

HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA

Comunicación preliminar.

Drs. OSCAR PEREZ, SERGIO IBAÑEZ y JOSE LEGARRETA
Clínica Pediátrica del Prof. A. Ariztia, Hospital "Luis Calvo Mackenna".

Es bien sabido que la tuberculosis pulmonar primaria del niño mayor de 2 años evoluciona generalmente en forma benigna sin necesidad del uso de drogas anti-tuberculosas. Sin embargo, en nuestro medio, por condiciones higiénico-dietéticas deficientes, falta de reposo, etc., muchas de ellas no evolucionan bien y se complican con diseminaciones ya sea en el mismo pulmón o en otros órganos. Por este motivo y ante la gran frecuencia de tuberculosis pulmonar primaria en nuestra clientela de policlínico es que hemos iniciado este trabajo solamente como un ensayo experimental con el fin de observar si con la INH es posible apresurar la mejoría, evitar las complicaciones y por lo tanto evitar la hospitalización o el envío de estos enfermos a sanatorios que, como se comprende, origina gastos subidos a estos servicios hospitalarios.

Nuestra idea fué la siguiente: si en todos los casos tratados llegábamos a la curación total y rápida sin complicaciones no importaría correr el riesgo de despertar en uno que otro caso resistencia del bacilo a la droga.

La INH es una sustancia químicamente pura dotada de una elevada actividad antituberculosa. Respecto a su actividad in vitro los autores están de acuerdo que ejerce un efecto retardado sobre la proliferación de los bacilos tuberculosos susceptibles a esta droga. La acción es inicialmente bacteriostática más bien que

bactericida. Se sugiere que produce bacteriostasis por impedir la formación de un metabolito esencial para el desarrollo del bacilo.

En lo que se refiere a la actividad in vivo, se ha demostrado su efectividad en varias especies de animales de experimentación (cobayos, monos Rhesus, ratones y perros) infectados con cepas virulentas de bacilos tuberculosos. En el hombre es relativamente poco tóxica. Es excretada en gran cantidad en la orina. Dentro de 1 hora después de su administración aparece distribuida en todo el organismo. En dosis de 3 a 5 mgr. por kg. de peso los síntomas tóxicos son casi insignificantes. Se han observado los siguientes: constipación, dificultad en el comienzo de la micción, hipotensión, vértigos, eosinofilia, ligera caída de la concentración de la hemoglobina y ocasionalmente discreta albuminuria. Efectos tóxicos sobre el octavo par craneano y daño de las funciones renales y hepáticas no han sido observados.

Ultimamente han aparecido algunos trabajos que informan sobre el efecto de la INH en la tuberculosis pulmonar primaria. Duroux y col. usan la droga en dosis de 4 a 5 mgr. por kg. en 3 casos de primoinfección tuberculosa y expresan no haber encontrado ningún efecto de la droga sobre las imágenes radiológicas, en tratamiento seguido por 2 a 5 meses.

Morin dice que el empleo de la INH en

la primoinfección mejora el estado general por una acción inespecífica. Dice que se observa con frecuencia a rayos una disminución de las opacidades del complejo primario pulmonar pero que la acción sobre las adenopatías hiliares y paratraqueales es mucho menos aparente.

Breton da a conocer una experiencia sobre la acción de la INH en 60 casos de primoinfección tuberculosa intratorácica pero usó la INH sola en las formas poco evolutivas (30 casos). En los otros casos, de formas medianamente evolutivas o tóxicas la usó asociada al PAS y a la estreptomycin. Breton concluye (en referencia a los 30 casos tratados con INH sola) lo siguiente:

1º Tolerancia perfecta a la INH en dosis de 4 a 8 mgr. por kg. per os.

2º Falta de acción sobre las masas ganglionares.

3º Acción discutible sobre el estado general pero sí aumento de peso y apetito.

