

## SOBRE EL EMPLEO PRACTICO DE LOS TUBERCULOSTATICOS

*Clinica de Tisiología de la Universidad de Sassari (Italia)*

*Director-Encargado: Prof. C. Grassi*

La quimioterapia de la tuberculosis se beneficia afortunadamente en la actualidad de numerosos fármacos que permiten la puesta en práctica de esquemas de cura plurimedamentosa, fundamentales para una correcta terapéutica frente a la enfermedad tuberculosa.

De estos, doy en la tabla una lista completa con las concentraciones activas *in vitro* frente al micobacterium tuberculoso en los corrientes terrenos de cultivo o en los monocito-cultivos. Tales fármacos son bien conocidos en cuanto a sus características, y sólo recordaré brevemente cuanto se refiere a los más recientes o aquellos que, aun siendo ya empleados con éxito desde hace tiempo, tienen actualmente amplia difusión.

Su actividad frente a las infecciones experimentales sobre algunos animales es escasa por la distinta metabolización que sufre en especies inferiores.

Es evidente, por el contrario, su actividad en el mono y en el hombre, en los cuales permanece normalmente por más tiempo en el organismo (ver gráfico 1) (2).

Es interesante subrayar la lentitud con que la cicloserina induce a una resistencia electiva, como se pone de manifiesto en las investigaciones experimentales (ver gráfico 2) y en las llevadas a cabo en enfermos tratados durante largo tiempo con el antibiótico (3).

La *morfacinamida* ha desplazado con buen resultado a la piracinamida, que le había precedido, como así se ha demostrado en muchas partes (4); su más lenta metabolización, poniendo gradualmente en el torrente circulatorio los productos de degradación a los que se puedan atribuir algunos fenómenos tóxicos por cuenta del hígado, hace que la tolerancia sea mejor que la de la piracinamida.

Algunos aspectos de la farmacodinámica de dicho compuesto están todavía en estudio y se presume que de los resultados de dichas investigaciones se pueda tener la interpretación de las diversas manifestaciones hechas sobre la actividad de la morfacinamida en la tuberculosis experimental en el animal y en la clínica.

La *tiocarlida* (5) (6) ha tenido su favorable acogida en la terapia práctica, y los fenómenos secundarios por ella producidos son verdaderamente muy escasos; también este medicamento puede ser tomado en cuenta para la sustitución del PAS en varios esquemas terapéuticos. Sobre la *protionamida*, quimioterápico análogo a la etionamida, tenemos actualmente una vasta literatura, con diversos trabajos también italianos (7), de los que se deduce que la frecuencia de trastornos gastroentéricos por ella provocados es insignificante (y francamente evidentes en la etionamida si es administrada por vía oral), mientras que tal vez se pueda observar un pequeño trastorno hepático de tal enti-

**TABLA 1**

Medicamentos tuberculostáticos y correspondientes concentraciones inhibitorias mínimas para el micobacterium tuberculoso en los cultivos de monocitos y en los usuales terrenos de cultivo

FARMACO	Concentración mínima inhibitoria (gammas/cc)		AUTORES
	«In vitro»	En los cultivos de monocitos	
Streptomycina . . . . .	0,5-1	25	Mackeness
		80-100	Suter
		25-50	Daddi
P. A. S. . . . .	1-1,5	100	Mackeness
Isoniazide . . . . .	0,01-0,05	0,05	Mackeness
		0,05	Suter
		0,01	Daddi
Viomicina . . . . .	6,25	100	Mackeness
Cicloserina . . . . .	20-50	40	Daddi
Pirazinamide . . . . .	250	12,5-25	Mackeness
Etionamide . . . . .	0,6	0,5	Basilico
Kanamycina . . . . .	0,5-2	30	Daddi
Rifamicina . . . . .	0,1	0,1	Basilico
Morfazinamide . . . . .	125	12,5-25	Casalone
Tiocarlide . . . . .	1	1	Chessa
Etambutolo . . . . .	0,5-2	1-2	Grassi
Protionamide . . . . .	0,6	0,5	Boschi
Rifampimycina . . . . .	0,5	?	Furesz
Capreomicina . . . . .	1	?	Sutton

LA CICLOSERINA es un medicamento dotado de una buena actividad «in vitro» frente a bacilos tuberculosos y otros gérmenes denominados comunes. Es también activa en los monocito-cultivos de micobacterias.

dad, en la mayor parte de los casos, que no impide el empleo del medicamento. Se subraya la oportunidad de emplear este preparado por vía oral como integrante de la terapéutica etionamídica por vía endovenosa. La idéntica actividad (ver gráfico 3) y la distinta toxicidad de estos dos fármacos análogos, permitiría una terapéutica tioamídica de manifiesta eficacia y tolerancia.

Es también buena la primera impresión que se tiene del empleo de la nueva *rifamicina por vía oral* (3-(4 metil piperacínil-iminometil)-rifamicina SV o rifampicina) cuando se siguen las formas adecuadas de administración. Las rifamicinas son medicamentos dotados de una buena actividad antibacteriana, anti-tuberculosa o no, y su uso puede ser de particular utilidad, especialmente en el caso en que este preparado sea administrable por vía oral y que asegure niveles hemáticos constantemente elevados (8) (9).

Del *etambutol* oímos hablar por primera vez en la Conferencia de la Unión Internacional de Toronto, en 1961 (10) (11); recuerdo que ya entonces se manifestaron las primeras reservas sobre la posibilidad de su empleo en clínica, por la eventual presentación de fenómenos secundarios indeseables y no bien definidos.

Estas reservas fueron expresadas en un segundo tiempo en términos más precisos por diversos autores norteamericanos, hablándose de una potencial toxicidad del medicamento sobre el nervio óptico, nada menos que en el 10 por 100 de los enfermos (12).

