

## LA HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR \*

DONATO G. ALARCÓN

Académico de número

y AGUSTÍN RIVAS

En el curso del año pasado fuimos informados por el Dr. Irving Selikoff, del Sea View Hospital, de New York, de que se hacían experimentos *in vitro* y en animales sobre una nueva droga que prometía mucho en el tratamiento de la tuberculosis, y en junio de 1951 nos hizo saber su deseo de que emprendiésemos una experiencia paralela en México, una vez que él, en asociación con Edward Robitzek, tuviesen las primeras evidencias de la posibilidad de aplicar la droga al hombre.

A principios de este año tuvimos noticias confirmatorias de la proposición y se nos anunció la llegada de material de experimentación, el cual llegó en los primeros meses de marzo del presente año.

Mientras tanto, la experiencia de Robitzek y Selikoff, que celosamente habían tratado de conservar fuera de la publicidad, fué objeto de ésta, perturbándose en cierto modo la investigación prudente que se estaba realizando, pero lo que obligó, en cambio, a hacer estudios amplios en centros diversos. Esperamos que, a pesar de sus penosos inconvenientes, pueda traducirse esta prisa, a la postre, en más pronto beneficio para los enfermos.

La hidracida del ácido isonicotínico y su derivado isopropílico fueron escogidos como los más adecuados después de un estudio cuidadoso a partir de las observaciones de Grunberg y Leiwant sobre el efecto de la tiosemicarbazona y el nicotilaldehído en la tuberculosis experimental en los ratones.

El producto fué sintetizado por el Dr. H. H. Fox, de los Laboratorios Roche, a cuyo director de investigación clínica, Dr. Elmer L. Sevringhaus,

\* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 25 de junio de 1952.

debemos el que se nos haya proporcionado el material para nuestra experiencia, gracias a la recomendación del Dr. Irving Selikoff.

Como antecedentes básicos de la experiencia, es preciso anotar, aunque sea con brevedad, los resultados de los experimentos *in vitro*.

E. Gunberg, R. J. Schnitzer y sus asociados encontraron que la hidracida del ácido isonicotínico (Rimifón), es bacteriostática contra el bacilo de la tuberculosis H 37 Rv a la concentración de 0.015 microgramos por mililitro y que su derivado isopropílico (Marsilid) es activo a la concentración de 1.5 microgramos por mililitro.

La toxicidad para los ratones blancos fué de 203 mg. por kilogramo de peso por gavaje, 203 mg. por vía subcutánea y 171 mg./Kg. por la vía intravenosa para el Rimifón; como dosis letal 50. Para el Marsilid la dosis letal 50 fué de 920 mg./Kg. por gavaje, 732 mg./Kg. subcutánea y 689 mg./Kg. intravenosa.

Los experimentos en animales para determinar la actividad de Rimifón y Marsilid frente a la infección producida por la inyección intravenosa de bacilo tuberculoso y por la vía intranasal, dieron los resultados siguientes con la misma cepa:

Rimifón por vía intravenosa a 25 mg./Kg. protegió al 98 por 100 de los ratones. A dosis de 10 mg./Kg. protegió al 96 por 100. A la dosis de 5 mg./Kg. protegió al 59.7 por 100.

El Marsilid a las dosis de 25, 10 y 5 mg. por kilogramo de peso protegió a los ratones en las proporciones respectivas de 97, 92, y 35 por 100.

La experiencia con ratones infectados por vía intranasal dió valores protectores semejantes. Esta experiencia se llevó a cabo con gran número de animales y con animales testigos en número equivalente.

A partir de estos experimentos se estableció, como dosis protectora, al 50 por 100 (PD50) la de 4.6 mg./Kg. para el Rimifón y de 7.3 mg./Kg. para el Marsilid. Los cultivos tomados de los pulmones de los animales protegidos no demostraron bacilos viables dentro de determinadas dosis, en tanto que los tomados de los testigos y de los animales tratados con dosis menores mostraron franco crecimiento de las colonias.

Irving, Zieper y Roger A. Lewis hicieron un experimento en el mono *Macacus rhesus* con resultado satisfactorio en cuanto a la protección obtenida en este animal. Esta experiencia se consideró necesaria antes de emprender la prueba en el hombre.

Desde junio de 1951, Edward Robitzek y Irving Selikoff iniciaron la investigación en el hombre, realizando un cuidadoso estudio preliminar en un grupo de cinco enfermos a quienes sujetaron a todas las pruebas pertinentes, tales como reevaluación de su estado clínico, electrocardiograma, examen de

orina, cuenta globular sanguínea, química sanguínea con dosificación de albúmina y proteínas, colesterol y ésteres del mismo, índice icterico, reacciones de Van den Bergh y sedimentación globular. Asimismo se determinaron: el tiempo de coagulación y sangrado, protrombina, fosfatasa y plaquetas. Se estudió la función renal por la bromosulfontaleína y la función hepática por la cefalina-floculación. Se estudiaron por seis semanas y se repitieron las pruebas a fin de determinar la toxicidad en el hombre. Los resultados de las pruebas con el Marsilid pueden resumirse como sigue:

Al usar las dosis de 4 mg./Kg. hasta nueve semanas, los enfermos acusaron algunos síntomas, tales como vértigo, constipación, contracción involuntaria de las extremidades inferiores, mareo, insomnio, cefalalgia, debilidad en las extremidades inferiores, trastornos visuales, hiperreflexia, retardo en la iniciación de la micción, disnea de esfuerzo y otras molestias menores. Estos síntomas fueron mucho menos frecuentes con el uso del Rimifón. No hubo fenómenos de toxicidad hepática o renal serias, como tampoco la hubo sobre la medula ósea.

En seguida la experiencia terapéutica en el hombre, realizada por Robitzek, Selikoff y Ornstein, condujo a muy sorprendentes resultados en la serie inicial de 92 enfermos. No es posible, dentro de los límites concedidos a este trabajo, consignar con detalle la marcha y los resultados de la experiencia, por lo que nos vemos obligados a resumir las observaciones de estos autores a los hallazgos esenciales.

*Efecto sobre la temperatura.* Cuarenta y cuatro de los enfermos que en número de noventa y dos se observaron primeramente, tenían fiebre antes de la experiencia.

En todos los casos los enfermos se hicieron apiréticos dentro de las primeras dos semanas. En algunos casos la caída de la temperatura se vió a las 24 ó 48 horas, y desde entonces permanecieron afebriles.

La caída de la temperatura se observó en todos los casos, cualquiera que fuese el período febril previo, ya de uno o de seis meses.

Este descenso se observó sin relación con la forma anatomoclínica de la enfermedad. La raza u otras condiciones del enfermo no influyeron en el cambio.

*Efecto sobre el apetito.* El efecto sobre el apetito fué sorprendente: en todos los casos, los autores señalados indican que hubo aumento del apetito en grados diversos, siendo en algunos casos verdaderamente inusitado. Hubo enfermos que desarrollaron un apetito voraz: el consumo de alimentos en los servicios donde se hizo la observación aumentó en 50 por 100.

*Efecto sobre el peso.* El aumento de peso fué observado en general. Algunos enfermos aumentaron de 3 á 5 libras por semana. Algunos aumentaron

hasta 10 libras en una semana. De los 92 enfermos primeramente observados, todos sin excepción han aumentado de peso. En algunos casos se obtuvieron más de 50 libras de aumento en un período de 9 a 12 semanas. Casi todos los enfermos han recuperado su peso normal después de 4 a 15 semanas.

