

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Médicas

**Algunas Consideraciones sobre el uso de la
isoniacida en los Programas de Salud Pública**

TESIS

**presentada a la Junta Directiva de la Facultad
de Ciencias Médicas de la Universidad de San
Carlos de Guatemala, por**

JULIO PAREDES SCHEAIB

Ex-Interno del Hospital San José, de la 1ª Sala de Medicina de
Mujeres. Ex-Interno del Hospital San Vicente, de la Sala de Ci-
rugía de Tórax y de las Salas de Medicina de Mujeres. Ex-Jefe del
Departamento de Radiología de la Consulta Externa del Hospital
General. Ex-Jefe de la Unidad Sanitaria de Santa Cruz del Quiché.
Ex-Médico Interno del Hospital Nacional de Santa Elena de Santa
Cruz del Quiché. Actualmente Sub-Director del Centro de Salud
de Escuintla en la Zona de Demostración Sanitaria de la OMS.

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO.



GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1957.

SUMARIO:

- 1.—Panorama de la Tuberculosis en el Mundo.
- 2.—Panorama de la Tuberculosis en Guatemala.
- 3.—La Isoniacida.
- 4.—Conclusiones.
- 5.—Bibliografía.

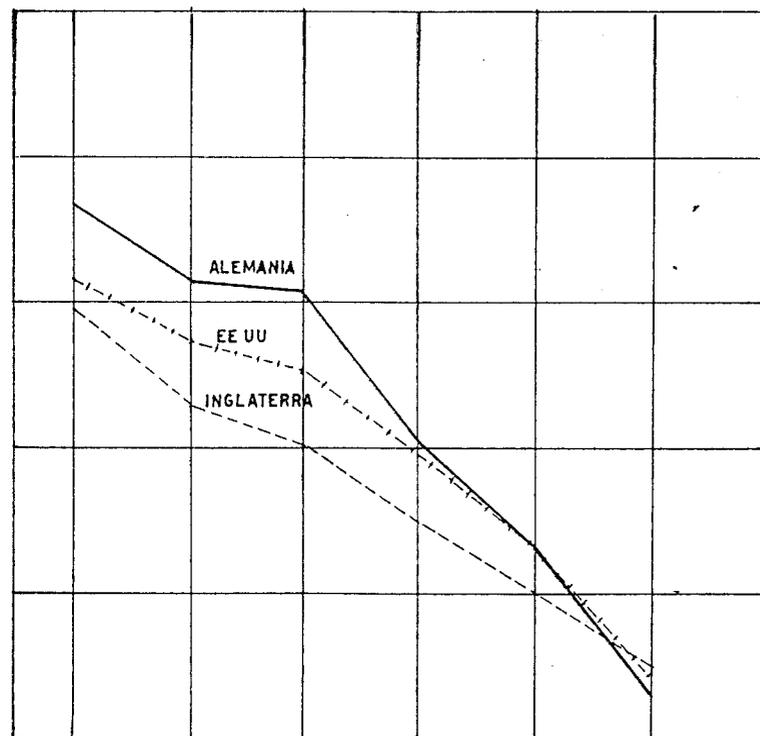
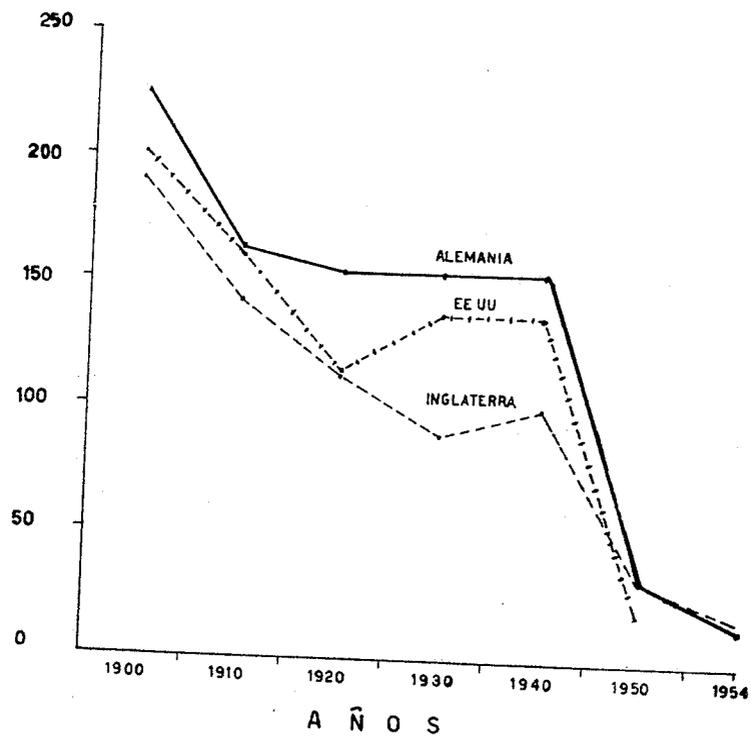
PANORAMA DE LA TUBERCULOSIS EN EL MUNDO

EPIDEMIOLOGIA:

