

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

LA RIFAMPICINA EN EL TRATAMIENTO
DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR CRONICA

INFORME PRELIMINAR

CARLOS R. PACHECO,* † ORALIA CORDERO, †
SAMUEL LÓPEZ-MALAGÓN, † DOMINGO SIERRA, †
MARÍA DE JESÚS PACHECO † y EDUARDO VÁZQUEZ †

Se administró rifampicina a 40 enfermos con tuberculosis pulmonar crónica ya tratada, positivos de expectoración con resistencia parcial o completa a los tuberculostáticos primarios.

Se dividieron en dos grupos, el primero de ocho enfermos en quienes se administró rifampicina 600 mg. más HAIN 10 mg./Kg./día cada 24 horas durante 45 días y posteriormente, en esquema intermitente, rifampicina 900 mg. más HAIN 15 mg./Kg./día bisemanal; en el segundo grupo de 32 casos, se administró rifampicina 600 mg. cada 24 horas más etambutol 20 mg./Kg./día durante 45 días y posteriormente, en esquema intermitente, rifampicina 900 mg. más etambutol 25 mg./Kg./día bisemanalmente.

Se observó evolución clínica semejante hacia la mejoría con las dos asociaciones medicamentosas. A los seis meses de tratamiento la baciloscopia fue negativa en 75 por ciento de los casos en el grupo RAMP + HAIN, 71.8 por

* Académico numerario.

† Hospital de Enfermedades del Tórax, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

ciento para el grupo RAMP + ET y 72.5 por ciento para los dos grupos; la negatividad en el cultivo de expectoración se alcanzó en 34 enfermos.

Se hacen comentarios, comparando lo encontrado por otros autores y se concluye que la rifampicina es una droga de gran utilidad en el tratamiento de la tuberculosis, asociada a otros tuberculostáticos conocidos.

El tratamiento médico constituye en la actualidad el capítulo más importante en la terapéutica antituberculosa. El arsenal de medicamentos cuenta con numerosas drogas que por su efectividad hacen suponer que se logrará el control de la enfermedad en un plazo relativamente breve. A pesar de lo anterior, la morbilidad por tuberculosis no ha disminuido y es probable que el número de enfermos con resistencia bacteriana haya ido en aumento.¹

Teóricamente, la utilización juiciosa de los medicamentos de elección, en la asociación, dosis y duración adecuadas, debe ser suficiente para lograr la curación de los enfermos que no han sido tratados, siempre que se cuente con la cooperación del paciente y se lleve a cabo supervisión de la terapéutica.²⁻⁴

Los enfermos con formas avanzadas de tuberculosis pulmonar crónica que ya han sido tratados, representan un serio problema de salud pública, debido a la resistencia del bacilo a los medicamentos tuberculostáticos de primera y segunda línea. Con frecuencia se observa en estos pacientes, la asociación con otros padecimientos como diabetes y silicosis que naturalmente agravan el cuadro y empeoran la evolución. Este grupo de enfermos es todavía numeroso en nuestro medio y constituye la fuente de contagio de mayor peligrosidad.

En 1957, se obtuvieron las rifampicinas a partir de *Streptomyces mediterranei*

y posteriores estudios culminaron con la síntesis de la rifampicina.* Desde entonces se han publicado numerosos trabajos que muestran a la droga como un antibiótico de amplio espectro con potente acción contra el bacilo de Koch.⁵ La rifampicina ha sido objeto de numerosos estudios experimentales y clínicos dirigidos al tratamiento de la tuberculosis; su administración por vía bucal y la posibilidad de emplearla en esquemas intermitentes simplifica la medicación, disminuye los costos y las posibilidades de deserción del enfermo. Se la ha administrado en asociación con otros tuberculostáticos, en casos con lesiones recientes o crónicas, con resultados tan satisfactorios que permiten prever la creación de nuevos esquemas terapéuticos.

Lo mencionado anteriormente justifica utilizar la rifampicina en enfermos crónicos en los que el tratamiento primario ha fracasado.

Material y métodos

Se administró rifampicina (RAMP) a 63 enfermos con tuberculosis pulmonar crónica ya tratada que reunían los siguientes requisitos:

1. Baciloscopia positiva.
2. Resistencia parcial o completa a los tuberculostáticos primarios (estrep-tomicina, hidracida del ácido isoni-

* Laboratorios de Investigación Lepetit.

cotínico y ácido paraaminosalicílico).

