

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA  
TUBERCULOSIS PULMONAR CON P-AMINO  
SALICILATO DE LA HIDRACIDA DEL  
ACIDO ISONICOTINICO  
(DIPASIC)**

**(Informe Preliminar)**

**TESIS**

**PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA  
DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
POR**

**JULIO ARMANDO MENDOZA GOMEZ**

**EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE**

**MEDICO Y CIRUJANO**

**GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1959**

## PLAN DE TESIS:

- I.—Introducción.
- II.—P-aminosalicilato de la hidrácida del Acido isonicotínico.  
(Dipasic).
- III.—Tratamiento ambulatorio de veinticuatro casos de T.B.C.  
pulmonar.
- IV.—Conclusiones.
- V.—Bibliografía.

## I

### INTRODUCCION:

El problema de la tuberculosis es una realidad en nuestro país, son innegables los adelantos alcanzados actualmente en el tratamiento de dicha enfermedad, especialmente con la aplicación de la estreptomycin y isoniacida.

El presente trabajo trata de dar a conocer otra arma para el arsenal con que se cuenta en la actualidad, para el tratamiento de una enfermedad tan extendida en Guatemala.

El informe preliminar que presento corresponde a veinticuatro casos de tuberculosis pulmonar y los resultados radiológicos obtenidos en el curso del primer trimestre de tratamiento.

## II

### P-AMINOSALICILATO DE LA HIDRACIDA DEL ACIDO ISINICOTINICO (DIPASIC)

#### Química

Charonnat, y Boime en 1953, en Francia, tratando de asociar químicamente la isoniácida y el ácido p-aminosalicílico, obtuvieron un precipitado amarillo en forma de polvo que cristaliza en agujas prismáticas y cuyas características químicas son completamente diferentes de sus componentes.

Esta nueva sal que es el p-aminosalicilato de la hidrácida del ácido isonicotínico (Dipasic), tiene peso molecular de 290; punto de fusión de 174.5° c. y es poco soluble en el agua; estas propiedades son muy diferentes de las del PAS y HAIN.

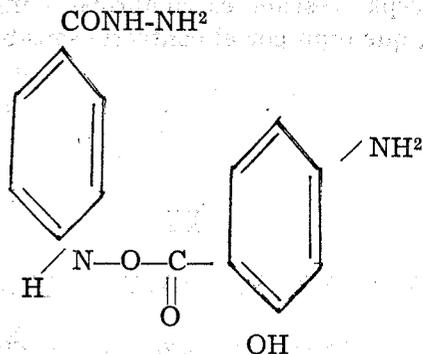
Si observamos al espectroscopio también se ven bandas espectro-gráficas diferentes a las de sus componentes originales.

Todo lo anterior demuestra que el Dipasic es un producto esencialmente distinto de sus componentes y se le considera como una combinación aditiva y no una simple mezcla.

Es muy interesante hacer notar que la unión molecular de los dos componentes se efectúa, según Charonnat, en el átomo de nitrógeno del núcleo piridínico y se confirma por los siguientes hechos:

- 1.—Si se bloquea el nitrógeno del núcleo piridínico con yoduro de metilo no puede hacerse la síntesis.
- 2.—La combinación puede formar una hidrazona sin destruirse.

La fórmula desarrollada es la siguiente:



Por medio de la hidrólisis se pueden separar sus componentes originales, como sucede con todas las sales piridínicas en ácidos débiles. Además, esto puede ser comprobado por la cromatografía.

### Farmacología y Farmacodinamia.

#### Acción sobre el bacilo y comparación con cepas resistentes a otros tuberculostáticos.

En 1953 empleando concentraciones de 0.1 ug/cc Smith y Wierderkehr pudieron inhibir cepas de bacilos tuberculosos resistentes al HAIN y PAS con el p-aminosalicilato de la hidrácida del ácido isonicotínico en cantidades de 5 ug/cc, de manera que siendo resistentes a las sustancias separadas fueron sensibles a la nueva combinación.