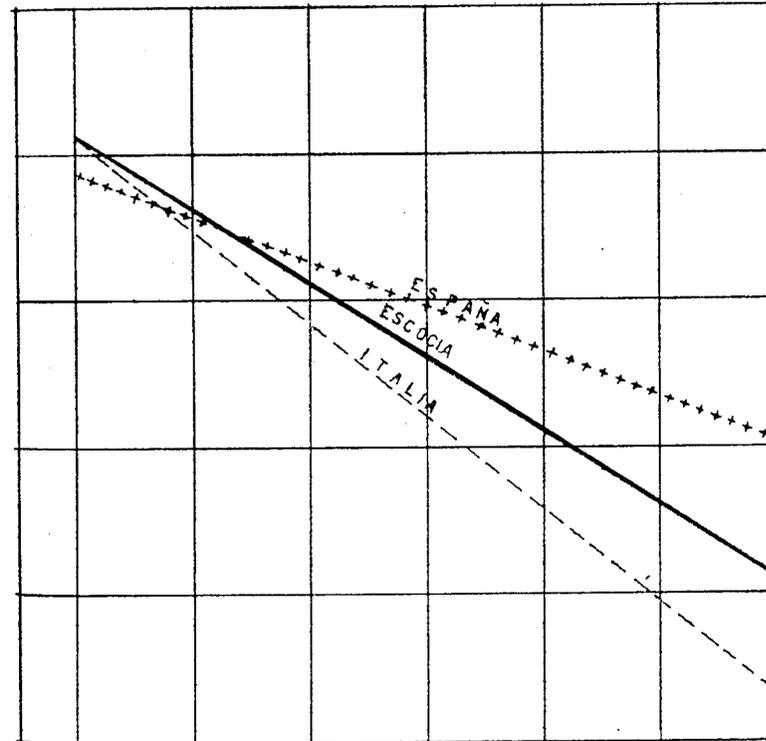
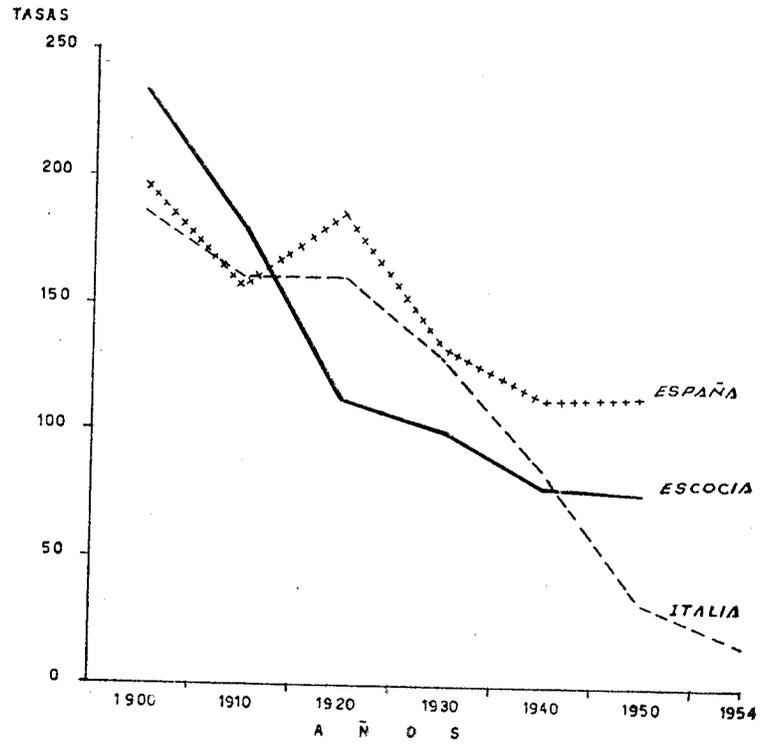
Es importante poder describir gráfica y comparativamente con estadísticas representativas y numéricas, cómo la Tuberculosis alrededor de los años de 1900 lograba alcanzar cifras de mortalidad que oscilaban alrededor de 200 por cada 100,000 habitantes. Y a través de la primera mitad del siglo, la curva de mortalidad ha ido disminuyendo paulatinamente, gracias al conjunto de esfuerzos que se han puesto en práctica para combatir la enfermedad en los países desarrollados, sufriendo algunas alzas en ciertos períodos debido a fenómenos importantes como la guerra. Sin embargo, a partir de 1948 más o menos se marca una etapa muy significativa, que precipita el descenso de mortalidad a la mitad y aún mucho más comparadas con las cifras alcanzadas hasta este año, debido indudablemente a la aparición de los antibióticos y quimioterápicos.

Expongo a continuación, los gráficos de algunos países que pueden tomarse como ejemplos:

TASAS DE MORTALIDAD POR 100.000 HABITANTES



TASAS DE MORTALIDAD POR 100,000 HABITANTES



Y ahora les expongo la representación numérica de otros países que han logrado bastantes avances en la lucha antituberculosa:

TASAS DE MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS POR 100.000 HABITANTES, SEGUN PAISES Y AÑOS 1900-1954

Países:	A ñ o s:						
	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1955
Escocia	233	180	112	100	79	76	—
Italia	186	161	160	160	75	33.3	17.0
Checoslovaquia	—	—	—	—	—	—	—
Francia	—	—	—	—	137	47.7	28.0
Austria	—	—	—	—	100	—	—
Bulgaria	—	—	—	—	143	—	—
Hungría	—	—	—	—	133	—	—
España	198	157	186	172	113	114	—
Irlanda	—	—	—	—	125	63.2	31.0
Portugal	—	—	—	—	53	118.7	50.4
Finlandia	—	—	—	—	212	79.2	40.3
Chile	—	—	—	—	260	134.7	—
Brasil	—	—	—	—	—	—	—
Uruguay	—	—	—	—	109	90.2	20.0
Ceylán	—	—	—	—	62	—	—
Japón	—	—	—	—	214	—	—
Bélgica	156	124	114	100	119	119	—
Inglaterra	190	142	112	90	101	32.1	17.9
Noruega	310	223	190	223	—	—	—
Dinamarca	—	—	106	—	—	11.9	7.8
Suiza	272	227	180	124	25.3	—	—
Estados Unidos	201	160	114	137	137	20.6	—
Alemania	225	163	154	154	15.4	32.7	16.0
Egipto	—	—	—	—	—	43.3	—
Baviera	300	224	151	—	—	—	—

Departamento de Estadística, División de Servicios Rurales de S.P.

MORBILIDAD:

Las informaciones son poco numerosas. Las estadísticas a que puede hacerse referencia sólo existen en pocos países donde la declaración de los nuevos casos es obligatoria y se encuentra en uso desde hace tiempo. Allí las estadísticas nos revelan que la baja de la morbilidad ha sido mucho menos rápida que la de la mortalidad. Tomemos dos ejemplos: En los Estados Unidos, el índice de mortalidad fue reducido de 100 en 1936 a 27 en 1952. Durante el mismo período, el índice de morbilidad había bajado de 100 a 81 solamente. En la Gran Bretaña, el grado de mortalidad considerado en las mismas fechas, había bajado de 100 a 37 y el índice de morbilidad durante el mismo período, descendió de 100 a 82. Al hacer esta comparación, hay que tomar en cuenta que en estos países la aplicación de exámenes sistemáticos de Rayos X de pulmones, ha tenido como resultado, dar a conocer buen número de casos que permanecían ignorados aumentando el índice de morbilidad en estos últimos años, sin que por esto se considere que el número de tuberculosos fuera en aumento.

ASPECTOS DE LA ENFERMEDAD:

Indiscutiblemente en las últimas décadas se ha podido observar un cambio significativo en el carácter de la enfermedad. Típicos cuadros que en otros tiempos su frecuencia era familiar, para la profesión médica, en la actualidad han pasado a ser un cuadro que sorprendería a cualquier facultativo. Las formas pulmonares agudas están en clara regresión. Las asociaciones de las formas pulmonares con las extrapulmonares se encuentran en el mismo caso que las anteriores. Las localizaciones osteoarticulares, son menos marcadas que hace 25 años. En total, las formas generalizadas de la enfermedad son menos frecuentes en la esfera pulmonar, cuando la caseocidad abarca pocas veces todo

un lóbulo, se limita más a menudo como en el caso del tuberculoma o una pequeña zona bordeada muy limitada y cuando la lesión es infiltrante, ésta se manifiesta frecuentemente como una lesión mínima que se descubre con los exámenes radiológicos sistemáticos. Muchas de estas lesiones mínimas permanecerán inaparentes sin el perfeccionamiento a que han llegado para el diagnóstico precoz.

Este carácter de inapariencia desde el punto de vista funcional y general, es el testimonio de que muchos individuos poseen actualmente una resistencia suficiente para soportar cierta cantidad de tuberculosis.

INFECCION TUBERCULOSA:

A contar de los años 1910 a 1920, el 95% de los individuos eran alérgicos a la tuberculosis, éste porcentaje ha disminuido mucho. En Francia es de un 50%, siendo este grado mucho menos elevado que en otros países. En los Estados Unidos un buen número de jóvenes entre los 18 y 20 años, la proporción de cutirreacciones positivas no pasa del 5%, por supuesto que cuando se avizora desde un aspecto general, observamos grandes diferencias en lo que se refiere al índice de la infección tuberculosa; según los países y aún dentro del mismo país, según se trate de poblaciones urbanas, rurales, y también de acuerdo con el medio social. Esta regresión indica claramente que la infección tuberculosa está disminuyendo y sirviendo como testimonio de que la infección y los sitios de contaminación son mucho menores.

LA TUBERCULOSIS Y LA EDAD:

En los países en donde la tuberculosis ha disminuido apreciablemente, se ha observado una modificación considerable en lo que se refiere a la edad de los fallecidos a causa de esta enfermedad. Durante el primer cuarto de

siglo, la mayoría de muertes se efectuaba en sujetos menores de 40 años y la minoría en los menores de esa edad. Actualmente la proporción es inversa: en 1954 en Francia el 60% mueren mayores de 50 años, podemos decir que la edad de muerte en los países avanzados, se acerca a la edad de muerte por el cáncer. Por otra parte la tuberculosis pulmonar actualmente azota más al hombre que a la mujer. Prácticamente se mueren por cada 2 hombres, 1 mujer. Hace 30 años los papeles eran inversos.

Al hablar de la regresión de la enfermedad se deberán recordar las sabias palabras de Charles Nicol sobre el papel que la naturaleza desempeña como medio de selección. La enfermedad hace desaparecer a los individuos más sensibles de manera que la proporción de los más sensibles termina por reducirse en comparación con los resistentes.