No sabemos hoy todavía si los primeros datos negativos se pudieran atribuir a un producto no bien purificado (y, por tanto, con presencia de estereoisómeros tóxicos) o a la distinta manera de administración. Podemos decir que nuestra experiencia, administrando el preparado solo o asociado, en más de 200 enfermos con tratamiento prolongado superior a los seis meses, no ha dado lugar a ningún fenómeno secundario indeseable (13) (14).

También la *capreomicina* tiene ya una amplia experimentación, sobre la cual no estamos en condiciones de emitir un juicio por la falta de una actual y significativa experiencia directa. Por los datos de la literatura, resulta que dicho antibiótico presentaría mucha semejanza con la estreptomycinina y kanamicina, sea por cuanto respecta a la actividad cuantitativa *in vitro* (para la capreomicina, casi exclusivamente antimicobacteriana), sea por lo que concierne a la localización y las características de los efectos secundarios indeseables (15) (16). Es probable que este antibiótico pueda insertarse en nuestros esquemas de terapia médica específica con las modalidades y también limitaciones indicadas para los otros tuberculostáticos.

Como es ya reconocido por todos los autores, es absolutamente indispensable, en el caso de una enfermedad infecciosa con tendencia a la cronicidad o, de todas formas, de curso largo como es la enfermedad tuberculosa, beneficiarse del empleo simultáneo de varios fármacos específicos, con el fin primordial de diferir la aparición de una resistencia electiva, de eliminar aquellos elementos de la flora infecciosa ya resistentes a uno o más medicamentos y de disminuir la aparición de fenómenos tóxicos, reduciendo la posología semanal total del quimioantibiótico, quedando firme la necesidad de emplear en las veinticuatro horas la dosis total del tuberculostático. Hasta la actualidad, el esquema terapéutico que ha tenido un empleo a mayor escala es, sin duda alguna, el que prevé la administración de estreptomycinina, hidracida y PAS, asociados (véase gráfico 4) (17). Los éxitos que ello ha representado son, indiscutiblemente, notables y no podemos dejar de reconocer las numerosas ventajas, sobre todo iniciales, de esta asociación.

## NIVELES HEMATICOS DE CICLOSERINA EN DISTINTAS ESPECIES ANIMALES

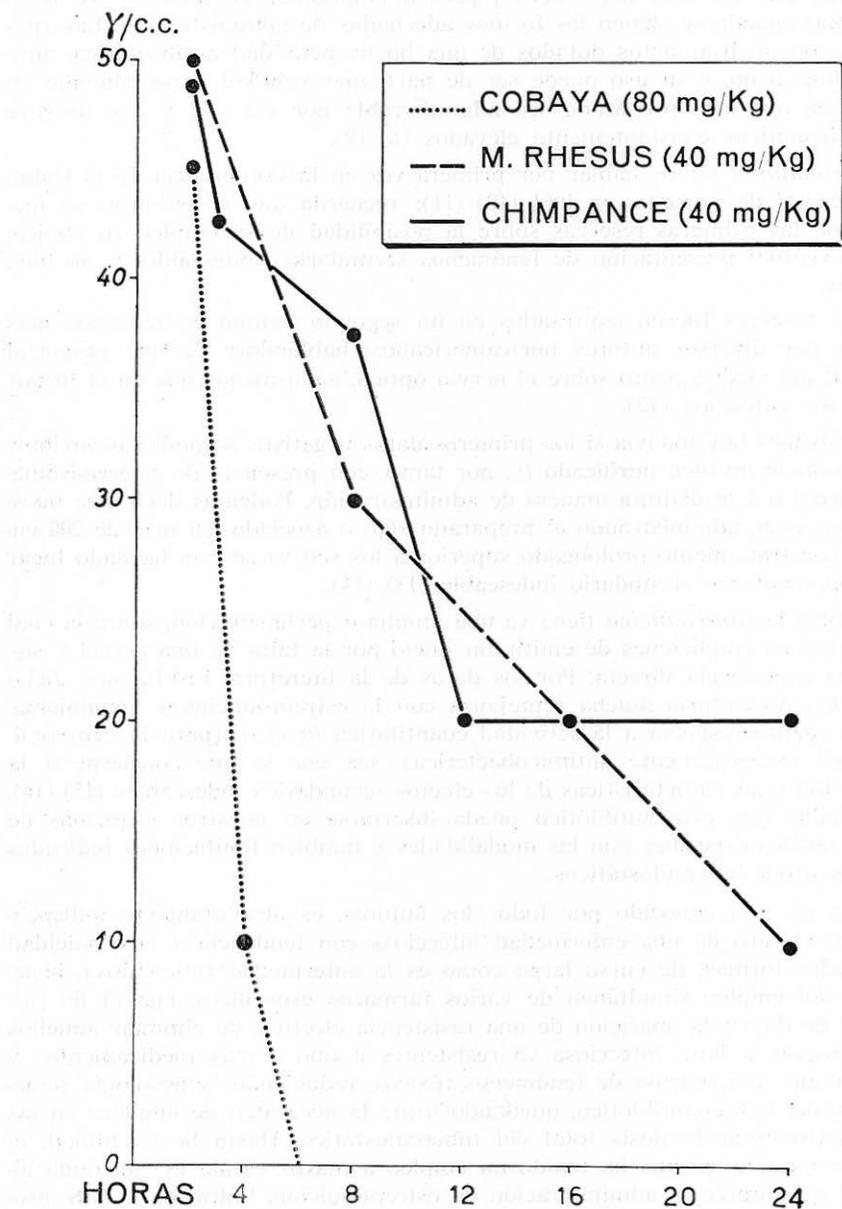


Gráfico n.º 1

DESARROLLO DE LA RESISTENCIA  
DE LA CEPA D 55  
FRENTE A LA CICLOSERINA  
("TRAINING"  
EN MEDIO LIQUIDO DE DUBOS)