Muchos muestran exceso de peso sobre lo normal. Los aumentos de peso fueron más notables en las dosis de 4 mg./Kg. que en los que recibieron sólo 2 mg./Kg., y se notó un cambio favorable en este sentido cuando la dosis se aumentaba. Los estudios para determinar si el aumento de peso se debía a alteraciones patológicas del metabolismo no revelaron nada en ese sentido.

*Efecto sobre la tos y sobre la expectoración.* Los efectos sobre la tos y sobre la expectoración fueron también sorprendentes; hubo una notable reducción de la frecuencia de la tos. Esta, en general, no sólo se hizo menos frecuente, sino que más "fácil", y la expectoración se hizo menos abundante, más flúida y perdió con rapidez su carácter purulento.

*Efecto sobre la bacteriología de los esputos.* Todos los casos escogidos para la experiencia tenían esputos positivos; en la mayoría esta positividad existía aún sin concentración del producto con Gafkys de VI a X.

Al cabo de 4 a 15 semanas el 25 por 100 de los enfermos ya no mostraron esputos positivos ni contenidos gástricos positivos. Al hacerse la relación estaba pendiente el control de los cultivos. Los demás enfermos mostraron disminución de bacilos en los esputos.

*Efecto sobre el aspecto radiológico.* En contraste con lo anterior, los cambios relatados por los autores muestran una pobreza de alteraciones favorables en los roentgenogramas. Hay, sin embargo, algunos cambios que los autores estiman así:

"En el corto período de tiempo durante el cual nuestros estudios quimioterápicos han sido realizados, ha habido limitados cambios en las películas de rayos X. Aproximadamente en la mitad de los casos ha habido un cambio pequeño o ninguno. Por otra parte, ha habido más o menos marcada reabsorción en los procesos exudativos, y en cierto número de casos, cierre de la cavidad o marcada reducción de su tamaño.

"A este respecto se están haciendo observaciones."

#### NUESTRA EXPERIENCIA CLÍNICA

Para nuestra experiencia clínica se escogió un grupo de enfermos que con una anticipación debida fueron estudiados.

Estos enfermos debían tener las características siguientes:

- a) Todos los enfermos objeto de esta experiencia deberían ser casos de tuberculosis pulmonar avanzada en quienes se hubiesen agotado todos los recursos conocidos como eficaces antes de emprender el uso de la droga.
- b) La determinación de sus condiciones sería resultado del estudio clínico y radiológico y de un largo período de observación de ineficacia de otros procedimientos de quimioterapia o de recursos quirúrgicos.
- c) Objetivamente se estimó la ineficacia de otros medios por la determinación de estreptomycino-resistencia y PAS-resistencia *in-vitro*. Además se requirió la prueba radiológica a plazo largo para determinar la resistencia o ineficacia de otros medios, así como la evidencia clínica de esta ineficacia.
- d) No se alteró ninguna de las condiciones previas en lo referente a reposo, alimentación, y se suspendió toda otra medicación accesoria que no fuese la señalada por los autores antes mencionados, y aun alguna de la considerada pertinente se suprimió, como es el caso de la medicación antianémica, por las razones que más adelante se dirán.
- e) Se hicieron los siguientes estudios previos: radiografía y tomografía previas en los casos cavitarios, citología hemática, sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, examen de orina, química sanguínea, determinación de la relación albúminas-globulinas en la sangre, examen de esputos por homogeneización y concentración, cultivo de los esputos o producto gástrico para determinación previa de estreptomycino-resistencia y PAS-resistencia, así como para estudiar la posibilidad de resistencia inicial a la droga.

El *método de estudio* comprendió los lineamientos siguientes:

Se usó la hidracida del ácido isonicotínico (Rimifón), proporcionada por la casa Roche, tanto porque la experiencia de otros autores demostraba que era la droga menos tóxica, como porque fué la que obtuvimos de la casa mencionada.

La dosis adoptada como tipo fué de 4 mg. por kilogramo de peso, dosis que después nos vimos precisados a aumentar en algunos casos, en vista de la inocuidad relativa de la droga y de la necesidad de obtener resultados mejores en algunos enfermos.

El control radiológico se estableció mensualmente, con tomografías al final de 6 a 9 semanas en los casos en que se consideró pertinente.

Se hicieron determinaciones de citología hemática, esputos, lavados gástricos y cultivos, a intervalos de una a dos semanas y de tres meses para los cultivos. La citología hemática se observó mensualmente, así como los otros elementos de juicio ya señalados.

El pulso y la temperatura se comprobaron a diario, como es costumbre del sanatorio. El registro de peso fué semanario. Uno de nosotros (Rivas) hizo la observación clínica cotidiana, de manera especial en este grupo.

Nos propusimos estudiar no sólo los cambios en el peso, temperatura, sintomatología y signología, sino también la orientación que el cuadro sanguíneo tomaría en el curso de la observación. Así se estudiaron las curvas de leucocitos, de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, eritrocitos, hemoglobina y sedimentación globular.

La importancia que la hematología tiene en la observación de la marcha de la tuberculosis es algo que nuestra escuela sostiene desde largo tiempo, y por tanto pusimos especial empeño en observar los cambios del estado inmunobiológico desde estos puntos de vista.

El número de enfermos observados hasta la fecha es de más de 50.

Sin embargo, sólo un grupo de 25 enfermos constituyen el elemento de juicio de este estudio. De ellos, 13 han estado internados en el sanatorio y constituyen los mejor observados. Otros 12 tienen el carácter de ambulatorios, pero han sido estudiados con cuidado especial para obtener datos valiosos.

Los casos estudiados revisten aspectos diversos de la enfermedad avanzada o de condiciones de resistencia a otros métodos.

La lista que sigue informa de los trece enfermos escogidos en el sanatorio:

Cef. Esp.: Empiema con fistula broncopleurocutánea después de lobectomía inferior y subsegmentaria superior.

Guad. Torr.: Empiema de espacio extrapleural después de pleuroneumonectomía con diseminación de forma neumónica en el pulmón restante.

Vict. Abe.: Diseminación en el pulmón restante después de pleuroneumonectomía, con excavación contralateral.

Balazar: Tuberculosis caseoneumónica extensiva bilateral.

Radilla: Tuberculosis bilateral avanzada fibrocáseosa.

R. Grant: Tuberculosis bilateral excavada con neumo peritoneo inefectivo.

M. Regalado: Tuberculosis bilateral excavada fibrocáseosa con toracoplastia unilateral.

Cab. Medrano: Tuberculosis bilateral avanzada con neumo extrapleural bilateral inefectivo, con caverna residual.

- Gab. Carrillo: Tuberculosis bilateral excavada con neumoeextrapleural izquierdo e intrapleural derecho, inefectivo; caverna subyacente.
- H. Arias: Tuberculosis bilateral excavada múltiple con toracoplastia, plombaje plástico izquierdo y plombaje derecho; caverna residual.
- O. Mendiola: Tuberculosis bilateral con empiema extrapleural resultante de neumoeextrapleural y fístulas extrapleurocutáneas.
- Aburto: Empiema intrapleural postneumotórax.
- R. Valdepeña: Bronquiectasia residual post-toracoplastia con bacilos persistentes.

Con excepción de dos casos, todos los demás tenían esputos positivos con resistencia a la estreptomycinina y PAS. Los dos negativos constituían problemas de empiema.

