

Nueva posibilidad terapéutica de la tuberculosis del niño

Aportación de treinta casos

Por el Dr.: ANDRÉS GONZÁLEZ-MENESES PARDO(*)

Tras el descubrimiento por *Waskman* de la estreptomycinina en 1947 se abre un nuevo horizonte prometedor para el tratamiento de la tuberculosis cuya extensión y estragos por el mundo era considerable. Pero un año antes dos investigadores descubren sendos quimioterápicos que también se mostraban eficaces sobre esta enfermedad. *Domagk*, que informó por primera vez en 1946 lo que sería el núcleo de las tiosemicarbazona de entre las cuales la Benzaldehído-tiosemicarbazona o TB₁ se mostró más eficaz y menos tóxica y *Lehmann* quien en ese mismo año comprobó la eficacia in vitro del ácido para amino salicílico (PAS).

Offe y *Domagk* en 1952 e independientemente de ellos y en el mismo año *Grumber* y *Bernstein* aplican al tratamiento de la tuberculosis la hidracida del ácido isonicotínico con excelentes resultados. Dicho sea de paso, este producto había sido descubierto en 1912 por *Meyer* y *Lilly*.

La resistencia adquirida por la bacteria tuberculosa ha hecho que las investigaciones sobre quimioterápicos nuevos, prosigan hasta la actualidad y aunque el número de productos hallados sea numeroso sólo los siguientes se han consagrado como eficaces: el Pirazinamid cu-

yos primeros ensayos en clínica los realizó *Yaeger* en 1952 y la Alfaetil-tioisonicotinamida sintetizada por *Liebermann* experimentada en 1958 por *Rist*.

En el terreno de los antibióticos, también la lista de los mismos se ha visto ampliada considerablemente con la entrada en el arsenal terapéutico antituberculoso de la neomicina, viomicina y kanamicina.

Recientemente se ha introducido un nuevo producto, el Diclórhidrato dextro rotatorio de 2,2' Etilendiimido-di-1-Butanol, que fue sintetizado el 5 de mayo de 1961 por *Wilkinson* pensando que fuera de utilidad para fines no terapéuticos y que después de una fase experimental accidentada y con fines industriales, se ha revelado como producto al parecer muy eficaz y por ello se abre camino en la terapéutica quimioterápica de la tuberculosis, ya que según el propio descubridor actuaría en la fase de multiplicación de la *Mycobacteria tuberculosa*, sin mostrar eficacia frente a otras bacterias u hongos.

Los trabajos realizados por *Karlson* en 1961 parecen haber demostrado su eficacia sobre variedades de *Mycobacteria humana* y *bovina* a concentraciones de 1 microgramo por centímetro cúbico y probablemente su acción es debida o al menos así se interpreta por ahora, como una interferencia de la síntesis

(*) Sevilla.

de uno o varios metabolitos indispensables para la multiplicación de las Mycobacterias como demostraron en 1963 Kuch y colaboradores con el Ethambutol marcado con carbono 14.

Estos trabajos han sido confirmados en 1965 y en 1966 por Forbes y Place y colaboradores quienes pudieron seguir el proceso de desintegración de las Mycobacterias observadas al microscopio electrónico al añadir al medio Ethambutol.

La observación rápida y casi completa (80 por 100) del quimioterápico suministrado por la boca y la concentración en suero tras una dosis bucal de 25 miligramos kilo lo hacen fácilmente manejable persistiendo los niveles sólo reducidos en un 10 por 100 a las veinticuatro horas de una dosis única.

En 1965 Peets y colaboradores encuentran una concentración doble o triple en el interior de los hematíes comparados con la concentración sérica y ello hace suponer a este autor que los eritrocitos se comportan como lugar de reserva de donde parte el Ethambutol que mantiene durante tanto tiempo el nivel plasmático.

Alrededor del 15 por 100 se elimina sin modificar por el intestino en las heces. Un 50 por 100 en orina sin haber sufrido modificación y sólo el 15 por 100 se excreta en forma de aldehído por la orina después de haber sufrido proceso de oxidación.

Sólo en los enfermos renales con insuficiencia de eliminación puede observarse retención del quimioterápico según Pyle comunicara en 1964.