3. Pruebas funcionales hepáticas normales.
4. Disposición para continuar el tratamiento bajo la vigilancia estrecha del médico.

Los enfermos se integraron al grupo a medida que se presentaron a la consulta externa del hospital; mostraban formas avanzadas de dos a 21 años de evolución, lesiones uni o bilaterales, todas ellas de predominio productivo.

Todos los pacientes presentaban síntomas broncopulmonares, ataque al estado general de grado variable y no fueron infrecuentes los casos con reactivación o hemoptisis de repetición. En los enfermos más avanzados existía insuficiencia respiratoria y corazón pulmonar crónico, algunos de ellos descompensados por insuficiencia cardíaca congestiva.

El tratamiento previo consistió en drogoterapia de primera línea y en un gran número de casos también se habían usado los tuberculostáticos de acción secundaria. Antes del tratamiento, se hicieron pruebas de sensibilidad a estreptomycin, isoniácida (HAIN) y ácido paraaminosalicílico; no se incluyeron en estas pruebas los tuberculostáticos de segunda línea, aunque probablemente existía resistencia por haber sido empleados anteriormente.

De este grupo se seleccionaron 40 casos que han cumplido ya seis meses o más de tratamiento, para elaborar este informe preliminar; entre ellos hubo ocho diabéticos y un paciente con silicosis pulmonar.

Con los 40 casos se hicieron dos grupos: en el primero, de ocho enfermos, se administró rifampicina a dosis de 600 mg. cada 24 horas, asociada a HAIN 10 mg./

Kg./día durante 45 días y posteriormente en esquema intermitente rifampicina a dosis de 900 mg. asociada a HAIN, a razón de 15 mg./Kg./día en administración bisemanal; esta selección estuvo basada en la prueba de sensibilidad positiva a la isoniácida, para no caer en monoterapia encubierta. En el otro grupo, de 32 casos, se empleó rifampicina a dosis de 600 mg. cada 24 horas, asociada a etambutol (ET), 20 mg./Kg./día durante 45 días y posteriormente rifampicina a dosis de 900 mg. más etambutol, 25 mg./Kg./día en administración bisemanal. Tanto en el esquema diario como en el intermitente, los medicamentos se administraron en una sola toma por la mañana.

Como se observa, en la mayoría de los casos se empleó rifampicina más etambutol, debido a que los antibiogramas mostraron gérmenes resistentes a la isoniácida. La administración del tratamiento fue supervisada diariamente durante los primeros 45 días y una vez por semana en el tratamiento intermitente.

Desde el principio y en el transcurso del tratamiento, se llevaron a cabo los siguientes exámenes de laboratorio: baciloscopia en expectoración inicial, a los 15 días y posteriormente cada mes, con cultivo y sensibilidad a rifampicina, isoniácida y etambutol; citología hemática, conteo de plaquetas y tiempo de protrombina, examen general de orina, química sanguínea y pruebas funcionales hepáticas una vez al mes. Se practicaron radiografías de tórax mensualmente y al término de seis meses se practicó estudio tomográfico.

Para los estudios baciloscópicos, se empleó la tinción de Ziehl-Nielsen clásica y para los cultivos el medio de Löwenstein-Jensen. Los cultivos se calificaron

como negativos después de ocho semanas de observación.

Para los estudios de sensibilidad se siguió el método de resistencia proporcional descrito por Mitchinson⁶ y los estudios de Allen y Baker.⁷ Se emplearon concentraciones de rifampicina de 2, 8 y 16 mcg./ml.; de etambutol de 1, 4 y 16 mcg./ml. y de isoniacida de 0.1, 1 y 10 mcg./ml. La dimetilformamida se usó como solvente de la rifampicina.

En los estudios de sensibilidad se utilizaron como testigos a cultivos recientes de la cepa H37RV. Las lecturas de los cultivos para la sensibilidad se hicieron a las cuatro y seis semanas.

Resultados

El aspecto bacteriológico de la evolución se presenta en los cuadros 1, 2 y 3, el primero con los resultados en la asociación RAMP + HAIN, el segundo en la asociación RAMP + ET y el tercero con los resultados de los 40 casos estudiados.

La negativización de los cultivos se inició desde el primer mes y al término de los seis meses se alcanzó en 34 enfermos; en seis persistió la positividad, como se muestra en el cuadro 4.