Es esta una acción de largo vencimiento, Nicol ha demostrado que las poblaciones afectadas por una enfermedad infecciosa, después de muchas generaciones habían adquirido una defensa, de la cual están desprovistos los grupos humanos que no han sido afectados por esta enfermedad, pero éste no es un motivo para dejar sola a la naturaleza, debemos poner en juego todos los factores que estén a nuestro alcance para ganarle a ella: la radiología, la tomografía, la radiofotografía, el laboratorio y sus técnicas de investigación, los tests tuberculínicos, la difusión de la vacunación tuberculosa y la lucha contra la tuberculosis bovina.

Creo oportuno incluir a continuación, los siguientes datos estadísticos de Francia, que en orden cronológico a partir de 1946 demuestran cómo ha descendido la mortalidad por tuberculosis en ese país.

Año 1946: 100%; 1947: 80%, aparición de la Estreptomina; 1950: 50%, tratamientos prolongados con Estreptomina; 1953: 15%, uso de la Isoniacida.

A la par de los factores científicos hay que subrayar a los que son del dominio médico social, tomemos como ejem-

plo la lucha antituberculosa en todos sus aspectos: Dispensario, Sanatorios, etc., acción de los trabajadores sociales, papel de las asociaciones de beneficencia y de la propaganda educativa sanitaria y no olvidemos el papel que juega el B.C.G. Los factores de orden económico: el mejoramiento de las condiciones humanas gracias a los esfuerzos de las colectividades públicas, a la leyes sobre la higiene del trabajo y de las instituciones de seguridad social. Estos son los factores a los que se debe la disminución de la tuberculosis y es más fácil enumerarlos que concederle a cada uno de ellos su lugar en una escala de valores. Si se insistió en el papel que han jugado los antibióticos y quimioterápicos, es porque su entrada constituye en cierta forma, un papel agudo en el progreso.

Al hacer este análisis del problema de la tuberculosis, nada más claro que la exposición gráfica de las curvas estadísticas que nos demuestran claramente ese descenso paulatino a partir de 1900 hasta 1930, en donde se acentúa aún más hasta 1948, pudiéndole dar gracias a todos los factores que se han puesto en juego para tratar de vencer la enfermedad, pero en ningún caso tan reales como la precipitación provocada por la aparición de los antibióticos y quimioterápicos que cuentan a partir de 1948 hasta nuestros días.

PANORAMA DE LA TUBERCULOSIS EN GUATEMALA

Concretamente no podríamos hacer un cálculo exacto de lo que nos está pasando en el país, nuestras estadísticas de mortalidad la podemos tomar con relativa exactitud en la ciudad capital, en donde existe una lucha bien organizada y en el registro civil el certificado médico declarando el motivo de la muerte. Aún así se pasa un buen número de casos, que se inscriben en el registro con otros diagnósticos tratando de cubrir las apariencias, pues un gran número de nuestra población no ha tenido suficiente educación para formar conciencia y saltar el valladar de los prejuicios que únicamente obscurecen la verdad y nos confunden. Pero ningún médico deja de observar que en nuestros hospitales gran cantidad de muertes son producidas por tuberculosis y sin temor a equivocarme, podría afirmar que es la mayoría. Ahora al trasladarnos a otros centros de población que al hablar de estadísticas nos trae a la mente el recuerdo de aquellos registradores civiles o empleados de municipalidades, que asumen el carácter de médico y juez y donde el criterio que prevalece para la determinación de la enfermedad está sujeto a las creencias populares. De hecho queda descartada toda posibilidad de cálculo, habrá que sujetarse a los datos de mortalidad dados por los hospitales y a la opinión de los médicos departamentales que hablan por experiencia y concluir que la mortalidad por tuberculosis es grande.

MORBILIDAD:

Lo que podría argumentar estaría sujeto al comentario anterior, sin embargo es posible que la morbilidad esté muy por encima de los datos, en vista de que sí han sido

controlados por lo menos en la ciudad capital en los centros de descubrimientos de casos y nos dan el dato de 39.04%, es decir, un 3%, por lo tanto puede calcularse que por cada 100 personas existen 3 tuberculosas en actividad, siendo necesario para objetivizar, incluir la clasificación encuestados fotofluoroscópicamente que nos podrá servir de base para interpretar otros fenómenos.

- Negativa;
- Insatisfactoria;
- Sospechoso uno;
- Sospechoso dos; y
- Sospechoso tres.

Sospechoso Uno:

- a) En el límite de la anormalidad;
- b) Apariencia cicatricial o fibrosa; y
- c) Con fuerte presunción en favor de otra patología.

Sospechoso Dos:

- a) Imágenes anormales claramente visibles;
- b) Apariencia infiltrativa sin cavernas;
- c) Derrame pleural;
- d) Neumotórax;
- e) Neumoperitoneo; y
- f) Adenitis mediastínica.

Sospechoso Tres:

- a) Sombras anormales con cualquier tamaño de cavernas claramente visibles; y
- b) Lesiones muy extensas y características.

LA TUBERCULOSIS Y LA EDAD:

La igualdad de tributos que está pagando nuestra mujer comparada con las de los hombres, nos indica la deli-

cadeza del problema, sobre todo si hacemos un parangón con lo que sucede en países mejor desarrollados en donde la mujer contribuye en menor escala.