Se analizan los resultados disociando los hallazgos:

*Influencia sobre el peso y sobre el apetito.* En casi todos los enfermos se observó un aumento en el peso que se evidenció desde la primera semana. En dos casos el aumento en la primera semana fué de dos kilogramos. En los demás el aumento fué menos rápido, pero general. Hacen excepción tres casos: dos de ellos porque fueron operados a poco de iniciado el tratamiento y uno que no respondió del todo a éste. Se trataba de una tuberculosis bilateral excavada con daño casi total de tejido pulmonar. Esta enferma aun vive, pero está entrando en caquexia. Otro caso de meningitis, no incluido en estas cifras, no respondió absolutamente al tratamiento.

De una manera general la respuesta en cuanto al aumento de peso ha sido menos espectacular que en la experiencia del Sea View Hospital.

Otro tanto puede decirse del apetito: se vió aumentar en grados diversos y en algunos casos notablemente aumentado, pero no al grado de hacerse voraz.

Debe hacerse notar, respecto del aumento del apetito y del peso, que el consumo de alimentos aumentó considerablemente en el sanatorio desde que se ha hecho este estudio.

*Influencia sobre la temperatura.* La mayoría de los enfermos, aunque gravemente afectados, no tenían fiebre muy elevada. Se observó una tendencia general al descenso dentro de la primera semana, manteniéndose después dentro o cerca de la normal la mayoría. También hay la excepción de dos casos que fueron operados y mostraron un pico en ocasión de la intervención.

*Influencia sobre los eritrocitos.* A diferencia de lo observado por Róbitzek y Selikoff, la mayoría de los enfermos obtuvieron una elevación del número de eritrocitos inmediatamente, dentro del primer mes. Esta elevación se sostuvo alrededor de la cifra normal. En aquellos en quienes se observó un descenso, existió una causa definida (intervenciones).

*Influencia sobre la sedimentación globular.* La tendencia fué hacia lo normal, con las excepciones que se explican, del mismo modo que en tratándose de los eritrocitos.

*Influencia sobre los leucocitos.* Como puede observarse por la composición de las curvas, los leucocitos también descendieron en número. Sin embargo, en aquellos que tenían cifras cerca del límite inferior hubo tendencia a ascender a la cifra normal.

*Influencia sobre los neutrófilos.* Se observó tendencia a persistir alrededor de 80 por 100 en cuatro casos, pero en el resto se notó tendencia a agruparse alrededor de 50 a 65 por 100.

Por el contrario, se observó una tendencia a aumentar los linfocitos, lo que era de esperarse como una reacción favorable.

Inversamente los monocitos mostraron en el grupo una tendencia a descender.

Los eosinófilos mostraron una tendencia variable a aumentar, como se puede observar en el cuadro.

En general el cuadro hemático demostró una consistente tendencia a orientarse en sentido favorable de acuerdo con lo que hemos observado en otros tratamientos cuando marchan en sentido de la curación.

*Influencia sobre los esputos.* Los esputos se comprobaron por examen directo y por centrifugación como procedimiento de costumbre.

Además se hicieron cultivos iniciales para determinar la resistencia de las cepas a la estreptomycinina y al PAS y a fin de determinar la resistencia previa al Rimifón.

Al terminar los tres meses se han tomado nuevas cepas de esputos positivos y de negativos para obtener cultivos que se estudiarán respecto a la resistencia adquirida al Rimifón y también respecto de la influencia de éste sobre la resistencia a la estreptomycinina y al PAS que ya existían.

Existen comunicaciones de varios autores que señalan que la resistencia a la hidracida del ácido isonicotínico se presenta en algunas experiencias de manera pronta. Esto no está de acuerdo con los hallazgos de Robitzek y Selikoff, que en su comunicación a la American Medical Ass. en Chicago y al American College of Chest Physicians el 7 y 9 de junio de 1952, declaran que no han logrado aún obtener resistencia al Rimifón y al Marsilid.

Nuestra investigación de estas cepas nos pondrá en la posibilidad de obtener experiencia propia a este respecto.

De doce enfermos observados en el sanatorio, dos eran negativos por su problema de empiema; éste, sin embargo, era positivo al bacilo de Koch. De los diez restantes, todos positivos al iniciarse la experiencia de 90 días,

cuatro se han hecho negativos. Debe hacerse notar que se trata de casos que no podrían esperarse que viraran a la negatividad por otros procedimientos.

Se considera que el término de esta observación es muy corto y que no pueden aun asentarse conclusiones mientras la experiencia ulterior no oriente debidamente sobre las dosis y los períodos necesarios.

Actualmente, y dada la relativa inocuidad de la droga, estamos usando dosis mayores, aun inicialmente, y de hecho partimos de la dosis de 8 mg. por kilogramo de peso en nuestros casos más recientes. Hay investigadores que están usando dosis mucho mayores.

El problema de la aparición de la resistencia y de la dosis útil es de importancia capital a este respecto.

Una estadística favorable, pequeña, no constituye un elemento de juicio sólido, sino una sugerencia.

Sin embargo, el examen de algunos casos con cierto detalle informa, mejor que las cifras, sobre la potencialidad del medio en estudio.

Por eso presentamos cuatro casos ilustrativos.

Desde el principio de la experiencia estábamos preparados para observar algunas manifestaciones tóxicas como las enumeradas por Robitzek y Selikoff.

Sin embargo, la frecuencia de estas modificaciones ha sido muy baja y prácticamente ha carecido de importancia.

No hemos encontrado un solo caso de vértigo en nuestro grupo de enfermos. La constipación ha sido investigada constantemente sin encontrarla. Ha habido dos casos, sin embargo, que acusaron un síndrome abdominal con paresia intestinal, resistencia muscular y fiebre; algo semejante han descrito Robitzek y Selikoff como fenómeno colateral. Estos síndromes han cesado al suspender la droga y no han vuelto a aparecer al reanudarse. En un caso, después de una operación de larga duración (siete horas), en la que se usó un gran volumen de sangre (7 litros), hubo anuria y uremia, llegando la cifra de urea en la sangre hasta 90 mg. Después de suspenderse el Rimifón por una semana, cuando la urea descendió a menos de 50 mg., se reanudó el tratamiento sin incidentes. Esta observación es importante porque demuestra la tolerancia de la droga. La uremia que se presentó después de la intervención la creemos debida más bien a la copiosa transfusión; la vuelta a la normalidad, a pesar del uso del Rimifón, es por demás interesante. La hiperreflexia muscular fué investigada y sólo se encontró esbozada. No hubo calambres ni retardo al iniciar la micción, ni otras molestias de las descritas por los autores citados. El insomnio fué algo más frecuentemente visto. Algunos enfermos lo acusaron al principio del tratamiento. En

un enfermo se observó un estado de excitación mental por la noche, pero este estado existía, aunque menos franco, desde antes de administrar la droga.

Las pruebas de función hepática y renal no han dado manifestación de daño a la función de esas vísceras. Esta investigación, sin embargo, está en vísperas de completarse.

V. Abe.: Una señora de 23 años, a raíz de un parto, en febrero de 1951, desarrolló una forma de tuberculosis muy activa que, después de haber pasado por multitud de investigaciones, llegó a diagnóstico correcto. Se trataba de una neumonía caseosa izquierda.

Fue tratada en otro establecimiento mediante reposo, dihidroestreptomina y PÁS hasta el límite de tolerancia, sin haberse obtenido resultado alguno. El padecimiento seguía una marcha incontestable.

