

razón con considerable aumento de la sombra cardiaca y signos quimioradigráficos de derrame, que mejoró con radioterapia; ESTROUSE<sup>39</sup> cita un paciente con 43 años de supervivencia.

## TRATAMIENTO.

El tratamiento de elección es la resección amplia del estómago, sin que sea por esto total; de esta manera varía considerablemente el pronóstico, haciéndose bueno para el miosarcoma, siendo mejor para el linfosarcoma y peor para el tumor de células redondas; la radioterapia va mucho mejor al linfosarcoma que a los demás, sobre los que tiene poco o ningún efecto. LASSILLA<sup>10</sup>, en 1924, publicó cinco casos con tres años de supervivencia; RUPPERT<sup>11</sup>, linfosarcoma curado después de catorce años; MARSHALL<sup>12</sup>, ocho pacientes de uno a veinte años; DEEB<sup>13</sup>, seis enfermos; dos sobrevivieron de cuatro años a siete.

## RESUMEN.

Enfermo con *retotelsarcoma* de estómago diagnosticado a los dos meses y medio; resección amplia de estómago, dando cinco meses y medio más tarde una generalización de su proceso tumoral con localizaciones en riñón y corazón; muerte.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

## LA CICLOSERINA, NUEVO MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO

P. JIMÉNEZ BRUNDELET.

## Madrid

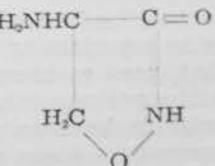
En 1955 hizo su aparición en los Estados Unidos un nuevo antibiótico dotado de un espectro de acción muy amplio: se trata de la cicloserina. ¿Qué es la cicloserina? Es el producto de fermentación de tres *streptomyces* no identificados anteriormente y que fueron bautizados con los nombres de *Streptomyces orchidaceus* (de donde se saca la seromicina)<sup>1</sup>, *Streptomyces garyphallus* (de donde se saca la oxamicina)<sup>2</sup> y *Streptomyces lavendulae* (de donde se saca el PA-94)<sup>3</sup>. Tanto la seromicina como la oxamicina y el PA-94 son sustancias química y fisiológicamente idénticas, por lo cual el producto de fermentación de estos tres *streptomyces*, aislado y cristalizado, recibió el nombre de cicloserina (CS en abreviatura), que tuvo más aceptación que los anteriores.

## BIBLIOGRAFIA

1. WIRCHOWS.—Cit. LANGHOF.
2. BROOKS.—M. News, 1895.
3. OBERST.—Brun's Beitr. Klin. Chirurg., 45, 477, 1903.
4. ZIECH y DAVIDSON.—Mitt. Grenzgeb. Med. Chirg., 20, 377, 1907.
5. JAKI.—Deutsch. Ztschr. Chirg., 210, 318, 1928.
6. HUICI.—Cit. URRUTIA. Enfermedades del estómago, 525, 1920.
7. BOHMANNSSON.—Art. Chir. Escand., 52, 334, 1920.
8. PATTERSON.—The surgery of the stomach, 1914.
9. PERRY y SHAW.—Guy's Hosp. Rep., 5, 18, 1927.
10. BALFOUR y McCAM.—Surg. Gynec. and Obst., 50, 948, 1930.
11. MARSHALL.—Ann. Surg., 155, 824, 1949.
12. BORRMANN.—In Henke-Lubarsch, Handb. d. Spez. Path. Anat. u. Hist. Bd., 1/1, 825, 1926.
13. YARNIS y COLP.—Gastroenterology, 1, 1.022, 1943.
14. PALMER.—Amer. J. Digest., 17, 16, 1950.
15. WARREN y LULENSKI.—Ann. Surg., 115, 1, 1952.
16. ASLEBEN.—V. A., 173, 137, 1903.
17. RANSON y KAY.—Ann. Surg., 112, 700, 1940.
18. FINLAYSON.—Brit. Med. J., 1899.
19. LANGHOF.—Zentr. Fur. Chirug., 122, 875, 1950.
20. REHFUSS.—Diseases of the stomach, 769, 1927.
21. BOCKUS.—Gastroenterología, 1, 716, 1948.
22. HEILMEYER.—Med. Klin., 42, 627, 1947.
23. MAYLAR y ANDERSON.—Ann. Surg., 506, 1910.
24. KAPEL.—Hospital Stid., 79, 120, 1925.
25. EWING.—Oncología, 403, 305-307, 1948.
26. SCHLESINGER.—Wien. Klin. Wschr., 29, 785, 1916.
27. RANSON y KAY.—Ann. Surg., 112, 700, 1940.
28. RÖSLER.—Cit. LANGHOF.
29. AHLTRÖM.—Cit. LANGHOF.
30. ROULET.—Arch. Pathol. Anat., 277, 15, 1930 y 286, 1932.
31. OLIVEIRA.—Arch. Pathol. Anat., 29, 464, 1937.
32. FELDMAN.—Clinical Roentgenology of the Digestive tract. Baltimore, Wn. Wood and Company, 1938.
33. FUNKEN.—Arztl. Wschr., 5, 113, 1950.
34. PRICHAR.—A. M. A. Arch. Path., 51, 98, 1951.
35. LEUBSCHITZ.—Radiology, 52, 79, 1949.
36. POPP.—Bull. Acad. Med. Roumaine, 2, 663, 1937.
37. SHELBURNE y ARONSON.—Ann. Int. Med., 14, 728, 1940.
38. HSIUN y SZUTU.—Chin. Med. J., 57, 1, 1940.
39. STROUSE.—Arch. Int. Med., 62, 401, 1938.
40. LASSILLA.—Finska Lasallsk. Handl., 66, 529, 1924.
41. RUPPERT.—Wien. Klin. Wschr., 25, 1.977, 1912.
42. DEEB.—Radiology, 58, 529, 1952.
43. CORACHAN.—Cirugía gástrica, 1, 483, 1934.
44. FREY.—Chirurgie des Herzens, 97, 101, 1956.

## ESTUDIO QUÍMICO.

La cicloserina es una sustancia antibiótica ligeramente ácida. En estado cristalizado, es un polvo blanco, soluble en agua. Su peso molecular es 102 y su punto de fusión está a 155-156° C. En lenguaje químico se trata de la D-4-amino-3-isoxalidinona, siendo su fórmula la siguiente:



#### ACCIÓN "IN VITRO".

La cicloserina es un antibiótico que actúa sobre una gran variedad de gérmenes. Basándonos en el estudio llevado a cabo por WELCH y cols.<sup>4</sup> sobre la inhibición "in vitro" de los gérmenes Gram positivo.

vos y Gram negativos, resultan los siguientes hechos:

1) La actividad "in vitro" de la cicloserina es relativamente débil comparada con la de los antibióticos usuales (penicilina, estreptomicina, tetracíclinas).

