

INFLUENCIA DE LA HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONI- COTINICO EN EL CUADRO HEMATOLOGICO Y PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS Y RENALES *

CARLOS MENDOZA EUWING

INTRODUCCION

La incesante investigación en busca de elementos terapéuticos que dominen la infección tuberculosa orientada en forma precisa por Roberto Koch en 1882 al anunciar en la Sociedad de Fisiología de Berlín y por su intermedio al mundo científico el aislamiento del agente causal el Mycobacterium Tuberculoso, nos ofrece ahora uno de sus más prometedores triunfos con la síntesis de la hidrazida del ácido isonicotínico "la nueva droga antituberculosa" (1).

Para el tratamiento de la tuberculosis la ciencia médica cuenta en la actualidad con los métodos clásicos de régimen higiénico-dietético, colapso-terapia médica o quirúrgica, la moderna cirugía del tórax aplicados a la localización pulmonar de la enfermedad (2), y con las nuevas armas que le ha proporcionado la reciente era de los quimioterápicos y antibióticos entre los cuales la ESTREPTOMICINA y el ACIDO PARA-AMINO-SALICILICO destacan nítidamente por su efectividad. En suma, se dispone de procedimientos de terapia de la más variada calidad y forma, que han demostrado ser capaces de detener el proceso tuberculoso y de lograr la recuperación del enfermo en muchos casos, pero no representan aún medios de curación definitiva.

* Trabajo realizado en el Instituto de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina de Lima.

Las proyecciones que tendría en el futuro una droga antituberculosa con las cualidades que señalan para la isoniacida de ser activa a pequeña concentración, de tener baja toxicidad, de ser baja de costo y de fácil administración, son de tanta importancia para el tratamiento mismo y las campañas de erradicación total de la enfermedad que nos obliga a prestar preferente atención a todos los estudios y experiencias destinadas a comprobar su exacto valor.

La hidrazida del ácido isonicotínico ha llegado a nosotros en plena etapa experimental y por lo tanto sin conocerse realmente el riesgo que representa su administración al enfermo, la literatura indica muy escasa toxicidad pero el tiempo de observación es breve y los resultados no concluyentes.

El presente estudio solo pretende hacer conocer mejor la reacción del organismo a la administración a corto y largo plazo de la Isonicotín Hidrazida, registrando en forma periódica con pruebas de laboratorio cuidadosamente seguidas, su influencia en las funciones hepática, renal o hematopoyética (acción tóxica) y en los valores de la proteinemia y velocidad de sedimentación (acción terapéutica).

La realización de este trabajo ha requerido gran cantidad de material de laboratorio y reactivos que sin escatimar esfuerzo fueron puestos a mi disposición por el Prof. Dr. Alberto Guzmán Barrón, Director del recientemente creado Instituto de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina, además cedió gentilmente el Laboratorio de Investigaciones de dicho Instituto y revisó personalmente las técnicas de análisis, todo lo cual ha comprometido profunda gratitud.

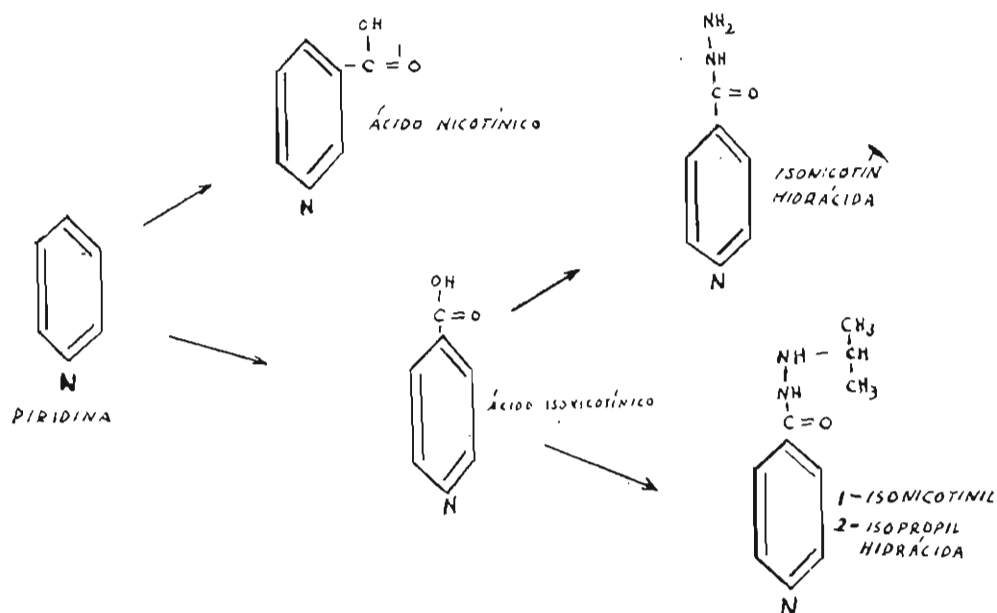
Igualmente mi infinito agradecimiento al Prof. Dr. Ovidio García Rosell, Director del Cuerpo Médico del Hospital Sanatorio N° 1 de Tuberculosos "Bravo Chico", por las grandes facilidades prestadas y el interés con que ha acogido la ejecución de este trabajo.

Mi reconocimiento a los Dres. Carlos López Oré y José Galvez Brandon, médicos del Hospital Sanatorio "Bravo Chico", por su decidida colaboración.

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS GENERALES DE ISONICOTIN HIDRAZIDA Y DE SU APLICACION ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

La hidracida del ácido isonicotínico es un compuesto químico sintético de fórmula general $C^6H^7N^3O$ resultante de la unión del ácido isonicotínico (derivado monoácido en posición para de la piridina) con

la hidrazina (3), con iguales características de actividad antituberculosa se ha sintetizado también un derivado isopropílico. Es interesante señalar que a pesar de la similitud de estructura con el ácido nicotínico no posee las propiedades vitamínicas de este último. (3).



Steenken y Wolinsky (4) demostraron in vitro con la cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis* acción tuberculostática y bactericida de la hidrazida del ácido isonicotínico y de su derivado isopropílico, Gálvez Brandon (5) entre nosotros, confirmó la acción bacteriostática únicamente. In vivo con animales de laboratorio, incluyendo al *Macacus rhesus*, se controló perfectamente la infección tuberculosa experimental (6) (7) (8). Los dosajes en plasma humano y en perros, luego de una sola dosis oral de Rimifón 3.5, 7 ó 14 mg. por kilogramo (para perros) y entre 1, 1 á 3.4 mg. por kilogramo (en humanos) mostraron sus máximos niveles entre la media hora y las cuatro horas que siguen a la ingestión de la droga y van descendiendo hasta desaparecer del plasma en las 24 horas después (9). La eliminación se hace principalmente por la orina y según Elmendorf, Cawthon, Muschenheim y Mc Dermott es del 47.8 al 70.7% de la dosis administrada (10). La toxicidad a dosis aparentemente eficaces de la hidrácida del ácido nicotínico (de 3 á 5 mg. por kilogramo) es mínima, sin demostrarse en ningún caso lesión hepática o renal (10, 11).

Las primeras experiencias en el hombre que se efectuaron en enfermos tuberculosos graves, intoxicados y que habían agotado los medios usuales de terapia antituberculosa (12), dieron resultados sintomáticos favorables con la baja de la fiebre, disminución o desaparición de la tos y expectoración, disminución del número de bacilos ácido resistentes del esputo, aumento de apetito, peso y fuerzas, y mejoría radiográfica ligera en unos casos y nula en muchos; posteriores ensayos dan similares resultados. En un comunicado la "American Trudeau Society" resume la acción terapéutica actual de la hidrácida del ácido nicotínico en el hombre como la de un quimioterápico de prometedores efectos pero que de ningún modo modifica los principios básicos actuales del tratamiento de la tuberculosis (13).

PLAN DE INVESTIGACION

El estudio que se presenta se ha efectuado en quince pacientes que se asisten en el Pabellón "A" del Hospital Sanatorio N^o 1 de Tuberculosos (Bravo Chico en Lima-Perú); portadores de lesiones avanzadas de tuberculosis rebeldes a toda forma de terapia y que fueron aprobados en las reuniones clínicas del cuerpo médico de dicha entidad para recibir como tratamiento la hidrácida del ácido nicotínico por un período de dieciseis semanas.

Para alcanzar la finalidad de esta investigación de detectar cualquier acción tóxica de la insoniacida sobre las funciones hepática, renal o hematopoyética a corto o largo plazo fijado en forma arbitraria seis y dieciseis semanas respectivamente, y además, de apreciar las variaciones de la proteinemia como índice de nutrición y de la velocidad de sedimentación como índice de actividad del proceso tuberculoso, se eligieron una serie de métodos de laboratorio que ofrecían gran sensibilidad y exactitud, los cuales se pusieron en práctica en los Laboratorios del Hospital Sanatorio de Bravo Chico y en el del Instituto de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina. Prof. Dr. A. Guzman Barrón.

