

EL PARA AMINO SALICILATO DE POTASIO EN EL TRATAMIENTO  
DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR \*

DRES. FERNANDO RÉBORA Y  
HORACIO VALENCIA

**E**N EL AÑO 1941 observó Bernheim que el ácido salicílico y el benzoico influían considerablemente sobre el metabolismo del *Mycobacterium Tuberculosis*.<sup>3</sup> Fue así, como Lehman<sup>14</sup> considerando al ácido salicílico como factor enzimático específico de dicho germen ensayó la acción "in vitro" de varios derivados similares sobre el bacilo tuberculoso, obteniendo el ácido para amino salicílico en 1943 y experimentándolo por primera vez en la terapia humana en el Sanatorio de Renstremiska de Gotenburgo en 1946. A partir de este momento su empleo se generaliza en el mundo entero; en nuestro medio, los primeros ensayos se realizaron en el Sanatorio de Huipulco, al año 1950 bajo la dirección de uno de nosotros.<sup>9</sup>

Sin embargo, a pesar de doce años de empleo de la droga, como dice Mitchell,<sup>18</sup> más es lo que desconocemos que lo que sabemos en relación a los efectos de este medicamento.

Todavía no se aclara el mecanismo de la acción tuberculostática del P.A.S. Su capacidad para inhibir su desarrollo "in vitro" del *M. Tuberculosis* es poco manifiesta<sup>10</sup> y la apreciación de esta actividad debe basarse sobre una reducción parcial del tamaño de la colonia, más que en la supresión total del crecimiento de la misma.

Clínicamente el P.A.S. es una droga de pocos efectos. Actúa de preferencia en las formas exudativas de la tuberculosis pulmonar, en la atenuación de síntomas como la fiebre y en la normalización de la sedimentación globular.<sup>11</sup>

También se le ha considerado un efecto antitiroideo,<sup>7, 16</sup> suponiéndole una acción semejante a los tiuracilos, impidiendo la síntesis de la tiroxina, produ-

\* Leído en la sesión ordinaria del 29 de abril de 1959.

ciendo consecuentemente un cuadro de hipotiroidismo con o sin hipertrofia de la glándula tiroides.

Su absorción se efectúa por el intestino alcanzando niveles semejantes en la sangre y en el líquido pleural. Parece que esto no acontece en el líquido céfalo-raquídeo.

Su eliminación se realiza casi totalmente por el riñón. El 50% del total excretado por este órgano no sufre alteración y el resto lo constituyen productos de su degradación metabólica, como son el P.A.S. acético que es biológicamente inactivo y el P.A.S. úrico o glicocol P.A.S.

El P.A.S. es una droga de poca toxicidad; sin embargo, se han señalado formas peligrosas de hipersensibilidad, lesiones hepáticas y renales y modificaciones de la citología hemática, tales como anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, etc. También se ha reportado durante la medicación con el P.A.S. la prolongación del tiempo de coagulación.<sup>11</sup> No obstante, estudios recientes parecen haber demostrado que estas modificaciones hemáticas no pueden ser atribuidas al medicamento. Sus principales efectos colaterales se manifiestan sobre el aparato digestivo, siendo común durante su administración la aparición de pirosis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia y diarrea.<sup>9, 5</sup>

El ácido para amino salicílico ha sido usado como tal, siendo en esta forma un producto de poca estabilidad. Tratando de mejorar esta condición se han empleado varios compuestos de P.A.S., que son principalmente sus sales de sodio, calcio y más recientemente de potasio.

Se administra el P.A.S. por la vía oral, a la dosis de 9 a 12 gramos diarios, repartidos en tres o cuatro tomas durante el día.<sup>8, 2, 6</sup> También, principalmente en Europa, se le administra por vía intravenosa con la idea de lograr las máximas concentraciones en los fluidos corporales, aun cuando para los norteamericanos no tendría ninguna ventaja y su empleo quedaría reducido a aquellos pacientes que no pueden recibirlo por vía oral, ya sea por las condiciones de su aparato digestivo o por estar inconscientes.