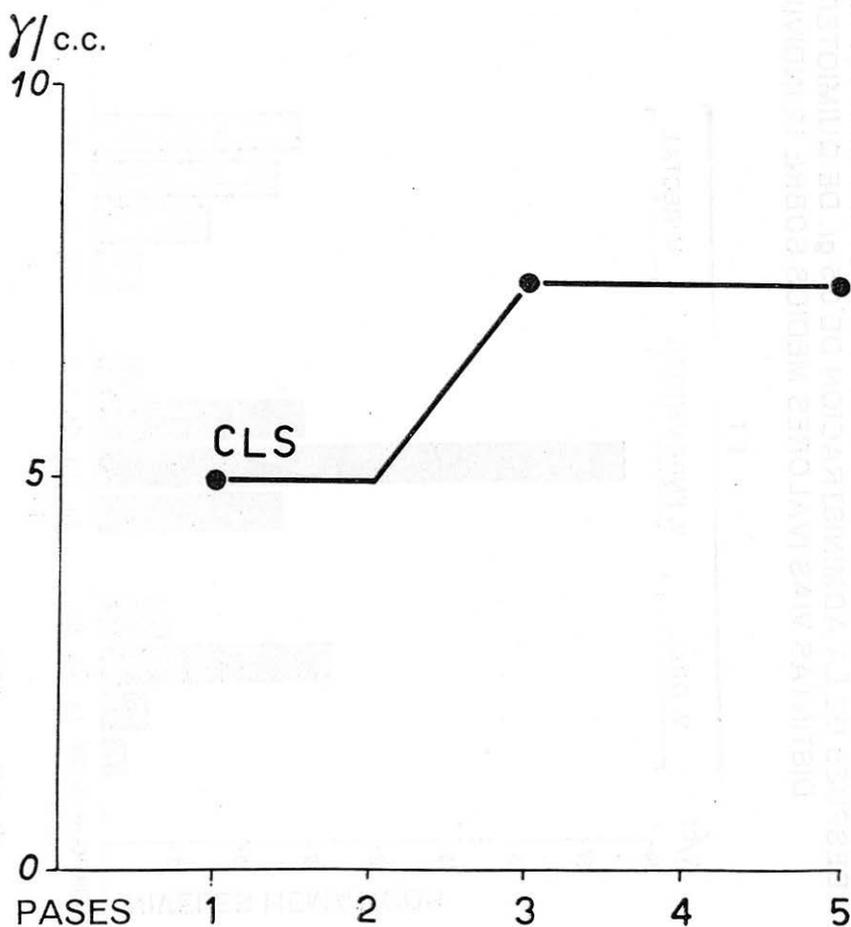


Gráfico n.º 2

NIVELES HEMATICOS DE TIONAMIDA Y PROTIONAMIDA (Y METABOLITOS)  
 DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 0'5 gr. DE QUIMIOTERAPICO POR  
 DISTINTAS VIAS (VALORES MEDIOS SOBRE 12 INDIVIDUOS)