Kourilsky en 1954 ha comunicado los siguientes resultados:

Cultivando bacilos de tuberculosis durante quince a veinte días en medio Löwenstein-Jensen, se inocularon en medio de Dubos con adición de Tween 80, incubado durante siete a ocho días a temperatura de 37° c. hasta que los valores de enturbiamiento coincidieron con los de la cepa B.C.G. diluída cien veces empleada para inoculación. Para la prueba de sensibilidad tres gotas del cultivo bacilar así obtenido se inocularon de nuevo en

medio de Dubos añadiendo a continuación soluciones de PAS, HAIN y estreptomycin en la siguiente escala creciente: 0.01 ug, 0.05 ug; 0.1 ug; 0.5 ug; 1 ug; 5 ug; 10 ug y 20 ug.

Brodhague publicó los resultados en la cepa H37 Rv y observó que la combinación mostraba una elevada actividad in vitro.

En 32 cepas resistentes comprobó 7 insensibles frente al PAS y HAIN, que eran por el contrario sensibles al Dipasic. Hace resaltar el autor que estos resultados son ciertos y seguros.

Por los trabajos anteriores se llega a la conclusión de que el p-aminosalicilato de la hidrácida del ácido isonicotínico actúa en los casos en que hay resistencia a los otros tuberculostáticos y además se comprobó que la aparición cronológica de la resistencia es considerablemente más retardada.

#### Manera de actuar sobre el bacilo.

El efecto potenciador del Dipasic está basado especialmente sobre la isoniácida y que falta un efecto acumulativo en las dos sustancias fundamentales; pero por la aparición retardada de la resistencia tiene actividad más extensa y mayor eficacia.

El mecanismo de acción es por atacar en dos formas al bacilo: la hidrácida del ácido isonicotínico impide la transaminación que es esencial para el metabolismo del bacilo; el ácido p-aminosalicílico inhibe la respiración de las bacterias porque estereoquímicamente substituye el ácido p-aminobenzoico que constituye una parte integrante normal del germen patógeno.

Todo lo anterior fué obtenido in vitro; por lo consiguiente, hay que tener presente que hay diferencia con lo que se presenta en la clínica.

Respecto a la farmacodinamia se han obtenido los siguientes datos: La difusión de la isoniácida transcurre con más lentitud bajo la forma combinada y hay un cuadro hemático más elevado de isoniácida; esto se debe a que la isoniácida se acetiliza con rapidez en el hígado de la paloma; el Dipasic inhibe la acetilización y por lo tanto produce mayor cantidad de isoniácida libre activa en la sangre.

## Conclusiones:

Hasta aquí hemos expuesto el estado actual de las investigaciones en Francia y en el extranjero acerca del efecto del p-aminosalicilato de la hidracida del ácido isonicotínico.

La Eficacia del preparado seguramente se basa en su componente isoniácida, pero la combinación con ácido paminosalicílico otorga al medio interesantes propiedades desde el punto de vista terapéutico, basada en las siguientes comprobaciones:

- 1.—Por su absorción retardada el preparado actúa como "Depot-Isoniácida".
- 2.—La combinación PAS-HAIN inhibe la acetilización de la hidracida del ácido isonicotínico y aumenta la isoniácida libre en la sangre.
- 3.—La resistencia bacilar aparece más tarde. Al compararla con la isoniácida sola aparece dicha resistencia muy retardada.

## Toxicidad.

En el Instituto Farmacológico de la Universidad de Berna, el Profesor Wilbrant hizo el estudio de la toxicidad en diferentes animales en comparación con HAIN y PAS.

Encontró que la toxicidad aguda es relativamente baja y en todo caso menor que la de HAIN y PAS. También demostró que la tolerancia en el hombre es excelente, no se presentaron efectos secundarios graves como con los otros tuberculostáticos, tales como: púrpuras, convulsiones epiléptiformes, psicosis, somnolencia y trastornos del equilibrio y audición.