Al ingresar al sanatorio se tomaron las radiografías y tomografías que aquí se muestran, las que claramente dejan ver la destrucción de tejido pulmonar propia de las cavernas que crecen invadiendo los tejidos cercanos y formándose verdaderos antros (figs. 1 y 2).

Después de prepararla mediante los recursos habituales y de crear un neumoperitoneo, se realizó una intervención quirúrgica: pleuroneumectomía total, dejando el espacio residual para ser observado y eventualmente tratado.

Después de la intervención apareció una diseminación en el pulmón restante. Esta diseminación revestía un aspecto confluyente, con gruesos acúmulos de lesiones, como puede verse en la radiografía. El tratamiento médico se intensificó asociándolo al más estricto reposo. A pesar de ser definitivamente estreptomycinorresistente, se instituyó un tratamiento con paraminosalicilato de estreptomina. Al parecer, el cuadro séptico mejoró lenta, aunque no francamente. Recordando otros éxitos obtenidos con diazona en casos en que la estreptomina había dejado de ser eficaz, se usó la diazona a la dosis de 90 cg. diarios y se asistió a una mejoría lenta, si bien radiológicamente no había cambio convincente.

Después la enferma dejó de responder aun a esta droga y su estado se agravó hasta el grado de que al empezar el mes de marzo del presente año había perdido peso considerablemente; presentaba anorexia incontrolable, tos con expectoración mucopurulenta, insomnio provocado por la misma tos y anemia aparente.

Nos disponíamos a tratar de alimentarla por medio de catéter gástrico, cuando pudimos obtener la droga que motiva nuestro estudio.

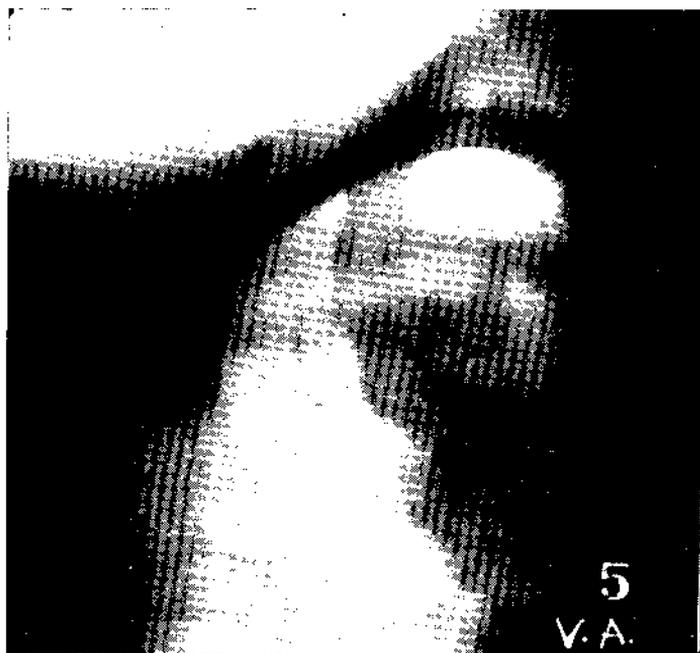
El 11 de marzo de 1952 empezamos a darle la hidracida del ácido isonicotínico (Rimifón) a la dosis de 4 mg. por kilogramo de peso.

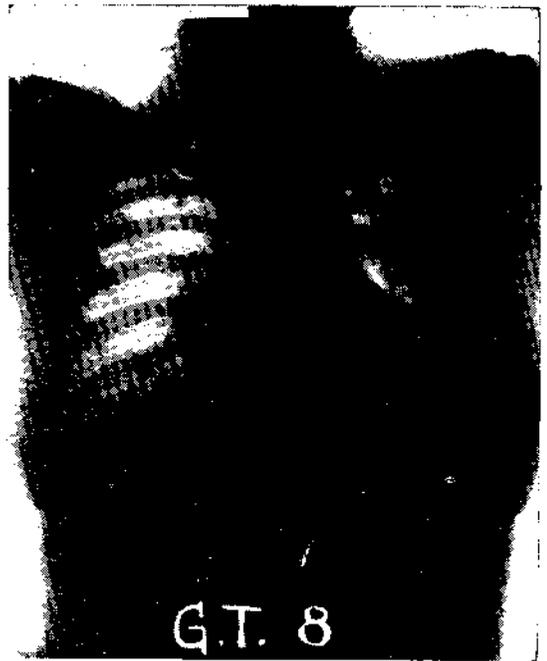
Al iniciar el tratamiento la enferma pesaba 39 Kg., su pulmón se mantenía entre 110 y 120 y su temperatura máxima diaria era de 37.6°.

Su cuadro hemático era el siguiente: eritrocitos 4.050.000; hemoglobina 76 por 100; leucocitos 7.550; linfocitos 7; monocitos 11; neutrófilos 82; eosinófilos 0; basófilos 0; sedimentación globular 18.5; esputos: había bacilo de Koch: 2 directo y 20 concentrado.

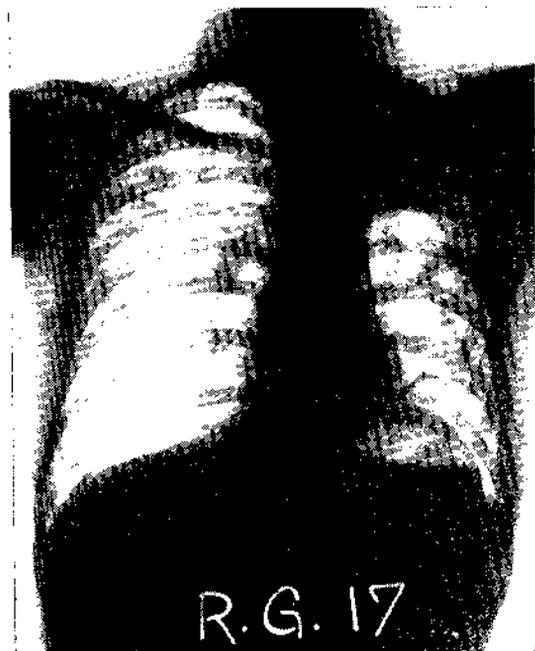
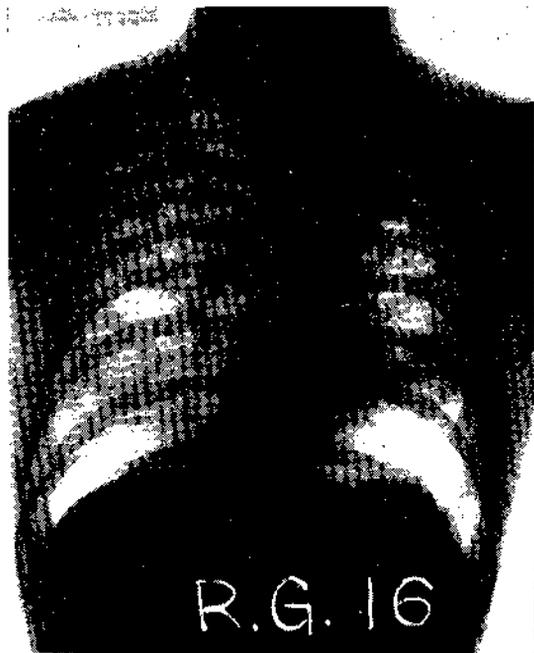
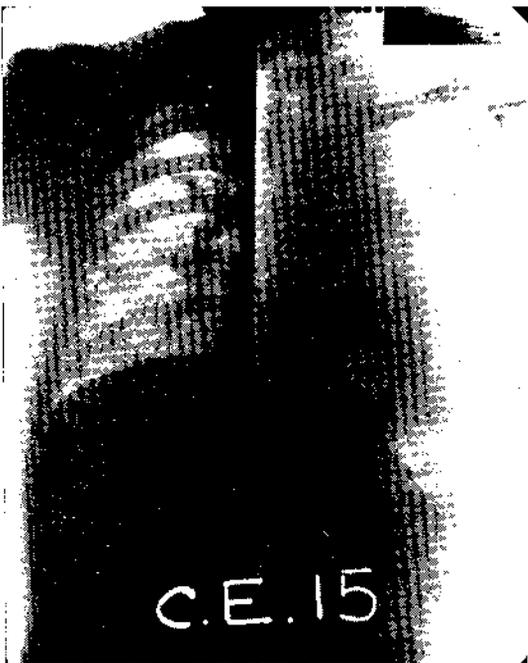
El aspecto radiológico al principio de la experiencia era el que puede observarse (fig. 3).