2) Su actividad no guarda ninguna relación con el carácter Gram positivo o Gram negativo de los gérmenes.

3) No tiene acción verdaderamente selectiva sobre determinados gérmenes, y aunque su eficacia es más acentuada sobre los estreptococos, colibacilos, shigelas, salmonelas que sobre los proteus, klebsielas, pseudomonas, en realidad se trata únicamente de una cuestión de concentración de dosis: aumentando ésta, se inhiben también las cepas más resistentes.

Todos estos hechos parecen indicar que la cicloserina actúa inhibiendo un eslabón del sistema enzimático o un metabolito esencial, común a todos los gérmenes estudiados.

La acción de la cicloserina "in vitro" está reforzada por la presencia simultánea de cualquiera de los antibióticos siguientes: penicilina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, cloranfenicol y bacitracina. La cicloserina resulta también eficaz contra el bacilo tuberculoso y el bacilo de la lepra. La presencia de HIN refuerza la acción de la CS "in vitro" contra los BK, mientras que la presencia de estreptomicina, aunque la refuerza, lo hace sólo levemente. "In vitro", el crecimiento de los BK suele ser inhibido cuando la concentración de CS llega a 10 microgramos por c. c. o a 20 microgramos por gramo, según el medio sea líquido o sólido, respectivamente, y según la variedad de BK.

#### ACCIÓN "IN VIVO".

Existe aquí un hecho en apariencia paradojal: la cicloserina es totalmente ineficaz para combatir la tuberculosis del ratón<sup>4</sup> y<sup>5</sup> y casi del todo ineficaz en el tratamiento de la tuberculosis del cobaya<sup>6</sup> y<sup>7</sup>, al cual hay que administrar dosis elevadas para obtener una mejoría mínima. Al contrario, la cicloserina resulta eficaz en el tratamiento de la tuberculosis humana, del mono<sup>8</sup> y de la rata<sup>9</sup>. Esta respuesta distinta se debe, como lo demostraron varios autores<sup>10</sup> y<sup>11</sup>, a que en el ratón y el cobaya la excreción renal de cicloserina es tan rápida, que no queda en el organismo el tiempo suficiente para ser eficaz. Esta diferencia de comportamiento entre el hombre y el animal investigado, nos autoriza a preguntarnos con RAVINA<sup>12</sup> hasta qué punto los resultados de la experimentación animal son valederos para su aplicación al hombre. En otras palabras, ¿tienen siempre los medicamentos igual acción en el hombre que en el animal sobre el cual se han experimentado, o al contrario, tienen acción diferente? En algunos países se ofrecen a veces voluntarios (estudiantes o médicos) para que estas experiencias se hagan directamente en el hombre, pero se comprende fácilmente que, dados los posibles peligros inherentes a las mismas, la experimentación humana esté poco generalizada y quede reservada a casos especiales.

Aquí también, en el tratamiento de las tuberculosis experimentales, el empleo combinado de cicloserina con HIN o estreptomicina da resultados superiores al uso de la cicloserina sola. La cicloserina combinada con HIN da resultados muy superiores a la combinación cicloserina-estreptomicina.

En el tratamiento de las infecciones experimentales no tuberculosas, la cicloserina se ha revelado

también muy eficaz, reforzándose su acción cuando se emplea combinada con penicilina, con estreptomicina o con una de las tetraciclinas. En otros términos, tanto en el tratamiento de las infecciones tuberculosas como en el de las no tuberculosas, el empleo de dos medicamentos da resultados superiores al conseguido con cada uno por separado.

Con arreglo a los resultados de la inhibición de los bacilos tuberculosos "in vitro", se admite que para ser eficaz "in vivo", la cicloserina debe alcanzar en la sangre un nivel de 20 microgramos por centímetro cúbico. Cuando la CS llega a esta concentración de 20 mcg. por c. c. de sangre (de plasma sanguíneo para ser más exacto), se dice que ha alcanzado su nivel terapéutico. Más adelante tendremos ocasión de volver sobre este punto.

#### DETERMINACIÓN COLORÍMÉTRICA DE LA CICLOSERINA (\*)

Se realiza con el método espectrofotométrico de Jones. Se puede emplear el espectrofotómetro Beckman, modelo DU, equipado con células Corex de 1 cm., utilizado por JONES, o bien otro que tenga características similares. Detallamos a continuación las dos partes que nos interesan particularmente, es decir, la preparación de la curva de calibración que nos servirá luego para el cálculo de las concentraciones y la técnica de determinación de CS en el plasma sanguíneo. Para los que deseen más detalles como, por ejemplo, la determinación de CS en la orina y en el líquido cefalorraquídeo, aconsejamos consulten el excelente artículo de JONES, del cual procede cuanto digamos<sup>13</sup>.

1) *Preparación de la curva de calibración.*—Pesar de 0,1 a 0,12 gramos de cicloserina cristalizada, cuya pureza sea próxima a 100 por 100. Colocar dicha cantidad en un frasquito de cristal y llevarlo en una estufa de vacío con 10 a 15 mm. de Hg. de vacío y 60° C. de temperatura; dejarlo en esta estufa dos horas; enfriar luego en un desecador que contenga pentóxido de fósforo como desecante. Volver a pesar luego, comprobando que hay exactamente 0,1 gramo de cicloserina, y preparar una solución "standard" de CS en una solución de NaOH 0,1 N de tal forma, que esta solución contenga 1 mgr. de CS por c. c. (esta solución se conserva estable durante varias semanas si se la guarda en la nevera). Llevar por medio de una bureta graduada de 50 c. c. las cantidades siguientes de la solución "standard" de CS (1 c. c. = 1 mgr.): 0cc. 2,5 c. c., 5 c. c. 10 c. c. 12,5 c. c., 15 c. c., 17,5 c. c. y 20 c. c., en una serie de matraces aforados de 100 c. c. de cabida; completar cada uno de estos matraces hasta los 100 c. c. utilizando para ello la solución de NaOH 0,1 N. Llevar 1 c. c. de cada una de estas diluciones (es decir, de cada uno de estos matraces de 100 c. c.) a otros tantos tubos de ensayo. Añadir en cada uno de estos tubos de ensayo 3 c. c. de una solución de ácido acético 1 N y 1 c. c. de reactivo cromático (que se obtiene mezclando partes iguales de nitroprusiato sódico al 4 por 100 y NaOH 4 N; esta mezcla es muy inestable; por consiguiente, hay que prepararla justo antes de emplearla y hay que desecharla después de cada determinación); mezclar bien y dejar reposar diez minutos: con el reactivo cromático se produce un cuerpo complejo de color azul, cuya intensidad variable depende de la concentración en CS. Transferir luego a la célula Corex de 1 cm. y leer la absorción a 625 milímetros de longitud de onda, empleando como testigo la solución que contenga

(\*) Reproducimos esta parte con la cortés autorización de *Analytical Chemistry*, New York.