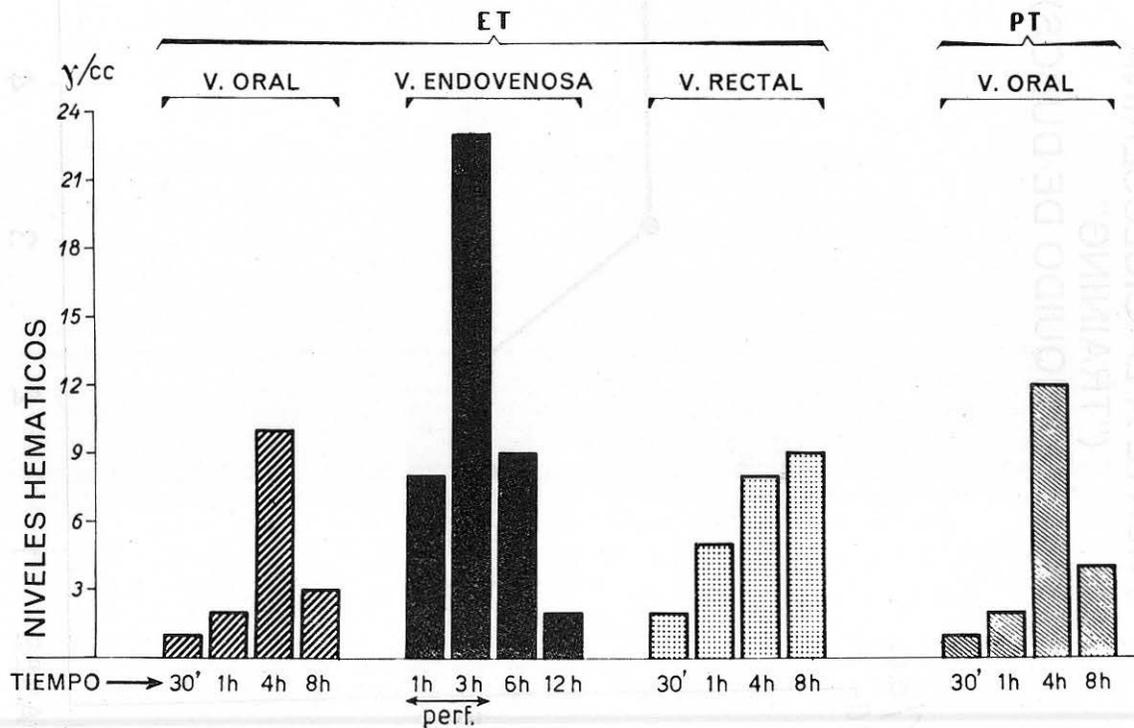


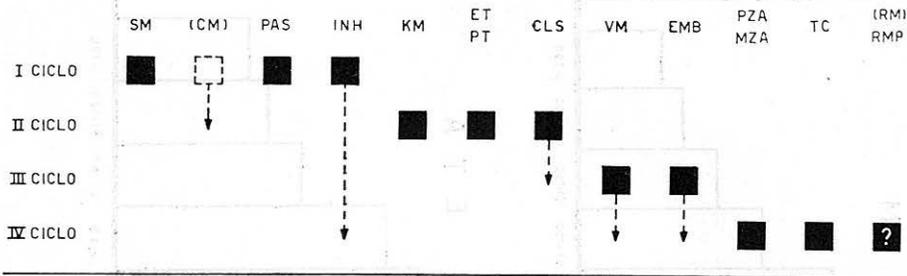
Gráfico n.º 3

Las numerosas experiencias controladas han reconocido también en el pasado la posición preeminente de tal esquema terapéutico, que consideramos todavía hoy como válido, aunque disponemos de otras asociaciones medicamentosas más eficaces (17).

Por otra parte, como se deduce de las numerosas estadísticas mundiales, se debe recordar que la presentación de las cepas aisladas de formas tuberculosas de reciente diagnóstico y resistentes a uno o más de los tres medicamentos antedichos es tal (alrededor de un 15 por 100), que puede considerarse oportuno el empleo inicial de otras asociaciones (14).

Como demostración de esta situación, me parecen significativos los datos de BRACCO y colaboradores (18), presentados en el gráfico 5, que se refieren a una numerosa casuística examinada en el Villaggio Sanatoriale, de Sondalo, donde se ve que la resistencia de la flora aislada en enfermos no tratados anteriormente, frente a la estreptomycin, hidracida y PAS, llega a ser aproximadamente el 20 por 100 (ver gráfico 5).

¿Cuáles pueden ser los criterios que guían nuestra elección? Ante todo debemos preocuparnos de administrar un medicamento que sea activo sobre la flora infecciosa. Este dato no viene dado sólo por el control del antibiogra-



## Gráfico n.º 4

ma, que, como es ya sabido, precisa un período de cerca de cuarenta y cinco días, días que no podemos perder precisamente en la fase inicial de la enfermedad.

Debido a cuanto hemos dicho acerca de los medicamentos llamados «de primera línea», sería oportuno recurrir a los otros fármacos, inoportunamente definidos como «de segunda línea», entre los cuales contamos con antibióticos y quimioterápicos dotados de interesantes características. Debo recordar la cycloserina, tioamidas isonicotínicas, kanamicina, morfazinamida y etambutol, que se pueden asociar indistintamente entre sí con la posología corrientemente usada.

Debemos tener en cuenta las características farmacológicas de los medicamentos que escogemos, con el fin de asociar fármacos que no se interfieran entre ellos por cuanto respecta a los fenómenos secundarios indeseables.

De todos es conocido que cada medicamento tiene su toxicidad claramente definida.

Creo es mi deber reconocer que los antituberculosos que nosotros usamos durante períodos de tiempo muy prolongados respecto al tiempo corriente para otros quimioantibióticos, no son ciertamente para considerarlos entre los fármacos antiinfecciosos más tóxicos.