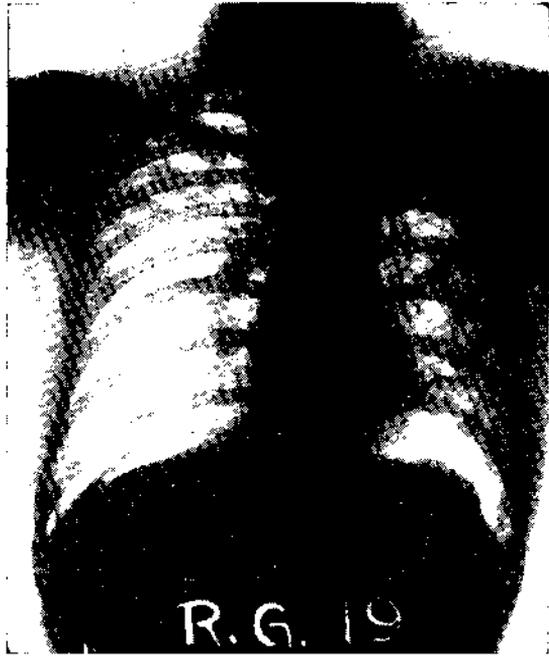












Sanatorio San Andrés  
Mexico

CURVA DE PESO  
WEIGHT CURVE

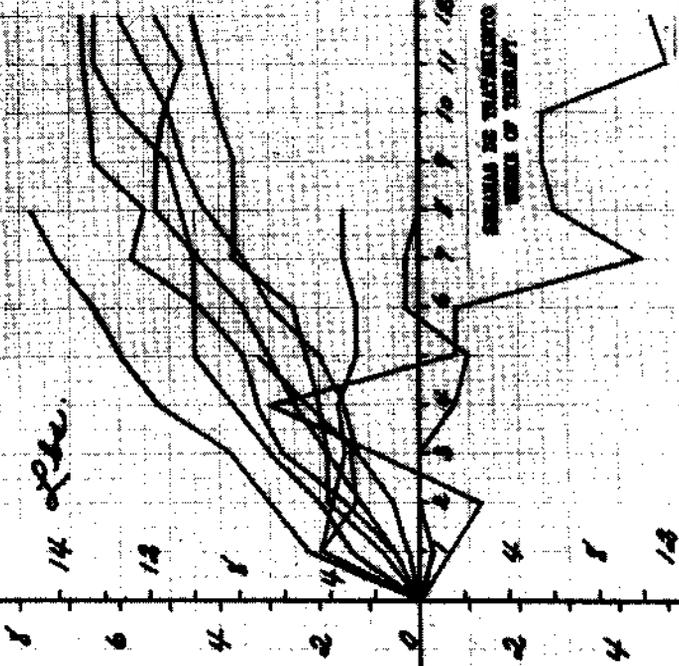
*Ny.*  
14 lbs.

+

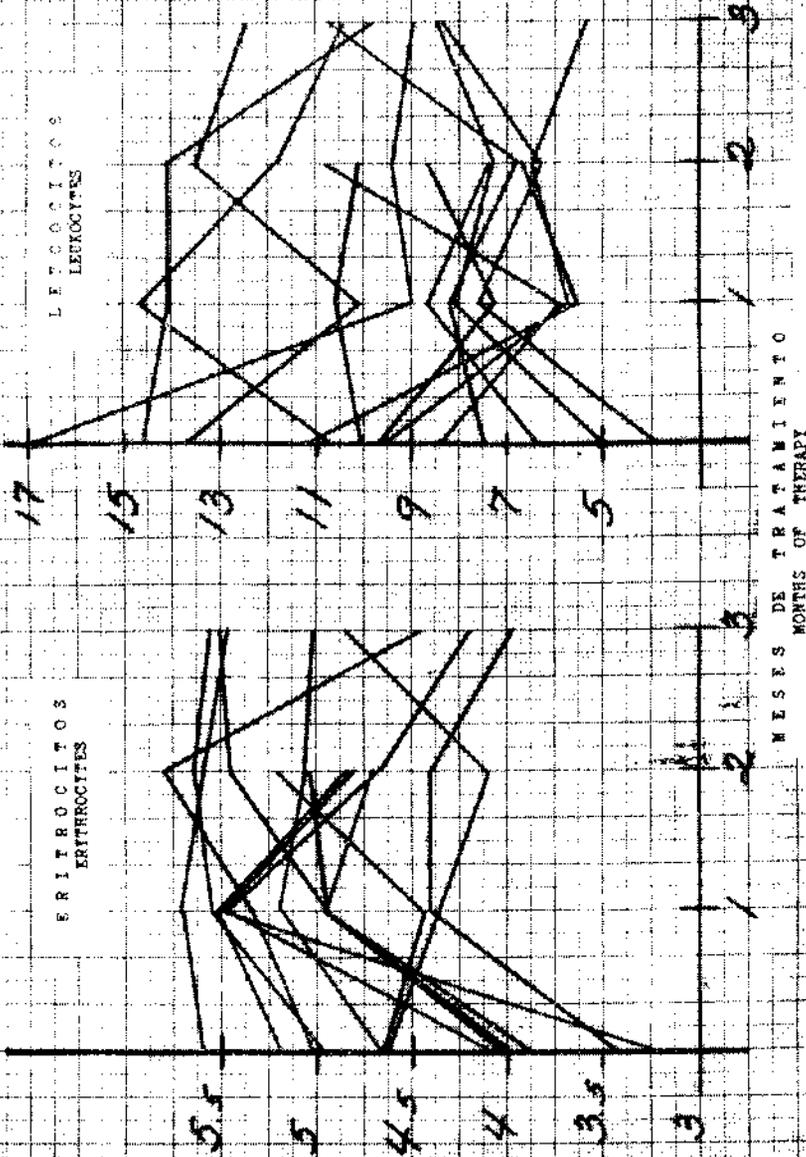
SEMANAS DE TRATAMIENTO  
WEEKS OF TREATMENT