0 c. c. de cicloserina "standard". Marcar en una gráfica de papel, al lado de la absorción de cada dilución, su concentración en cicloserina. La curva obtenida se desvía ligeramente de la línea recta. Las diluciones anteriores corresponden a 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 y 200 microgramos de cicloserina por c. c. Esta gráfica nos servirá para determinar la concentración en cicloserina de un medio cualquiera, pues a cada absorción (que nos indica el espectrofotómetro) le corresponde una concentración determinada de CS (que nos indica la gráfica que acabamos de preparar).

2) *Determinación de la cicloserina en el plasma sanguíneo.*—Se llevan 2 c. c. de plasma a un tubo de centrífuga de 15 c. c. de cabida; se añade para desproteinizar 4 c. c. de reactivo tungstico ácido (que se obtiene mezclando partes iguales de una solución de ácido sulfúrico 0,666 N y de una solución de tungstato sódico al 10 por 100); mezclar bien y centrifugar luego hasta que el líquido que sobrenada esté claro. Llevar a un tuvo de ensayo 3 c. c. de este líquido que sobrenada (esta cantidad equivale a 1 c. c. de plasma); añadir 1 c. c. de ácido acético 3 N (como se ve, se emplea aquí una solución de ácido acético diferente que para la preparación de la curva de calibración, pero en realidad la cantidad de ácido acético utilizada es la misma en ambos casos, pues si bien aquí se emplea una solución tres veces más concentrada, se utiliza un volumen de solución tres veces menor) y 1 c. c. de reactivo cromático. Mezclar bien y dejar reposar diez minutos. Transferir luego a la célula Corex de 1 cm. y leer la absorción a 625 milícrones de longitud de onda, utilizando como testigo la solución preparada con 1 c. c. de NaOH 0,1 N y los reactivos como si se hiciese una determinación normal.

Esta técnica de JONES es específica para la CS, pues da la coloración azul únicamente con la CS, cosa apreciable ya que permite determinar el nivel de CS aun en presencia de otros antibióticos.

#### CIRCULACIÓN ENDÓGENA.

La cicloserina presenta una ventaja muy apreciable: su actividad por vía bucal. En efecto, este antibiótico no es destruido por los jugos digestivos y pasa muy rápidamente a la sangre (en menos de una hora). Desde la sangre se difunde con rapidez en todos los tejidos y a todos los humores del organismo. Pasa al líquido cefalorraquídeo (donde se le halla con una concentración ligeramente inferior a la que tiene en la sangre), a los derrames pleurales, a la bilis, al líquido amniótico, a la sangre fetal, a los ganglios linfáticos. Al mismo tiempo que circula por la sangre y se difunde a todos los tejidos, la eliminación de la cicloserina por el riñón comienza también precozmente (a la hora de ingerir el antibiótico). En la orina, alcanza niveles elevados de concentración que explican su empleo con éxito en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias. Por otra parte, su difusión a los tejidos pulmonares y su eliminación por la expectoración explican su empleo en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar<sup>14</sup> y<sup>15</sup>.

#### INDICACIONES DE LA CICLOSERINA.

La indicación principal de la cicloserina es el tratamiento de la tuberculosis humana en todas sus formas: pulmonar, ganglionar, renal, ósea, etc... Se pue-

de emplear en el tratamiento de las tuberculosis recientes no tratadas previamente con las sustancias antituberculosas usuales, o bien se la puede emplear para tratar las tuberculosis que se han vuelto resistentes a la triada clásica: estreptomicina-PAS-HIN. Finalmente, la CS está también indicada cuando existe intolerancia a alguno de los tres medicamentos de dicha triada.

Además de su indicación en el tratamiento de la tuberculosis, la cicloserina tiene otras aplicaciones, pues como hemos indicado anteriormente, su espectro de acción es muy amplio. Ha sido utilizada con un 60 por 100 de éxito en el tratamiento de infecciones rebeldes de las vías urinarias, causadas por una mezcla de gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Resulta ineficaz, sin embargo, contra el gonococo y el germen de la enfermedad de Nicolas-Favre (HERROLD y cols.)<sup>16</sup>. Se utilizó asimismo la cicloserina en una gran variedad de infecciones diversas no tuberculosas como, por ejemplo, infecciones respiratorias, otitis medias, abscesos cutáneos, diarreas, etc... Se obtuvieron resultados excelentes en el 9 por 100 de los casos, buenos en el 70 por 100 y mediocres o nulos en el 21 por 100 de los casos. Estos resultados se consideran comparables a los que se pueden obtener con cualquier antibiótico de amplio espectro de acción empleado para tratar infecciones debidas a gérmenes sensibles a la acción del mismo (LILLICK y cols.)<sup>17</sup>. Finalmente, la cicloserina ha sido empleada con buenos resultados en el tratamiento de la lepra (PESTEL y CHAMBON)<sup>18</sup>.

En el presente artículo nos limitaremos a la aplicación de la cicloserina en el tratamiento de la tuberculosis humana en su forma pulmonar, aunque cuanto digamos es igualmente aplicable a las demás localizaciones tuberculosas e incluso, hasta cierto punto, al empleo de la cicloserina en las infecciones no tuberculosas.

#### EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA DE LOS BACILOS TUBERCULOSOS A LA CICLOSERINA.

No todos los autores están de acuerdo acerca de si los bacilos tuberculosos pueden o no volverse resistentes a la acción de la cicloserina después de algún tiempo de administración de este antibiótico. Según EPSTEIN, que ha introducido la cicloserina en el campo de la tuberculosis, los BK no se vuelven resistentes, pues en más de 100 casos tratados durante un año con este medicamento, afirma no haber observado dicha resistencia. De ser cierto esto, la cicloserina estaría en una situación privilegiada en comparación con las demás sustancias antituberculosas, de las cuales no hay ni una que no deje de actuar favorablemente después de un tiempo más o menos largo de administración, por haberse vuelto los BK resistentes a su acción. Sin embargo, numerosos autores proclaman que la cicloserina no posee tal privilegio y que, al igual que los medicamentos antituberculosos usuales, los BK se vuelven resistentes a su acción después de un tiempo relativamente corto de administración (uno o dos meses). Según CUMMINGS, se debe admitir que los BK se han vuelto resistentes cuando el crecimiento de los mismos en un medio de cultivo contenido 20 mcg. de CS por c. c. es igual al crecimiento obtenido en el medio de cultivo testigo, es decir, sin CS. Se ha elegido esta cantidad porque, como hemos indicado anteriormente, los BK sensibles suelen ser inhibidos "in vitro" cuando la concentración de CS es de 20 microgramos por c. c. (y a veces menos, según la

variedad de BK), y, por otra parte, como veremos más adelante, con las dosis usuales la concentración hemática suele ser vecina de 20 mcg. por c. c.