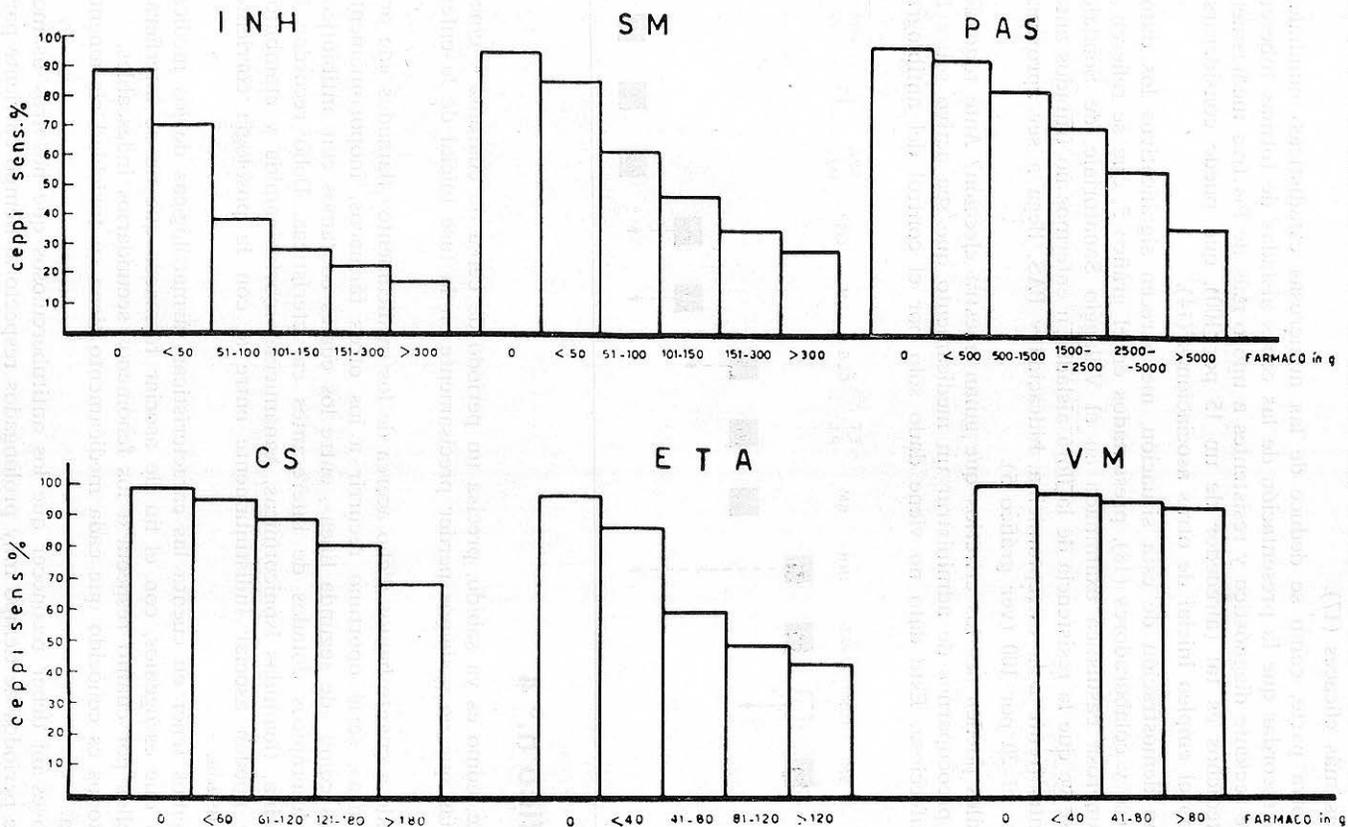
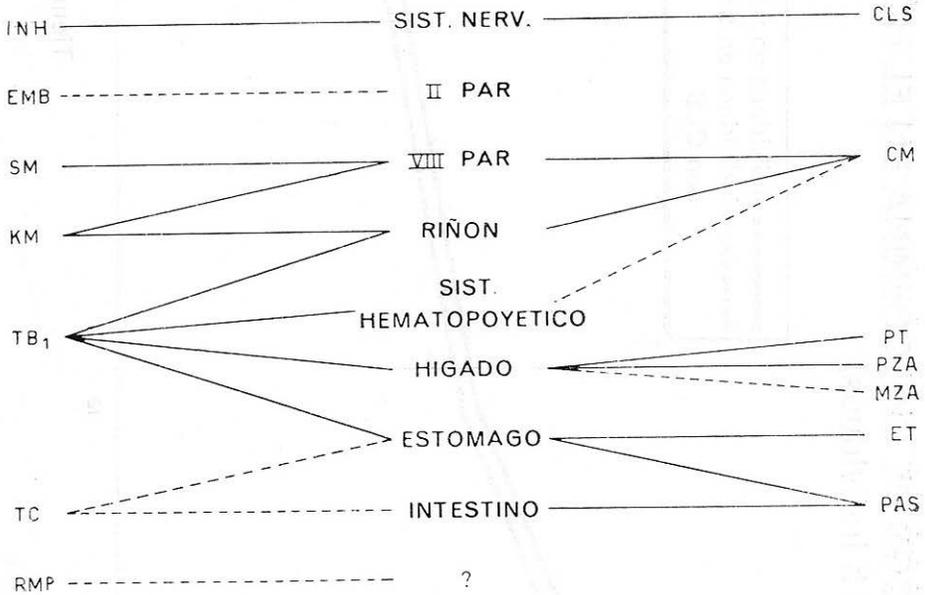


Gráfico n.º 5

Me parece oportuno resumir en un gráfico los órganos y aparatos que mayormente acusan los fenómenos secundarios provocados por los antituberculosos (ver gráfico 6) (17). Deseo hacer notar que, cuando se tiene particular cuidado en seleccionar la casuística para proceder al tratamiento antimicrobacteriano, la presentación de fenómenos tóxicos es prácticamente insignificante.

Recuerdo, por ejemplo, que los individuos que presentan un audiograma afectado en las frecuencias de mayor interés, no deberán ser tratados con estreptomycin, kanamicina o capreomicina; que los enfermos con insuficiencia renal deberán evitar la administración de kanamicina, viomicina y capreomicina, y que aquellos que presentan una afección hepática deberán evitar el



### Gráfico n.º 6

tratamiento con piracinamida y derivados, y que la cycloserina deberá ser usada en enfermos sin precedentes neurológicos de tipo convulsivo, estando contraindicada además en los alcohólicos.

A propósito de este antibiótico, deseo remarcar que hemos hecho de él un amplio empleo, desde hace más de diez años (19), después que fueron puestas de manifiesto algunas favorables características farmacológicas.

Ya hemos manifestado anteriormente que tal antibiótico sufre una distinta metabolización en las diferentes especies animales y que, por cuanto respecta al hombre, tiene una pequeña tendencia a acumularse en el organismo, por lo que hemos considerado siempre oportuno administrar una dosis de 0,75-1 gr. al día o 1-1,25 gr. durante dos días consecutivos, seguidos de un día de descanso (ver gráfs. 7 y 8) (20).

Otro aspecto importante que atañe a la forma de llevar el tratamiento específico de la tuberculosis es el ligado a la presentación de resistencia frente a uno o más de los medicamentos administrados al enfermo.