El plan de trabajo ha sido el siguiente:

- 1) Revisión de las historias clínicas para precisar mejor el diagnóstico y las características generales de los casos estudiados.
- 2) Determinación de las condiciones en que administró la hidrácida del ácido isonicotínico.

3) Selección de las técnicas a seguir para la evaluación de la función hepática, renal, para el examen hematológico y el dosaje de proteínas en sangre.

4) Determinación de las normas que regirán el empleo de estas pruebas en el control de enfermos.

1.— *Enfermos.*— Por ser el Pabellón "A" del hospital Sanatorio de Tuberculosos en Bravo Chico donde se realizaron nuestras observaciones y controles, servicio del Dr. López Oré para casos médicos de tuberculosis en mujeres, los 15 pacientes seleccionados pertenecían al sexo femenino, teniendo en edad un promedio de 20 años seis meses con variaciones extremas de 12 y 32 años y por tiempo de enfermedad un promedio de dos años dos meses con fluctuaciones entre un mínimo de un año y un mes a un máximo de seis años.

Todos los casos correspondían, según la clasificación empleada en nuestro país, al diagnóstico de Tuberculosis pulmonar fibro-caseosa extensiva en grados de 2 y 3 (forma productivo-exudativa moderada o avanzada), en su mayoría bilaterales (14 casos) y con lesiones ulceradas (13 casos). Además, dos de los pacientes presentaban formas de tuberculosis extrapulmonares, uno tenía una tuberculosis renal izquierda con exclusión del riñón afectado a más de tuberculosis vesical (Z. D.) y el otro una adenopatía cervical izquierda fistulizada (B. C.) En todos se había comprobado con anterioridad bacilo de Koch en el esputo pero en la actualidad solo el cuarenta y siete por ciento tenía baciloscopia positiva.

El tratamiento empleado en cada caso había sido múltiple. De los 15 pacientes, nueve se aplicaron en épocas diferentes, Neumotórax, Neumoperitoneo o los dos métodos de terapia colapsante y de éstos, tres mantienen aún su Neumoperitoneo (N. CH., A. P. y A. C.) y uno su Neumotórax bilateral (M. V.). Sin excepción han recibido series prolongadas de Estreptomina de 50 gramos por mínimo a cantidades tan grandes como 300 gramos, encontrándose en el 40% resistencia del bacilo de Koch in vitro a la Estreptomina, salvo un caso han tenido enormes series de ácido para-amino-salicílico (PAS), variando la cantidad administrada por caso entre los 40 y 2,564 gramos. Tres recibieron Conteben, siendo la mayor dosis alcanzada de 65 gramos.

2.— *Administración del Isonicotin hidrácida.*— Previa suspensión de toda clase de terapia medicamentosa específica o sintomática y manteniendo únicamente los Neumoperitoneos o Neumotórax en los casos

que se venían tratando en esta forma (N.Ch., A.P., A.C., M.V.) se inició el empleo de la hidrácida del ac. isonicotínico.

La dosis total diaria ha sido de 3 mgs. por kilogramo, repartida en dos fracciones tomadas por vía oral y con un intervalo de 12 horas una de otra.

No se hizo especial selección en el nombre comercial de este compuesto por depender únicamente de la generosidad de las firmas que lo producían.

3.— Los métodos de Laboratorio utilizados son los que a continuación se indican:

a) Para la estimación de la función hepatobiliar, se extraía en ayunas 10 c.c. de sangre por punción venosa se dejaba coagular y en el suero se practicaban las siguientes determinaciones:

Reacción de floculación de la Cefalina-Colesterol según técnica de Hanger (14)

La floculación del timol con la técnica de Mateer (15) y con el reactivo Difco.

Dosaje de Bilirrubina total y fracciones por el método de Malloy y Evelyn (16) aplicado al fotolorímetro de Klett-Summerson.

De proteínas totales y fracciones de acuerdo a la técnica de Weichselbaum, realizando la separación de albúminas y globulinas por el procedimiento de Kingsley y utilizando el fotolorímetro de Klett-Summerson (17, 18, 19, 20, 21).

b) Para la evaluación de la función renal se contó con las siguientes pruebas:

Determinación de la úrea en sangre por el método de la ureasa (22, 23) con el fotolorímetro de Klett-Summerson.

Prueba fundamental ha sido el Urea Clearance realizado de acuerdo al procedimiento y fórmula de Moller, Intsch, Van Slyke con el dosaje de urea en sangre por la ureasa mediante nesslerización y con el fotolorímetro de Klett, (24, 25). Debo hacer presente que la determinación de úrea en sangre se hizo empleando plasma o suero por demostrar que la adición del buffer conforme a la técnica adoptada no hemolizaba completamente la sangre total y causaba un error apreciable, y tratándose del dosaje de úrea en orina se prefirió usar permutita para así eliminar el amoníaco preformado. Estas simples modificaciones (24) en la técnica original que me permití hacer luego de numerosas experiencias, siguiendo

orientaciones del Dr. Guzmán Barrón, (*) eliminaron completamente los resultados desproporcionadamente elevados que, con cierta frecuencia se obtenían en un principio. Creemos que Elmen-dorf, Cawthon, Musschenhein y Mac Dermott, los primeros en utilizar el Urea Clearance en el control de enfermos en tratamiento con isoniacida (10) afrontaron el mismo problema que lo expresaron textualmente en los siguientes términos: "Considerables variaciones del Urea Clearance se ha notado en nuestro laboratorio en los pacientes con o sin tratamiento, que lo atribuimos a dificultades de técnica".

Recuento de Addis en orina, pero considerándole de un restringido valor por efectuarse en mujeres en las que no fué posible obtener la muestra de orina por sondeo y con finalidad solo orientadora en caso de aumento de elementos en cifras que sobrepasen largamente los valores máximos conocidos para cada uno de ellos.

Examen de orina en busca de elementos anormales.

c) El estudio hematológico se practicó con el enfermo en ayunas, extrayendo 3 cc. de sangre por punción venosa y colocándolos, en un frasquito que contenía previamente desecada la mezcla anticoagulante de Wintrobe (6 mgs.) En esta muestra se efectuaban a continuación las siguientes pruebas.

Velocidad de Sedimentación leída a la hora y por el método de Wintrobe (29).

Determinación del Hematocrito por simple centrifugación por treinta minutos a 3,000 r.p.m. Del mismo tubo en que se efectuaba la velocidad de Sedimentación previamente.

Numeración de hematíes y leucocitos, empleando la cámara cuenta glóbulos de Thoma y pipetas calibradas por el U.S. Bureau of Standards que garantizan mayor precisión en los recuentos. Para el hemograma se coloreaba las extensiones de sangre con Leishman. Dosaje de Hemoglobina por el método de la hematina alcalina en el fotolorímetro de Klett (16).

d) Las proteínas y fracciones dosadas en forma seriada se determinaron conforme a la técnica señalada para las pruebas hepáticas.

(*) En el Laboratorio de Investigaciones del Instituto de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina. Lima.

4.— *Control de enfermos.*— Los numerosos métodos de análisis clínicos agrupados por su finalidad en pruebas hepáticas, renales, hematológicas y de dosaje de proteínas en sangre, han sido regulados en la frecuencia de su aplicación de acuerdo a la complejidad de su técnica del tiempo necesario para que revelen modificación en sus resultados y dependiendo también de los mismos hallazgos en el curso del tratamiento. Por todas estas razones y apoyados en la escasa literatura existente que no señala daño hepático o renal demostrable en las primeras semanas, las pruebas hepáticas y renales fueron de control mensual.

De estas últimas, el recuento de Addis sólo se practicó al inicio y fin de la terapia, contando con información permanente con los exámenes semanales rutinarios de orina que eran realizados por el personal técnico del Laboratorio del Hospital Sanatorio de Bravo Chico.

El estudio hematológico fué llevado a cabo en forma semanal las primeras seis semanas y quincenalmente en los casos que se controlaban más tiempo; en iguales condiciones se realizó el dosaje de proteínas.

R E S U L T A D O S

Se han efectuado un total de 1,229 análisis de laboratorio, de los cuales 263 corresponden a exámenes destinados a comprobar la función hepática y renal; 804 a determinaciones hematológicas y 162 a dosajes de proteínas.

Los resultados serán expuestos a continuación en tres capítulos sucesivos; el primero con las pruebas ejecutadas en las seis semanas iniciales de tratamiento para conocer los cambios inmediatos o a corto plazo, que puedan producirse por acción de la isoniacida; el segundo con los resultados obtenidos en el control de dos pacientes que presentaron síntomas de intolerancia a la medicación que recibían y caracterizados por náuseas, vómitos, cefalea, además dolorabilidad en el hipocondrio, derecho y aumento de reflejos que por su intensidad obligaron a suspender temporalmente el tratamiento y el tercer capítulo con las pruebas efectuadas en 10 pacientes que fueron estudiados hasta finalizar su tratamiento de cuatro meses con la intención de constatar cualquier acción tardía sobre el organismo, fundamentalmente la toxicidad crónica, de la hidrácida del ácido isinicotínico.