## Indicaciones, Administración y Dosificación.

Al principio se usó sólo en los casos en que se presentaba resistencia clínica o bacilar y por lo tanto habían dejado de responder al tratamiento de los medicamentos específicos: estreptomina, HAIN, PAS y sus asociaciones.

Los resultados fueron muy buenos y las mejorías obtenidas evidentes.

Más tarde se usó como protección para las intervenciones quirúrgicas y después para formas extra pulmonares susceptibles al tratamiento, tales como: meningitis tuberculosa, tuberculosis útero-anexial, uveítis, etc., con buenos resultados.

Las conclusiones obtenidas en el Sanatorio Antituberculoso San Lorenzo del Escorial (Madrid) por los doctores R. Navarro Gutiérrez y colaboradores fueron:

Los procesos que más claramente responden son los primarios y las formas mínimas, siguiéndoles en frecuencia las moderadas y siendo las menos influenciadas las avanzadas.

En la tuberculosis extra-pulmonar la proporción de mejoría es menor.

Resumidos los datos clínicos con tratamiento sanatorial de Dipasic por los autores mencionados se obtuvieron estos datos:

Tos desapareció en 29.80%; permaneció igual en el 66.66% y aumentó en el 3.53%. El apetito aumentó en el 32.05%, disminuyó en el 5.31%, permaneció igual en el 62.63%. Se observó aumento de peso en el 36.84% y mejoría del estado general con aumento de fuerzas en el 10.52%. La sedimentación permaneció igual en el 23.31%, disminuyó en el 36.84% y aumentó en el 36.84%. La baciloscopia se negativizó en 38.88% y se mantuvo positiva en 61.11%.

Las manifestaciones secundarias fueron así: 31.5% cefaleas, acúfenos y mareos; 13% trastornos digestivos leves; 26.31% alteraciones del sueño y 24% esputos hemoptoicos.

## Dosificación y Presentación.

Se presenta el medicamento en comprimidos de 100 mg.

Dosificación en el adulto: 10 a 20 mg. por kilo de peso.

En niños: 20 a 30 mg. por kilo de peso.

Se administra en dos a tres tomas al día por un periodo no menor de tres meses y sin sobrepasar los límites de doce meses.

### III

#### Tratamiento Ambulatorio de veinticuatro casos de T.B.C. Pulmonar

El Dispasic los empleamos utilizando enfermos de tuberculosis pulmonar diagnosticados en la "Campaña Antituberculosa en Masa" que la División de Tuberculosis tiene en marcha en el Departamento de Escuintla y particularmente en cuarenta y siete enfermos de tuberculosis pulmonar de todas las formas descubiertos en el Municipio de Iztapa.

Las razones para su uso fueron las siguientes:

- a) Adquirir experiencia nacional sobre los efectos y beneficios del nuevo medicamento.
- b) Particularmente sobre posibilidades de tratamiento prolongado con un mínimo de efectos secundarios.
- c) Sobre juicio comparativo con los otros antituberculosos específicos.

Se escogieron 47 enfermos de tuberculosis pulmonar de formas mínimas moderadas y avanzadas de ambos sexos y de todas las edades.

Se utilizó la dosis de 60 mg. (6 comprimidos) diarios, en una sola toma cada 24 horas; habiéndoseles entregado bolsitas conteniendo comprimidos para ser consumidos en 30 días.

El diagnóstico fué clínico-radiológico con películas de 45 milímetros y placa normal de 14x17 pulgadas. La interpretación

radiológica tanto para el diagnóstico como para el control trimestral fué hecha individualmente por tres médicos tisiólogos distintos y los resultados se resumen en los siguientes cuadros sobre un material utilizable de 24 enfermos.