Obsérvese la siguiente estadística:

De 5 a 14 años	4.97%
De 15 a 24 años	5.97%
De 25 a 35 años	6.99%
De 35 a 44 años	7.08%
Más de 45 años	13.00%
HOMBRES	6.90%
MUJERES	6.93%

GRAVEDAD DE LAS LESIONES EN RELACION CON LA EDAD:

Como podrá observarse esta estadística es demostrativa, lo que significa para la Nación una gran pérdida de valores y el peligro que representa cada sujeto como fuente de contagio y de diseminación masiva.

	S-1	S-2	S-3
De 15 a 14 años	71.93	20.54	7.53
De 15 a 24 años	62.39	23.57	14.04
De 25 a 34 años	57.61	57.61	17.83
De 35 a 44 años	56.12	24.29	19.59
Más de 45 años	55.09	28.81	16.10

Pensemos que toda esta juventud desarrolla la enfermedad cuando se da rienda suelta a toda clase de inquietudes tanto en lo físico como en lo afectivo, pero desafortunadamente esta juventud está inhábil para cualquier actividad de esta naturaleza y el psiquismo estará profundamente afectado porque aún no se ha madurado y las experiencias en

la vida equivalen a cero y cuando agregamos a esto las pocas oportunidades que tendrán para curarse, serán presas de la angustia y la desmoralización aparejada, cerrarán el capítulo de muerte de evolución lenta pero inobjetable.

ASPECTOS DE LA ENFERMEDAD:

Para todo médico que directa o indirectamente esté vinculando con los problemas de la tisiología, no podrán objetar que los caracteres que toma la enfermedad en nuestro medio, son muy significativas las formas de tuberculosis avanzadas que se presentan y serán los cuadros con los que el médico tendrá que enfrentarse constantemente y las soluciones que puedan dársele estarán en relación directa a nuestra situación.

NUESTRA SITUACION ECONOMICA:

Es en la capital en donde se concentra la mayor parte de la población total de la República y el único lugar en donde existen servicios dispensariales, asistenciales y de descubrimiento de casos bien organizados, en el resto de la República se ha creado para aliviar un poco la carencia de centros asistenciales para el enfermo tuberculoso, pabellones adscritos a los hospitales. Sin embargo, la solución que pudo encontrarse ha sido escasa al pensar en la gran cantidad de enfermos de tuberculosis que existen en la nación.

ESCASOS DE RECURSOS HUMANOS:

Es notoria la falta de médicos y enfermeras de diferentes categorías entrenadas en esta disciplina, ya sea por temor, apatía o por falta de educación de las instituciones que deben velar por inculcar en nuestra juventud estudiosa sobre qué problemas nacionales se deben gastar las energías, en provecho de nuestra población y si a todo esto agregamos

los factores enumerados anteriormente nos formaremos el concepto de una situación irreparable y en cierta forma no deja de ser cierto, pero si anteponemos nuestro orgullo, la voluntad nuestra inquietudes y nuestro valor para no abandonar la lucha, mantendremos la batalla y quizás con ello a largo plazo, la victoria.

INFECCION TUBERCULOSA:

La reciente iniciación de la campaña antituberculosa en la cual se ha puesto en práctica las pruebas de tuberculina, nos brindan conclusiones que exponen claramente hasta dónde la difusión de la enfermedad es alarmante sobre todo al compararla con países donde prácticamente se ha dominado la tuberculosis y la sensibilidad tuberculínica se emplea como descubrimiento de casos.

En general el índice de infección tuberculosa, oscila alrededor de 33.0% con cifras mayores de 48% en la capital y menores de 12.70% en el Departamento de Chimaltenango.

LA ISONIACIDA

I.—HISTORIA

La hidrazida del ácido isonicotínico, sintetizada en 1912 por los químicos austríacos: Mayer y Mally; permaneció durante 40 años en el olvido, porque nadie sospechó su valor terapéutico.

En 1945, los trabajos experimentales y clínicos de los investigadores franceses: Chorine y Huant, llamaron por primera vez la atención sobre la actividad antituberculosa de la amida del ácido nicotínico. El hallazgo pasó casi inadvertido, pues volvió a hacerse en 1948 por McKenzie y colaboradores, quienes sostuvieron que la actividad tuberculostática está relacionada con la actividad vitamínica. Cuando Domagk descubrió en 1946 que las tiosemicarbazonas de aldehídos aromáticos están provistos de una cierta eficacia antituberculosa, los investigadores interesados en el tema, pensaron aunar la actividad de ambas sustancias, preparándose independientemente en Suiza, Francia y en los Estados Unidos, la tiosemicarbazona de la nicotinaldehida. Fox, estudiando los derivados del ácido piridincarboxílico, hizo el importante descubrimiento de que la actividad tuberculostática de estos compuestos no se hallaba necesariamente limitada a los derivados de la nicotinamida, y por lo tanto, no iba unida a la actividad vitamínica. El estudio más completo sobre la acción tuberculostática de tiosemicarbazona de la nicotinaldehida se debe a Grunberg y Leiwant.

