

## LAS HIDRACIDAS DEL ACIDO NICOTINICO EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS\*

### INFORME PRELIMINAR

Como se sabe, Domagk ensayó en Alemania en 1946 una nueva droga para el tratamiento de la tuberculosis. Dicha droga, una tiosemicarbazona que se denominó TB/J698 (Tb<sup>1</sup>, Conteben, Tibione, Amithiozone), fué luego estudiada en diferentes parte del mundo, y en una encuesta especial llevada a cabo en la propia Alemania por Hishaw y McDermott en 1949, se demostró que si bien poseía un definido poder antituberculoso, especialmente en las lesiones extrapulmonares complicantes de la forma pulmonar, tenía, por otra parte, una extrema toxicidad y por lo tanto era poco recomendable para su uso universal en la clínica humana.

Partiendo de la idea de obtener un derivado de las tiosemicarbazonas que conservara sus propiedades terapéuticas antituberculosas pero que al mismo tiempo estuviera desprovisto de sus efectos tóxicos, dos grupos de investigadores, aparentemente de manera casi simultánea pero sin conocer entre ellos que trabajaban en la misma orientación, luego de obtener cerca de cinco mil derivados diferentes, llegaron a las hidracidas del ácido isonicotínico, que dicho sea de paso son sustancias cercanas a la amida del ácido nicotínico (niacina).†

El Dr. H. Herbert Fox, del grupo del laboratorio de investigaciones científicas de la casa Hoffman-LaRoche, y el Dr. Geoffrey Rake, del grupo de igual naturaleza de la casa Squibb, conocieron sólo a principios de enero del presente año que ambos se encontraban en un mismo camino de experimentación. El grupo del Dr. Fox había estado trabajando desde 1947 con derivados de las tiosemicarbazonas, y al llegar a una hidracida del ácido isonicotínico (C-6 H7 N-3 O) lo bautizaron con el nombre comercial de "Rimifón." A un derivado isopropílico de éste lo llamaron "Marsilid" (este último tiene la fórmula química: 1 isonicotin-2 isopropilhidricina). El grupo del Dr. Rake, mientras tanto, estudiaba una droga químicamente idéntica al "Rimifón," y la misma que la casa Squibb denominó "Nydracid."

Ambos grupos creyeron al comienzo de sus experiencias que habían obtenido un producto nuevo, pero revisando la literatura médica constataron bien pronto que las hidracidas del ácido isonicotínico habían sido sintetizados en Alemania por los químicos H. Meyer y J. Mally en 1912, pero que ni ellos ni ningún otro investigador habían siquiera sospechado las posibles propiedades antituberculosas de estos compuestos.

\* Preparado por la Sección de Tuberculosis de la Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Muchos de los datos presentados provienen de informaciones oficiales facilitadas por la American Trudeau Society, Sección Médica de la National Tuberculosis Association.

† Ultimamente ha sido anunciado que estos compuestos habían sido sintetizados con anterioridad en Italia (Casa "Lepetit" bajo el nombre "Nicotibina", y en España Casa "Faes" bajo la denominación "FSR-3").

Los Dres. Fox y Rake, independientemente, después de abundantes experiencias *in vitro* y en conocimiento de las extraordinarias propiedades bacteriolíticas de las hidracidas, pasaron a la experimentación animal. Confirmaron así que el efecto de los nuevos compuestos era por demás halagador en cobayos, perros y monos, y que la dosis tóxica se encontraba muy alejada de la que podría considerarse como dosis terapéutica experimental.

Una vez que la experimentación animal había dado suficientes pruebas de que las drogas no tenían un efecto tóxico y sí una actividad antituberculosa definida, podía llegarse a la experimentación humana para tratar de encarar el problema desde dos puntos de vista: el de su tolerancia, y el de su poder o actividad antituberculosa.