CAPITULO I

TOXICIDAD A CORTO TIEMPO DE LA ADMINISTRACION DE LA INH
(6 Semanas). PRUEBAS FUNCIONALES (HEPATICA Y
RENAL). CONTROL HEMATOLOGICO Y PROTEI-
NEMIA. RESULTADOS EN 15 CASOS

1) Las pruebas de función hepática han permanecido negativas. Las reacciones de floculación de Cefalina-Colesterol y Timol en ningún caso mostraron positividad. La Bilirrubina y fracciones no modificaron sus valores. Las proteínas prácticamente no indicaron variación en sus cifras, se puede anotar sin embargo, comparando los hallazgos previos al tratamiento con los del control en la sexta semana un ligerísimo descenso en el promedio de proteínas totales a expensas de un descenso de la fracción globulínicas. (Cuadros 1,2 y 3, Figs. 1,2,3).

2) Las pruebas de función renal consistentes en el examen de orina en busca de elementos anormales, un recuento inicial de Addís, y una prueba de Urea Clearance que incluye el dosaje de Urea en sangre, no ofrecieron alteración atribuible a compromiso de la función renal en ninguno de los pacientes. Los valores promedio para Urea en sangre y de Urea Clearance de 19 mgr.% y de 92%, respectivamente, se mantuvieron inalterables. Es interesante anotar que en un caso (Z.D.), que tenía el Urea Clearance inicial vecino a la insuficiencia con un porcentaje de 57%, explicable por tratarse de una enferma portadora de una tuberculosis renal que excluía completamente un riñón, mejoró grandemente en su porcentaje, obteniéndose un valor de 82% en el control realizado en la sexta semana de tratamiento (Cuadros 4 y 5, Figs. 4, 5).

3) El estudio hematológico semanal en lo referente a numeración de hematíes, dosaje de hemoglobina, determinación de hematocrito, numeración de leucocitos y fórmula diferencial, no ofreció cambios significativos de acción tóxica de la medicación administrada y los valores promedios salvo ligero aumento de leucocitos a partir de la segunda semana de tratamiento, se mantuvieron sensiblemente iguales. Aunque el hemograma promedio obtenido semanalmente no reveló anormalidad en ningún momento, un caso presentó eosinofilia de 5% en forma transitoria durante la segunda semana de tratamiento. (R. S.). Cuadros 6, 7,8,9,10; Figs. 6,7).

4) La Velocidad de Sedimentación en el total de 15 casos mostró tendencia a disminuir, especialmente en los que tenían su Velocidad de Sedimentación acelerada antes del tratamiento. Los Promedios reflejan fielmente los cambios registrados; considerando como límite máximo normal de 15 mms. a la hora por tratarse de mujeres se puede ver que, de un promedio inicial de 18 mms. de V. de S. a la hora en la cuarta, quinta, y sexta semana descendió a 12.3, 13.4 y 13,8 mms. respectivamente que son cifras dentro de la normalidad. Pero en realidad, los cambios más nítidos fueron en los cinco pacientes con Velocidad acelerada antes del tratamiento, en los que el promedio de 34.9 mms. a la hora disminuyó a 18.9 mms., en la sexta semana de tratamiento. (Cuadros 11, 12; Figs. 8).

Sólo para dar mejor orientación en la interpretación de los resultados, consignamos el hecho de que los mismos pacientes, en el curso de las seis semanas de tratamiento, redujeron su baciloscopia positiva al bacilo de Koch de un 47% a 38%, según datos obtenidos en el laboratorio del Hospital donde se asisten.

5) Realizando dosajes de proteínas totales y sus fracciones albúminas y globulinas serales, no se ha encontrado alteración en estos valores que puedan depender de la actuación favorable o no de la isoniacida. Se ha podido constatar, considerando los valores promedio, una ligerísima baja de las proteínas totales en la primera, quinta y sexta semana de tratamiento y paralelamente de la globulinas. (Cuadro 13, Fig. 9).

PRUEBAS FUNCIONALES (HEPÁTICA Y RENAL), CONTROL HEMATOLOGICO DE LA HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO

1.— Prueba de función hepática — Resultados

CUADRO N° 1

Semanas de tratamiento	0		6		0		6		0		6		0		6		0		6	
	E.U.	B.C.	N.CH.	Z.A.	M.V.	O.G.	V.O.	J.B.	R.S.	A.C.	E.P.	A.V.	M.S.	Z.D.	A.P.					
Flocul. Cefal. Col	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Flocul Timol	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilirr Total mgrs. %	0.5	0.4	0.6	0.3	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4	0.3	0.3	0.6	0.6	0.3	0.4	0.7	0.3	0.4	0.6
Bilirr. direct. mgrs. %	0.2	0.1	0.3	0.1	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.1	0.4	0.2	0.2	0.3
Bilirr. indir. mgrs. %	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.1	0.1	0.3	0.3	0.1	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3
Proteínas tot. grs. %	6.9	6.6	7	6.3	6.8	6.7	6.3	6.2	5.9	7.3	7	7.5	5.7	5.5	5.3	5.7	5.9	6.4	6.7	6.1
Albúminas grs. %	4.5	4.3	4.5	4.8	4.5	4.2	5	4	3.8	4.6	4.4	4.4	4.3	3.9	4	3.8	4	3.9	4.3	4.1
Globulinas grs. %	2.4	2.4	2.5	1.6	2.3	1.6	2.1	1.8	1.8	2.9	1.3	1.1	0.8	1.9	2.7	2.3	2.4	2.8	1.8	1.8
Reacción A/G	1.9	1.8	1.8	2.8	2	1.6	3.8	1.8	2.6	2.5	1.3	1.6	1.6	3.4	4	5.6	2.2	2.1	1.4	1.4

CUADRO N° 2

REACCIONES DE FLOCULACION
(Cefalina Colesterol y Timol)

Semanas de tratamiento:	0	6
CEPALINA COLESTEROL		
N° de Casos	13	15
Reacción positiva (++)	0	0
Reacción positiva (3+ o más)	0	0
Porcentaje de positividad	0	0
TIMOL:		
N° de Casos	13	12
Reacción positiva (++)	0	0
Reacción positiva (3+ o más)	0	0
Porcentaje de positividad	0	0

CUADRO N° 3

BILIRRUBINA. PROTEINAS.
(Promedio)

Semanas de tratamiento:	0	6	
Bilirrubina total	mgrs. %	0.5	0.4
Bilirrubina direct.	"	0.2	0.2
Bilirrubina indir.	"	0.3	0.2
Proteínas totales	grs. %	6.6	6.3
Albúminas	"	4.2	4.2
Globulinas	"	2.4	2.1
Reacción A/G	"	1.7	2

2.— Pruebas de función renal — Resultados

CUADRO N° 4

Semanas de tratamiento	0		6		0		6		0		6		0		6		0		6	
	E.U.	B.C.	N.CH.	Z.A.	M.V.	O.G.	V.O.	J.B.	R.S.	A.C.	E.P.	A.V.	M.S.	Z.D.	A.P.					
Examen de orina (investigación elementos anormales)*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urea en sangre mgrs. %	14	10	23	24	15	13	15	18	23	11	19	20	16	15	19	23	15	19	23	18
UREA CLEARANCE (Porcentaje)	113	133	107	82	76	101	87	86	70	127	74	93	121	68	114	78	127	78	71	88
Recuento de ADDIS:																				
Cilindros	0	30000	0	0	0	0	0	0	0	0	21000	0	21000	0	21000	0	21000	0	0	0
Hemáticos	69000	150000	22000	34000	20000	100000	80000	100000	1000	50000	21000	14000	25000	44000	250000	44000	25000	25000	25000	250000
Leucocitos y epitelios	1495000	650000	1580000	340000	175000	2800000	2400000	2400000	5000	240000	105000	516000	25000	22000	150000	22000	25000	25000	25000	150000

* Datos proporcionados por el Laboratorio del Hospital Bravo Chico.