MATERIAL DE ESTUDIO Y MÉTODO

Nuestro material se compone de 40 casos, 20 tratados en la Policlínica de broncopulmonares del Hospital Luis Calvo Mackenna y 20 tratados en Sanatorio (10 en el "Josefina Martínez de Ferrari" y 10 en el "Susana Palma"). Tratamos estos 20 casos en Sanatorio debido a que las condiciones del hogar de estos enfermos no nos daba garantías de un buen cumplimiento del tratamiento. Las edades de nuestros enfermos fluctuaron: de 0 a 2 años, 5 casos; de 2 a 6 años, 20 casos y de 6 años o más, 15 casos.

Hemos clasificado nuestro material basándonos en la extensión del proceso pulmonar en tuberculosis mínimas, moderadamente avanzadas y avanzadas. A todos los hemos controlado con radioscopia de tórax, peso y sedimentación. Usamos la INH (1) en dosis de 5 a 10 mgr. por kg. de peso por vía oral durante 2 meses más o menos. La enfermera sanitaria se encargó de controlar los tratamientos en el hogar.

La mayoría tiene controles lejanos pero a fin de uniformar esta publicación preliminar se han tomado los datos al iniciar el tratamiento, al final y 2 meses después de terminado éste.

TUBERCULOSIS MÍNIMAS: 11 casos

P E S O		
Al ingreso	Fin tratamiento	Control
10,500	11,400	12,300
11,700	13,500	14,200
13	14,200	14
14,200	15,200	16,200
16,400	17	19,400
19,500	20,300	21
19,600	21,200	21,400
21,700	24,600	28,500
22,600	25,600	26,200
25,400	25,800	27
26	27	28,900

Como se puede observar en este cuadro todos nuestros casos subieron de peso. Solamente uno bajó 200 grs. en el último control.

SEDIMENTACION

Al ingreso	Fin tratamiento	Control
5	5	7
6	2	5
10	6	8
15	3	7
17	3	25
20	3	10
34	4	4
84	5	16

RADIOSCOPIA DE TORAX

	Fin tratamiento	Control
Mejoría	1	9
Regresión	10	2

TUBERCULOSIS MODERADAMENTE AVANZADAS 27 casos

P E S O

Al ingreso	Fin tratamiento	Control
11,800	11,800	12,500
13,600	14,500	14,400
15	15,300	15,300
18,500	18,800	18,800
26,500	26,500	28,400

En este cuadro hemos omitido 4 casos debido a que no se practicó sedimentación en uno o más de los controles. Se observa en este cuadro que 2 casos presentan sedimentación elevada en el último control. En ambos el examen físico en ese momento fué negativo y la radioscopia de tórax en uno de ellos normal y en el otro (el que tenía 16 mm. de sedimentación en 1 hora) revelaba regresión de la adenopatía hilar derecha.

(1) Nicotibina Lepetit.

SEDIMENTACION

Al ingreso	Fin tratamiento	Control
2	5	3
7	4	3
7	4	7
10	30	16
15	7	4
15	15	7
20	7	8
26	12	10
30	7	10
32	6	2
45	4	6
51	17	9
64	8	1
93	26	4
165	28	7

RADIOSCOPIA DE TORAX

	Fin tratamiento	Control
Mejoría	1	18
Regresión	26	9

En esta tabla solamente hemos colocado los 5 casos que han experimentado menor ascenso de peso. Todos nuestros otros casos acusaron un ascenso de peso bastante satisfactorio en los dos controles posteriores al ingreso.

TUBERCULOSIS AVANZADAS: 2 casos

P E S O

Al ingreso	Fin tratamiento	Control
8,900	12	12,500
24,600	26,500	27,300

SEDIMENTACION

Al ingreso	Fin tratamiento	Control
110	15	10
	4	9

Por las mismas razones dadas en el cuadro de sedimentación de las tuberculosis mínimas hemos omitido aquí varios casos. Como se puede observar en este cuadro el último control de sedimentación fué en todos normal.