La casa Hoffman-LaRoche entregó la droga para su experimentación clínica a un grupo de reconocidos especialistas del Sea View Hospital de Nueva York, encabezados por el Dr. Edward H. Robitzek, y la firma Squibb lo hizo a un grupo del Hospital del Centro Médico Universitario de Cornell y el Tuba City Hospital, bajo la dirección de los Dres. Walsh McDermott y Carl Muschenheim. (También se han efectuado algunos estudios bacteriológicos en el Sanatorio Trudeau de Saranac Lake.) El grupo del Sea View Hospital comenzó las experimentaciones clínicas en junio de 1951 y el de Cornell en noviembre del mismo año.

Aun cuando los resultados obtenidos por ambos grupos no son exactamente iguales, puede decirse que son semejantes en líneas generales, por lo que se hace un relato conjunto de los resultados de ambos grupos.

Es necesario puntualizar que, como es lógico en estos casos, la experimentación fué iniciada en casos muy avanzados y prácticamente sin esperanza de curación con los tratamientos hasta ahora conocidos, muchos de los cuales ya habían sido ensayados en estos enfermos. El grupo del Sea View Hospital había tratado unos 150 enfermos y el de Cornell un número de 20 enfermos hasta el momento de su último informe de febrero 21, 1952.

La primera manifestación digna de anotarse, común tanto para el Rimifón como para el Nydracid, fué el descenso de la temperatura. La mayor parte de los enfermos quedaron apiréticos o con una ligera febrícula en períodos tan breves como de dos a diez días.

La segunda manifestación notable experimentada por los enfermos fué la aparición de una sensación de bienestar. Esto debe tomarse con cierta reserva, pues tratándose de enfermos sin esperanza de curación, podían tener, como resultado de la iniciación de este nuevo tratamiento, la idea subjetiva de una mejoría espectacular.

La disminución de la tos y de la expectoración fué otro de los fenómenos observados con más frecuencia, y aun cuando en este caso también puede atribuirse, al menos en parte, a fenómenos subjetivos, el grupo del Sea View quedó decididamente impresionado con la declinación de estos síntomas.

El aumento de peso fué realmente espectacular en algunos casos, y

aunque especialmente notable en la serie de enfermos del Hospital Sea View, fué universal para todos los pacientes. Hubo enfermos que no tuvieron mejorías considerables de otros síntomas clínicos, pero el aumento del peso fué constante. Algunos pacientes aumentaron 17 y 23 kg en término de dos y tres meses. Los clínicos responsables de estas experiencias han intentado concienzudamente cerciorarse de que este aumento de peso es verdadero y no una simple acumulación de flúidos en el organismo, pero aun cuando se presume descartar esta última posibilidad, todavía no puede darse una afirmación definitiva.

Refiriéndonos a las imágenes radiográficas, se tiene el criterio general de que los cambios producidos en algunos enfermos son de grado muy moderado, aun cuando se debe recalcar que en el grupo del Dr. Robitzek hubo algunos cambios "impresionantes," de acuerdo con la expresión textual del mencionado especialista. También se hace necesario recordar la calidad de los enfermos tratados, es decir, pacientes muy avanzados con lesiones de tipo crónico y con pérdida de sustancia bloqueada muchas veces por fibrosis.

Ha transcurrido muy poco tiempo desde que se inició la experimentación para poder establecer dentro de un margen de seguridad si los cambios radiológicos son definitivos.

En lo que se refiere al punto de vista bacteriológico, los dos grupos difieren notablemente en sus conclusiones. Es lamentable que las facilidades de laboratorio de que disponía el grupo del Dr. Robitzek no fueran enteramente satisfactorias, lo cual constituye una desventaja para la evaluación de los resultados de su grupo que fué aquel que trató el mayor número de pacientes. Estas condiciones contrastan con las del Hospital Cornell, institución con magníficas facilidades para el diagnóstico bacteriológico, pero con el grupo más pequeño de casos.