CUADRO N° 5
UREA EN SANGRE Y UREA CLEARANCE
N° de casos: 15 — (Promedio)

Semanas de tratamiento:	0	6
Urea en sangre	mgrs. %	19 18
UREA CLEARANCE	(Porcent.)	92 92

3.— Estudio hematológico — Resultados

CUADRO N° 6
HEMATIES

N° Casos: 15	millones x mm ³							(Control Semanal)
	Cont. Prev.	1α. Sem.	2α. Sem.	3α. Sem.	4α. Sem.	5α. Sem.	6α. Sem.	
PROMEDIO	4.50	4.54	4.66	4.47	4.50	4.46	4.44	

CUADRO N° 7
HEMOGLOBINA

N° Casos: 15	grs. %							(Control Semanal)
	Cont. Prev.	1α. Sem.	2α. Sem.	3α. Sem.	4α. Sem.	5α. Sem.	6α. Sem.	
PROMEDIO	13.7	13.7	14.2	13.5	13.9	13.8	13.6	

CUADRO N° 8
HEMATOCRITO

N° Casos:15	%							(Control Semanal)
	Cont. Prev.	1α. Sem.	2α. Sem.	3α. Sem.	4α. Sem.	5α. Sem.	6α. Sem.	
PROMEDIO	42.6	42.8	43.4	43.3	43	43.1	43.3	

CUADRO Nº 9
LEUCOCITOS

Nº Casos: 15	miles x mm ³ (Control Semanal)						
	Cont. Prev.	1a. Sem.	2a. Sem.	3a. Sem.	4a. Sem.	5a. Sem.	6a. Sem.
PROMEDIO	8.5	9.7	9.6	9.1	9.1	8.4	9.9

CUADRO Nº 10
FORMULA LEUCOCITARIA PROMEDIO

Nº Casos: 15	(Control Semanal)							
		Cont. Prev.	1a. Sem.	2a. Sem.	3a. Sem.	4a. Sem.	5a. Sem.	6a. Sem.
Abastoados	%	2.1	0.3	0.4	0.1	0.6	0.3	0.3
Segmentados	%	74.8	76.1	78.1	80.2	79.1	79.3	80.3
Neutrófilos	%	76.9	66.4	78.5	80.3	79.7	79.6	80.6
Eosinófilos *	%	1.3	1	1.2	0.3	0.3	0.9	0.7
Basófilos	%	0.1	0	0	0.1	0	0.1	0
Monocitos	%	4.5	4.3	4.3	3.8	3.8	3.4	3.8
Linfocitos	%	17.2	18.3	16	15.5	16.2	16	14.9

* Sólo un paciente (R.S.) presentó eosinofilia con un 5% de eosinófilos en la segunda semana de tratamiento en forma transitoria sin que previamente ni en las semanas sucesivas mostrara eosinofilia.

4.— *Velocidad de sedimentación como índice de actividad de la infección tuberculosa — Resultados*

CUADRO Nº 11
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION

Nº Casos: 15	milímetros a la hora (Control Semanal)						
	Cont. Prev.	1a. Sem.	2a. Sem.	3a. Sem.	4a. Sem.	5a. Sem.	6a. Sem.
PROMEDIO	18	19.1	14.9	16.6	12.3	13.4	13.8

CUADRO N° 12
VARIACIONES DE 5 CASOS CON VEL. SED. ACELERADA
ANTES DEL TRATAMIENTO

N° Casos: 5	milímetros a la hora						(Control Semanal)
Sem. Trat.:	0	1	2	3	4	5	6
PROMEDIO	34.9	32	20.2	30.1	14.4	18.3	18.9

5.— *Dosaje de proteínas (Proteinemia como índice de nutrición)*

CUADRO N° 13
PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONES — PROMEDIO

N° Casos: 15	grs. %						(Control Semanal)
Semanas trat.:	0	1	2	3	4	5	6
Protein. totales	6.5	6.3	6.8	6.5	6.5	6.2	6.2
Albúminas	4.2	4.4	4.6	4.5	4.5	4.4	4.3
Globulinas	2.3	1.9	2.2	2	2	1.8	1.9
Relación A/G	1.8	2.3	2	2.3	2.3	2.4	2.3

CAPITULO II

TOXICIDAD CLINICA Y PRUEBAS FUNCIONALES (HEPATICA Y RENAL). CONTROL HEMATOLOGICO Y PROTEINEMIA RESULTADOS EN LOS CASOS

De la serie de pacientes estudiados durante las seis primeras semanas de tratamiento con la hidracida del ácido isonicotínico con los resultados que acabamos de exponer, dos de ellos (Z.A., V.O.) en el curso de la séptima semana en un caso y de la octava en el otro, presentaron manifestaciones clínicas de intolerancia a la medicación administrada que obligaron a interrumpirla temporalmente.

En la posterior etapa que siguió a la reiniciación del tratamiento no volvieron a repetirse estos trastornos.

Por considerar de interés los hallazgos en nuestros controles durante las fases de iniciación, suspensión y reinicio del tratamiento con la isoniácida (cuadros 14 y 15) es que hemos dedicado capítulo especial a los resultados obtenidos que son los siguientes:

1).— Las pruebas de función hepática que inicialmente y en el control efectuado en la sexta semana de tratamiento eran negativas, dieron positividad en las reacciones de floculación de Cefalina Colesterol y Timol, durante el período de suspensión de la medicación en uno de los pacientes, permaneciendo negativas en el otro.

El grado de positividad fué mínimo (++). El mismo enfermo en un nuevo control en la segunda semana después de reiniciar el tratamiento, en vista de la desaparición completa de la sintomatología, no mostró positividad en estas pruebas, sin embargo, dos semanas después la Cefalina Colesterol era positiva con la misma intensidad anterior y el timol negativo. El otro paciente, seguido en la misma forma hasta un mes-después de reiniciar el tratamiento, ha tenido pruebas negativas en todo momento. Los valores de Bilirrubina no han sobrepasado los límites normales en ningún caso. Las proteínas totales no han experimentado variaciones de importancia; en cambio, se aprecia un descenso de los valores de albúmina con disminución paralela de la relación A/G, durante el período de interrupción del tratamiento en un caso y en los dos pacientes en los controles realizados hasta un mes después de reiniciar el INH.

2).— En estos dos pacientes, las pruebas de función renal aparte de la presencia discreta de pigmentos biliares en la orina, en uno de ellos, coincidente con la positividad en el mismo enfermo de las pruebas de floculación durante la suspensión del tratamiento, fueron totalmente negativas y sus resultados ajenos a la discontinuación o reiniciación de la administración del INH.

3).— Los exámenes hematológicos comparados en los dos enfermos no muestran cambios atribuibles a una acción tóxica sobre los órganos hematopoyéticos, así el recuento de hematíes, dosaje hemoglobínico, determinación de hematocrito, numeración de leucocitos y fórmula diferencial en ninguna época de los controles mostraron cambios significativos y por consiguiente sus resultados son independientes de las manifestaciones clínicas de toxicidad.

4).— La Velocidad de Sedimentación evolucionó en forma diferente en estos pacientes, uno de ellos (Z.A.) con velocidad de Sedimentación en las primeras seis semanas de tratamiento dentro de límites normales, en las determinaciones correspondientes a los primeros días de suspensión del INH y un mes después de reiniciado su administración mostró curva acelerada de la Velocidad en forma moderada; en el otro caso, (V.O.), la Velocidad de sedimentación acelerada en las primeras seis semanas del tratamiento, fué normal en todas las pruebas realizadas hasta un mes después de reiniciarlo.

INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO CON ISONICOTIN HIDRACIDA POR MANIFESTACIONES CLINICAS DE TOXICIDAD. PRUEBAS FUNCIONALES (HEPATICA Y RENAL) Y ESTUDIO HEMATOLOGICO EN LOS DOS CASOS QUE SUSPENDIERON TEMPORALMENTE LA ADMINISTRACION DE LA HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO.
RESULTADOS.

CUADRO N° 14

PACIENTE: V. O.

SEMANAS TRAT.	0	6	7	8	9	10	11	12
<u>P. HEPATICAS:</u>								
CEPAL. COLEST.	(-)	(-)		++		(+)		++
TIMOL	(-)	(+)		++		(-)		(-)
BIL. TOTAL mgs. %	0.5	0.5		0.5		0.6		0.8
BIL. DIRECT "	0.2	0.3		0.2		0.3		0.2
BIL. INDIRECT "	0.3	0.2		0.3		0.3		0.6
PROT. TOTALS. GRS. %	6.2	6.8		6.4		6.6		6.6
ALBUMINAS "	4	4.3		4.3		3.6		3.9
GLOBULINAS "	2.2	2.5		2.1		3		2.7
REL A/G	1.8	1.7		2		1.2		1.4
<u>P. RENALES:</u>								
EX. ORINA	(-)	(+)		(-)		(-)		(-)
UREA (SANGRE)	16	15				20		18
UREA CLEARANCE %	121	68				101		80
<u>ADDIS:</u>								
CILINDROS	0							10000
HEMATIES MILLS	0.8							0.3
EPITELIOC "	2.4							0.01
<u>E. HEMATOLOGICO:</u>								
HEMAT. MILLS $\times mm^3$	4.1	4.5				4.8		4.7
HEMOGLOB. GRS %	12	14				13		14
HEMATOCRITO %	39	44				45		44
LEVC. (MILLS $\times mm^3$)	8	10				10		7
NEUTROFILOS %	73	84				80		82
ABASTONADOS %	1	1				0		0
SEGMENTADOS %	72	80				80		82
EOSINOFILOS %	2	1				0		0
MONOCITOS %	5	4				5		3
LINFOCITOS %	2.0	14				15		15
VEL SED (mmSxH)	40	14				7		10

SUSPENSION

REINICIO

CUADRO Nº 15

PACIENTE: X.A.