Para sintetizar la tiosemicarbazona del aldehído isoniicotínico, sustancia que era tan efectiva como el correspondiente derivado de la nicotinaldehida y mejor tolerada; Fox utilizó como producto intermedio, la isonicotinilhidrazina, sustancia cuya extraordinaria actividad antitubercu-

losa, reconocieron Grunberg y Schnitzer. Los ensayos experimentales en el número de Enero de 1952 del Quarterly Bulletin of the Sea View Hospital, fueron las primeras comunicaciones aparecidas en la literatura médica mundial, demostrando la actividad antituberculosa de la inicotinilhidrazina (posteriormente designada isoniácida) y su eficacia en el tratamiento de la tuberculosis humana.

II.—ESTUDIO EXPERIMENTAL

1.—Actividad:

La intensidad de la acción antituberculosa de la isoniácida, ha sorprendido a todos los investigadores que la han estudiado "in vitro" e "in vivo".

"In Vitro", ha demostrado que su actividad bacteriostática frente a las principales cepas de bacilos tuberculosos del tipo humano, especialmente la cepa H 37 Rv, se ejerce a diluciones extraordinariamente pequeñas, variables de 1:28000 000 a 1:60 000000.

"In Vivo", los numerosos ensayos efectuados en distintos animales de laboratorio han demostrado la eficacia protectora y curativa de la isoniácida en la tuberculosis experimental.

Administrada la isoniácida a ratones, inmediatamente después de haber sido inoculados con bacilos humanos, protege a los animales de un elevado porcentaje de casos, variable de un 50% a casi un 100%, según sea la vía de inoculación y la dosis empleada. En los ratones inoculados tratados con isoniácida, la sobrevida fue nula.

En caballos tratados preventivamente con isoniácida e inoculados después, se observó una protección en el 75 a 80% contra las alteraciones tuberculosas generales, evidenciando el análisis histológico una protección en un 60-70% para las lesiones pulmonares y en un 95-100% para la hepáticas. En los conejos, la administración de isoniácida

antes o durante los siete días siguientes a la inoculación, impide la aparición de lesiones pulmonares demostrables radiográficamente.

Uehlinger y colaboradores, han demostrado que en el ratón infectado de cepas virulentas y tratado a los 42 días de la inoculación, la diseminación de los bacilos por vía linfática es yugulada por isoniácida, en una forma superior a la alcanzada por la estreptomycinina o la estreptomycinina y el PAS.

En el mono, donde la tuberculosis tiene caracteres de gravedad excepcional, Lewis y Zieper lograron la curación clínica de la tuberculosis espontánea. La autopsia, realizada posteriormente, demostró el aspecto regresivo de las lesiones de los pulmones y los ganglios linfáticos.

2.—Mecanismo de Acción:

De todos estos experimentos se desprende la acción tuberculostática evidente de la isoniácida. Ante la claridad de los resultados, algunos autores han pensado que la isoniácida no sólo tiene una acción bacteriostática, sino también cierta acción bacteriolítica. Grunberg y Schnitzer por ejemplo, habiendo tratado con isoniácida durante varias semanas a ratones infectados, no pudieron obtener después cultivos a partir de los pulmones, de lo que dedujeron una acción bactericida. Sin embargo, este tejido pulmonar mostró ser virulento para el caballo. Algunos investigadores llamaron la atención sobre la desaparición o gran disminución de los bacilos en los órganos lesionados. Cancela Freijo ha descrito alteraciones morfológicas profundas del bacilo tuberculoso en presencia de la isoniácida, cosa que ha sido comprobada mediante el microscopio electrónico. Urquijo y Durriew, sembrando dosis enormes de bacilos en el medio de Loewenstein-Sáenz al que se había agregado diluciones variables de isoniácida han observado la reabsorción de las

colonias, que acaban fundiéndose y la existencia en ellas de bacilos aparentemente muertos.

Los biólogos también parecen inclinarse por la acción bacteriolítica, por lo menos parcial de la isoniacida. A favor de ella habla el aumento de la cutirreacción y la exacerbación de los signos clínicos al comienzo del tratamiento, que parece traducir una lisis microbiana lo que se confirma además por la elevación del índice de anticuerpos específicos.

3.—Especificidad:

Se han emprendido numerosos trabajos para estudiar la especificidad de la acción de isoniacida sobre el bacilo tuberculoso. Tison observa que el *B. subtilis*, el *proteus*, el *coli*, los estafilococos y neumococos crecen perfectamente en presencia de soluciones de isoniacida que alcanzan a 100 y por c.c., mientras que el bacilo tuberculoso es inhibido por concentraciones inferiores a 0.1 y por c.c. Aitoff ha hecho comprobaciones similares con el estafilococo y el *coli*. Grunberg y Schnitzer señalaron que las afecciones producidas experimentalmente por el estreptococo hemolítico, el neumococo, las salmonellas, las tricomonas y otros gármes no son modificados por la isoniacida.

4.—Toxicidad:

La toxicidad de isoniacida ha sido profundamente estudiada por Benson y colaboradores, y Fust y col. La dosis letal DL 50% varía de 150 mg./Kg. a 1,500 mg./Kg. según los distintos animales y la vía empleada. Las dosis altas producen excitación, contracciones tónicas y clónicas; en las intoxicaciones agudas, la muerte sobreviene por parálisis respiratoria.