La tolerancia al P.A.S., su concentración humoral y su absorción por otra parte de los pacientes son diferentes de acuerdo con los diversos compuestos de la droga y son también considerablemente influidos según la forma física del compuesto empleado, diciéndose que es la forma líquida y recientemente preparada la más eficaz.<sup>17</sup>

De hecho, la acción terapéutica del P.A.S., se mide en relación del ácido para amino salicílico libre que tiene. De ahí resulta que a igualdad de dosis es mejor tolerado el P.A.S. cálcico que el sódico y éste que el ácido para amino salicílico puro, dada su riqueza en sentido decreciente de ácido para amino salicílico, sucediendo lo contrario con su acción terapéutica.

Como ha quedado asentado anteriormente, la acción de la droga tomada aisladamente es muy pobre. Sin embargo, el verdadero valor de la misma estriba en que al usarla en combinación con otras drogas como son la dihidroestreptomi-

cina y la isoniácida, se observa que el efecto terapéutico es mucho mayor que el que se podría esperar de cada una de estas drogas empleadas aisladamente; piensan a este respecto Vegian y Vanderlide<sup>6</sup> que esto es debido a una menor oportunidad para que se efectúe una mutación bacteriana para resistir a dos drogas.

El resultado de tal efecto se traduce clínicamente por una prolongación a la reacción inicial de la estreptomycina y de la isoniácida y por un retardo en la aparición de bacilos resistentes a la acción de los medicamentos quimio-antibióticos,<sup>3, 4, 5, 18 y 19</sup> permitiendo su empleo terapéutico en forma combinada en tratamientos de larga duración.

Es esta acción de retardar la aparición de la resistencia bacteriana la que ha constituido la base para entronizarlo definitivamente en el arsenal terapéutico antituberculoso y así, en la actualidad, se le recomienda usarlo asociado a la D.H.E. o a la isoniácida, no teniendo ventaja emplearlo asociado a las dos drogas anteriores a la vez.<sup>2, 12 y 20</sup>

En cuanto a la asociación P.A.S. e I.N.H., además de los efectos favorables mencionados en párrafos anteriores, parece que actúa incrementando los niveles de hidracida biológicamente activos, lo cual se logra evitando la exagerada acetilación de la misma por parte del paciente, mediante el establecimiento de una competencia entre ambas drogas en dichos procesos.

Desafortunadamente el empleo clínico del P.A.S. se ha visto limitado por los efectos que sobre el aparato digestivo provoca y así, los variados compuestos de P.A.S. que han venido apareciendo, han sido utilizados con la pretensión de evitar tales molestias, generalmente, con poco éxito.

Tratando de encontrar un nuevo producto, Cohen, Molthan y Zarafontis<sup>13</sup> en 1953 realizan un estudio clínico en 64 pacientes usando la sal potásica del ácido para amino salicílico, administrándolo en solución hídrica al 10% a la dosis de 12 gr. diarios.

En este estudio preliminar, los mencionados autores, reportan que esta nueva sal se absorbe con mayor rapidez, no provoca elevaciones significativas de potasio sérico, alcanza concentraciones terapéuticas útiles y es mejor tolerada por los pacientes.

Posteriormente, un nuevo estudio sobre 120 pacientes<sup>17</sup> en los cuales el 40% padecían complicaciones no tuberculosas, incluyendo entre éstos, cinco con insuficiencia cardíaca y seis enfermas embarazadas, además de corroborar lo señalado anteriormente y de ratificar la ausencia de fenómenos tóxicos atribuibles a la hiperpotasemia, señalan una ventaja adicional en la utilidad de su empleo en el tratamiento de aquellos pacientes en quienes es necesaria la restricción de sodio, como los insuficientes cardíacos, durante el embarazo o la terapia con las hormonas esteroides.

El propósito del presente reporte es exponer el resultado de los estudios realizados en 24 pacientes del Sanatorio de Huipulco que recibieron para amino

salicilato de potasio, encausando la investigación sobre la tolerancia, la toxicidad atribuible a la hiperpotasemia y sobre la acción "in vitro" y la resistencia bacteriana ligadas a la acción de esta sal del ácido para amino salicílico.