SEMANAS TRAT.	0	6	7	8	9	10	11	12	13
<u>P. HEPATICAS :</u>									
CEFAK. COLEST.	(-)	(+)	(-)		(-)				(+)
TIMOL	(-)	(+)	(-)		(-)				(-)
BIL. TOTAL mgRS %	0.5	0.4	1		0.4				0.6
BIL. DIRECT. "	0.2	0.1	0.4		0.1				0.3
BIL. INDIRECT. "	0.3	0.3	0.6		0.3				0.3
PROT. TOTALS gRS %	6.1	5.9	6		6.3				6.8
ALBUMINAS gRS %	4.5	4.8	4.6		4.1				3.9
GLOB. gRS %	1.6	1.1	1.4		2.2				2.9
REL A/G	2.8	4.4	3.4		1.9				1.3
<u>P. RENALES.</u>									
EX. ORINA	(-)	(-)	PB +		(-)				(-)
UREA (SANGRE)	15	18			15				17
UREA CLEARANCE %	87	86			78				76
ADDIS :									
CILINDROS	0								0
HEMATIES MILLS	0.03								0.9
EPITELIOC. MILLS	0.03								2.31
<u>E. HEMATOLOGICO</u>									
HEMAT. MILLS x mm ³	4.7	4.6	4.7		4.4				4.7
HEMOGLOB. gRS %	13	14	13		13				12
HEMATOCRITO %	42	41	40		42				39
LEUC (MILLS x mm ³)	11	7	10		7.3				10
NEUTROFILOS %	80	80	84		77				81
ABASTONADOS %	0	0	3		0				1
SEGMENTADOS %	80	80	81		77				80
EOSINOFILOS %	0	0	1		0				1
MONOCITOS %	5	4	4		4				1
LINFOCITOS %	15	15	11		19				13
VEL. SED. (mm. SX H)	9.5	3	26		14				22.5
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> SUSPENSION REINICIO </div>									

CAPITULO III

TOXICIDAD CRONICA POR ADMINISTRACION PROLONGADA DE LA
HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO (4 MESES).
PRUEBAS FUNCIONALES (HEPATICA Y RENAL),
CONTROL HEMATOLOGICO Y PROTEINE-
MIA. RESULTADOS

De los casos iniciales solo se continuaron los controles hasta finalizar el tratamiento fijado en cuatro meses (16 semanas), en los 10 pacientes que primero empezaron a recibir la hidrácida del ácido isonicotínico como tratamiento. Los resultados son los siguientes:

1).— Las pruebas de función Hepática controladas mensualmente en 4 meses no indican trastornos evidentes de la función hepato-biliar. (Cuadros 16, 17, 18. Figs. 10, 11, 12). Las reacciones de floculación de cefalina colesterol y timol que antes del tratamiento eran negativas viraron en forma ocasional a la positividad en grado mínimo (++) a partir del segundo control mensual (8ª semana) para la cefalina colesterol y solo en el cuarto y último control mensual para el timol. La proporción de positividad de cefalina colesterol fué de 11%, 10% y 20% en el segundo, tercero y cuarto mes de tratamiento respectivamente y de un 40% para el timol en el cuarto mes. Las variaciones de Bilirrubina total y fracciones no sobrepasaron los límites normales.

Las proteínas y fracciones en los cuatro controles mensuales durante el tratamiento se han mantenido sin apreciable variación.

2).— Las pruebas de función renal controladas mensualmente durante cuatro meses no revelan compromiso renal indudable por acción de la isoniácida, (Cuadros 19, 20, 21, 22. Figs. 13, 14 y 15) sin embargo, se han encontrado en el 3er. mes de tratamiento, en dos casos vestigios de albúmina en orina y en un caso en el cuarto control mensual, a más de una cilindruria moderada en el recuento de Áddis al terminar el tratamiento en la mayoría de casos.

La función renal expresada en porcentaje de Urea Clearence y Mgrs. de úrea en sangre ofrece variaciones que indican en general una mejora de la capacidad funcional y los valores promedio en todos los controles están comprendidos entre los límites de buena fun-

ción renal. Vistos individualmente los casos, es importante señalar nuevamente la mejora obtenida en el porcentaje de Van Slyke en un paciente (Z.D.) que tenía antes del tratamiento un valor vecino a la insuficiencia renal de 57% justificable por la exclusión de un riñón por lesión tuberculosa. Este mismo caso en el recuento de Addis al concluir su tratamiento de cuatro meses presentó un pequeño aumento de hematíes pero teniendo presente las objeciones a este método que hemos planteado anteriormente y además la naturaleza de la lesión que posee no se puede atribuir a una consecuencia de la administración de la isoniacida.

3).— El estudio hematológico a breves intervalos durante las dieciséis semanas del tratamiento no mostró significativa variación de sus resultados en lo relativo al número de hematíes, dosaje de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y fórmula diferencial que pueden indicar toxicidad por administración prolongada de la hidracida del ácido isonicotínico. (Cuadros 23, 24, 25, 26, 27 Figs. 16 y 17).

Las cifras promedio de leucocitos se mantuvieron ligeramente elevadas con respecto a la cifra inicial a expensas de un aumento paralelo en los segmentados de la fórmula diferencial, en todos los controles realizados durante el tratamiento.

En la fórmula diferencial leucocitaria, además del cambio anotado respecto a la cifra promedio de segmentados tal vez cabe señalar un discreto aumento del valor promedio de linfocitos en la segunda y octava semana.

4).— La Velocidad de Sedimentación ha presentado desiguales resultados de uno a otro control quincenal, el valor promedio inicial de 18.3, considerando como ligeramente acelerado, en los controles de la cuarta y octava semana había descendido a 10.3 y 12.8 respectivamente y que eran valores dentro de límites normales, sin embargo el último mes de control (14 y 16 semanas) la cifra promedio se elevó en forma moderada y por encima del valor inicial a 23.1 y 22.5 mms. a la hora. Como estos resultados comprenden en su mayoría casos que tienen antes del tratamiento su Velocidad de Sedimentación dentro de límites normales cuyo máximo nivel es de 15 mms. a la hora por tratarse de mujeres (29), no se puede tener en esta forma noción real de la influencia de la isoniacida sobre la Velocidad de Sedimentación. Siguiendo únicamente, los casos con previa aceleración de la Velocidad de Sedimentación antes del tratamiento con la isoniacida se ha constatado una normalización en el curso de la cuarta y octava semana de

tratamiento del promedio inicial sumamente aumentado de cuatro casos de 38.5 mms. a la hora a 12.5 y 14.7 mms. respectivamente; este valor promedio en los restantes controles presentó irregulares oscilaciones, pero al fin del tratamiento mantenía ligeramente elevado pero muy por debajo de la cifra inicial (Cuadros 28 y 29). Estos mismos casos según los informes del laboratorio del Hospital donde están en tratamiento, redujeron su baciloscopia inicial de 40% de positividad al bacilo de Koch a un 20% al finalizar el cuarto mes de tratamiento, resultado que consigamos para orientar la interpretación de las modificaciones encontradas en la Velocidad de Sedimentación, que se han estudiado como índice de actividad de la infección tuberculosa, mientras se administraba el INH.

5).— Los dosajes de proteínas realizados cada dos semanas, hasta completar la duración del tratamiento con la isoniacida de 4 meses, tanto en promedio como los casos aislados no presentaron variaciones importantes, en los valores para proteínas totales y los resultados fueron practicamente iguales en todos los controles.

PRUEBAS FUNCIONALES (HEPÁTICA Y RENAL), CONTROL HEMATOLOGICO Y PROTEINEMIA DURANTE CUATRO MESES DE ADMINISTRACION DE LA HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO COMO UNICO TRATAMIENTO (16 semanas) — RESULTADOS

1.— Pruebas de función hepática — Resultados

CUADRO N° 16
REACCIONES DE FLOCULACION

(Cefalina-Colesterol y Timol en cuatro meses de tratamiento)

N° de Casos: 10.

