.

En resumen, la influencia de la terapéutica sobre los síntomas respiratorios dio las siguientes cifras (tabla 6):

TABLA 6
SINTOMAS RESPIRATORIOS

Tos	{ Mejoría	21 enfermos
	{ Sin modificación	20
	{ Exacerbación	4
Expectoración	{ Mejoría	29
	{ Sin modificación	10
	{ Aumentó	6
Síntomas respiratorios	{ Mejoría	55.05% casos
	{ Sin modificación	33.33%
	{ Empeoramiento	11.62%

B) *Resultados radiológicos.* La influencia del tratamiento en el aspecto radiológico de las lesiones ocurrió en grados variables: la mejoría fue marcada en las lesiones de tipo exudativo, entre éstos las formas miliares. De los 4 enfermos tratados con este tipo de tuberculosis hematógena, uno de ellos falleció; el examen anatómico reveló tuberculosis peritoneal, renal y tuberculoma cerebeloso; sin embargo, la última radiografía mostraba limpieza radiológica y el examen anatómico-patológico no exhibió lesiones en los pulmones (tabla 7).

TABLA 7

RESULTADOS RADIOLOGICOS (40 CASOS). EN 14 ENFERMOS HUBO MEJORIA SOBRE LESIONES EXUDATIVAS, OCURRIERON DOS CASOS DE CIERRE DE CAVERNAS Y EN 8 SE OBSERVO DISMINUCION DE TAMAÑO DE LESIONES CAVITARIAS, LO QUE HACE UN TOTAL DE 24 MEJORIAS RADIOLOGICAS

Mejorías	Lesiones exudativas	14 Total de mejorías:
	Cierre de cavernas	2.24-60%
	Disminución de cavernas	8
	Sin modificación	10-25%
	Empeoramiento	6-15%

No hubo modificación radiológica apreciable en 10 casos; en cambio, 6 de los enfermos empeoraron desde este punto de vista.

No se hicieron consideraciones, radiológicas en 5 enfermos debido a que en ellos la indicación de la droga fue: fístula bronquial post-resección pulmonar en 3 casos, hemoptisis recidivante en uno y positividad persistente del esputo en otro.

C) *Resultado de investigaciones de laboratorio.* (45 casos). De los exámenes de laboratorio practicados, solamente fueron tomados en cuenta: el estudio bacteriológico de las secreciones bronquiales, el hemograma y la sedimentación globular, que nos sirven de base para juzgar sobre la actividad y evolutividad de la enfermedad.

TABLA 8
INVESTIGACIONES DE LABORATORIO

a) Baciloscopia de Esputo	Conversión (a negativos)	24 enfermos	—	53.34%
	Positivos	21	..	46.66%
b) Hemograma	Sin modificación fórmula roja	45	..	100 %
	Sin modificación fórmula blanca	42	..	93.3 %
	Leucocitosis	1	..	2.2 %
	Leucopenia	2	..	4.4 %
c) Sedimentación globular	Sin modificación	21	..	46.66%
	Mejoría	19	..	42.22%
	Empeoramiento	5	..	11.12%

Después de un mes o mes y medio de instituido el tratamiento, se inició la conversión del esputo de los enfermos activos; los que permanecieron positivos correspondieron a formas de tuberculosis bilateral avanzada con múltiples cavernas. Sin embargo, el esputo de estos pacientes se redujo en cantidad y número de bacilos.

Se logró la conversión del esputo a la negatividad en 24 casos, lo que dio un 53.34% de enfermos negativos al terminar el tratamiento. Persistieron positivos 21 enfermos o sea un 46.66%.

En cuanto al hemograma no hubo, en fórmula roja, ninguna modificación en los casos estudiados; en la fórmula blanca, excepto en 3 casos, uno con leucocitosis y dos con leucopenia, no se observó alteración en los 41 restantes.

La sedimentación globular tuvo modificaciones más ostensibles. No se modificó en 21 casos, la curva de sedimentación mejoró en 19 y se aceleró en cinco.