#### MATERIAL Y METODO

Entre el 26 de septiembre de 1957 y el 30 de abril de 1958, fue administrado el P.A.S.K. a 24 pacientes del sexo femenino, enfermas de tuberculosis pulmonar y cuyas edades variaron entre los 12 y 46 años, con un promedio de 28 años.

#### EXTENSION DE LAS LESIONES

Muy avanzadas . . . . .	16
Moderadamente avanzadas . . . . .	5
Mínimas . . . . .	3
Total:	24

De estas pacientes, 16 presentaban formas muy avanzadas de tuberculosis pulmonar; 5 moderadamente avanzadas y 3 mínimas. De ellas, 8 fueron formas

#### FORMA ANATOMO-RADIOLOGICA

Exudativas . . . . .	8
Mixtas . . . . .	13
Productivas . . . . .	3
De las cuales 18 eran con cavernas y 18 bilaterales.	
Total:	24

exudativas, 13 mixtas y 3 productivas. En 18 había cavernas y 16 eran bilaterales.

Existían complicaciones no tuberculosas en 6 pacientes (25%) y éstas incluían 2 con pérdida de la audición después<sup>3</sup> de haber sido tratadas con D.H.E.,

#### COMPLICACIONES NO TUBERCULOSAS

Ateroma aórtico y coronario . . . . .	1
Cor pulmonale crónico . . . . .	1
Insuficiencia cardíaca congestiva . . . . .	1
Embarazo . . . . .	2
Bocio con hipertiroidismo . . . . .	1
De los anteriores 2 con pérdida de la audición y 3 con intolerancia al pas sódico,	

una de las cuales padecía además ateroma aórtico y coronario y discreta hipertensión arterial; dos con embarazo, una de ellas con bocio y manifestaciones de hipertiroidismo. Había una con corazón pulmonar crónico y otra con insuficiencia cardíaca congestiva controlada.

Tres de las pacientes mencionadas en este estudio tenían antecedentes de manifiesta intolerancia al P.A.S. sódico.

#### METODO DE ADMINISTRACION

La droga fue administrada en forma de comprimidos de 0.5 gr. a la dosis de 10 gr. repartidos en tres tomas orales, después de cada comida.

A las pacientes con intolerancia a la sal sódica de P.A.S., se les proporcionó el P.A.S.K. en la misma dosis y forma, un mes después de haber suspendido la medicación con la sal sódica.

Aquellos pacientes que demostraron alguna forma de intolerancia atribuible al P.A.S.K., les fue reducida la dosis a un comprimido tres veces al día; esta cantidad fue aumentada progresivamente, hasta alcanzar la dosis de 10 gr. en un período que varió entre tres y cuatro semanas.

La duración de la terapia con PASK, osciló entre 11 y 30 semanas, con un promedio de 20 semanas por paciente.

#### DURACION DE LA TERAPIA CON P.A.S.K.

<i>Pacientes</i>	<i>Semanas</i>	<i>%</i>
7	30	29.18
8	20	33.33
5	14	20.83
4	11	16.16
Promedio: 20 semanas		

En cada uno de los pacientes se realizaron citología hemática y análisis de orina cada 15 días.

En todos los pacientes se tuvo especial empeño, en vigilar las manifestaciones clínicas, que pudiesen ser causadas por el exceso de sales de potasio sérico y tisular y en 11 de ellos, se les practicó estudio electrocardiográfico con la misma finalidad.

En 11 enfermos se practicaron pruebas de sensibilidad para la D.H.E., la isoniacida y el P.A.S.K.

#### RESULTADOS

*Tolerancia.* 20 pacientes o sea el 83% recibieron el PASK sin ninguna manifestación de intolerancia gástrica o de otro tipo, entre éstas, estaban las tres con intolerancia anterior al PAS sódico, así como cinco de las enfermas con complicaciones no tuberculosas, inclusive la de la insuficiencia cardíaca congestiva, que logró controlarse de la misma con el tratamiento apropiado y a pesar de habersele suministrado el PASK por 14 semanas.

