

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**LA RIFAMPICINA EN EL TRATAMIENTO  
DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR CRONICA**

CARLOS R. PACHECO,\* † ORALIA CORDERO,‡  
DOMINGO SIERRA,‡ MA. DE JESÚS PACHECO,‡ y  
EDUARDO VÁZQUEZ ‡

*Este trabajo se refiere a las observaciones realizadas durante la terapéutica controlada que se llevó a cabo en 53 enfermos con tuberculosis pulmonar avanzada, previamente tratados con drogas primarias y resistentes total o parcialmente a las mismas.*

*La droga en estudio es la rifampicina, asociada a HAIN o etambutol, durante lapsos variables.*

*Se presentan cuadros de la evolución bacteriológica durante el estudio, que comprende: baciloscopia directa, cultivo y valoración de drogorresistencia; igualmente se citan las manifestaciones colaterales encontradas y algunas alteraciones de la función hepática, demostradas por exámenes de laboratorio.*

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

\* Académico numerario.

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

El tratamiento médico de la tuberculosis representa en la actualidad uno de los pilares más importantes para el control de la enfermedad. La drogoterapia antituberculosa ha demostrado su efectividad a través de varios años de empleo, cuando su administración sigue los lineamientos recomendados. Esta forma de tratamiento ha llegado a un punto tal de desarrollo que teóricamente son inadmisibles los fracasos, pues se ha comprobado su eficacia en múltiples estudios cuidadosamente controlados, en los que la clave del éxito ha sido la supervisión.<sup>1-3</sup>

En la actualidad la prevalencia de la enfermedad es aún elevada,<sup>4</sup> lo que ha sido propiciado por numerosos factores, entre los que deben mencionarse la falta de educación sanitaria de la población, la deficiente organización de los servicios médicos, los problemas socioeconómicos y las características propias de la tuberculosis como padecimiento infeccioso crónico. La posibilidad de tratar y controlar los casos de tuberculosis se reduce a una minoría que concurre a centros hospitalarios y clínicas. En muchos pacientes las lesiones avanzan por reactivaciones repetidas y tratamientos insuficientes, favoreciendo la aparición, cada vez mayor, de mutantes resistentes a una o más drogas primarias.

El objeto de esta comunicación es dar a conocer los resultados del tratamiento médico con rifampicina, asociada a isoniacida (HAIN) o etambutol, en un grupo de enfermos con lesiones muy avanzadas, considerados como fracasos de tratamiento médico anterior.

A partir de 1966, después de lograr la síntesis de la rifampicina, se han publicado numerosos trabajos que muestran a la droga como un antibiótico de amplio

espectro, de acción potente contra el bacilo de Koch.<sup>5</sup> Se le ha empleado en asociación con otros tuberculostáticos en casos con lesiones recientes o crónicas,<sup>6</sup> con resultados tan satisfactorios que justifican su utilización en los enfermos crónicos en los que el tratamiento primario ha fracasado.

## Material y métodos

El presente trabajo se llevó a cabo en el Hospital de Enfermedades del Tórax del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, de junio de 1971 a junio de 1973. Todos los enfermos incluidos en este grupo de estudio habían sido tratados con drogas primarias y algunos con medicamentos de acción secundaria. La duración del padecimiento varió de 2 a 21 años. Los pacientes presentaban síntomas broncopulmonares, mal estado general, lesiones avanzadas, uni o bilaterales, de predominio productivo; algunos llegaron a desarrollar cuadros de reactivación con manifestaciones de insuficiencia cardiorrespiratoria o hemoptisis.

Los casos se integraron al grupo de estudio a medida que se presentaban a la consulta externa o ingresaban al hospital, y todos reunían los siguientes requisitos: baciloscopia positiva, resistencia parcial o completa a los tuberculostáticos primarios, pruebas funcionales hepáticas normales y disposición para llevar el tratamiento bajo supervisión.

Se utilizaron dos esquemas de tratamiento: el primero constituido por rifampicina a dosis de 600 mg./día, asociada a isoniacida (HAIN) 10 mg./Kg./día, en una dosis por la mañana, durante 45 días, seguido de la administración intermitente de rifampicina a dosis de 900

mg., más HAIN a razón de 15 mg./Kg., en una dosis, dos veces por semana.

En el segundo esquema se administró rifampicina a dosis de 600 mg./día, asociada a etambutol a razón de 20 mg./Kg./día, en una dosis por la mañana, durante 45 días, seguido por la administración intermitente de 900 mg. de rifampicina más etambutol en dosis de 25 mg./Kg., en una administración, dos veces por semana.

La duración total del tratamiento fue variable: de ocho a 13 meses para el primer esquema y de seis a 15 meses para el segundo, incluyendo los dos periodos, diario e intermitente. El lapso de observación, después de finalizado el tratamiento fue muy variable, o sea de dos a 18 meses. La administración de los medicamentos se supervisó diariamente durante los primeros 45 días y una vez por semana en el tratamiento intermitente.