-

DR. D. G. ALARCON Y A. RIVAS

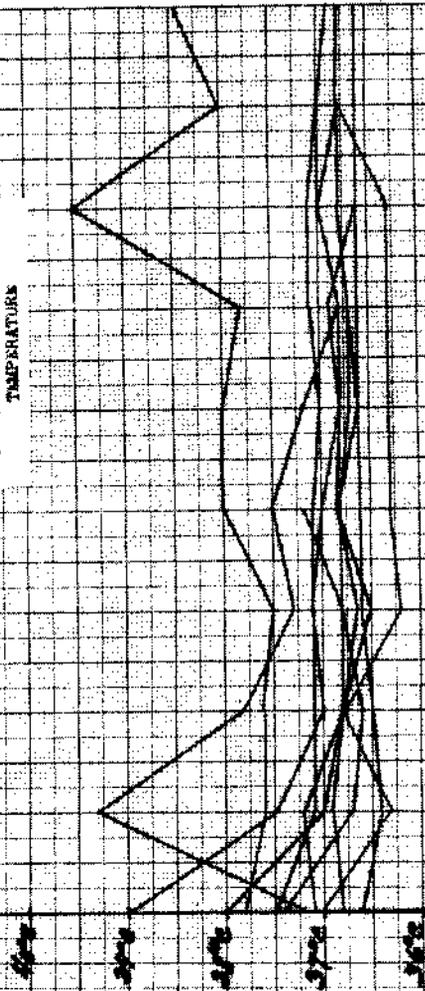


SANATORIO SAN ANGEL  
MEXICO



SANATORIO SAN ANGEL  
MEXICO

TEMPERATURA  
TEMPERATURES



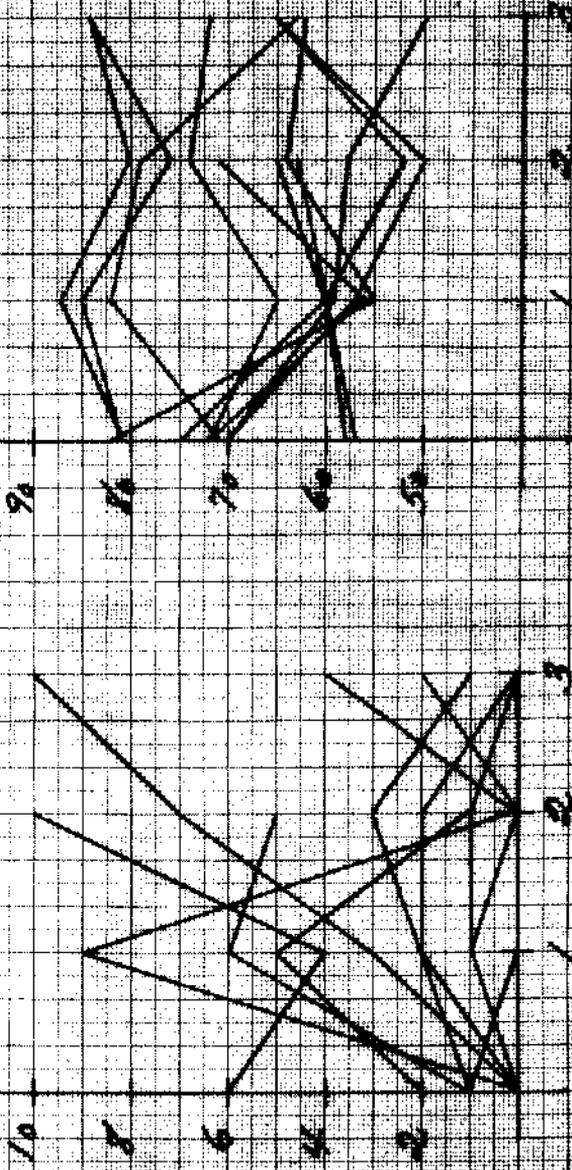
SEMANAS DE TRATAMIENTO  
WEEKS OF TREATMENT

DR. D. G. ALARCON Y A. RIVAS

SANATORIO SAN ANGEL  
MEXICO

EOSINOFILOS  
EOSINOPHILS

NEUTROFILOS  
NEUTROPHILES



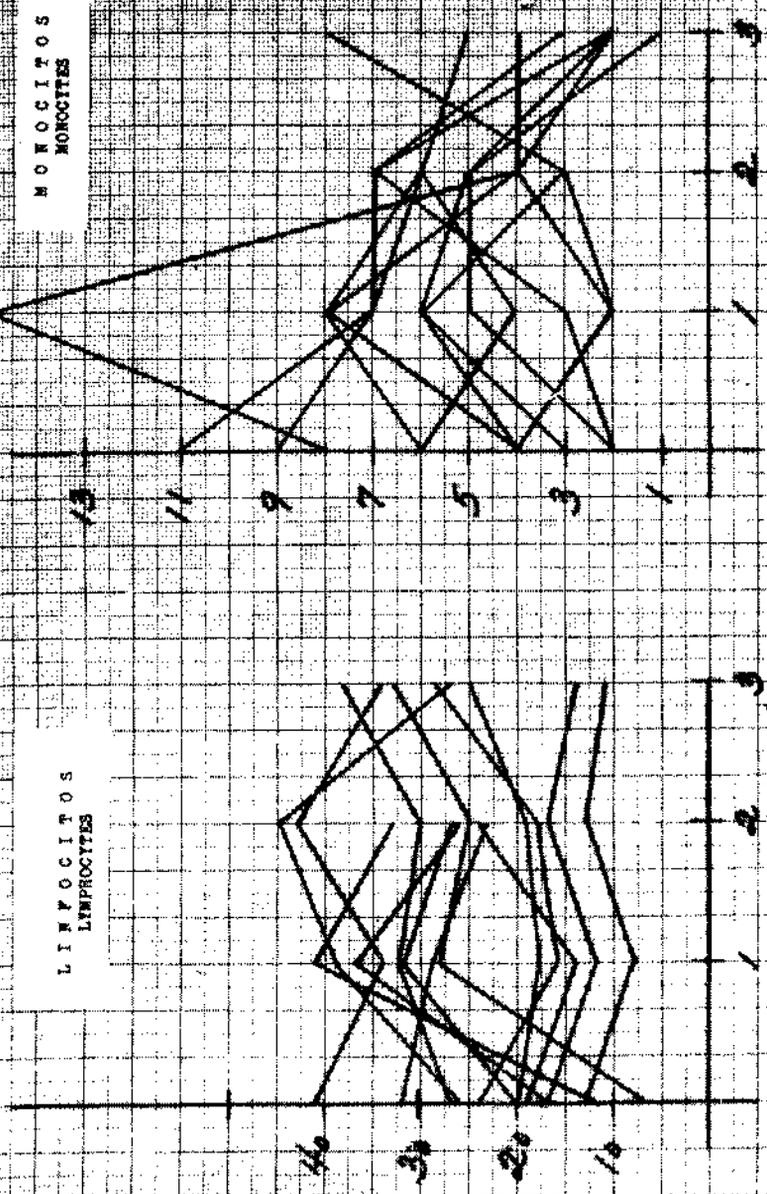
MESES DE TRATAMIENTO  
MONTHS OF THERAPY

DR. D. G. ALARCON Y A. RIVAS

SANATORIO SAN ANGEL  
MEXICO

LINFOCITOS  
LYMPHOCYTES

MONOCITOS  
MONOCYTES



MESES DE TRATAMIENTO  
MONTHS OF THERAPY

DR. D. G. ALARCON Y A. RIVAS



*Sanatorio San Angel  
M. ejido.*

N <sup>o</sup>	Inicial 1 <sup>a</sup> M.	2 <sup>a</sup> M.	3 <sup>a</sup> M.	4 <sup>a</sup> M.
1	++	-	-	-
2	-	-	-	-
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+
5	++++	++++	++++	
6	++++	-	-	
7	+++	+	+	
8	+++	++	+	
9	+	+	++	
10	-	-	-	-
11	+++	-	-	-
12	+	-	-	-

- NEGATIVO NEGATIVE  
 + ESCASO SCARC  
 ++ ABUNDAS ADFRAT  
 +++ ABUNDANTIS ABUNDANT  
 ++++ ABUNDANTISS

DR. J. C. MARCHETTI RIVAS

Baciloscopias de esputo.