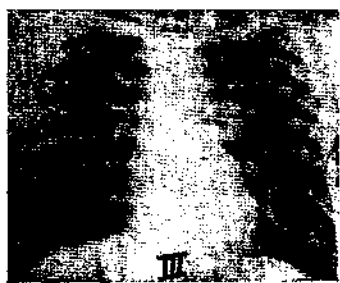
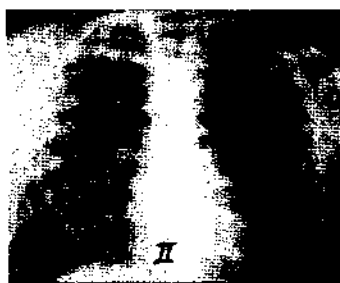
RADIOSCOPIA DE TORAX

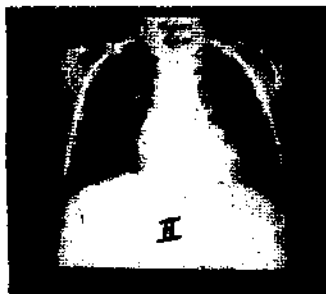
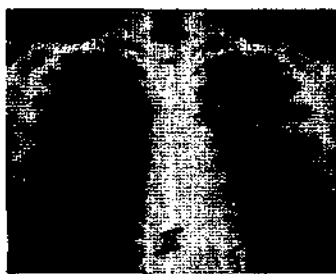
	Fin tratamiento	Control
Mejoría	—	—
Regresión	2	—
Agravación	—	2

Entre nuestros 27 casos de tuberculosis moderadamente avanzadas tenemos 3 que han sido controlados con radiografías pulmonares, motivo por el cual daremos mayores detalles.

Caso N° 1. R. V. A. Obs. 51-9827. Se trata de un niño de 9 años de edad, que consulta por presentar eritema nodoso. Al ingreso la radiografía pulmonar (fig. 1) revela un complejo primario izquierdo: ganglio y foco parenquimatoso. Se trata con INH durante 2 meses. Al control radiográfico al terminar el tratamiento (fig. 2) demuestra una regresión notable del foco parenquimatoso quedando restos de su desintegración. El ganglio se reduce sin desaparecer. Un año después de terminado el tratamiento el control radiográfico revela mejoría (fig. 3).

Caso N° 2. G. V. A. Obs. 51-1595. Es hermano del anterior. Niño de 10 años. La radiografía pulmonar al ingreso (fig. 1) revela un complejo primario extenso izquierdo. Se trata con INH durante





2 meses. El control radiográfico al terminar el tratamiento (fig. 2) revela franca reducción persistiendo la adenopatía y el foco parenquimatoso mucho más pequeño. Dos meses después de terminado el tratamiento el control radiográfico (fig. 3) es normal apreciándose calcificaciones en el hilio izquierdo.

Caso Nº 3. M. B. Obs. 52-9047. Se trata de una niña de 6 años de edad que consulta por presentar desde 2 meses antes del ingreso anorexia y decaimiento. Una radiografía pulmonar al ingreso (fig. 1) revela una adenopatía y un nódulo parenquimatoso grande en el segmento anterior del lóbulo superior derecho. Se envía al Sanatorio "Josefina Martínez" y no se practica tratamiento medicamentoso. 8 meses después, en atención a que no experimentara mejoría la lesión radiológica, se hace tratamiento con INH durante 2 meses. El control radiográfico 2 meses después de terminado el tratamiento (fig. 2) demuestra una reducción discreta del ganglio y del foco parenquimatoso. Un nuevo control hecho 4 meses después del anterior (fig. 3) revela que el ganglio se ha reducido y el foco parenquimatoso está más pequeño y denso, de bordes bien limitados. Esta niña tiene una radiografía reciente de control que demuestra calcificación de las lesiones.

El primero de estos casos de tuberculosis avanzada tiene controles radiográficos.