Tres enfermas acusaron dolor epigástrico y náuseas de mediana intensidad,

una de ellas además, presentó diarrea. Es oportuno señalar que esta última tenía antecedentes de úlcera péptica y había sido gastrectomizada subtotalmente dos años antes.

Las cuatro anteriores, fueron tratadas en la forma ya descrita y en un lapso que duró 3 semanas, para las que acusaron síntomas digestivos y 4 para la que desarrolló fenómenos cutáneos; estuvieron recibiendo una dosis de 10 gr. diarios

## TOLERANCIA

A las 3 semanas . . . . .	83.3%
A las 4 semanas . . . . .	87.5%
Después de 4 semanas . . . . .	100%

durante las 26 semanas siguientes, sin que los mencionados síntomas volvieran a presentarse.

## TOXICIDAD

No se observaron modificaciones en la citología hemática, ni en los análisis de orina y pruebas hepáticas, atribuibles a la acción del PASK.

No hubo modificaciones clínicas de hiperpotasemia.

En los 11 estudios electrocardiográficos realizados no se encontraron las modificaciones achacables a la hiperpotasemia, es decir, no hubo aumento de la onda T, ni ausencia de la onda P o ensanchamiento del complejo QRS. En dos de ellos se encontraron signos gráficos de las lesiones orgánicas sospechadas y demostradas clínicamente y aún en estos no existían signos electrocardiográficos atribuibles a la hiperpotasemia.

## SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS

De las 11 pruebas de sensibilidad practicadas inicialmente, en 9 se encontró sensibilidad franca para la D.H.E. y en 2, sensibilidad parcial para la I.N.H.

## PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

Control	D.H.E.			I.N.H.			P.A.S.K.		
	mcgr/cc.			mcgr/cc.			mcgr/cc.		
	1	10	100	1	5	10	5	10	25
9+	8+	3+	0	2+	0	0	1+	0	0
4 meses después									
6+	6+	4+	0	3+	0	0	0	2+	0

En 3 no se aisló bacilo

Cuatro meses después, en 3 casos no se aisló bacilo de Koch, 5 conservaban la sensibilidad inicial a la D.H.E., y 1 demostraba una sensibilidad parcial a la misma droga y dos eran parcialmente sensibles a la isoniacida.

## CONCLUSIONES

1. El PASK posee un buen índice de tolerancia.
2. El PASK a la dosis de 10 gr. diarios no provoca manifestaciones clínicas ni electrocardiográficas de hiperpotasemia.
3. El PASK tiene acción "in vitro" sobre el *Mycobacterium Tuberculosis* y retarda la aparición de bacilos resistentes a sus asociados terapéuticos.
4. Una indicación precisa del PASK es en el curso del tratamiento antituberculoso de pacientes con insuficiencia cardíaca o en padecimientos hidropígenos que no permitan la administración de sodio.