Los estudios de sensibilidad al iniciar la terapéutica, mostraron la utilidad de los medicamentos seleccionados; poste-

Cuadro 1 Evolución bacteriológica en 8 enfermos tratados con la asociación RAMP + HAIN

Cultivos	15 días	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
Negativos	6 75%	6 75%	6 75%	8 100%	7 87.5%	6 75%	6 75%
Positivos	2 25%	2 25%	2 25%	0	1 12.5%	2 25%	2 25%

Cuadro 2 Bacteriología en 32 enfermos tratados con RAMP + ET

Cultivos	15 días	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
Negativos	19 59.3%	23 71.8%	27 84.3%	29 90.6%	27 84.3%	25 78%	23 71.8%
Positivos	13 40.6%	9 28.1%	5 15.6%	3 9.3%	5 15.6%	7 21.8%	9 28.1%

Cuadro 3 Resultados obtenidos en 40 enfermos (8 RAMP + HAIN y 32 RAMP + ET)

Cultivos	15 días	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
Negativos	25 62.5%	29 72.5%	33 82.5%	37 92.5%	34 85%	31 77.5%	29 72.5%
Positivos	15 37.5%	11 27.5%	7 17.5%	3 7.5%	6 15%	9 22.5%	11 27.5%

riormente, en los 11 casos con persistencia de positividad, se encontró que en tres de ellos había resistencia parcial a rifampicina a 2 mcg./ml. y otro presentó resistencia a todas las concentraciones de isoniacida.

Al finalizar los seis meses, en cinco de los 11 enfermos el cultivo fue negativo, en cuatro no se logró crecimiento en la resiembra y de los dos restantes, tratados con RAMP + HAIN, en uno había sensibilidad a los dos medicamentos y en otro resistencia a HAIN.

Los resultados clínicos, radiológicos y bacteriológicos a los seis meses de tratamiento se incluyen en el cuadro 5, en donde se observa que porcentualmente el resultado fue mejor con la asociación rifampicina-isoniacida.

En el cuadro 6, se aprecian los resultados a los seis meses de tratamiento considerando los tres parámetros, bacteriológico, clínico y radiológico.

La tolerancia, en general, fue buena durante los primeros seis meses para las

Cuadro 4 Cuarenta enfermos

	Cultivo	
	Negativo	Positivo
RAMP + HAIN	6	2
RAMP + ET	28 *	4

* Cinco con baciloscopia positiva.

dos asociaciones medicamentosas, a excepción de un enfermo en quien se usó isoniacida y que durante los primeros días del tratamiento presentó, en forma transitoria, ictericia, retención de bromosulfaleína, aumento de las transaminasas y de la deshidrogenasa láctica.

Después de los seis meses de tratamiento, cinco enfermos presentaron náusea, vómito, cefalalgia y fiebre unas horas después de tomar los medicamentos; en cuatro de ellos fue necesario suspender el tratamiento y sólo en uno de éstos se observó aumento en la retención de bromosulfaleína con normalización posterior.

Cuadro 5 Resultado a los seis meses de tratamiento

Valoración clínica	RAMP + HAIN 8 casos			RAMP + ET 32 casos		
	Número de casos	Porcentaje	B.a.a.r. negativos	Número de casos	Porcentaje	B.a.a.r. negativos
Asintomáticos	4	50	4	5	15.6	5
Mejorados	3	37.5	2	20	62.5	17
Estacionarios	1	12.5	0	4	12.5	1
Progresivos	0		0	3	9.3	0
<i>Valoración radiológica</i>						
Desaparición de la(s) caverna(s)	3	37.5	3	0		0
Mejorados	4	50.0	3	19	59.3	17
Estacionarios	1	12.5	0	11	34.4	6
Progresivos	0			2	6.2	0

Cuadro 6 Resultados a los seis meses de tratamiento

	RAMP + HAIN	RAMP + ET	Total
Exce-lente	2		2
Bueno	4	23	27
Malo	2	9	11

Comentario

La evolución clínica fue semejante con las dos asociaciones; en los dos primeros meses hubo remisión de los síntomas y mejoría del estado general en todos los enfermos; posteriormente se observó paralelismo entre la clínica y la bacteriología, pues se encontró persistencia o progresión de la sintomatología en los pacientes que continuaron positivos y mejoría progresiva en la mayoría de los clasificados como inactivos.

En tres enfermos se presentó hemoptisis, pero en ninguno de ellos hubo alteración en las pruebas funcionales hepáticas, plaquetas y tiempo de protrombina.