Este criterio de CUMMINGS para definir la resistencia de los BK frente a la cicloserina no está, sin embargo, de acuerdo con el siguiente hecho: hay muchos enfermos que, a pesar de no haber sido nunca tratados con cicloserina, poseen bacilos tuberculosos que son resistentes "in vitro" a 20 mcg. de CS por c. c. Esto sucede cuando los BK provienen por contagio de otro enfermo que ha sido tratado con CS y que, por consiguiente, se han vuelto resistentes "in vitro" a 20 mcg. de este antibiótico por c. c., o bien cuando son enfermos tratados durante largo tiempo con las sustancias antituberculosas clásicas y cuyos BK se han vuelto resistentes a ellas, especialmente a la HIN; en efecto, se han observado muchos enfermos cuyos BK son resistentes a 5 mcg. de HIN por c. c. "in vitro" (cifra que sirve de criterio para definir la resistencia de los BK a la HIN), y que por una razón que todavía se ignora, presentan también la particularidad de ser resistentes "in vitro" a 20 mcg. de CS por c. c. sin que dichos enfermos hayan sido nunca tratados con cicloserina<sup>19</sup>. Pero lo más extraordinario del caso, es que, si se administra la cicloserina a dichos enfermos no tratados previamente con ella y cuyos BK son resistentes "in vitro" a 20 mcg. de este antibiótico por c. c., muchos de ellos mejoran e incluso se vuelven negativos. En otras palabras, en estos enfermos la cicloserina actúa eficazmente como si los BK fuesen sensibles a su acción<sup>20</sup>.

Por otra parte, existe una paradoja entre la acción débil de la cicloserina "in vitro" contra ciertos gérmenes no tuberculosos y su gran eficacia "in vivo" en el tratamiento de infecciones producidas por estos mismos gérmenes<sup>4</sup>.

Estos hechos que acabamos de citar, y que, a primera vista, parecen contradictorios, se pueden explicar muy fácilmente si se admite que, en el tratamiento de las infecciones tuberculosas como en el de las no tuberculosas, lo que cuenta no es la concentración hemática, sino la tisular, y esta última es siempre superior a la concentración hemática. En el pulmón necrópsico<sup>14</sup>, por ejemplo, se han encontrado 44 mcg. de CS por gramo y a veces en el pulmón vivo la concentración sea todavía más alta. Por consiguiente, nosotros creemos que los bacilos tuberculosos se vuelven resistentes gradualmente a la acción de la cicloserina, pues no hay ninguna razón para que no pase lo mismo con este antibiótico que con las demás sustancias antituberculosas y, además, la aparición gradual de resistencia queda demostrada por el hecho objetivo que cuando los BK son sensibles "in vitro" a la acción de la CS antes de empezar el tratamiento, se vuelven generalmente resistentes "in vitro" a 20 mcg. de CS por c. c. al cabo de unos dos meses de tratamiento. Pero no creemos que el hecho de crecer "in vitro" los BK en presencia de 20 mcg. de CS por c. c. tenga valor alguno para afirmar que la cicloserina resulta ineficaz si se la administra al enfermo. Dicho hecho indica tan sólo que los BK empiezan a acostumbrarse poco a poco a la CS y que se han vuelto resistentes "in vitro" a dicha concentración de 20 mcg. de CS por c. c., pero si los BK son todavía sensibles a 44 mcg. de CS por gramo, es decir, a la concentración tisular pulmonar, la cicloserina seguirá siendo eficaz. Prueba de ello son los casos tratados con cicloserina con buenos resultados a pesar de presentar los BK esta resistencia "in vitro" a 20 mcg. de

CS por c. c. antes de iniciar el tratamiento o al cabo de un mes o dos de iniciado éste. La determinación de la resistencia bacilar "in vitro" tendría más valor si se conociese la concentración tisular de CS; pero, aparte de la concentración en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo, en la orina, en la expectoración, es decir, en los humores accesibles, no se ha investigado todavía la concentración tisular de CS "in vivo" por ser difícil de realizar esta determinación. De hecho, lo único que nos revela con seguridad que los BK se han vuelto resistentes a la concentración tisular pulmonar de CS, es que los enfermos dejan de mejorar o incluso empeoran. Cuando esto sucede, suele ser varios meses después de haber aparecido la resistencia "in vitro" a 20 microgramos de CS por c. c., es decir, con toda probabilidad cuando los BK han llegado a ser resistentes a la concentración de cicloserina presente en el pulmón. Creemos, no ya solamente para la cicloserina, sino para todos los antibióticos y para los medicamentos en general, que no se ha concedido la importancia que merece a lo que se llama la concentración tisular de los medicamentos. Pensamos que el querer establecer un paralelismo entre la resistencia de los gérmenes a los antibióticos "in vitro" y las concentraciones sanguíneas de estos antibióticos no tiene mucha utilidad práctica, ya que los gérmenes lo mismo que los medicamentos están en la sangre solamente de paso, pues al llegar a las arterias, pasan a los tejidos perivasculares y pueden o suelen, respectivamente, volver luego a la circulación por las pequeñas venas. Pero aparte de las fases más o menos breves y episódicas en que circulan por la sangre, los gérmenes están acantonados en los tejidos perivasculares, y allí producen las lesiones. La lucha entre los gérmenes y los medicamentos raramente tiene lugar en la sangre; por regla general, tiene lugar donde están los gérmenes y sus lesiones, es decir, en los tejidos perivasculares. No se suele pensar nunca en estos hechos que, sin embargo, consideramos nosotros como básicos e importantes. No solamente explican las contradicciones o divergencias anteriormente citadas entre la actividad "in vitro" e "in vivo" de la cicloserina, que son tan sólo aparentes, sino que además dan todo su verdadero valor a la concentración tisular de los medicamentos, la cual es diferente a la hemática y depende a veces de la solubilidad individual de cada medicamento en el líquido tisular, perivascular, extravascular o intercelular, como se quiera llamarlo. Ignoramos si esta concentración tisular es igual o diferente según los órganos. Estudios hechos en animales por COLETSOS y cols.<sup>11</sup>, demuestran que no todos los órganos contienen CS y que los que la contienen varían según el animal investigado. Aunque estudios similares hechos en el hombre escasean, es un hecho, sin embargo, que la CS no está a la misma concentración en todas las partes del organismo, en particular, en todos los humores. El riñón, por ejemplo, al eliminar la CS la concentra de tal forma, que ésta alcanza en la orina niveles muy elevados, superiores a 100 mcg. por c. c. Esto explica el éxito de la CS en el tratamiento de muchas infecciones de las vías excretoras, ya que lo que cuenta aquí no es la concentración hemática, sino la concentración de CS en el riñón y en la orina. Considerando el problema desde otro ángulo, no creemos que la resistencia de los gérmenes a los antibióticos "in vitro" sea un fiel reflejo de la resistencia de estos mismos gérmenes "in vivo", por la sencilla razón que en el medio de cultivo, los gérmenes tienen