La selección del esquema terapéutico se hizo tomando en cuenta la sensibilidad a la isoniacida y la posibilidad de que el etambutol fuera de utilidad, tomando como base el no haberse empleado o su administración por breve lapso. El hecho de que en algunos casos el antibiograma no era reciente y la base poco científica de elección del etambutol, hizo prever la posibilidad de error, que más adelante obligó a excluir algunos enfermos.

Antes de iniciar el tratamiento se realizaron, como estudios de rutina, baciloscopia con cultivo y sensibilidad a estreptomycin, HAIN, PAS, etambutol y rifampicina; pruebas funcionales hepáticas, cuenta de plaquetas, tiempo de protrombina y exámenes habituales como la citología hemática, química sanguínea y general de orina, mismos que se repitieron periódicamente en el transcurso del

tratamiento, como lo fueron las radiografías de tórax.

Fueron 67 los enfermos en los que se inició tratamiento con rifampicina, divididos en dos grupos: uno con 12 enfermos a los que se administró rifampicina e isoniacida y otro con 55 que se trataron con rifampicina y etambutol.

De los 67 enfermos se descartaron 14; cuatro por abandono del tratamiento dentro de los dos primeros meses, uno porque falleció y en nueve porque los estudios de sensibilidad solicitados al iniciar el tratamiento mostraban resistencia a una o a las dos drogas empleadas. En consecuencia, sólo en 53 pacientes se continuó la terapéutica: 45 con asociación rifampicina y etambutol y ocho con rifampicina e isoniacida, todos con antibiograma que mostraba la utilidad de estos medicamentos.

## Resultados y discusión

Desde el principio se observó paralelismo entre la evolución clínica y bacteriológica; hubo remisión o estabilización de los síntomas y mejoría del estado general durante los dos primeros meses del tratamiento, con exacerbación posterior en los positivos y continuidad de la mejoría en los inactivos.

La evolución bacteriológica se expone en los cuadros 1 a 3; en el primero la

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

	15 días	3 meses	6 meses	8 a 13 meses
Negativos	6	8	7	7
	75%	100%	87.5%	87.5%
Positivos	2	0	1	1
	25%		12.5%	12.5%

Cuadro 2 Evolución bacteriológica en 45 enfermos tratados con RAMP + ET

	15 días	3 meses	6 meses	7 a 15 meses
Negativos	29 64.5%	39 87%	35 78%	33 73%
Positivos	16 35.5%	6 13%	10 22%	12 27%

del grupo de enfermos con rifampicina (RAMP) e isoniacida (HAIN), en el segundo los de rifampicina y etambutol (ET), y en el tercero, el total de 53 enfermos con las dos asociaciones.

La diferencia que se observa en los dos primeros cuadros, entre las dos asociaciones es poco significativa ya que el grupo con rifampicina e isoniacida fue muy pequeño. Lo interesante en los dos esquemas es que a los tres meses el número de negativos es mayor, lo que indica el momento en que los medicamentos alcanzaron su máxima efectividad.<sup>7</sup> De los tres a los seis meses se observa recaída, aumentan los positivos y se mantienen hasta el término de la observación: 12.5 por ciento para RAMP+HAIN, 27 por ciento para RAMP+ET y 24.5 por ciento para los dos esquemas.

Cuadro 3 Evolución bacteriológica en 53 enfermos tratados con RAMP+HAIN(8) y RAMP+ET(45)

	15 días	3 meses	6 meses	7 a 18 meses
Negativos	35 66%	47 88.7%	42 79%	40 75.5%
Positivos	18 34%	6 11.3%	11 21%	13 24.5%

En el cuadro 4 se observa el número de casos con cultivo positivo a los 15 días, tres y seis meses, y al fin del tratamiento. En comparación con el cuadro 3 se ve que el número de positivos en estudio directo es menor que el de positivos al cultivo a los tres meses de tratamiento y que al final esta relación se invierte, ya que dos de los positivos en baciloscopia permanecen negativos en el cultivo.

En siete de los pacientes con cultivo positivo el desarrollo ha sido muy escaso y no siempre han crecido las resiembas para la prueba de sensibilidad, hecho atribuible a la escasa viabilidad del bacilo.

En el cuadro 5 se presentan los 13 casos que al final del tratamiento seguían positivos; para cada uno se señalan: duración del tratamiento, tiempo de aparición y grado de resistencia a las drogas, así como la evolución bacteriológica. En la última columna, se señalan aquellos casos en los que se agregó otro u otros medicamentos, de acuerdo con el estudio de sensibilidad.