## NIVELES HEMATICOS DE CICLOSERINA EN EL HOMBRE (valores medios en 5 individuos)

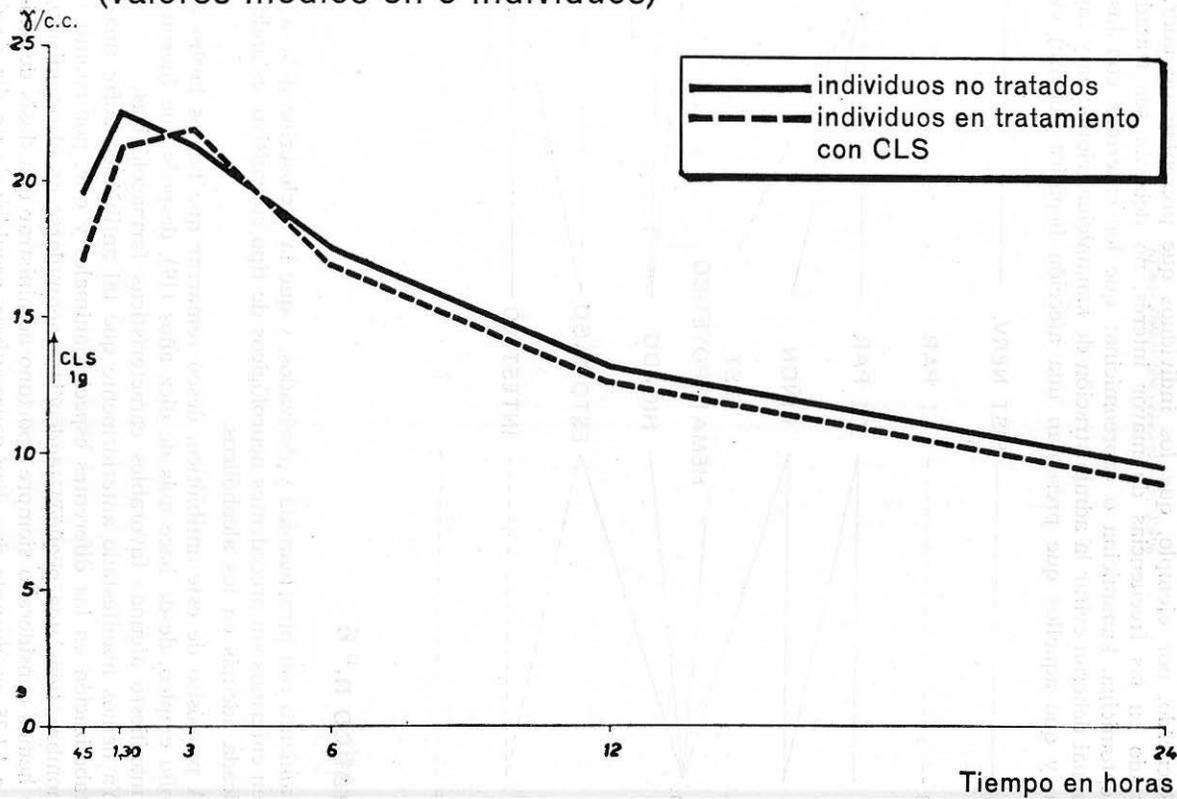


Gráfico n.º 7

# NIVELES HEMATICOS DE CICLOSERINA EN EL HOMBRE (valores medios en 5 individuos)

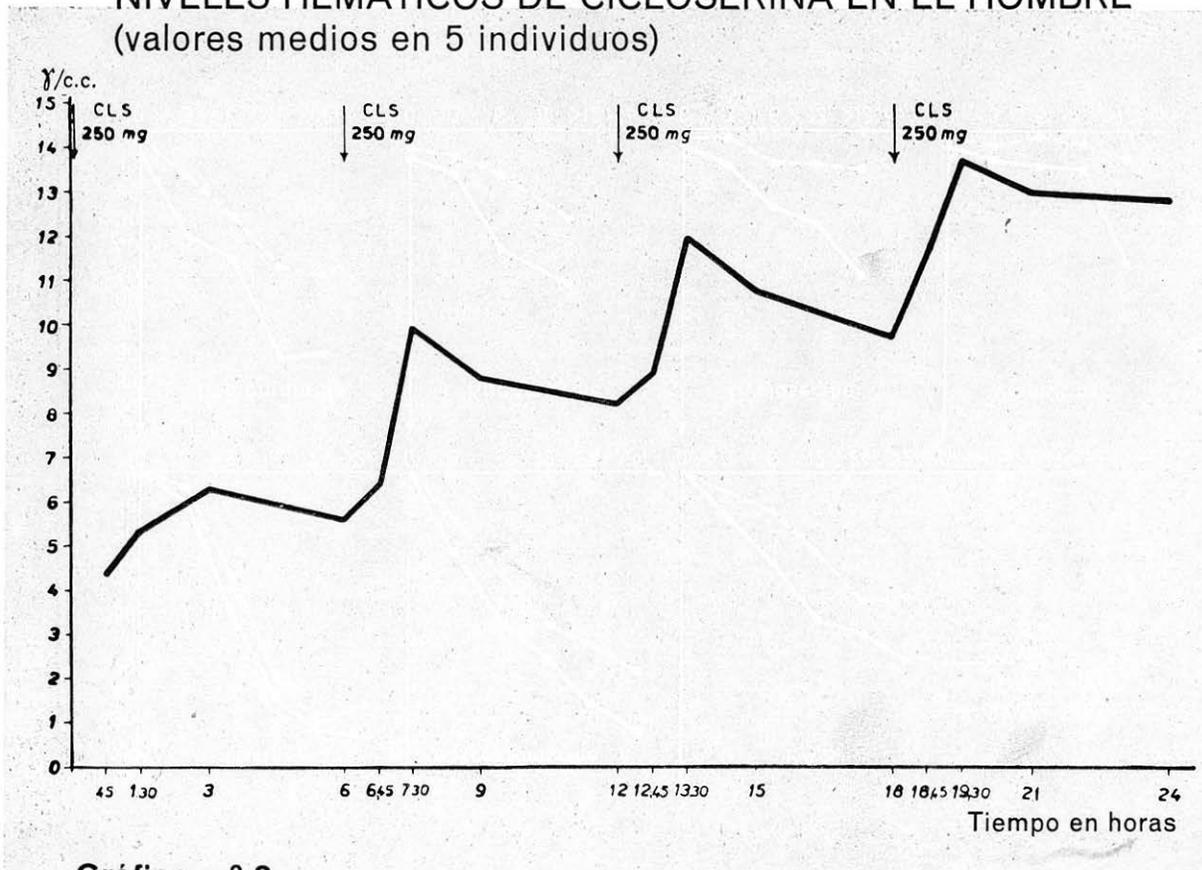


Gráfico n.º 8

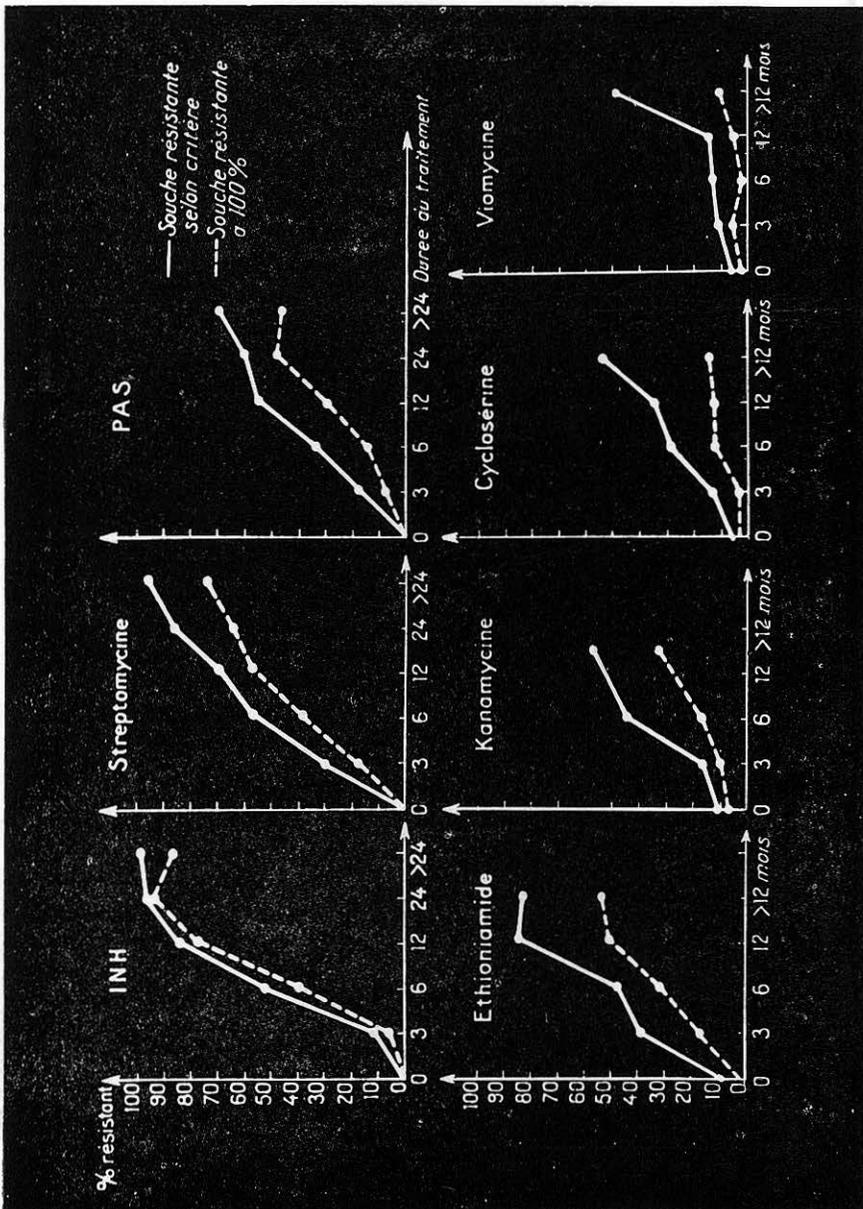


Gráfico n.º 9

No es fácil en clínica dar un juicio preciso a este propósito, pero me parece que, donde se obtengan un considerable número de observaciones, la valoración estadística de tales datos podrá darnos numerosos elementos dignos de interés. Los datos que presento son perfectamente conocidos por ustedes, puesto que están sacados de un trabajo de CANETTI (21).

De él se desprende claramente que la viomicina, cycloserina y kanamicina son los medicamentos que tardan más tiempo en producir resistencias y consenten, por tanto, la posibilidad de un empleo más prolongado (ver gráfico 9).

A estos fármacos añadiría, debido a la experiencia que ya tenemos, el etambutol, que se comporta de manera análoga a los anteriores.

\* \* \*

Me he limitado en esta breve exposición a recordar algunos ejemplos de entre los más significativos, que sugieren el empleo de los varios medicamentos específicos en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Debiendo sacar conclusiones, me parece necesario repetir, para una correcta terapéutica antituberculosa, los siguientes puntos:

- 1.º El tratamiento de las formas de tuberculosis reciente prevé el empleo de la asociación tradicional estreptomycin, hidracida y PAS.

Esta asociación puede considerarse todavía válida, aunque no la más idónea, dada la presentación de bacilos dotados de la ya dicha resistencia primaria a tales medicamentos. Por esta razón parece lógico comenzar el tratamiento con otros fármacos siempre asociados entre ellos, y de los que recordamos la cycloserina, las tiomidas isonicotínicas y el etambutol.

- 2.º En las indicaciones de las asociaciones plurimedamentosas se debe evitar la administración simultánea de fármacos que den lugar a fenómenos secundarios indeseables de tipo análogo.
- 3.º En el tratamiento de nuevos casos de tuberculosis debe tenerse en cuenta el dar la preferencia a aquellos fármacos que producen más lentamente la instauración de una resistencia electiva.

## RESUMEN

El autor pasa revista rápidamente a las características bacteriológicas y fármaco-terapéuticas de los más recientes tuberculostáticos introducidos en la práctica clínica.

Recuerda los criterios generales de tratamiento de la tuberculosis pulmonar, subrayando de forma particular la importancia de la sensibilidad de los bacilos y la tolerancia de los medicamentos.