La rifampicina es una droga de gran utilidad en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar crónica pues, como se observa en el cuadro 3, el viraje hacia la negatividad de las baciloscopias fue en aumento, para alcanzar su máximo a los tres meses de tratamiento; 100 por ciento en los casos con RAMP + HAIN; 90.6 por ciento en los tratados con RAMP + ET y 92.5 por ciento en las dos asociaciones; después del tercer mes descendió el número de inactivos y se observó a los seis meses 75 por ciento para RAMP + HAIN, 71.8 por ciento para RAMP + ET y 72.5 por ciento para los dos grupos, lo que puede indicar la necesidad de mayor cobertura desde la fase inicial.

A pesar de la reconocida hepatotoxicidad de la droga^{8,9} en esta serie hubo buena tolerancia durante los primeros seis meses. Igual que en otros estudios,¹⁰ algunos pacientes presentaron fiebre, náusea, vómito y cefalalgia. A semejanza de lo que han observado otros autores,¹¹ la negatividad mayor se obtuvo al tercer mes seguramente porque en ese momento alcanzaron su máximo de efectividad las drogas.

En los pacientes con mal resultado, se observó desde el principio del tratamiento, persistencia de la positividad en esputo o alternancia de negativos con positivos en baciloscopia directa y en el cultivo. En cuatro casos con cultivo positivo se aislaron bacilos pequeños y en escaso número y en otros cinco a pesar de la baciloscopia positiva, el cultivo fue negativo, hechos que ponen de manifiesto la precaria viabilidad del bacilo de Koch.¹⁰

Aunque el grupo RAMP + HAIN es más pequeño, porcentualmente en apariencia sus resultados son mejores, a pesar de la sensibilidad a ambas drogas. Como era de esperarse, casi no hubo modificación en las imágenes radiográficas, pues seguramente es el elemento exudativo el que más se modifica y en estos casos el factor predominante fue el productivo.

No ha existido relación con la diabetes en los casos desfavorables; en un caso de silicotuberculosis con caverna única en lóbulo superior derecho, se negativizó el esputo, persistiendo así durante siete meses y medio de tratamiento y se observó retracción fibrosa de la lesión excavada.

REFERENCIAS

1. Rivera-Ortiz, M., y Guzmán de la Garza, C.: *La dinámica de la endemia tuberculosa en México*. Neumol. Cir. Tórax. (Méx.) 33: 161, 1972.

2. Bachini, V.: *Los esquemas intermitentes en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Experiencias con rifampicina*. Segundo Simposio Internacional de Quimioterapia Antituberculosa, Buenos Aires, 1970.
3. Gyselen, A.: *Closing remarks: International Symposium on Intermittent treatment with rifampicin*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62: 00, 1971.
4. Gyselen, A.: *Introduction: International Symposium on Intermittent Treatment with Rifampicin*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62: 309, 1971.
5. Furesz, S.: *Propiedades químicas y biológicas de la rifampicina*. Neumol. Cir. Tórax. (Méx.) 31 (supl. 3), 1970.
6. Mitchinson, D. A.: Tubercle, Lond. 47:289, 1966.
7. Allen, B., y Baker, F. J.: *Mycobacteria. Isolation, identification and sensitivity testing*. Londres 1968.
8. Louwagie, A. C.; Cosemans, J.; Verwilghen, R. L., y Gyselen, A.: *Influence of rifampicin on the haematopoietic system*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg., No. 4, julio-agosto, 1971.
9. Poole, Gr.; Stradling, P., y Worledge, Sh.: *Side effects of intermittent treatment with rifampicin*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg., No. 4, julio-agosto, 1971.
10. Zierski, M.: *Intermittent rifampicin and ethambutol retreatment of resistant chronic pulmonary tuberculosis*. Symposium on Rifampicin, Praga, 1970, p. 105.
11. Espié, J.: *Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine*. Tuberc. et Pneumol. (Symposium Rifadine), 1969, T. 33 bis (pp. 307-314).

Jenner vacunó perros para preservarlos de la dipteria propia á esos animales; se sabe que es una infección laringea y traqueal diptérica, tal como se observa en los niños en sus primeros años. Parece que los perros son muy susceptibles de tomar la vacuna por inoculación, pero se puede garantizar que ninguno de los vacunados ha muerto de dipteria y que todos se han encontrado inaccesibles al contagio. (Malanco, F.: *Reflexiones sobre viruela y vacuna*. GAC. MÉD. MÉX. 35:316, 1898.)