Como puede verse, en seis enfermos hubo recidiva entre el 3o., 5o. y 9o. mes, con aparición de resistencia a los dos medicamentos en cuatro casos; en uno no creció la resiembra para la prueba de sensibilidad y en otro el cultivo fue nega-

Cuadro 4 Número de cultivos positivos durante el tratamiento (53 casos)

	15 días	3 meses	6 meses	Fin del tratamiento
RAMP + HAIN	2	0	0	0
RAMP + ET	13	10	10	11
Total	15	10	10	11
	28.3%	19%	19%	20.7%

Cuadro 5 Evolución de los pacientes que persistieron activos al final del tratamiento

Caso	Duración del tratamiento	Aparición de resistencia		Evolución bacteriológica	Se agregó otro medicamento
		Mes del tratamiento	RAMP		
1	6 meses		No creció		Recidiva 3er. mes
2	6 meses	4o.	R †	R	Recidiva 3er. mes
3*	6 meses		Cultivo negativo		Recidiva 5o. mes
4	12 meses	5o.	r §	r	Recidiva 5o. mes
5	13 meses	12o.	R	r	Recidiva 5o. mes
6	14 meses	9o.	r	r	Recidiva 9o. mes
7	8 meses	2o.	r		Siempre activo
8	9 meses	3o.	r		Siempre activo
9	10 meses	4o.	R	r	Siempre activo
10	8 meses	5o.	r		Siempre activo
11	12 meses	5o.	r		Siempre activo
12	10 meses	3o.	R		Alternó + y —
13	11 meses	7o.	R		Alternó + y —

† R = Resistencia a 2, 8 y 16 µg. de RAMP y a 2, 4 y 16 µg. de ET.

r = Resistencia parcial.

\*Deserción al sexto mes, tratado con RAMP y HAIN.

tivo. En cinco más, siempre activos, hubo resistencia del 2o. al 5o. mes, y los dos casos restantes exhibieron alternancia de baciloscopias positivas con negativas, que se presentó en el 3o. y 7o. mes, respectivamente.

Los fracasos se explican por la resistencia a los dos medicamentos empleados en cinco enfermos y, en seis, por la resistencia a la RAMP, permaneciendo con monoterapia del 2o. al 7o. mes de tratamiento. Llama la atención: la aparición de la resistencia en periodos tan avanzados del tratamiento, sobre todo en aquellos que siempre fueron activos; las recidivas tardías por resistencia en el 9o. y 12o. mes, y la persistencia de positividad en siete de ellos, aún después de agregar otros tuberculostáticos, guiados por el estudio de sensibilidad.

El cuadro 6 muestra la duración del tratamiento y la proporción de negativos

Cuadro 6 Duración del tratamiento

Meses	No. de enfermos	Negativos	Positivos
6 a 7	6	3	3
8 a 9	10	7	3
10 a 11	4	1	3
12 a 13	30	27	3
14 a 15	3	2	1
Total	53	40 (75.5%)	13 (24.5%)

y positivos en baciloscopia al final de la observación. El grupo más numeroso recibió tratamiento de 12 a 15 meses; lógicamente, entre ellos están la mayoría de los negativos y los que tuvieron buena aceptación de los medicamentos.

La tolerancia en general fue buena y, a semejanza de otros estudios,<sup>8-10</sup> en nueve enfermos (17 por ciento) se presentaron manifestaciones como cefalea, náusea, vómito, anorexia, fiebre y calosfrío, entre el

60. y 120. mes de tratamiento, después de la ingestión de los medicamentos, y en cuatro fueron motivo de la suspensión de éstos.

Cuatro pacientes mostraron retención de bromosulfaleína: de 50 por ciento durante los primeros quince días en uno y de 20 por ciento a los nueve, 11 y 12 meses de tratamiento en los restantes. En el primero de ellos hubo ictericia y elevación de las transaminasas, alteraciones que fueron transitorias y asintomáticas.

Seis pacientes se embarazaron en el transcurso de la terapéutica; en cinco los embarazos fueron a término y los productos aparentemente normales, la sexta paciente actualmente cursa el 70. mes de gestación.

En once de los 53 enfermos había otro padecimiento: diabetes mellitus en nueve, y silicosis en dos; dos diabéticos y un silicótico continuaron positivos y el resto inactivos.

El aspecto radiológico fue el que menos se modificó, lo que resulta explicable por tratarse de formas crónicas, de predominio fibroso. Entre los 40 casos que se negativizaron, hubo desaparición de las lesiones excavadas en ocho de ellos, con limpieza importante de los campos pulmonares y persistencia, en el resto, de cavidades residuales y cicatrices fibrosas.

## Comentario

La rifampicina es una droga de gran utilidad en el tratamiento de la tuberculosis. Se ha demostrado que, en asociación con otros medicamentos, puede emplearse para tratar formas agudas y crónicas de la enfermedad.