Considera, además, la conveniencia de empezar el tratamiento en formas recientes de tuberculosis, con asociaciones medicamentosas distintas a la tradicional, que prevé la utilización de la hidracida, la estreptomycin y el PAS, siguiendo esquemas de tratamientos semejantes a los adoptados desde hace tiempo para las formas de tuberculosis crónica.

Entre los medicamentos impropriamente llamados todavía hoy «de segunda línea», el autor subraya las ventajas presentadas por la cycloserina, la viomicin y el etambutol, ya que la resistencia específica se presenta tardíamente y su tolerancia es buena, como ha sido puesto en evidencia en una casuística estrictamente seleccionada.

## RIASSUNTO

L'A. richiama brevemente le caratteristiche batteriologiche e farmacoterapiche degli antitubercolari di piú recente introduzione nella pratica clinica.

Ricorda i criteri generali del trattamento della tubercolosi polmonare, dando particolare rilievo alla sensibilità della flora infettante e alla tollerabilità dei vari farmaci. Inoltre si sofferma sulla opportunità di iniziare la cura delle forme recenti di tubercolosi con associazioni medicamentose diverse da quella tradizionale, che prevedeva l'uso dell'isoniazide, della streptomina e del PAS, in schemi di politerapia analoghi a quelli già in uso da tempo per le forme croniche di tubercolosi. Tra i medicamenti inopportunitamente definiti ancora oggi «minori», sottolinea i vantaggi presentati dalla cicloserina, dalla viomicina e dall'etambutolo, per la particolare lentezza con la quale inducono la resistenza elettiva e per la buona tollerabilità, messa in evidenza in casistiche accuratamente scelte.

## RESUME

L'A. considère rapidement les caractéristiques bactériologiques et thérapeutiques des substances antituberculeuses les plus récemment introduites dans la pratique clinique.

Il rappelle les critères généraux du traitement de la tuberculose pulmonaire, en soulignant particulièrement l'importance de la sensibilité des bacilles aux médicaments. En plus il considère l'opportunité de commencer le traitement des formes récentes de tuberculose avec des associations de médicaments différentes de celle traditionnelle, qui prévoit l'utilisation de la isoniazide, la streptomycine et le PAS, en suivant des schémas de polythérapie semblables à ceux déjà adoptés pour les formes de tuberculose chronique.

Parmi les médicaments improprement indiqués encore aujourd'hui comme de «seconde ligne», l'A. souligne les avantages présentés par la cycloserine, la viomycine et l'ethambutol à cause du retard dans l'apparition de la résistance spécifique et de la bonne tolérabilité, qui a été mise en évidence dans des casistiques bien choisies.

## SUMMARY

The A. reviews the bacteriological and therapeutic data concerning the antituberculous drugs more recently introduced in the clinical practice.

The general criteria of the treatment of pulmonary tuberculosis are recalled, paying a particular attention to the sensitivity of the infecting bacilli and to the tolerance of the various drugs. Moreover the A. indicates the opportunity to start the therapy of the new cases of tuberculosis with drug combinations different from the traditional one, that consists in the use of INH, streptomycin and PAS, following the some therapeutic schemas already adopted for the chronic cases of tuberculosis.

Among the improperly called «minor drugs» the advantages offered by cycloserine, viomycin and ethambutol are underlined because of the delayed appearance of resistance and the good tolerance; as it has been shown in casuistics properly selected.

## BIBLIOGRAFIA

1. GRASS, C. («Terapia», 51, 7, 1966).
2. COLETSOS, P. (Presse Med., 65, 1708, 1957).
3. Osservazioni personali.
4. «Riunione di aggiornamento sulla morfazinamide» (Palermo, 3-4 novembre 1964, in Min. Med., 56, 2757-2961, 1965).
5. «Journée d'étude sur le 44' diisoamyloxythiocarbanilide» (Bruxelles, 7 dicembre 1962, in Acta Tub. Pneumol. Belg., 54, 5-175, 1963).
6. CHESSA, G.; CLINI, V.; COSSU, N.; CREMASCOLI, G.; GRASSI, C. (Giorn. It. Chemiot., 11, 100, 1964).
7. «Attività antitubercolare delle tioamidi isonicotiniche» (Simposio al XIX Convegno Annuale dell'Associazione Lombarda contro la Tuberculosis, Pavia, 6 giugno 1965, Atti, pagg. 27-81).
8. MONCALVO, F.; MOREO, G. (Giorn. It. Mal. Tor., 20, 120, 1966).
9. DADDI, G.; CORNIA, G.; GRASSI, C.; PERNA, G.; SCARPAZZA, G.: Atti XVIII Congresso Italiano di Tisiologia (Milano, 4-6 novembre 1966) (in stampa).
10. SHEPHERD, G.; WILKINSON, R. G.: Comunicazione alla XVI Conferenza Internazionale della Tuberculosis (Toronto, 10-14 settembre 1961).
11. BAUGHN, C. O.; THOMAS, J. P.: Comunicazione alla XVI Conferenza Internazionale della Tuberculosis (Toronto, 10-14 settembre 1961).
12. PLACE, V. A.; THOMAS, J. P. (Am. Rev. Resp. Dis., 87, 901, 1963).
13. GRASSI, C.; MAMMARELLA, E. (Giorn. It. Chemiot., 11, 153, 1964).
14. DADDI, G.; GRASSI, C. (Giorn. It. Mal. Tor., 20, 181, 1966).
15. DONOMAE, I. (Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 1011, 1966).
16. SUTTON, W. B.; GORDEE, R. S.; WICK, W. E.; LA VEDA STANFIELD (Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 947, 1966).
17. GRASSI, C.: Relaz. XVIII.° Congr. It. di Tisiologia (Milano, 4-6 novembre 1966).
18. BRACCO, M.; BARONTI, A.; SAVIO, E. (Ann. Med. Sondalo, 12, 358, 1964).