Teniendo siempre en mente que los dos grupos comenzaron en diferentes épocas, como se dijo anteriormente, y con facilidades de laboratorio también diferentes, es bien difícil dar una información definitiva acerca de los resultados de la baciloscopia. Es posible señalar, sin embargo, que en muchos de los casos la baciloscopia disminuyó de manera notable y que en muy pocos se convirtió en negativa, aun cuando todavía no puede hablarse de verdaderas conversiones de esputo debido a que el tiempo transcurrido para obtener los resultados de repetidas culturas e inoculaciones es aún muy corto. También se ha constatado experimentalmente que en algunos animales los gérmenes mantienen su virulencia a pesar de intensivos tratamientos.

El grupo del Hospital Cornell ha efectuado bastantes investigaciones referentes a la absorción de las drogas, a su permanencia en el medio sanguíneo, a su eliminación, a su difusión en el organismo y, de una manera especial, a su distribución en los diferentes flúidos orgánicos, a cuyo respecto los resultados obtenidos hasta ahora son por demás satisfactorios.

En lo referente a la toxicidad de la droga, los dos grupos de investigadores difieren un tanto de opinión. Uno ha encontrado ligeros signos tóxicos, constituídos por moderada excitación del sistema nervioso central, ciertos trastornos de los reflejos y estreñimiento, mientras que el otro no ha podido encontrar síntomas tóxicos de ninguna naturaleza. Es necesario señalar, sin embargo, que el grupo en cuyos pacientes se presentaron los trastornos tóxicos mencionados, trabajó con dosis mucho mayores.

De una manera general puede decirse que, de acuerdo con la experimentación animal la cantidad de droga necesaria para producir efectos terapéuticos es mucho menor que la requerida para que surjan efectos tóxicos serios.

El tiempo transcurrido desde el comienzo de la experimentación clínica y aun desde que se empezó la experimentación del laboratorio es tan corto que no permite de manera alguna llegar a conclusiones, ni siquiera aproximadas, referentes a lo que se puede lograr con estos nuevos compuestos.

Se desconoce aún si los bacilos tuberculosos crearán resistencia contra estas drogas, como sucede con la estreptomina y algunos quimioterápicos. Sin embargo, ya se tiene conocimiento de que la resistencia de los gérmenes a estos nuevos compuestos ha sido constatada *in vitro* aun cuando no ha podido ser demostrada en la clínica humana. Para dilucidar esto será necesario que transcurra un tiempo suficiente.

En la propaganda que se le ha dado a estas drogas se ha mencionado que su aparición cambiará enteramente no sólo la fisonomía de la lucha antituberculosa, sino que será posible cerrar sanatorios y hospitales para tuberculosos. Es necesario desmentir categóricamente esta severación, pues como dijo muy bien el Dr. Floyd M. Feldmann en un editorial publicado en junio de 1950 en la *American Review of Tuberculosis*, aun en el caso de que fuera encontrada una droga específica contra la tuberculosis, las responsabilidades de los encargados del control de la tuberculosis aumentarían en vez de disminuir, y las necesidades de todos los elementos de lucha, incluyendo en éstos hospitales, dispensarios, personal especializado, etc., serían mayores que en el momento actual.

Por todo lo que antecede, hay que insistir en el hecho de que es indispensable que se tomen las medidas necesarias para prevenir el cambio, en ningún sentido, de la estructuración de los elementos de lucha antituberculosa tal como se los tiene actualmente orientados. Además, se debe también recalcar que es enteramente prematuro hablar de efectos "maravillosos" obtenidos con estas drogas, pues hasta la fecha no existe la evidencia de un solo caso "curado" con ellas.

Conviene agregar que los medicamentos aludidos no han recibido aún la aprobación necesaria de la Oficina de Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América y que su venta en este país no será autorizada hasta que dicha aprobación se lleve a cabo, lo que se espera sucederá dentro de los próximos dos o tres meses.