A pesar de que el grupo de enfermos motivo de este estudio estuvo integrado

por casos avanzados, fracasos de tratamiento anterior, con resistencia a una o más de las drogas primarias, los resultados fueron satisfactorios ya que se logró negativización en 75.5 por ciento, empleando dos esquemas: rifampicina + isoniacida y rifampicina + etambutol. El tratamiento fue diario durante los primeros 45 días y posteriormente intermitente con administración bisemanal. La duración varió entre seis y 15 meses; el grupo más numeroso recibió entre 12 y 13 meses de tratamiento.

En 13 enfermos (24.5 por ciento), hubo resistencia bacteriana: en los 13 a la rifampicina y en cinco también al etambutol. La persistencia de positividad y la evolución clínica fueron los mejores indicadores de la resistencia y las pruebas de laboratorio lo ratificaron en la mayoría entre el 20. y 50. mes. En tres casos se corroboró hasta el 70., 90. y 120. mes, lo que por la baciloscopia y la clínica se esperaba. A pesar de la asociación de otros medicamentos en siete de estos pacientes, no fue posible rescatarlos, lo que obliga a considerar la asociación de otro medicamento más, desde el principio, en casos semejantes.

A pesar de la reconocida hepatotoxicidad de la rifampicina el tratamiento fue bien tolerado durante los primeros seis meses; posteriormente, en nueve pacientes (17 por ciento), hubo síntomas colaterales, y en cuatro (7.5 por ciento) apareció retención de bromosulfaleína. Estas manifestaciones obligaron a suspender el tratamiento en cuatro pacientes.

La evolución clínica en general cursó paralela a la bacteriológica; la regresión de los síntomas fue muy importante entre los que se negativizaron, inclusive los de insuficiencia respiratoria. La reanudación

de labores se logró en todos los pacientes, aun en aquellos que habían estado incapacitados por periodos prolongados.

A los seis meses de iniciada esta investigación se hizo un informe preliminar,<sup>11</sup> cuyas conclusiones, comparadas con las del presente, son semejantes, si se toman en cuenta los casos con resistencia, excluidos del grupo inicial.

#### REFERENCIAS

1. Bachini, V.: *Los esquemas intermitentes en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Experiencias con rifampicina*. Segundo Simposio Internacional de Quimioterapia Antituberculosa, Buenos Aires, 1970.
2. Gyselen, A.: *Closing remarks: International Symposium on Intermittent Treatment with Rifampicin*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62: 336, 1971.
3. Gyselen, A.: *Introduction: International Symposium on Intermittent Treatment with Rifampicin*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62: 309, 1971.
4. Rivera Ortiz, M. y Guzmán de la Garza, C.: *La dinámica de la endemia tuberculosa en México*. Neumol. Cir. Tórax (Méx.) 33:161, 1972.
5. Fures, S.: *Propiedades químicas y biológicas de la rifampicina*. Neumol. Cir. Tórax (Méx.) 31:Supl. 3, 1970.
6. *The First Regional Meeting on Modern Trends in Chemotherapy of Tuberculosis and Symposium on Rifampicin*. El Cairo, 1972.
7. Espié, J.: *Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la rifampicine*. Tuberc. Pneumol. 33 bis:307, 1969.
8. Louwagie, A.C.; Cosemans, J.; Veriwlighen, R.L. y Gyselen, A.: *Influence of rifampicin on the haematopoietic system*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62:328, 1971.
9. Poole, G.; Stradling, P. y Worlledge, S.: *Side effects on intermittent treatment with rifampicin*. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62:320, 1971.
10. Zierski, M.: *Intermittent rifampicin and ethambutol retreatment of resistant chronic pulmonary tuberculosis*. Symposium on Rifampicin. Praga, 1970, p. 105.
11. Pacheco, C.R.; Cordero, O.; López Malagón, S.; Sierra, D.; Pacheco, M.J. y Vázquez, E.: *La rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar crónica. Informe preliminar*. GAC. MÉD. MÉX. 105:541, 1973.

Por eso los periódicos que sirven de vehículo á la publicidad de sus trabajos, tienen un interés de localidad, que en vano desdeñan los que solo aspiran á vivir como parásitos de la medicina extranjera. La *Gaceta Médica*, órgano de la Academia de Medicina de México, debe ofrecer el interés que hemos mencionado. Así lo ha comprendido la Comisión de publicación, nombrada por esta Sociedad, y por eso se afana en ir mejorando el periódico, hasta llevarlo á la altura á que tiene derecho de aspirar una corporación, que da un contingente no despreciable al progreso y bienestar de los hombres, sin otro estímulo que su amor á los adelantos y á la humanidad. (*Introducción. GAC. MÉD. MÉX. 9:1, 1874.*)