Quizás el punto más estudiado y debatido de este fármaco sean sus posibles efectos tóxicos. Se han descrito:

- Neuritis periférica.
- Disminución reversible de la agudeza visual.
- Reducción de campos visuales.

—Alteración de la discriminación cromática.

—y alteraciones de fondo de ojo explorados por oftalmoscopio.

En experiencias en monos se hallaron por Kaiser en 1964 y Schmidt en 1966 lesiones anatomopatológicas de los tractos ópticos, consistentes en tumefacción y desmielinización así como a veces afectación de la misma naturaleza histológica en la decusación de las vías piramidales y restos de dichas vías, pero para que ello se produjera fue necesario emplear de 400 a 1,600 miligramos/kilo de peso y día dependiendo más de las dosis elevadas diarias que de las dosis más bajas durante tiempo más prolongado.

Dado que la dosis en el ser humano y en el niño en particular oscila entre 25 y 15 miligramos por kilo, las manifestaciones tóxicas o no se producen o son reversibles si se suprime el tratamiento al hacer su aparición los primeros síntomas.

No fueron halladas alteraciones hemáticas ni hepáticas y según Bobrowitz hasta ahora los resultados clínicos bacteriológicos y radiológicos en tuberculosis de diversas localizaciones y variados estados evolutivos y gravedad han demostrado su eficacia hasta el punto de que parece ser uno de los quimioterápicos a utilizar en la farmacoterapia contra la fínica según Donomae en 1964 y Oka en 1965.

Nosotros después de estudiar detenidamente una considerable bibliografía mundial sobre el problema hemos realizado una investigación sobre los efectos terapéuticos en un grupo de 30 niños tuberculosos.

En todos los casos hemos empleado una asociación de Ethambutol con Isoniacida usando la dosis diaria de 15 miligramos kilo de Ethambutol y de 10 miligramos de Isoniacida. Repartidos en

dos dosis, aunque el Ethambutol puede darse cada 24 horas manteniéndose en sangre una concentración si la dosis suministrada es adecuada. Como primer esquema de tratamiento fue usada esta asociación en 18 niños y como Retratamiento en aquellos casos en los que clínica, radiológica o humoralmente, a los esquemas tradicionalmente propuestos de Isoniacida estreptomycina sulfato; Isoniacida y Para-aminosalicílico no respondían, lo hacían lentamente o lo habían abandonado antes de lo prudente dando lugar a recidivas o a formas más avanzadas de tuberculosis.

En una meningitis tuberculosa fue empleado a los 4 meses de iniciado el tratamiento propuesto por *Flexer* con la triple asociación: Isoniacida, Para-aminosalicílico y Estreptomycina, las dos primeras por vía bucal y la tercera por vía parenteral, existiendo aun manifestaciones patológicas licuorales que desaparecieron en el transcurso del tratamiento aquí ensayado con normalización del líquido cefalorraquídeo a las 6 semanas de su comienzo. Es de advertir que dicha meningitis iba evolucionando bien pero se aceleró su buena respuesta.

El diagnóstico de cada uno de los 30 casos se hizo por los datos clínicos, radioscópico, Tine Test y cuadro hemático incluyendo velocidad de sedimentación serie blanca y roja.

Los controles de meningitis tuberculosa se hicieron del líquido cefalorraquídeo cada 15 días hasta su normalización, entonces se distanciaron a 30 días dos exámenes y a los 3 meses el tercero siendo estos últimos normales.

A todos los niños se les exploró semanalmente fondo de ojos necesitando los pequeños, irritables o temerosos sedación con Seconal.

Los que por su edad conocían los colores y se les exploró la percepción cromática antes de empezar el tratamiento y se le controló semanalmente.

Ninguno de los niños mostró el más ligero síntoma de afectación visual objetiva (fondo de ojo) o subjetiva (pérdida de visión o modificación de la percepción cromática).

Los resultados clínicos fueron evidentemente buenos. Aquellos casos de rettratamiento por excesiva lentitud evolutiva o escasa modificación de los datos clínicos, radiológicos o humorales con los esquemas clásicos mostraron una rápida mejoría alcanzándose la curación en un tiempo variable, lo que hizo que hubieran niños que sólo necesitaron 60 días para conseguir una regresión evidenciada por clínica, radiología y estado humoral y algunos que fueron necesarios 120 días y uno hasta 150 días.