Desde el segundo día del tratamiento pudo observarse un cambio notable, en el sentido subjetivo: la enferma recuperó el apetito inmediatamente; una sensación de bienestar substituyó a la astenia y al desaliento antes experimentados, y en general toda su sintomatología se orientó hacia la mejoría. La tos casi desapareció; el esputo cambió de aspecto.

El aumento de peso fué bastante notable desde las primeras semanas. Su estado al cabo de tres meses de tratamiento es el que sigue: esputos: dos bacilos por campo en el concentrado; peso: 46 Kg. (aumento de 7 Kg.). En la sangre: eritrocitos 5.500.000; hemoglobina 100 por 100; leucocitos 10.700; linfocitos 33; monocitos 3; neutrófilos 62; eosinófilos 2; basófilos 0; sedimentación globular 13.

El pulso se mantiene cerca de 100. La temperatura máxima es de 36.8°.

La radiografía (figs. 4, 5 y 6), tomada al terminar los noventa días de observación, así como las tomografías de hace un mes y el día de ayer, muestran el residuo de la lesión, consistente en una pequeña excavación de un centímetro de diámetro, en el lóbulo superior del pulmón restante.

El detalle de tomografía muestra la caverna reducida a casi 4 mm. de diámetro después de un mes más. Difícil de ver en la reproducción a tamaño natural.

Guad. Torres: Esta mujer, de 33 años, también tuvo el principio de su enfermedad al parecer después de un parto. Fué tratada en otra parte, donde le intentaron neumotórax intrapleural, que se mostró ineficaz por adherencia extensa, como puede verse en la radiografía (precisamente las adherencias impiden la clausura de una gran cavidad).

Le intentaron una pleuroscopia para liberar las adherencias, pero desgraciadamente el cirujano entró a la caverna directamente en vez de hacerlo en cavidad pleural. De esto resultó una fistula cavernocutánea en pared anterior (fig. 7: pulmón en re-expansión).

El estado de la enferma era sumamente serio cuando ingresó al sanatorio a fines del año pasado y se decidió realizar una pleuroneumonectomía izquierda, la cual se llevó a cabo el 2 de enero de 1952. Esta operación se realizó abordando la fistula por la vía extrapleural antes de liberar toda la bolsa pleural y la operación se hizo sin incidentes, salvo que no podía tenerse la seguridad de haber trabajado en campo aséptico dada la existencia de la fistula que de la caverna comunicaba al exterior (fig. 8).

Después de un mes que nos permitió abrigar esperanzas que se evadiría la complicación más temida, que es el empiema extrapleural, éste se presentó con gran severidad. Ese empiema caseoso, de los más graves, nos obligó a operarla nuevamente, haciendo una toracoplastia con raspa de las superficies y canalización. Después de la intervención se presentó otra complicación, consistente en la exacerbación de lesiones discretas existentes en el otro lado (base derecha) (fig. 9).

La enferma entró en un período de extrema gravedad. La taquipnea sólo se podía moderar en parte con el uso de gran cantidad de oxígeno; la fiebre se elevó hasta 39° y el cuadro en general era completamente desesperado. En estas condiciones administramos Rimifón y pudimos asistir a una modificación gradual del cuadro hasta el momento actual en que se está planeando una última intervención para corregir el espacio residual. La supuración proveniente del empiema ha desaparecido casi completamente, y queda sólo una pequeña bolsa en la base, que es la razón de la nueva intervención (fig. 10).

Al empezar el Rimifón la enferma pesaba 48.5 Kg. y al terminar 43.5 Kg. Esta baja de peso es una de las pocas observadas en la serie y se explica por las circunstancias difíciles que tuvo que pasar durante el tratamiento. Apenas ahora se puede considerar en vías de recuperación.

Comparación de su hematología al principio del Rimifón y al cabo de 90 días de usarlo:

	<i>Antes</i>	<i>A los 90 días</i>
Eritrocitos .....	4.630.000	4.850.000
Hemoglobina .....	72%	76%
Leucocitos .....	9,500	5,400
Linfocitos .....	20	25
Monocitos .....	8	2
Neutrófilos .....	72	72
Eosinófilos .....	1	1
Sedimentación globular .....	35.5	22.5
Índice L/M. ....	2.5 : 1	12 : 1

Cef. Espino: Este hombre, de 35 años, empezó a sufrir desde 1933 de un padecimiento pulmonar con alternativas de mejoría y recaída que no son para describirse en esta breve exposición. Ingresó al sanatorio en julio de 1951, con tuberculosis pulmonar bilateral excavada. La primera radiografía muestra la extensión y diseminación de las lesiones. Las tomografías que presentamos demuestran la utilidad del procedimiento para el diagnóstico preciso de las cavernas (figs. 11, 12 y 13).

Como puede observarse, tiene dos excavaciones en el lóbulo inferior y en parte inferior de segmento dorsal izquierdo y una caverna en el lado derecho.

Después de haber puesto en juego todos los recursos y por ser estreptomícino y PAS resistente, se resolvió realizar una resección lobar.

El 27 de agosto de 1951 se hicieron lobectomía inferior izquierda y resección cuneiforme de parte del segmento dorsal.

Este enfermo sufrió una complicación consistente en fístula bronquial múltiple, empiema y fístula cutánea (fig. 14).

Desde el principio el estado general del enfermo fué muy precario. Tenía anemia secundaria con caída del número de eritrocitos que obligaba a frecuentes transfusiones.

Después de la operación su estado empeoró y hubo de hacerse aproximadamente ocho transfusiones a intervalos cortos.

El 11 de marzo se inició el tratamiento con Rimifón. Su estado al empezar la experiencia era por demás serio: estado marásmico, subdelirio, adinamia extrema. Peso 58 Kg.; pulso 105; eritrocitos 2.730.000; hemoglobina 58 por 100; leucocitos 13.200, linfocitos 13; monocitos 5; relac. L/M. 2.5 : 1; neutrófilos 80 por 100; eosinófilos 2; sedimentación globular 37.5.

La respuesta de este enfermo a la nueva terapéutica fué sorprendente, pues al cabo de una semana se observó un cambio bien definido.

El enfermo entró en estado de euforia, recuperó el apetito, desapareció de inmediato el subdelirio, empezó a aumentar de peso, y si bien la anemia no se mejoró con rapidez, las transfusiones fueron menos frecuentes para suspenderse al final.

Este enfermo se recuperó tanto, que fué posible, dos meses después, someterlo a una nueva intervención muy laboriosa y sangrante, que se hizo con el objeto de resecaer el

lóbulo superior izquierdo y se terminó con toracoplastia, como puede observarse en las radiografías (fig. 15).

Actualmente: esputos negativos, los cuales fueron así desde la primera operación; se ha retirado la canalización del espacio pleural y lentamente se está recuperando; abrigamos la esperanza de que deje el sanatorio con su problema resuelto. La caverna del lado derecho, sin embargo, queda sujeta a estudio tomográfico para definir sobre su desaparición.

Los tres casos que se han presentado constituyen tres evidencias para nosotros de la eficacia de la droga. Nuestra experiencia con casos semejantes nos permite afirmar que estos tres enfermos deben su recuperación; en parte decisiva, al uso del medicamento que es motivo de esta comunicación, y estamos seguros de que, de no haber sido por el uso del medicamento, el resultado habría sido la muerte de los tres pacientes.