## REFERENCIAS

1. American Trudeau Society *Changing Concepts and Modern Treatment of Tuberculosis*. Panel Discussion. W. B. Tucker; N. D'Esopo; D. L. Paulson; D. E. Jenkins; R. S. Mitchell; W. H. Hall; E. M. Medlar. *Am. Rev. Tuberc.* 70:930, 1954.
2. American Trudeau Society *Antimicrobial Therapy of Tuberculosis*. A statement of The Committee on Therapy. *Am. Rev. Tuberc.* 72:408, 1955.
3. Bernheim, F. J. *Bact.* 41:87, 1951. Citado por W. T. Salter. Referencia No. 14.
4. B. W. Tucker. *Comparative Efficacy of Three Streptomycin and Para-Aminosalicylic-Acid Regimens of Prolonged Duration in Patients with Previously Untreated Pulmonary Tuberculosis*. *Am. Rev. Tuberc.* 72:733, 1955.
5. C. Lausanne. *El lugar de los Bacteriostáticos en Tisiología*. *Rev. Mex. Tuberc.* xi:5, 1951.
6. D. Yegian; R. J. Venderlinde. *The Resistance of Tubercle Bacilli to Chemotherapeutic Agents*. (A Review of Basic Biological Considerations). *Am. Rev. Tuberc.* 61:483, 1950.
7. E. Couland. *Action du PAS; de L'Isoniazide et de Substances Raisinier sur le corps Thyroide durat*. *Rev. de la Tuberculose*. 19:583, 1955.
8. Eight Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. Veterans Administration, Army and Navy. 112, 1949.
9. F. Rébora Gutiérrez. *Comunicación personal al III Congreso Nacional de Tuberc.* 1950.
10. Goodacre, C. L. et al.: *Quart. J.: Pharm & Pharmacological.* 21:301, 1948. Citado por Mitchell. Referencia No. 37.
11. H. Beckman. *Farmacología y Terapéutica Clínicas*. 348, 1946.
12. J. A. Wier; P. B. Storey; C. B. Tempri; O. L. Weiser. *Streptomycin, Isoniazid, and Para-Aminosalicylic-Acid, in The Treatment of Pulmonary Tuberculosis*. *Am. Rev. Tuberc.* 73:117, 1956.
13. L. Molthan; R. V. Cohen; C. J. D. Zarafonetz. *Clinical use of Potassium Para-Aminosalicylate (KPAS)*. *Am. Rev. Tuberc.* 71:220, 1955.

14. Lehman, J.: *Lancet* 1946, 1. 15. Citado por H. Hinshaw, Referencia No. 17 y por L. S. Goodman, Ref. N° 26.
15. M. Rebollado Lara. *Terapéutica Clínica* 1952.
16. R. Angel; S. Mayer; M. Morton. *The Direct Antithyroid Action of Para-Aminosalicylic Acid and Isoniazid*. *Am. Rev. Tuberc.* 71:899, 1955.
17. R. V. Cohen; L. Molthan; C. J. D. Zarafonitis. *Clinical Studies of Various Forms of PAS (With Special Reference to Plasma Concentration)*. *Diseases of the Chest*, I:418, 1955.
18. S. R. Mitchell. *The Limitations of Our Knowledge About Para-Aminosalicylic Acid*. *Am. Rev. Tuberc.* 76:491, 1957.
19. T. Trefovel; J. Trefovel. *Rôle de L'Association Medicamenteuse en Chemiothérapie. Effet sur L'Apparition des Souches Resistantes*. *Acta. Phtisiol.* 12:11, 1954.
20. United States Public Health. Serv. Coop. Invest. *Progress Report on Therapeutic and Toxic Effects of Combination of Isoniazid Streptomycin and PAS*. *Am. Rev. Tuberc.* 59:1, 1954.

EL PARA AMINO SALICILATO DE POTASIO EN EL TRATAMIENTO  
DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR \*

COMENTARIO AL TRABAJO DE LOS DOCTORES  
FERNANDO REBORA Y HUMBERTO VALENCIA

DR. MIGUEL JIMÉNEZ

---

**E**L TRABAJO de los doctores Rébora y Valencia, que acabamos de escuchar, viene a confirmar la experiencia personal que tenemos sobre este producto en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

También durante el año 1958, tuvimos oportunidad en el Servicio del Sanatorio de Huipulco, de tratar varios pacientes con el para-amino-salicilato de potasio (Acitra), que nos fue proporcionado por los Laboratorios Columbia. Los conceptos sobre su acción terapéutica, indicaciones y modo de actuar del medicamento que se mencionan en el trabajo que comentamos, son los clásicamente aceptados universalmente, por lo que no insistiré sobre ellos, señalando solamente el hecho que nosotros lo utilizamos a la dosis de 12 gramos diarios, que es la genéricamente aceptada como dosis media, en lugar de 10 gramos como se menciona en el trabajo. Desde que Lehman introdujo a la terapéutica antituberculosa este quimioterápico, siempre han constituido una limitación para su administración, sus manifestaciones de intolerancia sobre las vías digestivas, muy especialmente sobre la mucosa gástrica, de aquí que como señaló Rébora se hayan utilizado diversas combinaciones con el fin de hacerlo más tolerable. Esto es debido a las grandes dosis del medicamento que necesitan utilizarse diariamente para poder alcanzar la concentración útil en la sangre, que es de 3 a 7 miligramos por c.c. y a que en las siguientes 24 horas de su administración se elimina del 80 al 95% por el riñón.