10.—Sobre interrogatorio clínico:

- a) **Peso:** El peso se les tomó al momento del diagnóstico y al control trimestral, encontrando que el aumento de peso fué discreto, entre 1 y 6 libras, habiendo encontrado cuatro casos en los cuales el peso se mantuvo en la cifra inicial.
- b) **Anorexia:** La anorexia es un síntoma muy favorablemente influenciado por el tratamiento; todos los enfermos recuperaron el apetito.
- c) **Fiebre:** De los 24 enfermos solamente cuatro acusaron fiebre moderada o febrícula la cual cedió a los tres meses.
- d) La tos y expectoración, síntoma encontrado en más o menos el 50% de los enfermos, sufrió una influencia irregular pudiendo concluir en que fué poco mejorada por el tratamiento.
- e) Es digno hacer notar que cinco enfermos acusaron esputos hemoptoicos los cuales informaron haber desaparecido en el curso de los tres primeros meses de tratamiento.
- f) Los signos y síntomas de tipo general como: Adinamia, sudores, dolores difusos, algunos trastornos digestivos, etc., fueron influenciados favorablemente por el tratamiento.

20.—Cuadro Radiológico:

**Resultados a los Tres Meses:**

Forma Clínica	No. de Enfermos	Sin Lesiones	Mejorados	Muy Mejorados	Igual Estado
Mínima	8	3	5	—	—
Moderada	13	1	12	—	—
Avanzada	3	—	1	1	1
Total	24	4	18	1	1

En el cuadro anterior, se aprecia claramente la notable mejoría obtenida en el cuadro radiológico en ocasión del control a los tres meses. Es muy digno de hacer notar que solamente un enfermo de los veinticuatro observados no tuvo cambio radiológico alguno. Es útil recalcar asimismo el alto número de mejorías obtenidas en los casos moderados.

Lo modesto de nuestra estadística y el corto período de observación nos impide expresar esta mejoría en cifras porcentuales.

## IV

### CONCLUSIONES:

1.—Se cuenta con un nuevo medicamento antituberculoso que es el p-aminosalicilato de la hidrácida del ácido isonicotínico, que provisionalmente podemos concluir en que posee ventajas de facilidad de administración, precio bajo, medicación combinada y buena tolerancia.

2.—Se presentan los resultados clínico-radiológicos obtenidos en veinticuatro enfermos tratados con la nueva droga, en diverso estado de evolución, en ambos sexos y de todas las edades, que podemos calificar de muy buenos.

3.—Por lo corto de la experiencia no es posible expresar ventajas comparativas con los otros medicamentos antituberculosos como lo expone la literatura extranjera.

4.—Si las ventajas y cualidades que se exponen se llegan a comprobar en el transcurso del tiempo, se podría concluir en que este nuevo medicamento constituye un paso de avance en la terapéutica antituberculosa, particularmente utilizable en campañas antituberculosas en masa.

*Julio Armando Mendoza G.*

Vo. Bo.

*Julio César Mérida.*

Imprimase.  
*Ernesto Alarcón*  
Decano.

V

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.—**R. Charonnat y A. Boime.**—Sur le chlorhydrate, le bromhydrate et les iodométhylates isomeres de la paradimethylaminobenzaldehyde-isonicotylhydrazone. C. R. Académie des Sciences, 1953, T omo CCXXXVI, pág. 2251-2252.
- 2.—**R. Charonnat y A. Boime.**—Propriétés et constitution du paraminosalicylate d'isonicotylhydrazide. C. R. Académie des Sciences, 1953, N° 25, págs. 1178-1179.
- 3.—**E. Weismann. - Schweiz,** 1953, 10, pág.. 351.
- 4.—**A. E. W. Smith y F. X. Wiederkehr.**—Das Antituberkulotikum Gewo 339. Praxis, 1953, N° 42, págs. 884-885.
- 5.—**R. Kourilsky, S. Kourilsky y M. S. Micoulaud.**—Etude experimentale et clinique d'un produit nouveau résultant de la combinaison de l'isoniazide et de l'acide paraminosalicilylique. Therapie, 1954, Tomo IX, N° 3, págs. 273-292.
- 6.—**H. Brodhage.**—Resistance of M. Tuberculosis to the PAS salt of INH. Science, 1954, Vol. 120, N° 3128, págs. 998-999.
- 7.—**J. W. Clegg.**—Clinical trial of PAS salt of isonizid in treatment of pulmonary tuberculosis. Brit. Med. Journ, 1955, N° 4946, págs. 1004-1005.
- 8.—**N. Rist.**—Valeur des épreuves de laboratoire dans la recherche des médicaments antituberculeux. Histoire de la Médecine, 1955, Tomo III, págs. 23-30.