Toxicidad. Desde los primeros trabajos publicados sobre la Cicloserina en el tratamiento de la tuberculosis, fue referida la acción tóxica de la droga, particularmente sobre el sistema nervioso central, algunos inclusive con cambios importantes de la personalidad del enfermo que requirieron curas a base de electrochoque. La neurotoxicidad del medicamento fue por ello motivo de observación acuciosa en nuestros casos. La tabla 9 exhibe los efectos secundarios obser-

TABLA 9
EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS CON LA CICLOSERINA

Choque terapéutico	17 enfermos
Excitación	8 "
Confusión mental	10 "
Alucinaciones	8 "
Cambios psíquicos	2 "
Convulsiones	2 "
Cefalea	12 "
Urticaria	5 "
Gastritis	4 "
Hipoacusia	1 enfermo

vados con la droga en los primeros 28 enfermos tratados. A los últimos 17 pacientes se les instituyó simultáneamente con la Cicloserina, medicación sedante a base de bromuro de calcio i. v., o tranquilizadores del tipo del meprobamato o del fenoglicodol, durante las primeras semanas de la cura lo que evitó el desencadenamiento de fenómenos secundarios; no hubo en este 2º grupo de enfermos, reacciones que motivaran la interrupción del tratamiento.

COMENTARIO

Los enfermos de tuberculosis pulmonar mínima y moderadamente avanzada han recibido grandes beneficios con la ya clásica terapéutica antimicrobiana a base de estreptomycin, isoniácida y P. A. S., muchos con sólo estos medicamentos y otros, como base preparatoria para la terapéutica quirúrgica. Han permitido por otro lado, la hospitalización menos prolongada y desde luego, han logrado disminuir en cifras importantes el número de sujetos infectantes. Sin embargo, el rápido desarrollo de la resistencia bacteriana tanto para la estreptomycin como para la isoniácida, particularmente cuando no han sido instituidas con buena técnica, ha limitado la utilidad de estas drogas en el tratamiento de la tuberculosis en otro buen número de casos.

La incidencia de enfermos con tuberculosis pulmonar avanzada en nuestros hospitales de neumología es elevada; estos pacientes alcanzan en lapsos variables, un límite máximo de mejoría con el uso de los tres clásicos medicamentos antimicrobianos (D.H.E., I.N.H., P.A.S.), al cabo del cual el enfermo no mejora más y si se descontinúa el tratamiento hay evidente desmejoría, con exacerbación de las lesiones. Es aquí cuando entran en acción los llamados medicamentos secundarios y lo que nos indujo a probar la Cicloserina en mayor número de casos con formas crónicas avanzadas de tuberculosis largamente tratados.

Los primeros 28 enfermos tratados, fueron nuestros casos piloto, que motivaron comunicación preliminar; a ellos agregamos 17 más, la mayoría, crónicos largamente tratados sin resultado con terapéutica antimicrobiana, constituyendo un

grupo ideal para probar la efectividad de la Cicloserina, lo que hace un total de 45 enfermos tratados.

La respuesta clínica al tratamiento fue evidente tanto objetiva como subjetiva en las primeras semanas del tratamiento; más de la mitad de los enfermos mostraron mejoría clínica tanto en los síntomas generales como respiratorios. De los primeros, o sean los síntomas generales, la mejoría se observó en el 52.22% de los casos, y un 55.05% en los síntomas respiratorios.

La mejoría radiológica en todos los grados dio una cifra de 53.33% incluyendo dos casos de cierre de caverna comprobados tomográficamente.

De los tres casos de fístula broncopleurales post-resección, dos de ellos curaron; sin embargo, en esta segunda comunicación, admitimos que esas curaciones no pueden imputarse sólo a la Cicloserina, ya que la cura estuvo complementada con otros procedimientos.