Meses de tratamiento	1er.	2do.	3er.	4to.
	Control Previo	Cont. Mens.	Cont. Mens.*	Cont. Mens.
CEFALINA COLESTEROL:				
N° de casos	10	10	9	10
Reacción positiva (+ +)	0	0	1	2
Reacción positiva (3 + o más)	0	0	0	0
Porcentaje de positividad	0	0	11	20
TIMOL:				
N° de casos	10	8	9	10
Reacción positiva (+ +)	0	0	0	4
Reacción positiva (3 + o más)	0	0	0	0
Porcentaje de positividad	0	0	0	40

* Se realizó durante la sexta semana de tratamiento.

CUADRO N° 17
BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONES

N° de Casos: 10	Promedio					
	Meses de tratamiento:	Control Previo	1er. Mes*	2do. Mes	3er. Mes	4to. Mes
Bilirrubina total	mgrs. %	0.6	0.5	0.6	0.6	0.5
Bilirr. directa	mgrs. %	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2
Bilirr. indirecta	mgrs. %	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

* Se realizó durante la sexta semana de tratamiento.

CUADRO N° 18
PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONES

N° de Casos: 10	Promedio					
	Meses de tratamiento:	Control Previo	1er. Mes*	2do. Mes	3er. Mes	4to. Mes
Proteínas totales		6.5	6.1	6.2	6.3	6.5
Albúminas		4.2	4.3	4.2	4.1	4
Globulinas		2.3	1.8	2	2.2	2.5
Relación A/G		1.8	2.4	2.1	1.9	1.6

* Se realizó durante la sexta semana de tratamiento.

2.— *Pruebas de función renal — Resultados*

CUADRO N° 19
EXAMEN DE ORINA
Investigación de elementos anormales *

Meses de tratamiento	0	1	2	3	4
Resultados en 10 pacientes:	(—)	(—)	(—)	Vestigios de albúmina (dos casos)	Vestigios de albúmina (un caso)

* Datos proporcionados por el Laboratorio del Hospital "Bravo Chico".

CUADRO N° 20
RECuento DE ADDIS

(Cantidades de elementos eliminados en la orina de 12 horas luego de un día con dieta seca)

N° C.: 10	RESULT. AL INICIO DEL TRATAM.			RESULT. AL FIN DEL TRAT., (4° Mes)		
Pacientes	Cilindros	Hematias	Leucocitos y epitel.	Cilindros	Hematias	Leucocitos y epitel.
E.U.	0	69000	1495000	34800	81200	46400
B.C.	30000	150000	630000	0	101600	75600
N.CH.	0	22000	1580000	0	590000	787000
M.V.	0	200000	175000	25500	102000	76000
O.G.	0	1000000	2850000	12900	90000	64500
E.P.	21000	21000	105000	42000	84000	250000
A.V.	0	14000	518000	48000	823000	135400
M.S.	0	25000	25000	15000	60000	90000
Z.D.	0	44000	22000	20000	1340000	240000
A.P.	0	250000	150000
Promed. 5100		179500	3320000	22022	363000	196100

CUADRO N° 21

N° Casos: 10 (mgrs. %) UREA EN SANGRE

Pacientes	Inicio	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes	4to. Mes
E.U.	14	10	16	14	27
B.C.	23	24	19	22	21
N.CH.	15	13	19	14	21
M.V.	23	11	20	24	16
O.G.	19	20	18	27	25
E.P.	20	23	22	27	25
A.V.	27	18	18	18	21
M.S.	15	15	16	20	20
Z.D.	21	24	19	26	17
A.P.	17	22	18	26	14
Promedio	19	18	18	22	21

CUADRO N° 22

N° Casos: 10	UREA CLEARANCE					(Porcentaje)
	Pacientes	Inicio	1er. Mes	2do. Mes	3er. Mes	4to. Mes
E.U.	113	133	104	77	95	
B.C.	107	82	74	63	121	
N.CH.	78	101	79	115	74	
M.V.	70	127	64	74	133	
O.G.	74	93	108	130	92	
E.P.	103	71	103	119	127	
A.V.	109	127	85	106	123	
M.S.	75	64	54	82	94	
Z.D.	57	83	62	101	75	
A.P.	74	101	107	110	107	
Promedio	86	99	84	98	104	

3.—Estudio hematológico — Resultados

CUADRO N° 23

N° de casos: 10	HEMATIES (Control en 16 semanas) Millones x mm ³								
	Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14
E.U.	4'77	4'93	4'78	4'88	4'54	4'78	4'20	4'30	4'68
B.C.	4'33	4'31	4'38	4'28	4'31	4'70	4'27	4'62	4'39
N.CH.	4'21	4'77	4'73	4'75	4'20	4'49	4'40	4'15	4'20
M.V.	4'81	4'94	4'02	4'19	4'57	4'62	4'25	4'64	4'65
O.G.	4'09	4'88	4'76	4'10	4'47	4'50	4'23	4'52	4'55
E.P.	4'74	4'73	4'51	4'53	4'34	4'57	4'71	4'57	4'42
A.V.	4'01	4'77	4'64	4'13	4'35	4'43	4'43	4'28	4'49
M.S.	4'88	4'84	4'57	4'76	4'39	4'45	4'64	4'54	4'51
Z.D.	4'74	4'46	4'52	4'52	4'57	4'38	4'36	4'34	4'61
A.P.	4'59	4'56	4'48	4'31	4'59	4'32	4'59	4'44	4'44
Promedio:	4'52	4'73	4'54	4'45	4'43	4'52	4'41	4'44	4'50

CUADRO N° 24

N° de Casos: 10	HEMOGLOBINA (Control en 16 semanas) Grs. %									
	Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
E.U.	12'0	12'8	13'1	12'9	13'3	12'9	12'9	12'2	13'1	
B.C.	10'6	11'6	12'7	11'6	11'9	12'1	13'4	12'6	12'7	
N.CH.	15	15	15'3	14'3	14'3	14	14'2	14'1	15'3	
M.V.	14'9	15'4	15'1	13'7	14'1	13'6	13'9	13'2	14'1	
O.G.	13'6	14'2	13'5	13'2	13'7	13'8	13'9	13'6	13'9	
E.P.	15'9	15	15'6	14'4	14'9	14'9	15'3	15'2	14'2	
A.V.	12'4	13'9	13'6	12'4	13'2	13	13'1	13'9	13'1	
M.S.	13'4	14'4	13'4	13'5	14'1	14'1	14'3	13'9	14'6	
Z.D.	14'3	14'5	13'9	14'9	14'3	14'5	14'8	13'9	15	
A.P.	15'6	14'6	14'7	13'2	14'2	15'9	15'3	14'8	14'9	
Promedio:	13'8	14'1	14'1	13'1	13'8	13'9	14'1	13'7	14'1	

CUADRO N° 25

N° de Casos:	HEMATOCRITO (Control en 16 semanas) %									
	Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
E.U.	40	42	41'5	43'2	38'5	41	38'5	42	
B.C.	36	39'5	36'5	39'5	38'5	41	40'5	40'5	
N.CH.	45	44'5	45'2	44'5	43	43'5	43'5	45	
M.V.	46	42	45'5	44	43	42'5	37'5	42'5	43	
O.G.	43	42'5	42'2	42'5	45	43'5	45'5	42	44	
E.P.	47'5	44'5	47	46'5	45'2	45'5	48	46	41	
A.V.	48'5	40'5	42'5	40	43	43	42	43'5	40	
M.S.	42	43'5	43	46	47	41'5	46	45'5	42'5	
Z.D.	44	42'5	42'2	45	44	41'5	45'5	44	43'5	
A.P.	46	44'5	42'2	43'5	46'5	48'5	46	45'5	45	
Promedio:	42'8	43'2	43'1	43'1	44'1	42'6	43'6	43'2	42'7	

CUADRO N° 26

N° de Casos: 10 LEUCOCITOS (Control en 16 semanas) Miles x mm.³

Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
E.U.	10'4	16	11'2	15'7	12'8	11'7	13	11'3	10
B.C.	6'8	6'2	7	9'8	8	7	7	9	9
N.CH.	6'4	6'2	7'1	10'1	10'6	9	9	8	6'4
M.V.	11'9	7	8'4	10	10	9	10	10'1	8'5
O.G.	12'5	12'9	11'1	10'6	9'9	8'6	10'6	10	9
E.P.	7	7'7	7'6	8'1	7'4	8'2	13'8	8'5	8
A.V.	10'3	12'4	9'7	10'9	10	10'1	10'6	10'2	9
M.S.	9	9'1	7'8	8	8	7	8'4	6	7
Z.D.	6	13'8	10'6	11	10	8	10'2	8	10
A.P.	6'7	7	11'2	9'4	7'2	9'4	9'4	9'2	9'2
Promedio:	7'7	9'8	9'2	10'4	9'4	8'8	10'2	9	8'6

CUADRO N° 27

N° de Casos: 10. FORMULA LEUCOCITARIA Promedio (Control en 16 Sem.)

Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Abastoados %	3'1	0'3	0'7	0'3	0'3	0'2	0'4	0'1	0'6
Segmentados %	74'4	77	78'8	80'7	75'7	79'9	78	81	79'5
Neutrófilos %	77'5	77'3	79'5	81	76	80'1	78'4	81'1	80'1
Eosinófilos %	1'2	0'8	0'4	0'6	0'8	1	0'8	0'4	0'3
Basófilos %	0'1	0	0	0	0	0	0	0	0
Monocitos %	5	4'1	3'8	3'6	4'2	3'1	4'2	3'8	3'7
Linfocitos %	16'2	17'8	16'3	14'8	19	15'8	16'6	14'7	15'9

4.—*Velocidad de sedimentación como índice de actividad de la infección tuberculosa.— Resultados en cuatro meses de tratamiento con INH.*

CUADRO N° 28

N° de Casos: 10. VELOCIDAD DE SEDIMENTACION (Control en 16 Sem.)
milímetros a la hora.

Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
E.U.	28	18'5	3	13'5	2'5	34	22	43'5	9
B.C.	37'5	32	10	35'5	27'2	36	23	30	31'5
N.CH.	53'5	29'5	27	15	16	31	21	39	19
M.V.	15	15'5	10	12	13	15	25	19	17
O.G.	7'5	20	11	12'5	4'1	17	22	19	28'5
E.P.	1	5'5	3	2	9	6	4'5	7	6
A.V.	12'5	33'6	9'5	24'5	18	31	16	9	32
M.S.	5'5	3'5	4'8	4	1	5	2'5	8	29
Z.D.	13	5'2	9	18	22	10	5	32	29
A.P.	8'5	19'5	16	20	15'5	4'5	12'5	24	24
Promedio:	18'3	18'3	10'3	15'7	12'8	19	15'4	23'1	22'5

CUADRO N° 29

VARIACIONES EN LOS CASOS CON VELOCIDAD DE SEDIMENTACION
ACELERADA ANTES DEL TRATAMIENTO

N° de Casos: 4. VELOCIDAD DE SEDIMENTACION (Control en 16 Sem.)
milímetros a la hora.

Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
E.U.	28	18'5	3	13'5	2'5	34	22	43'5	9
B.C.	37'5	32	10	35'5	27'2	36	23	30	31'5
N.CH.	53'5	29'5	27	15	16	31	21	39	19
M.V.	16	15'5	10	12	13	15	25	19	17
Promedio:	38'5	27'7	12'5	19	14'7	29	22'8	32'9	19'1

5.— *Dosaje de proteínas. (Proteinemia como índice de nutrición).— Resultados en cuatro meses de tratamiento.*

CUADRO N° 30

PROTEINAS Y FRACCIONES EN PROMEDIO

N° de Casos: 10	(Control en 16 semanas)								Grms.	%
	Semanas de Tratamiento	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Proteínas totales	6.5	6.8	6.8	6.1	6.2	6.1	6.3	6.5	6.5	
Albúminas	4.2	4.4	4.6	4.3	4.2	4.1	4.1	4	4	
Globulinas	2.3	2.4	2.2	1.8	2	2	2.2	2.5	2.5	
REL. A/G	1.8	1.8	2	2.4	2	2	1.8	1.6	1.6	

DISCUSION

Con los resultados obtenidos en la presente serie de pacientes con tuberculosis pulmonar fibrocasiósa extensiva en grado moderado o avanzado, que recibieron como tratamiento exclusivo la hidrácida del ácido isonicotínico y en su mayoría estudiados por un tiempo tan prolongado como el de cuatro meses que da margen para conocer perfectamente la bondad terapéutica y efectos secundarios que pueda tener un medicamento, es posible pensar que la administración de esa droga a una dosis considerada efectiva de tres miligramos por kilogramo de peso del paciente no es capaz de producir en forma inmediata o tardía evidentes manifestaciones de toxicidad parenquimatosa o del sistema hematopoyético. Preliminares informes publicados en el Quarterly Progress Report of Veterans Administration Army Navy Studies (26) y el trabajo de Elmendorf, Cawton, Muscheheim, McDermott, corroboran nuestra opinión.

Las pruebas de función hepática y renal han tenido gran especificidad para apreciar cualquier acción tóxica del INH por la feliz coincidencia de controlar enfermos con exámenes iniciales negativos, es por esta razón que de la tendencia a la positividad de las reacciones de Cefalina Colesterol y Timol, albuminuria (vestigios) en forma esporádica y cilindruria al final de la terapia en la mayoría, debemos de atribuir a una ligerísima reacción hepática los primeros y renal los dos segundos resultados. Selikoff, Robitzek, Ornstein (11) en observa-

ciones a corto plazo sobre toxicidad del INH en humanos así como las experiencias en los hospitales: Fitzsimons General Hospital, Livermore, Martinsburg (26) coinciden en señalar estos hallazgos aunque sin darle mayor importancia y en realidad la negatividad absoluta de pruebas fundamentales, como son la determinación de la bilirrubina en sangre y del urea Clearance para la investigación de la función hepática y renal respectivamente, aleja toda posibilidad de evidente toxicidad en estos órganos.

Los exámenes hematológicos seriados consistentes en numeración de hematíes, dosaje de hemoglobina, determinación de hematocrito, numeración de leucocitos y fórmula diferencial, han permanecido prácticamente sin variación y por tanto niegan acción tóxica de la isoniácida. La cifra promedio de leucocitos ha tenido oscilaciones irregulares, pero sin embargo se ha notado desde las primeras semanas de tratamiento una ligera y constante elevación que puede depender de la misma actividad del proceso tuberculoso o de una mejora de la capacidad defensiva del organismo. Una eosinofilia transitoria de 5% carece de mayor importancia en vista de una inmovilidad en el nivel de eosinófilos en sucesivos controles, la literatura sobre INH indica elevado porcentaje de eosinofilias transitorias en sujetos tratados con isoniácida y que son semejantes a las que se presentan durante el tratamiento con estreptomycin, nuestro caso puede corresponder a este tipo de reacción pero el significado es aún desconocido. Los linfocitos han tenido elevación en la segunda, y octava semana de tratamiento, lo que puede indicar indirectamente una mejora en la capacidad de resistencia ante la enfermedad en los momentos señalados. Wintrobe y Murphi, este último a base de experiencias en ratones, (30), interpretan la linfocitosis durante el proceso tuberculoso en este sentido.

Las manifestaciones clínicas de intolerancia a la administración del INH presentadas en dos pacientes entre la séptima y octava semana de tratamiento de tipo digestivo y nervioso, que por su intensidad hicieron necesario suspender temporalmente la medicación no mostraron paralelamente acción tóxica evidente sobre la función hepática, renal o hematopoyética, se ha observado solo en un caso, coincidiendo con la sintomatología señalada, positividad mínima en las reacciones de floculación de Cefalina-Colesterol y Timol y en el mes que siguió a la reiniciación del tratamiento en los dos se observó un descenso de albúmina en pequeño grado, hechos que de ningún modo dan certeza de alteración hepática.

La Velocidad de Sedimentación ha mostrado en las primeras semanas de tratamiento en todos los pacientes, en mayor o menor proporción, tendencia a la disminución, y a la normalización en los que la tenían acelerada. En un tiempo de observación más prolongado que llegó en la mayoría a los cuatro meses, el comportamiento de la Velocidad de Sedimentación ha sido variable, a tal punto que, mientras casos con Velocidad de Sedimentación inicialmente acelerada se mantenían al final del cuarto y último mes de tratamiento con un valor vecino a la normalidad, el promedio del conjunto de pacientes en este mismo período se elevó a un nivel superior al del inicio a base de aceleraciones en la Velocidad en varios casos que tenían cifras normales antes del tratamiento. A grandes rasgos pueden significar estos cambios con el relativo valor de la Velocidad de Sedimentación una reacción favorable en los primeros meses de administración de la hidrácida del ácido isonicotínico, teniendo en cuenta los promedios obtenidos en este lapso de tiempo y traducir un retroceso del proceso tuberculoso en cierta proporción de los pacientes en el cuarto mes. Estas consideraciones son apoyadas por un descenso de la baciloscopía, como se ha consignado anteriormente y deberán ser ratificadas o no con los estudios clínicos y radiográficos posteriores.

Los dosajes de proteínas y fracciones efectuados en un período tan prolongado de cuatro meses de tratamiento con el fin no solo de conocer las mejoras en el estado nutricional que se pudieran presentar en vista de las referencias que teníamos sobre un aumento de peso, apetito, que en forma variable también han estado presentes en nuestros casos, sino además para relacionar las modificaciones en la fracción globulínica que se responsabiliza de los cambios en la Velocidad de Sedimentación y en las serinas a las que recientemente se les asigna el mismo papel, aparte de pequeño descenso de las cifras de proteínas totales en las primeras semanas en relación con descenso de las globulinas, los resultados no han experimentado significativas modificaciones y por tanto quiere decir que las proteínas y fracciones permanecen indiferentes a las modificaciones de peso, apetito o aparente renutrición observada en algunos casos y que ni las globulinas ni serinas han guardado relación con las variaciones de la Velocidad de Sedimentación.