Rog. Gra.: Este es un joven de 24 años que sirvió al Ejército Norteamericano y en 1945 se descubrió que tenía una lesión excavada en el segmento apical del lóbulo superior izquierdo. En los Estados Unidos, en el Hospital de Veteranos de Boston, en agosto de 1949, le practicaron un neumotórax extrapleural que se abandonó por causas que ignoramos.

Antes de ingresar al sanatorio le iniciamos neumoperitoneo en vista de que se presentó con lesiones excavadas bilaterales, una situada en el lóbulo superior izquierdo, bajo la huella del extrapleural, y la otra en el lado derecho, al parecer en segmento superior del lóbulo inferior.

Bajo la influencia del neumoperitoneo no se modificó el aspecto, por lo que ingresó al sanatorio para preparación quirúrgica.

Se continuó el neumoperitoneo y se trató con Rimifón a partir del 11 de marzo de 1952.

El aspecto radiológico es el que puede verse (fig. 16).

Dos semanas después pudo obtenerse el resultado radiológico que se presenta (fig. 17) y tomografía (fig. 18); la caverna casi ha desaparecido, y si no fuera por la tomografía podría dudarse de su existencia.

La tomografía muestra que, aunque persiste, su tamaño ha mermado considerablemente. Se continuó tratando y las últimas radiografías y tomografías demuestran que sigue reduciéndose el tamaño de la caverna derecha y que la izquierda también ha decrecido (fig. 19 y 20).

Los esputos, que eran positivos con 35 bacilos en el concentrado, tienen actualmente 12 bacilos en el concentrado.

El peso sólo ha aumentado un kilogramo en tres meses. La citología hemática era originalmente como sigue:

	Antes	Después de 90 días
Eritrocitos .....	4.020.000	4.700.000
Hemoglobina .....	78%	96%
Leucocitos .....	6.400	7.400
Neutrófilos .....	58	63
Eosinófilos .....	6	10
Linfocitos .....	32	23
Monocitos .....	3	3
Sedimentación globular .....	16.25	32.5

Este caso muestra un ejemplo de respuesta deficiente pero en el cual la radiografía presenta una evolución favorable.

Existen condiciones psíquicas especiales desfavorables para la evolución de este padecimiento. Sin embargo, creemos que la intervención quirúrgica que se plantee para el futuro próximo se hará en mejores circunstancias.

La observación en enfermos ambulantes revela una pobreza de respuesta mucho mayor de lo que puede atribuirse a la falta de reposo reglamentario del sanatorio. Además, existen otras condiciones que no pueden modificarse, como la alimentación mal balanceada, etc.

Omitimos la tabulación de estos casos para no hacer más extensa esta comunicación y porque algunos de los enfermos no han completado los 90 días de observación.

Sin embargo, señalaremos que, de 12 casos diversos, todos avanzados y con estreptomycinorresistencia clínica y algunos *in vitro*, siete han tenido aumento de peso, que no ha sido considerable, pues oscila entre dos y tres kilogramos en dos meses.

De los doce enfermos, ha habido disminución de los bacilos en esputos en casi todos, pero sólo se han negativizado dos.

Sólo en uno de los doce se ha observado un cambio radiológico favorable.

#### CONCLUSIONES

Se ha hecho un estudio clínico y de laboratorio, así como radiológico, de un grupo de 25 enfermos, 13 de los cuales se encontraban en medio sanatorial, para determinar la eficacia inmediata de la hidracida del ácido isonicotínico por vía oral.

Como resultado de este estudio, y hasta donde autoriza el corto número observado, puede decirse que la mencionada hidracida es una substancia que en el hombre posee poca toxicidad a las dosis adoptadas como terapéuticas de 4-8 mg. por kilogramo de peso.

La respuesta sintomática de los enfermos de tuberculosis pulmonar activa es excelente, pues la mayoría recuperan el apetito pronto, aumentan de peso, tienen descenso de la temperatura, mejoría de la tos y disminución con cambio de aspecto de los esputos. Hay, en general, una sensación de euforia en casi todos los enfermos.

Existen algunos enfermos que, por causas que aun se desconocen, no presentan respuesta alguna a la droga. Es pertinente la investigación en el sentido de resistencia innata del bacilo a la droga, ineptitud orgánica del huésped, etc.

Las modificaciones hematológicas presenciadas al usar la droga señalan una orientación inmunobiológica muy favorable, pues se ha notado un aumento de los eritrocitos, aumento de la hemoglobina, disminución de la leucocitosis, de los neutrófilos, de los monocitos y aumento de los linfocitos con relaciones linfomonocitarias de las reconocidas hace tiempo como indicadoras de buena respuesta orgánica a la agresión del germen.

Otro tanto puede decirse de la sedimentación globular.

Las curvas compuestas del grupo de enfermos muestran esas tendencias.

La respuesta en cuanto a los bacilos en los esputos es frecuentemente en sentido de disminución de número, pero no se obtiene la negativación en la mayoría. Nuestros números no intentan establecer estadística.

La respuesta en lo referente a cambios radiológicos es poco franca a las dosis y término de tratamiento hasta hoy usados. En este sentido la droga es inferior a la estreptomicina.

En algunos de nuestros enfermos que usaron la droga en un momento de evolución que se consideraba desesperado, la influencia del medicamento puede considerarse como salvadora.

Este hecho nos obliga a asentar que es un medicamento muy valioso como coadyuvante en el tratamiento de la tuberculosis, pero que en circunstancias singularmente serias puede tomar la primacía para decidir la suerte de los enfermos, si bien la respuesta no puede predecirse.

Están pendientes los estudios referentes a la resistencia innata o producida por el uso de la droga, frente a la droga misma, y también la influencia que la droga puede tener modificando la estreptomycinorresistencia y la PAS-resistencia.

#### SUMMARY

In order to ascertain the usefulness of orally administered isonicotinic acid hydracide, 25 patients, thirteen of whom in-lying, were studied both from the clinical and the laboratory angles.

Within the limitations of such a short series of cases, this study shows that the drug, at the therapeutical dosage of 4-8 mg. per Kg., has only a slight toxicity in man.

In most of the patients who received it, improvement of the appetite, gain in weight, lowering of the temperature and improvement of the cough and the sputum could be observed. There was also a general feeling of well-being. In short, symptomatic response was excellent.

Since several patients show no response to the drug, it is to be desired that drug-fastness or organic inability of the patient be investigated.

Hematological changes during the treatment showed a favorable immunobiological tendency. Both erithrocytes and hemoglobin levels went up; leucocytes, neutrophyles and monocytes were reduced in number while lymphocytes levels increased, which is to be interpreted as a good organic defense against the bacillus.

Blood sedimentation rate was also brought down towards normalcy.

Bacillus counts in the sputum showed a consistent decrease in number, though no negativization was obtained.

Radiological changes were not significant with the doses used. In such respect, the drug is inferior to streptomycin.

In some of our cases, in whom the disease followed a run-down course, almost hopeless, the drug proved to be life-saving. The drug, therefore, might be considered as a valuable adjunct in the therapy of tuberculosis, and it might even, in some cases, be considered as the most important in the fate of some patients, although their response cannot be predicted.

Natural or acquired drug-fastness and the influence that the hydracide might have on streptomycin or Para-amino-salicylic fastness are yet to be determined.