El estudio bacteriológico dio datos de interés; se obtuvo la cifra de un 53.34% de casos de conversión de esputo. Este hecho es importante desde el punto de vista epidemiológico, si se toma en cuenta que 25 enfermos tratados tenían lesiones crónicas muy avanzadas, habían sido largamente tratados, clínica y bacteriológicamente eran drogorresistentes. Es posible que la explicación radique en el hecho ya señalada por Welch² que la actividad antibiótica marcada de la Cicloserina se debe a su pequeña molécula (p.m. 102), lo que permitiría una profunda difusión del antibiótico en los tejidos del cuerpo; este hecho ha sido confirmado con el hallazgo de la droga en el líquido cefalorraquídeo, en los exudados pleurales y en el esputo, en concentraciones enteramente comparables a los del plasma sanguíneo. Supone, por otra parte, que la Cicloserina sea químicamente modificada dentro del organismo humano hacia una forma más activa. Esto explicaría en parte la superioridad de su acción en la clínica, comparativamente con lo que ocurre en el laboratorio. Por su semejanza química con los aminoácidos, se supone que la droga actúa interfiriendo algún sistema enzimático o bloqueando el metabolismo del bacilo tuberculoso.

Se estudiaron con detalle los efectos tóxicos de la Cicloserina en el primer grupo de 28 enfermos, que se manifestaron principalmente por síntomas neurológicos. La reacción medicamentosa inicial observada en 17 casos, o sea una incidencia de 37.7%, se presentó durante las dos primeras semanas del tratamiento, desapareciendo posteriormente. El cuadro consistió en la exacerbación de los síntomas tanto respiratorios como generales, especialmente en su elevación transitoria de la fiebre. Su ocurrencia, está de acuerdo con la observación de otros autores⁸ y se explica por el desencadenamiento de una reacción tipo Herxheimer, debido a la destrucción masiva de bacilos tuberculosos. Este fenómeno no se ha observado cuando la Cicloserina se ha administrado en pacientes no tuberculosos, de acuerdo con las observaciones de Lillick y colaboradores⁹ de Herrold y colaboradores.¹⁰

El cuadro de toxicidad más importante se manifestó por fenómenos convulsivos observados en tres enfermos o sea el 6,6% de los casos. Pero el hecho más importante de señalar fue su naturaleza transitoria; sólo en un caso fue necesario abandonar el tratamiento en el curso del séptimo mes de la drogoterapia.

CONCLUSIONES

1. La Cicloserina es un antibiótico útil como coadyuvante en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
2. Ejerce una acción antimicrobiana importante en la tuberculosis.
3. Es útil en los casos de tuberculosis pulmonar avanzada tratados largamente con drogoterapia.
4. Los mejores resultados se observaron en los aspectos clínicos y bacteriológico, y con la asociación de cicloserina e isoniacida.

RESUMEN

Se presentan los resultados del estudio clínico y radiológico de 45 enfermos de tuberculosis pulmonar tratados con cicloserina. En opinión de los autores la cicloserina es un antibiótico útil como coadyuvante en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Ejerce una acción antimicrobiana importante en la tuberculosis pulmonar y es útil en los casos de la tuberculosis pulmonar avanzada tratados largamente con drogoterapia. En opinión de los autores los mejores resultados se observaron en los aspectos clínicos y bacteriológicos y con la asociación de cicloserina e isoniacida.

SUMMARY

The results of the clinical and radiological study of 45 patients suffering from pulmonary tuberculosis and treated with cycloserine are presented.

In the author's opinion, cycloserine is an useful adjuvant antibiotic in the treatment of pulmonary tuberculosis. It exerts an important antimicrobial action in tuberculosis and is useful in advanced cases of pulmonary tuberculosis that have had long-terms courses of drugtherapy. Clinically and bacteriologically the best results were obtained with the association of cycloserine and isoniazid.

RÉSUMÉ

On se present les resultats obtenues dans l'étude clinique et radiologique de 45 malades avec tuberculose pulmonaire traités avec cycloserine. Les auteurs pense qui la cycloserine est une antibiotique utile comme coadjuvante dans le traitement du tuberculose pulmonaire.

Il a une action antimicrobiene importante dans la tuberculose pulmonaire avancée, qui a été traité long temps avec quimiotherapie. Dans l'opinion des auteurs, les meilleurs resultats sont obtenues avec l'association d'isoniazide et cycloserine.