frente a ellos solamente al antibiótico, mientras que "in vivo" tienen en contra de ellos este mismo antibiótico y, además, la resistencia propia del terreno, es decir, del enfermo. Por ello, pensamos que la misma concentración de antibiótico tendrá siempre algo más efecto "in vivo" que "in vitro". Así, pues, volviendo a la cicloserina y resumiendo todo lo anteriormente expuesto, diremos que estamos personalmente convencidos de la aparición gradual de una resistencia bacilar a la cicloserina, pero el aceptar el desarrollo de los BK en 20 mcg. de CS por c. c. "in vitro" como criterio para decir que la cicloserina ya no actúa si se la administra al enfermo del cual proceden estos BK, es completamente arbitrario, ilógico y contrario a la realidad de los hechos. Lo que cuenta es, en efecto, por una parte, la concentración tisular de cicloserina, la cual es superior a la hemática, y, por otra parte, el factor terreno, que es variable según los sujetos, pero que tiene en la lucha contra los BK una importancia indudable que no se puede desestimar, aunque resulta imposible valorarlo "in vitro".

## MODO DE EMPLEO Y DOSIS.

La cicloserina ha sido y puede ser empleada de distintas maneras:

- 1) Sola, como único medicamento en el tratamiento de la tuberculosis.
- 2) Combinada con algún otro antibiótico o sustancia antituberculosa:

- a) con la HIN;
- b) con la estreptomicina;
- c) con el PAS.

En cuanto a las dosis, son las siguientes:

1) La cicloserina utilizada sola se emplea en dosis diaria de 1 gramo (dividida en cuatro tomas de 250 mgr. cada una, repartidas en el transcurso del día, después de las comidas, para evitar las bruscas ascensiones de la concentración hemática que suelen observarse cuando se da la cicloserina antes de las comidas). Según EPSTEIN, esta técnica da buenos resultados.

2) La cicloserina administrada juntamente con:

- a) HIN, a razón de 300 mgr. de HIN al día + 1 gramo de CS diario, o bien a razón de 4 mgr. de HIN por kg. de peso corporal al día + 0,50 gr. de CS diario. (Parece que la dosis de 0,50 gr. de CS al día en vez de 1 gr., da sensiblemente los mismos resultados con la ventaja de disminuir la frecuencia de las reacciones secundarias.) Los resultados del tratamiento combinado HIN + CS son más satisfactorios que los de otra combinación cualquiera <sup>21</sup>.

b) Estreptomicina, a razón de 2 gr. a la semana + 1 gr. de cicloserina al día. Los resultados, aunque buenos, parecen más lentos en manifestarse que con la HIN.

c) El PAS. La asociación PAS + CS ha sido relativamente poco estudiada. En colaboración con autores franceses, hemos estudiado la administración de 1 gr. de CS diario durante cinco días de la semana y de 15 gr. de PAS diarios en perfusión intravenosa los dos días restantes de la semana, sin observar ninguna ventaja especial con relación a las asociaciones anteriores mucho más fáciles de administrar que las perfusiones intravenosas de PAS.

De hecho, la elección de una sustancia antituberculosa para emplearla juntamente con la cicloserina a fin de realizar un tratamiento combinado, no puede ser una cosa caprichosa ni rutinaria, pues debe depender de la sensibilidad de los bacilos tubercu-

losos de cada enfermo en relación con las diversas drogas antituberculosas. Se comprenderá fácilmente que si los BK son resistentes a la estreptomicina, o a la HIN, o al PAS, y se somete el enfermo al tratamiento de CS + estreptomicina, o HIN, o PAS, esto equivale a someterle al tratamiento de cicloserina sola. Por consiguiente, antes de empezar un tratamiento combinado, hay que estar relativamente seguro de que los BK del enfermo son sensibles a los medicamentos (cicloserina incluida) que pensamos utilizar. Un antibiograma previo es, pues, necesario, aunque por las razones expuestas más arriba, su interpretación debe ser prudente y cautelosa, ya que, por no proporcionar ningún dato sobre el factor terreno y por ignorarse con exactitud la concentración tisular pulmonar de los antibióticos, tiene tan sólo papel orientador.

Como puede verse, el tratamiento de cicloserina asociada con otro medicamento antituberculoso (aparte de con la HIN), no está todavía bien determinado y puede ofrecer una gran cantidad de variantes según los gustos y opiniones de cada uno. Tres cosas están, sin embargo, claras en cuanto al empleo de la cicloserina:

1) La dosis óptima máxima de cicloserina es de 1 gr. al día. En general, es inútil dar una dosis mayor, sino que, al contrario, resulta arriesgado, pues aumenta entonces la frecuencia de reacciones secundarias. Por otra parte (especialmente cuando se emplea la CS asociada a la HIN), se puede reducir la dosis de CS a 0,75 gr. o a 0,50 gr. (dosis óptima mínima) si el enfermo no soporta la dosis de 1 gr. diario. Debido al hecho que con las mismas dosis el nivel hemático de cicloserina es algo variable de un enfermo a otro, aunque relativamente constante en un mismo sujeto, algunos autores han propuesto como método ideal la administración en dosis fraccionadas de la cantidad necesaria de CS para obtener una concentración hemática de 20 mcg. por c. c. Caso de tener facilidades para efectuar determinaciones repetidas de la concentración hemática, este método es excelente, pero si no se dispone de dichas facilidades, es mejor administrar las dosis usuales con el fin de evitar el posible riesgo de las concentraciones hemáticas superiores a 20 mcg. por c. c. Según CONZELMAN <sup>22</sup>, el precedente hecho de los distintos niveles sanguíneos según los sujetos, a pesar de tomar éstos dosis iguales de CS, se debe a que este antibiótico se distribuye principalmente en el compartimiento acuoso del organismo (corresponde esto a lo que hemos llamado antes el compartimiento tisular perivascular) y que la concentración plasmática resultante de la toma de dosis repetidas de CS depende del volumen del citado compartimiento y de la excreción renal, es decir, de dos factores que son puramente individuales.