Por la naturaleza experimental de este trabajo puede surgir de sus resultados observaciones imprevistas y creemos que esto sucede con ciertos hallazgos que señalados sucesivamente en la exposición de los resultados son aparentemente inconexos y que coinciden en manifestarse simultáneamente en la octava semana de tratamiento o sea el au-

mento de linfocitos, de leucocitos y normalización de la Velocidad de Sedimentación que en nuestra opinión pueden reflejar una neta, aunque leve mejora de la capacidad defensiva del organismo de estos pacientes durante la octava semana de tratamiento.

CONCLUSIONES

El estudio seriado de las funciones hepática, renal y hematopoyética en un grupo de pacientes con tuberculosis pulmonar sometidos a tratamiento con la hidracida del ácido isonicotínico a una dosis considerada efectiva de tres miligramos por kilogramo de peso corporal, diariamente, permite las siguientes conclusiones:

1ª— En la totalidad de casos estudiados para apreciar la acción de la isoniacida a corto plazo (15 caso).

- a) Los controles efectuados durante las seis primeras semanas de tratamiento no demostraron acción tóxica de este medicamento sobre pruebas de función hepática, renal o en los exámenes hematológicos semanales. Se señala la presentación de eosinofilia transitoria de 5% en un caso y leucocitosis discreta en promedio a partir de la segunda semana.
- b) En este mismo período la Velocidad de Sedimentación reveló una tendencia a disminuir, y a normalizarse en los casos que la tenían acelerada.
- c) Las proteínas y fracciones no ofrecieron modificaciones importantes en sus resultados. Se señala una ligerísima baja de las proteínas totales y paralelamente de las globulinas durante la primera, quinta y sexta semana.

2ª— Manifestaciones de intolerancia clínica presentada en dos de los casos estudiados no han mostrado paralelamente acción tóxica evidente sobre las funciones hepática, renal o hematopoyética. Se ha encontrado positividad mínima de las reacciones de Cefalina-Colesterol y Timol en uno de los casos coincidente con la etapa de suspensión del medicamento y descenso de albúminas ligero, en el mes que siguió a la reiniciación del tratamiento en los dos casos.

3ª— En los pacientes que precozmente iniciaron su tratamiento con la hidracida del ácido isonicotínico y que totalizaron 10, se controlaron

en forma ininterrumpida hasta completar los cuatro meses de su tratamiento. En estos casos:

- a) Las pruebas hepáticas y renales controladas mensualmente no indican toxicidad manifiesta en el hígado o riñón.
- b) El estudio hematológico seguido seriadamente cada dos semanas en lo que respecta a hematies, hematocrito, leucocitos y fórmula diferencial, ha sido completamente negativo en todos los casos en lo relacionado a toxicidad sobre los elementos hematopoyéticos de la medicación administrada. Se ha observado aumento de leucocitos en forma discreta pero persistente en todos los controles. El hemograma promedio muestra aumento de segmentados paralelamente al aumento de leucocitos en casi todos los controles y linfocitosis ligera en la segunda y octava semana.
- c) La Velocidad de Sedimentación estudiada bisemanalmente mostró un franco descenso de su valor promedio en los tres primeros meses de tratamiento alcanzando la normalidad en el curso de la cuarta y octava semanas, sin embargo era moderadamente acelerada durante el cuarto mes de tratamiento. En los casos con Velocidad de Sedimentación inicialmente acelerada se apreció neto descenso a lo normal en la cuarta y octava semanas y resultados cercanos a la normalidad hasta concluir los cuatro meses.
- d) Las proteínas y fracciones en los cuatro meses de tratamiento mantuvieron sus resultados sin mayores cambios y por tanto han sido indiferentes en todo momento a la administración del ácido nicotín hidracida.

4ª— Haciendo un resumen de todas nuestras observaciones sobre la posible acción tóxica que la hidracida del ácido isonicotínico pueda ejercer en el organismo a corto y largo plazo podemos afirmar que con raras excepciones, dicha droga carece de efectos tóxicos para el organismo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— AGNES FAHY: History of New Drug — Bull. National Tuberculosis Association (April 1952).
- 2.— GARCIA ROSSEL OVIDIO: Estado actual de la Terapia Antituberculosa. Conferencia dictada en la Academia Peruana de Medicina (Setiembre 1952).
- 3.— P. PUIG MUSET: Posibilidades de actuación bioquímica del quimioterápico antituberculoso Isonicotín Hidrazida. El Tórax Vol. 1 N° 1 1952.
- 4.— STEENKERN, WOLINSKY: Antituberculous properties of Hydrazines of Isonicotinic Acid. (Rimifón, Marsilid) Amer. Review of tbc. Vol. 65 N° 4 1952.
- 5.— GALVEZ BRANDON: Actividad in vitro del Isonicotín Hidrazida.— Trabajo presentado en el Viernes Médico del I.S. (Mayo 1952).
- 6.— BERNSTEIN, LOTT, STEINBERG, YALE: Chemotherapy of Experimental Tuberculosis.— Amer. Review of TBC Vol. 65 N° 4 1952.
- 7.— GRUNBERG SCHNITZER: Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in experimental tbc. of mice. Bull. Sea View Hospital Vol. 13 N° 3 1952.
- 8.— ZIEPER, LEWIS: Quart, Bull, Sea View Hospital Vol. XIII. (Enero 1952).
- 9.— RUBIN, PHED., DREKTER, SCHEINER, RITTER: Diseases of the Chest. Vol. XXI N° 4 April 1952.
- 10.— ELMENDORF, CAWTHON, MUSCHENHEIM, MC DERMOTT: The absorption, Distribution, Excretion and Short Toxicity of Isonicotinic Hydrazide (Nydravid) in Man. Amer. Review of tbc. Vol. 65 N° 4 1952.
- 11.— SELIKOFF, ROBITZEK, ORNSTEIN: Quart Bull, Sea View Hospital Vol. XIII N° 1 (Enero 1952).
- 12.— ROBITZEK, SELIKOFF: Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (Rimifón, Marsilid) in the Treatment of active progressive caseous Pncumonic Tuberculosis. Amer. Review of tbc. Vol. 64 N° 4 1952.
- 13.— AMERICAN TRUDEAU SOCIETY: Estado atual da hidrazida do ácido isonicotínico no tratamento da tuberculose (Traduzido por Ismar C. da Silveira) Rev. Brasileira de tuberculose Año XX N° 140 1952.
- 14.— HANGER: J. Clin. Inv. 18: 261. 1939.
- 15.— MATTEER: J Am. Med. Assoc. 133: 909. 1947.
- 16.— HAWK, OSER, SUMMERSON: Química Fisiológica Práctica.
- 17.— WEICHSELBAUM: Un exacto y rápido método para la determinación de proteínas en pequeñas cantidades de suero o plasma sanguíneo. Amer. Jour. Clin. Path. Vol. 16 N° 3 (Technical Section) 1946.
- 18.— KINGSLEY: Jour. Lab. Clin. Med. 27: 840. 1942.
- 19.— CORONA: Tratado de Química Normal y Patológica de la sangre.
- 20.— ANGULO BAR: Una sencilla serie de análisis en sangre para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades hepato-biliares. —Tesis Fac. Med. Lima-Perú 1946.
- 21.— BOCANEGRA MANUEL: Alteraciones hepáticas en la tuberculosis pulmonar. Tesis Fac. Med. Lima-Perú 1949.

- 22.— GUZMAN BARRON, PAYVA CARBAJAL: La Determinación de Urea en Sangre por la Ureasa. Actas y trabajos del II Congreso Peruano de Química.
 - 23.— MENDOZA EUWING, YUIJAN: La Determinación de Urea en Sangre y Orina por el método de la Ureasa y su aplicación a la prueba de **Urea Clearance**.— Trabajo Inédito.
 - 24.— NEWMAN ELLIOT: Conceptos Modernos sobre la Fisiología del riñón. Anal. Fac. Med. Tomo XXXI N° 4 1948.
 - 25.— MOLLER, McCINTOSH, VAN SLYKE: Urea Clearance.— Manual of Clinical Chemistry REINER.
 - 26.— VETERANS ADMINISTRATION ARMY NAVY: Quartely Progress Report of Veterans Administration Army, Navy Study (Julio 1952).
 - 27.— HURTADO ALBERTO: Métodos Estadísticos. Anales Fac. Med Tomo XXVIII pag. 125.
 - 28.— VARELA MANUEL: Nefropatías.
 - 29.— WINTROBE: Hematología Clínica.
 - 30.— BUENDIA A.: Variaciones Hematológicas en la TBC pulmonar Tesis Fac. Med. 1952.
-