En ensayos de intoxicación crónica se ha comprobado que las ratas toleran dosis de 1 a 5 mg./Kg. durante 13

semanas sin que puedan evidenciarse signos de alteraciones de la principales funciones orgánicas, aunque el examen histológico reveló lesiones mínimas en el hígado, riñón, testículos y médula ósea. Los cobayos soportan durante dos semanas dosis diarias de 20 mg./Kg. por vía parenteral o de 40 mg./Kg. por vía oral y el mono no presentó ninguna reacción apreciable después de un tratamiento de 44 días con inyecciones diarias de 5 mg./Kg.

Aún teniendo en cuenta las diferencias observadas entre unas especies y otras, puede decirse que la toxicidad de la isoniacida es moderada.

El estudio comparativo con otros medicamentos anti-tuberculosos demuestra que la isoniacida posee el mejor índice terapéutico.

III.—DIFUSION Y ELIMINACION

1.—Concentración Sanguínea:

Rubín y colaboradores, utilizando un método colorimétrico propio para la determinación del índice plasmático de la isoniacida y del ácido isonicotínico, han demostrado en animales y en el hombre, que después de la administración de dosis habituales de isoniacida por vía bucal, la concentración sanguínea se eleva en pico durante la primera hora y decrece luego con relativa rapidez, siendo al cabo de 12 horas, inferior a 1 y por c.c.

Puede observarse que el nivel máximo es menor con las dosis más bajas, y también que luego de 48 horas las dosis más altas mantienen concentraciones plasmáticas más elevadas. Resultados similares se han obtenido con otros métodos.

Todas estas determinaciones se han hecho tras la administración oral del medicamento. En cambio, hay pocos datos referentes a la administración por vía parenteral. Benda

y colaboradores, luego de la administración perfusión de una dosis única de 250 mgs. al hombre (que corresponde aproximadamente a 4 mg./Kg.) han observado concentraciones sanguíneas que alcanzaban a 5 durante la primera hora y bajaban a 4 y a la cuarta hora. Elmendorf y colaboradores han demostrado que la isoniacida no se acumula en el organismo.

2.—*Eliminación Urinaria:*

La isoniacida se elimina por diversas vías, pero la mayor parte se excreta con la orina, en cantidades iguales, ya sea en forma de isoniacida o de ácido isonicotínico, que es un derivado inactivo. Al cabo de 24 horas de tratamiento con 3 mg/Kg. se comprueba una eliminación urinaria que varía del 47.8 al 70.7% de la dosis ingerida.

IV.—TUBERCULOSIS PULMONAR

Confirmando las primeras publicaciones norteamericanas de Robitzed, Selikoff y Ornstein, todos los clínicos atribuyen a la isoniacida una acción evidente y rápida sobre los signos generales y funcionales de la tuberculosis pulmonar. En cuanto a los signos radiológicos y bacteriológicos, son modificados en distinto grado de acuerdo a la morfología de las lesiones y a la antigüedad de la enfermedad.

3.—*Estudio Bacteriológico:*

El tratamiento por la isoniacida modifica notablemente los resultados de la baciloscopia. En la estadística global presentada por Lotte, el 58% de los enfermos presentaron exámenes negativos, verificados por cultivos, después de tres meses de tratamiento. Verán y colaboradores, dan una cifra ligeramente superior (66%) y Robitzek y colaboradores, una más baja (27.7%). Según Gómez, Cosío

Villegas, Rivas y Zepeda y otros, la expectoración inicial voluminosa de 100 a 200 c.c., con numerosos bacilos de Koch se reduce en el curso del tratamiento a una ligera secreción desprovista de bacilos o débilmente bacilífera, conteniendo a veces algunas pocas formas granulosas. Cuando no se obtiene la negativización, se asiste, no obstante, a una disminución acentuada de los bacilos.

RESISTENCIA:

Desde que se conoció la notable actividad antituberculosa de la isoniacida, se manifestó un temor entre los clínicos: el de ver aparecer cepas bacterianas resistentes al medicamento, pues tratándose de un fenómeno biológico natural, también era de esperar que sucediese con la isoniacida. Aunque los primeros intentos para obtener gérmenes resistentes in vitro fracasaron, pronto se justificó aquel temor ya que fue posible aislar cepas isoniacido-resistentes después de algunos pases en medio de cultivo adicionado del agente quimioterápico. Numerosos autores (139 a 149) han demostrado que por lo menos en el laboratorio es posible obtener cepas isoniacido-resistentes. Podría temerse que sucediera lo mismo en la clínica y que muchos enfermos perdieran luego de un cierto tiempo, los beneficios del tratamiento por la isoniacida. Aunque algunos investigadores como Le Tacon y colaboradores, 94% no han observado grandes variaciones de la sensibilidad de los gérmenes en el curso del tratamiento, otros 147, 150, 151, 152 han comprobado la aparición de resistencia bacilar en plazos variables de 1 a 4 meses. La proporción de pacientes en que esto ocurre varía según los distintos experimentadores. Gernez-Rieux 153° no encuentra más de un 20% de resistencia clínicamente significativa después de 3 meses de tratamiento. Lotte 49° sobre una serie de pacientes mucho más extensa, señala que el 47% de los mismos, son resistentes a más de 5 y después de 3 meses de tratamiento.