2) Conviene asociar a menudo el empleo de un barbitúrico (fenobarbital u otro similar) como sedante, pues veremos más adelante que la CS ejerce en ocasiones cierta acción excitante sobre el sistema nervioso central. Algunos autores dan un comprimido de barbitúrico de manera sistemática con cada toma de 0,25 gr. de CS. Otros autores administran una pastilla de barbitúrico solamente con la última toma de CS para que el enfermo duerma mejor. Personalmente, hemos visto enfermos en los cuales la toma rutinaria de 4 pastillas de fenobarbital al día producía tal amodorramiento, que se pasaban durmiendo no solamente toda la noche, sino también todo el día. Ante la imposibilidad en que estamos de prever si un determinado enfermo presentará o

no reacciones secundarias susceptibles de ser aliviadas por la toma de un barbitúrico (excitación nerviosa, vértigos), creemos que la administración de un barbitúrico y la dosis a la cual se recetará éste deben ser una cosa puramente individual y hecha sobre la marcha. Hay enfermos que nunca lo necesitarán; otros, que acaso precisarán solamente una pastilla de un barbitúrico al acostarse para dormir mejor; finalmente, los hay que necesitarán tomar 1, 2 o más pastillas del sedante en el transcurso del día. En la práctica, con un poco de experiencia, cada enfermo es capaz de decidir si, de verdad, las pequeñas molestias producidas por la cicloserina merecen la toma de una o más pastillas de barbitúrico, y en qué momento del día lo necesita más. Creemos que es mejor dejar plena libertad de acción al enfermo en este particular cuando, naturalmente, se trata de un sujeto con inteligencia suficiente para ello.

3) Se aconseja, como medida de prudencia, el instituir el tratamiento con cicloserina a dosis gradualmente progresiva. Personalmente, aumentamos la dosis cada quinto día, es decir, damos una cápsula de 0,25 gr. durante cuatro días, dos cápsulas de 0,25 gr. durante cuatro días, tres cápsulas de 0,25 gramos durante cuatro días y, finalmente, subimos a cuatro cápsulas de 0,25 gr., es decir, a 1 gr. diario, si el enfermo no presenta reacciones secundarias indeseables importantes, y si, caso de presentar pequeñas molestias, éstas se pueden aliviar por la toma de un barbitúrico. Hemos elegido esta manera de proceder porque había que adoptar una técnica, y no pretendemos que sea la única posible ni la mejor. Acaso la mayor utilidad del aumento gradual de la dosis consista en que los enfermos se vayan acostumbrando paulatinamente a las pequeñas molestias (vértigo, etc...) que son frecuentes durante el tratamiento con cicloserina y las noten menos que si se les da de golpe 1 gr. al día desde el principio.

#### TOXICIDAD.

Desde que se empezó a emplear la cicloserina, una cuestión se presentó, como es natural, a los investigadores: ¿Ejerce este nuevo antibiótico una acción tóxica, nefasta sobre el organismo? Esto explica que hayan sido emprendidos estudios sistemáticos, primero en animales y luego en los enfermos tratados con este medicamento.

*Acción tóxica experimental*<sup>23</sup> y <sup>24</sup>.—Ha sido estudiada administrando dosis elevadas de cicloserina a diferentes animales y vigilando los efectos producidos comparando con animales testigos. Se observó: en el ratón: vómitos;

en las ratas: un pequeño retraso en el crecimiento al principio del tratamiento, pero que desaparece espontáneamente, incluso si se prosigue el tratamiento;

en los gatos: no se ha observado ningún signo de toxicidad;

en los perros: vómitos frecuentes y una diarrea transitoria;

en los monos: una anemia con reacción reticulocitaria y un caso mortal con un cuadro mal definido.

Por lo general, la acción tóxica experimental es débil y recuerda la producida por la penicilina G potásica.

*Acción tóxica en el hombre.*—En realidad, es muy difícil sacar una conclusión de la acción tóxica experimental en lo que a su transposición al hombre se refiere. En efecto, acabamos de ver que esta ac-

ción tóxica varía incluso según el animal escogido; resulta por consiguiente bastante hipotético el querer aplicar estos resultados al hombre. Por otra parte, en éste, nunca se han administrado las dosis enormes inyectadas experimentalmente a los animales. El estudio de la acción tóxica de la cicloserina en el hombre se limita a notar en el transcurso del tratamiento (es decir, con dosis relativamente moderadas), la aparición de reacciones secundarias que describiremos más adelante. Hasta la fecha, los múltiples análisis efectuados a todo lo largo del tratamiento con la finalidad de descubrir posibles acciones tóxicas sobre la médula ósea, la sangre, el riñón, el hígado, se han revelado siempre normales. No existen, pues, con las dosis terapéuticas administradas durante un año, acciones tóxicas aparentes sobre los citados órganos (EPSTEIN). Este hecho es ya de por sí bastante alentador.

#### REACCIONES SECUNDARIAS OBSERVADAS DURANTE EL TRATAMIENTO.

Las reacciones secundarias son bastante frecuentes. Afortunadamente, las reacciones menores son las más usuales y no obligan a abandonar el tratamiento con cicloserina, ya que muchas veces, o desaparecen espontáneamente, o los enfermos se acostumbran a ellas, con o sin la ayuda de un barbitúrico. Sin embargo, las reacciones secundarias importantes, e incluso graves, existen y, aunque menos frecuentes, conviene conocerlas, pues requieren la supresión inmediata de la cicloserina.