Otro inconveniente que es interesante mencionar es su alto costo lo que limita en parte su aplicación clínica.

Nuestra experiencia coincide con la de los autores en la mejor tolerancia del PAS potásico, siempre sobre la sal sódica y frecuentemente sobre la cálcica y sus derivados benzoicos. Las manifestaciones de intolerancia de nuestros pacientes, en la gran mayoría de los casos, fueron muy discretas y en muchos de ellos la suspensión temporal del medicamento, reanudando algunos días después sin

---

\* Leído en la sesión ordinaria del 29 de abril de 1959.

utilizar dosis progresivas, bastó para resolver el factor de intolerancia gástrica. En otros casos su asociación inicial con algún alcalino fue suficiente para hacer desaparecer los trastornos.

En este año con motivo de la tesis recepcional del Pasante de Medicina, Jesús Pliego, estamos utilizando el Aluminio PAS Cálcico de elaboración japonesa y cuyos resultados y perfecta tolerancia tuvimos oportunidad de observar en el último Congreso Internacional de Enfermedades del Tórax, celebrado en Tokio en septiembre último; tenemos 20 pacientes en estudio en el Sanatorio de Huipulco muchos de ellos con intolerancia a los derivados cálcico y potásico y cuya administración hasta el momento actual (12 semanas de tratamiento) no ha ocasionado en ningún enfermo el más ligero malestar o intolerancia. La bibliografía japonesa al respecto considera que el Aluminio PAS Cálcico se descompone, por la solución ácida, en el estómago produciendo sales de aluminio y liberando posteriormente. PAS libre, por las soluciones alcalinas, en el intestino.

En lo referente a las posibles manifestaciones de hiperpotasemia, las investigaciones de Leaf, Camra y Alberston en su trabajo titulado "La secreción tubular renal del potasio en el hombre", indican que la posibilidad de intoxicación por potasio por dosis orales de Para-amino-salicilato de esta sal, tal como fueron administradas en el trabajo que comentamos, son extremadamente remotas. Estos investigadores calculan que una persona normal tiene un filtrado glomerular en las 24 horas de 160 litros y una concentración sérica de potasio de 5 mEq por litro, filtrando 750 mEq o aproximadamente 29 gramos de potasio diariamente. Para aumentar la carga normal con requerimiento mayor del enunciado, se haría necesario administrar 50 gramos diarios de potasio a un sujeto normal y como un paciente tomando 12 gramos diarios del quimioterápico recibe únicamente 2.4 gramos de potasio, es evidente el amplio margen de seguridad existente.

En lo tocante a la administración del PAS por vía endovenosa, tenemos alguna experiencia por haberla utilizado en casos de erupciones tuberculosas y en granulias pulmonares, y es ampliamente usada, como se menciona en el trabajo en Europa, especialmente en Suiza y preferentemente en los niños. Su uso no se ha generalizado por las dificultades técnicas que implica su administración: solución recientemente preparada, a la cabecera del enfermo (12 grs. de PAS en un litro o más de agua), mantenerla constantemente al abrigo de la luz, su inyección con un equipo especial a menos de 40 gotas por minuto, lo doloroso de su aplicación, la facilidad con que esclerosa las venas y las reacciones pirógenas que provoca. Pero indiscutiblemente que su acción terapéutica es muy notoria en los casos muy especiales que llenan su indicación.

Para terminar nos ha parecido que el trabajo del doctor Rébora es muy interesante, bien llevado, debidamente orientado y expuesto brevemente en forma clara y concisa, insistiendo solamente en los aspectos de interés particular y que sus conclusiones, acordes con nuestro modo de pensar, son discretas y absolutamente correctas, por lo que me permito felicitarlo muy sinceramente.