Interesa saber si la resistencia clínica se adquiere en forma definitiva. Según Rake y Hobson 154º parece que no, pues tras una larga experimentación, hacen las dos observaciones siguientes:

- 1º—Las cepas resistentes a la isoniácida son difíciles de mantener en los cultivos; y
- 2º—Dichas cepas pueden volver a hacerse sensibles al medicamento cuando se cultivan en un medio libre de ellas.

Esto no sucede con la estreptomícina. Los mencionados autores señalan el hecho importante de que hasta ahora ningún investigador ha encontrado una relación estrecha y constante entre la aparición de la resistencia y la recaída clínica.

De la misma opinión son Robitzek y colaboradores, 93º quienes sostienen que es difícil establecer en la actualidad la correlación entre el posible desarrollo de resistencia a la sustancia y la refractariedad clínica al tratamiento. Por lo pronto, ellos han observado continuas mejorías clínicas y radiológicas en un paciente, mucho tiempo después de haberse descubierto en él cepas resistentes en los cultivos.

Habiéndose establecido la posibilidad de la aparición de cepas resistentes a la isoniácida, se han emprendido numerosos trabajos experimentales y clínicos con el fin de remediarla.

Recientemente fue publicado por la Rama del Programa de Tuberculosis de Sanidad Pública en Estados Unidos, un artículo sobre experimentos efectuados en cuyos, usando isoniácida para demostrar su efectividad como preventivo.

Dando una dosis diaria de isoniácida no mayor de cinco miligramos por kilogramo de peso, ingerido con agua es aparentemente suficiente para proteger a los cuyos completamente de una gran propensión intraperitoneal a la viru-

lencia del bacilo tuberculoso. Esta dosis dada solamente diez semanas de un ataque virulento, fue suficiente para prevenir la aparición de la enfermedad después que se continuó la droga.

La resistencia a una infección virulenta posterior desarrollada en los cuyos durante el curso de la afección tratada con isoniácida, da una resistencia por lo menos igual a aquella producida por la vacuna B.C.G.

La conclusión de que si la isoniácida sea efectiva como un preventivo de tuberculosis humana depende del resultado de pruebas controladas en grupos humanos de grandes poblaciones, los cuales se están planeando por ahora.

La isoniácida ha sido usada extensivamente desde 1952 y su efectividad e inofensibilidad ha sido definitivamente demostrada. Esta droga puede ser producida fácilmente en grandes cantidades a un bajo costo.

Las personas que reaccionan a la tuberculina o tiene sombras sospechosas en los Rayos X, deberán ser las primeras beneficiadas de las propiedades preventivas y curativas de la isoniácida.

CONCLUSIONES

- 1ª—Mientras que en los países que se les considera como desarrollados la tuberculosis ha dejado de ser un problema de vital importancia, en nuestro país que se considera como subdesarrollado, el problema es de primera magnitud.
- 2ª—En los países desarrollados en donde la mortalidad prácticamente está controlada, la infección se reduce a un mínimo y suman aproximadamente 50 años de luchas constantes y bien organizadas de programas sanitarios asistenciales y médico-sociales.
- 3ª—En nuestro país tendremos que recurrir a medidas de probada eficacia para romper la cadena epidemiológica de contagios por medio de drogas como la *Isoniazida* de fácil manejo y bajo costo, para complementar la campaña antituberculosa que se ha iniciado en el país.
- 4ª—Luchar por clarificar el panorama real de la tuberculosis en Guatemala, para que toda medida que se tome esté de acuerdo con nuestra situación.

JULIO PAREDES SCHEAIB.

Vº Bº

Dr. *Enrique Padilla.*

Imprimase:

Dr. José Fajardo,
Decano.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Urquijo, C. A. & Durrieu.*—Rev. Asoc. Med. LXVI: 13, 1942.
- 2.—*Morin.*—Rev. Suisse de la Tuberculose, 9:243, 1942.
- 3.—*McKenzie, D. Malone.*—Lab. Clín. Med. 33, 1949.
- 4.—*Robitzek, E. H.*—Selikef Diseases of the Chest, 23, 1953.
- 5.—*McConnell, R. B. & Cheetham, H. D.*—Lancet, 1942.
- 6.—*Aitoff, M. & Salas.*—Annales de L'Institut Pasteur, 83, 1952.
- 7.—*Midlebroock, G.*—Am. Rev. Tuberc.
- 8.—*Morin.*—Medicine et Hygiene, 236:51, 1953.
- 9.—*Zabad, M.*—Lancet, 31:295, 1953.
- 10.—*Jordon, J. W.*—149:1316, 1952.
- 11.—Gernez Rieux Communication a la Sociedad Francesa de Tuberculosis. Sesion 8 de Nov. de 1952.
- 12.—*Brincourt, J. & Hauer, A.*—L'Hospital, 616:343, 1942.
- 13.—*Etienne, Bernard.*—Mirada hacia el porvenir en la lucha Antituberculosa.
- 14.—Congreso anual de Tuberculosis Milwaukee, 23:5, 1955. Carroll E. Palmer, Shirley H. Ferebee.
- 15.—Servicio Científico Roche.
- 16.—Epidemiología de la Tuberculosis, Dr. Benjamín Viel.