Hablaremos primero de las reacciones secundarias que hemos presenciado personalmente, por conocerlas mejor y porque creemos que son las más usuales:

1) El vértigo, por impregnación laberíntica. Esta es la más frecuente de todas las reacciones secundarias y la hemos observado en casi todos los casos. De hecho, es el primer síntoma que aparece, y cuando al principio de manejar la cicloserina, la administrábamos aumentando la dosis en 0,25 gr. cada día, llegando así al cuarto día, es decir, muy rápidamente, a la dosis de 1 gr. diario, observábamos el vértigo aparecer muy precozmente, al segundo o tercer día de empezar el tratamiento, o sea, con dosis de 0,50-0,75 gr. Es esto lo que nos indujo a aumentar la dosis cada quinto día en vez de cada día. De esta forma no es que impidamos muchas veces la aparición de la sensación de vértigo, pero el enfermo se va acostumbrando paulatinamente y se queja menos de ello. El vértigo es una de las molestias que mejor responden y se alivian con la toma de un barbitúrico. Así, pues, tan pronto como un enfermo se queja de tener vértigo, le damos un barbitúrico una o varias veces (hasta cuatro veces) al día, en general, al mismo tiempo que la o las tomas de cicloserina que le producen el vértigo. Este vértigo está producido por los cambios bruscos de posición, y los enfermos, al levantarse de la cama o al dar bruscamente media vuelta cuando están andando, ven cuanto les rodea dar vueltas horizontalmente. Todos los grados de intensidad son posibles, desde la leve sensación de vértigo fugaz que dura un segundo o dos (es el más frecuente y no obliga nunca a suprimir la CS, pues es poco molesto y responde bien al barbitúrico), hasta el vértigo que produce tal inestabilidad que el enfermo, al ver las cosas moverse a su alrededor, titubea hacia la derecha y la izquierda como si estuviese ebrio, y tiene que apoyarse para no caer (es menos frecuente, pero es muy molesto).

y si persiste a pesar de la toma de un barbitúrico, obliga a reducir la dosis de CS a 0,75 ó a 0,50 gr., e incluso a suprimirla del todo si persiste). Hemos visto una sola vez este tipo de vértigo intenso y se trataba de un enfermo alcohólico crónico que presentaba además el síndrome de intoxicación crónica por cicloserina que estudiaremos más adelante. Los alcohólicos crónicos ya intoxicados por el alcohol (que de por sí sólo es capaz de producir vértigo) soportan muy mal bastantes sustancias farmacológicas, y que esto les suceda también con la cicloserina no tiene nada de extraño. Aunque la aparición de vértigo ya ha sido señalada y no es ningún dato nuevo, nos parece que no se le ha concedido bastante importancia, no solamente por el hecho de su frecuencia en la forma menor benigna, sino que, además, en su forma mayor, constituye uno de los motivos que obligan a interrumpir el tratamiento con cicloserina. Pensamos que este antibiótico ejerce una acción tóxica sobre el laberinto (acaso sobre el nervio vestibular) de manera sistemática, aunque generalmente poco marcada y sin importancia mayor, pero cuando el vértigo es muy pronunciado, constituye el tipo de la reacción secundaria indeseable. Afortunadamente, no suelen quedar secuelas, ya que el vértigo desaparece después de la suspensión de la cicloserina.

2) *La fiebre.* La aparición de fiebre no es un hecho constante, pero bastante frecuente, y cuando se presenta adopta uno de los dos tipos siguientes: a) la fiebre asintomática, que sólo se evidencia por la toma sistemática de la temperatura, mañana y tarde, la cual revela aumentos leves que de otra forma pasarían inadvertidos por no producir ninguna molestia subjetiva; b) un tipo de fiebre muy característica por su forma de presentación, que es muy llamativa: se trata de una fiebre alta que se suele presentar casi de repente, precedida o acompañada de escalofríos muy intensos e impresionantes, con castañeteo de dientes, sensación de frío intenso y, a veces, sudores fríos. Los escalofríos tienen lugar, bien sea un solo día, marcando el principio del episodio febril, o bien se repiten varios días seguidos, en general al anochecer o especialmente de noche, cuando la fiebre sube. Por la mañana, la fiebre disminuye. Usualmente, este episodio febril dura de algunos días a una semana o un poco más, desapareciendo en lisis. Cuando tiene lugar, este episodio febril se presenta al principio del tratamiento con cicloserina. En algunos enfermos lo hemos visto aparecer en los primeros días del tratamiento; en otros, en el transcurso de la segunda o tercera semana después de iniciar aquél. No tenemos explicación segura de la causa de este síndrome febril, pero algunos autores han emitido la idea de que se trata de una reacción debida a la lisis de los bacilos tuberculosos por la acción de la cicloserina. Esta reacción sería análoga a la observada, a veces, con motivo de un tratamiento antisifilítico demasiado energético, por lisis de los treponemas. Se trataría, pues, de una reacción de Herxheimer. Esta explicación, aunque es solamente una hipótesis, resulta muy seductora. La aparición de esta fiebre al principio del tratamiento no constituye nunca un motivo de interrupción de la cicloserina, pues suele durar pocos días y no tiene más inconveniente que el de impresionar mucho al enfermo y dejarle cansado y algo agotado después del fuerte ataque febril. Quizá en ciertos casos excepcionales haya que disminuir o suprimir temporalmente la cicloserina para volver a administrarla de nuevo después de bajar la temperatura a la normal. Personalmente, nunca hemos tenido que dismi-

nir o suprimir la cicloserina, a pesar de haber presenciado bastantes casos de fuertes ataques febriles, y consideramos la aparición de fiebre como un fenómeno hasta cierto punto normal y sin mayor trascendencia.

3) *Aumento de la expectoración.* El aumento en cantidad de la expectoración es también un hecho frecuente que aparece igualmente al principio del tratamiento, a veces, a los pocos días de iniciado éste. Es un aumento especialmente de carácter acuoso y mucoso, y si recordamos que la cicloserina se difunde libremente en los tejidos pulmonares y pasa a la expectoración, la génesis de este aumento se puede acaso explicar por la acción excitante de la CS sobre las glándulas bronquiales. De todas formas, este aumento en la cantidad de expectoración es un fenómeno pasajero y sin ninguna importancia especial.

4) *La excitación nerviosa.* Algunas veces la cicloserina actúa como excitante del sistema nervioso central, produciendo cierto grado de nerviosidad con insomnio, y alteraciones del carácter que se suele traducir por una hiperactividad mental y física: los enfermos charlan más que de costumbre, son eufóricos, pueriles, afectivamente muy inestables con, a veces, accesos de risa fácil alternando con otros de llanto. Otras veces, estos momentos de excitación dejan el paso a otros de depresión. Estos cuadros dan la impresión de ser producidos por una impregnación tóxica de ciertos centros nerviosos, y recuerdan, a veces, el comportamiento psíquico de ciertos enfermos neurológicos. Frecuentemente, en tales casos, un estudio retrospectivo demuestra que dichos enfermos tenían ya con anterioridad un carácter de este tipo que la cicloserina no hace más que acentuar. Contrariamente a otros autores, hemos observado este estado de excitación psicomotriz muy pocas veces, y en estos casos la administración de un sedante del sistema nervioso central, es decir, de un barbitúrico, suele dar excelentes resultados.