Caso Nº 4. E. O. C. Obs. 51-4927. Se trata de un niño de 3 años y medio que ingresa al hospital Luis Calvo Mackenna por un cuadro febril de 3 semanas de duración. La radiografía pulmonar al ingreso (fig. 1) muestra adenopatía hilar bilateral y sombras nodulares diseminadas en ambos campos, especialmente

a derecha. Se hace tratamiento con INH durante 2 meses. El control radiográfico al terminar el tratamiento (fig. 2) revela una reducción de la adenopatía y también de la diseminación. Se traslada al Sanatorio "Susana Palma" y 2 meses después el nuevo control radiográfico (fig. 3) muestra la aparición de una pleuritis mediastínica superior derecha seguramente como una reacción a una adenopatía y acentuación de la diseminación, agravación que obligó a una cura posterior con estreptomocina.

* Se usó hidrazida de los Laboratorios Lepetit, Schering y Erba.

COMENTARIO

Se estudian 40 casos de tuberculosis pulmonar primaria en el niño, tratados con INH por vía oral durante 2 meses a dosis de 5 a 10 mgr. por kg. de peso. No hemos observado en ninguno de nuestros casos síntomas tóxicos con el uso de la droga. Se divide el material de acuerdo con la extensión del proceso pulmonar en mínimas, moderadamente avanzadas y avanzadas.

Se analizan 11 casos de forma mínima observándose un aumento de peso satisfactorio en todos ellos, normalización de la sedimentación, excepto en 2 casos pero sin que esto hubiese significado una agravación del proceso y mejoría completa de las lesiones pulmonares en 9 casos en el último control y en los otros 2 regresión. Podemos observar en este grupo una evidente acción de la droga que nos impre-

siona como una mejoría más rápida y completa que la que se pudiese haber obtenido sin tratamiento medicamentoso, con los cuales nunca hemos observado una mejoría completa antes de 4 meses.

Se analizan 27 casos de forma moderadamente avanzada observándose en todos ellos ascenso de peso y normalización de la sedimentación. Mejoría completa de las lesiones pulmonares en 18 casos en el último control y regresión en los otros 9. Podemos observar también en este grupo un efecto evidente de la INH pero en este tipo de lesión, en el cual el proceso pulmonar y ganglionar es más extenso, pudimos apreciar que lo primero que mejoraba era el foco parenquimatoso en tanto que la adenopatía regresaba más lentamente.

Nosotros hemos considerado curación de las lesiones pulmonares cuando estas han desaparecido o han calcificado. Este resultado, en estas formas moderadamente avanzadas, nos impresiona como muy satisfactorio puesto que en este tipo de lesión nunca hemos observado una regresión antes de 6 meses y es frecuente, sobre todo en los niños, pequeña progresión de la lesión o complicaciones.

Se analizan 2 casos avanzados con grandes adenopatías y diseminación precoz apreciándose ascenso de peso satisfactorio y normalización de la sedimentación en ambos casos. La lesión radiológica en ambos regresó al final del tratamiento pero posteriormente se agravó, aumentó la adenopatía y los nódulos diseminados volvieron a crecer haciéndose necesario el tratamiento con estreptomycin. Este resultado nos impresiona como desfavorable.

RESUMEN

1. Se usa INH en el tratamiento de 40 casos de tuberculosis pulmonar primaria sin observarse síntomas tóxicos derivados de la droga.

2. En 11 casos de formas mínimas se obtuvieron buenos resultados.

3. En 27 casos de formas moderadamente avanzada los resultados fueron también satisfactorios.

4. En 2 casos avanzados se obtuvo mejoría transitoria y posteriormente agravación lo que obligó al uso posterior de estreptomycin.

SUMMARY

1. Hydrazide of isonicotinic acid is used in the treatment of 40 cases of primary pulmonary tbc. without observing toxic symptoms due to the drug.