- 9.—**P. Bourgeois, G. Valette, Vic-Dupont, Mme. Dubois-Verliere, A. Roy, R. Delmas, J. Savel.**—Etude comparative des divers modes d'administration de l'isoniazide. *Revue de la Tuberculose*, 1953, tomo XVII, N° 9, págs. 901-915.
- 10.—**P. Melnotte, R. Senault y R. Huttin.**—Intérêt de la détermination de la résistance aux antibiotiques du bacille de Koch su cours des méningites tuberculeuses. *Revue de la Tuberculose*, 1955, tomo XIX, N° 6, págs. 712-717.
- 11.—**A Petit.**—Note relative a la diminution de la résistance a l'isonicotinique acide hydrazide apres la cessation du traitement. *Schweiz, Med. Wochens*, 1953, tomo XXCIII, N° 33, págs. 754-755.
- 12.—**Urhy y Hilfiger.**—A propos des réactions physicochimiques entre le PAS et le bacille de Koch. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1949, Tomo LXV, N° 13-14, págs. 533-536.
- 13.—**J. Cymerman-Craig, D. Willis, S. D. Rubbo, Janice-Edgar.**—Mode of action of isonicotinic hydrazide. *Nature*, 1955, tomo CLXXVI, págs. 34-35.
- 14.—**E. Deeb y G. Vitagliano.**—The blood level determination of PAS and isoniazid with vanillin. *Journ. Amer. Pharm. Assoc. (Ed. Scient)*, 1955, N° 3, págs. 182-185.
- 15.—**S. H. Rubin, H. L. Drekter, J. Schneiner, Elmer de Ritter.**—Détermination des dérivés de l'hydrazine de l'acide isonicotinique dans le plasma sanguin. *Diseases of the Chest*, 1952, tomo XXI, págs. 439-449.
- 16.—**P. Bourgeois, Ch. Lormand, P. Bonnet-Maury y J. Savel.**—Dosage de l'isoniazide en fonction de la voie d'introduction. *Revue de la Tuberculose*, 1954, tomo XVIII, N° 6, págs. 544-561.
- 17.—**W. J. Johnson.**—Biological acetylation of isoniazid. *Nature*, 1954, tomo CLXXIV, págs. 744-745.
- 18.—**J. Bernstein, W. A. Lott, B. A. Steinberg, H. R. Yale.**—Chemotherapy of experimental tuberculosis. V. Isonicotinic acid hydrazide (nydrazid) and related compounds. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, tomo LXV, págs. 357-464.
- 19.—**O. Hueck.**—Ein Beitrag zur Chemotherapie bei der Resenktions-Behandlung der Lungentuberkulose. *Der Tuberkulosearzt*, 1954, tomo VIII, págs. 423-428.
- 20.—**F. Krug.**—Zur Chemotherapie der Lungentuberkulose mit Dipasic Gewo Much. *Med. Wochenschr*, 1954, tomo XCVI, N° 39, págs. 1126-1127.
- 21.—**Navarro Gutiérrez y col.**—*Revista Española de Tuberculosis*. Enero de 1956. Separata.