2. In 11 cases of minimum forms good results were obtained.

3. In 27 cases of moderately advanced forms, the results were also satisfactory.

4. In 2 advanced cases a momentary improvement was obtained, but a later recurrence of the disease made the use of streptomycin necessary.

BIBLIOGRAFIA

1. CLARK, CH. M.; ELMENDORF, D. E.; CAWTHON, W. y Mc. DEMOTT, W. — Isoniazid in the treatment of Military and Meningeal Tuberculosis. American Review of Tuberculosis, 4:397, 1952.
2. MACKANES, G. B. y SMITH, N. — The bactericidal action of isoniazid, streptomycin and Terramycin of extracellular and intracellular tubercle bacilli. American Review of Tuberculosis, Vol. 67:322, 1953.
3. — BERNSTEIN, J.; LOTT, W.; STEINBERG, B. y YALE, H. — Chemotherapy of experimental Tuberculosis. Isonicotinic acid hydrazide and related compounds. American Review of Tuberculosis, Vol. 65:357, 1952.
4. — BARCLAY, W. R.; EBERT, R. H. y KOCH-WESER, D. — Mode of action of isoniazid. American Review of Tuberculosis, 4:490, 1953.
5. — BENSON, W. M.; STEFKO, P. L. y ROE, M. D. Pharmacologic and Toxicologic observations on Hydrazine derivatives of isonicotinic acid. American Review of Tuberculosis, Vol. 65:376, 1952.
6. — KARLSON, A. y FELDMAN, W. — Isoniazid in experimental Tuberculosis of Guinea pigs infected with tubercle bacilli resistant to streptomycin and to para-aminosalicylic acid. American Review of tuberculosis, Vol. 66:477, 1952.
7. — RUBIN, B.; HASSERT, G.; BERNARD, G. H. Jr.; THOMAS y BURKE, J. C. — Pharmacology of Isonicotinic acid hydrazide. American Review of Tuberculosis, Vol. 65:392, 1952.
8. — STERNKEN, W. Jr. y WOLANSKY, E. — Antituberculous properties of hydrazides of isonicotinic acid. American Review of Tuberculosis, Vol. 65:365, 1952.
9. — HOBBS, G. L.; LEBERT, T. L.; BACQUIRE, Z. C.; DONIKIAN y RIKULA, D. — In vivo and in vivo activity of streptomycin and isoniazid singly and in combination. American Review of Tuberculosis, Vol. 67:868, 1953.
10. — KARLSON, A. C. y FELDMAN, W. H. — Effective therapeutic dose of isoniazid for experimental Tuberculosis of Guinea pigs. American Review of Tuberculosis, Vol. 68:73, 1953.
11. — SCHMIDT, L. R.; HOFFMANN, R. y HUGHES, H. B. — The toxicity of isoniazid for the Rhesus Monkey. American Review of Tuberculosis, Vol. 67: 798, 1953.
12. — DUROUX, A.; MASSON, P.; MARTY, J.; LA-CRAMPE, H.; JARNIOT, A.; GALEY y LAURENS. Isoniazide dans le traitement des différentes formes de l'infection tuberculeuse. Revue de la Tuberculose, Tome 17:95-103, 1953.
13. — MORIN. — Isoniazid et Tuberculose. Revue de la Tuberculose, Tome 17:150, 1953.
14. — BRETON, A. — Action tuberculostatique de l'INH dans la tuberculose de l'enfant. Revue de la Tuberculose, Tome 17:170, 1953.
15. — COLETOS, P. J. — De l'association INH-streptomycine-PAS. Revue de la Tuberculose, Tome 16:670, 1952.
16. — RUBIN, E.; CHEIFETZ, I.; KATZEV, H.; EIDINGER, S. y BRIER, C. — Isoniazid in pulmonary tuberculosis with special referencia to X-Ray findings after four and six months' treatment. The Medical Clinics of North America, Mayo:885, 1953.