5) *Estado de tensión muscular.* Sin ser un hecho constante, no es nada raro que los enfermos noten (sin, en general, quejarse de ello) que sus músculos, especialmente los de las extremidades, están en un estado de tensión permanente, como rígidos. Los enfermos inteligentes distinguen este estado de tensión muscular de la nerviosidad, es decir, que no se encuentran más nerviosos por ello. Acaso debamos relacionar con esto las sacudidas musculares espontáneas en las extremidades de que algunos enfermos se han quejado y que hemos encontrado citadas en la literatura. En estos casos, según los autores, la exploración del sistema nervioso ha sido siempre normal. Aquí también la administración de un barbitúrico suele ser útil si este estado de tensión muscular se vuelve molesto, lo cual es infrecuente. No tiene, pues, importancia, y no constituye de por sí solo ningún impedimento para proseguir el tratamiento con la cicloserina.

6) *Aumento de la libido.* Algunos de nuestros enfermos han experimentado un aumento de la libido, acompañado de una erección más duradera que normalmente. Hemos encontrado esto con cierta frecuencia entre los enfermos que también sufrian un estado de tensión muscular.

7) *Estado de intoxicación crónica.* En algunos pocos casos hemos observado un cuadro de instalación paulatina en el transcurso de varias semanas, caracterizado por depresión mental con fallos de memoria, dificultad y lentitud de expresión, vértigo, anorexia persistente y, a veces, molestias digestivas

variables. Este conjunto de molestias constituye otro ejemplo típico de reacción secundaria indeseable que obliga a suspender definitivamente la cicloserina cuando este cuadro dura más de tres semanas y cuando su aparición está claramente relacionada con la institución del tratamiento con cicloserina, lo cual es evidente, puesto que desaparece al suprimir ésta. En algunos enfermos, este antibiótico ejerce, por consiguiente, una acción tóxica bastante generalizada. La hemos observado con cierta frecuencia en los alcohólicos crónicos.

Estas siete reacciones secundarias son las únicas que hemos observado personalmente. Ignoramos si esto se debe a que nunca hemos utilizado dosis superiores a 1 gr. diario; a que nunca damos en cada toma aislada una dosis superior a 0,25 gr. (algunos autores encontraron que, administrando la dosis diaria de 1 gr. en dos tomas de 0,50 gr. en vez de cuatro tomas de 0,25 gr., la frecuencia de reacciones secundarias era mucho mayor), o si se debe a que al presentarse el menor síntoma del tipo vértigo, excitación nerviosa, etc..., administramos con suma facilidad un barbitúrico.

Sin embargo, no son éstas las únicas reacciones secundarias posibles, y en la literatura figuran también las siguientes:

8) *Estado de delirio agudo agresivo.* Se trata de un estado de excitación psíquica tan marcado, que lleva al enfermo a atacar a las personas que le rodean (especialmente al médico o a la enfermera), o a romper todo lo que encuentra a mano. Tal estado de cosas obliga, como se comprende, a suspender la cicloserina y a administrar barbitúricos potentes, incluso por vía parenteral, con el fin de calmar y hacer dormir al enfermo agitado.

9) *Manifestaciones convulsivas.* En general, del tipo "grand mal", en enfermos con, a veces pero no siempre, antecedentes epilépticos. Contrariamente a lo que se pensó en un principio, el hacer un EEG antes de empezar un tratamiento con cicloserina no sirve para nada, pues no nos indica cuáles son los enfermos predispuestos a tener convulsiones si se les trata con este antibiótico. Si estas convulsiones se repiten a pesar de un tratamiento antiepileptico instituido con motivo de su aparición, obligan a suprimir la cicloserina.

10) *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Se suele ver, en general, en enfermos afectados de una tuberculosis crónica, bilateral y extensa, con una cantidad suficiente de fibrosis pulmonar para repercutir sobre el corazón derecho, el cual parece estar en el borde de la descompensación. En estos enfermos, la cicloserina, actuando acaso como tóxico sobre el miocardio, rompe el equilibrio precario de compensación existente y desencadena una insuficiencia cardíaca congestiva del corazón derecho, la cual, en varias ocasiones, fué rápidamente fatal<sup>25</sup>. Esta es una complicación grave que contrasta con las demás reacciones secundarias que hemos señalado hasta ahora, las cuales, aunque son a veces molestas y obligan a interrumpir el tratamiento con la cicloserina, son siempre reversibles, no suelen dejar secuelas y no producen nunca la muerte. Conviene, pues, pensarla dos veces antes de administrar la cicloserina a enfermos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, o a enfermos que por el carácter de sus lesiones (tuberculosis crónicas, bilaterales, extensas, muy fibrosas), pueden tener un corazón pulmonar crónico en estado de compensación. El diagnóstico de un corazón pulmonar crónico en la fase de compensación es, a veces, difícil. El ECG es útil para

evidenciar una hipertrofia ventricular derecha visible, sobre todo en las derivaciones precordiales; pero si la hipertrofia ventricular derecha es muy discreta, el ECG puede ser normal y, por consiguiente, no revelarla. El primer signo de repercusión cardíaca en el corazón pulmonar crónico es el aumento de presión en la arteria pulmonar, es decir, una hipertensión en la misma. Este dato decisivo solamente puede ser obtenido por cateterismo cardíaco. Sin embargo, no resulta práctico someter a los enfermos a esta investigación solamente para saber si se les puede o no someter a un tratamiento con cicloserina. Si administramos este antibiótico a esta clase de enfermos, convendrá, pues, vigilarles muy de cerca, y, a la menor sospecha o indicio de insuficiencia cardíaca congestiva, habrá que suprimir inmediatamente la cicloserina y poner en marcha el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

11) *Lesiones dermatológicas.* Pocas veces se han encontrado lesiones cutáneas de aspecto variable como, por ejemplo, una dermatitis tipo urticaria con prurito y febrícula<sup>26</sup>. Suelen ser reacciones por hipersensibilidad a la cicloserina y, por consiguiente, en estos casos, una cuti-reacción con CS se revela positiva a las setenta y dos horas, lo cual resulta muy útil para saber qué sustancia antituberculosa es la responsable cuando el enfermo está sometido a un tratamiento combinado. Estas dermatitis por hipersensibilidad desaparecen al interrumpir el tratamiento con CS. Aunque carecemos de experiencia personal de ello, pensamos que en un caso así se podrá desensibilizar el enfermo (lo mismo que se suele hacer cuando hay una hipersensibilidad a la estreptomicina o al PAS) con el fin de poder volver a utilizar luego la cicloserina.

Estas 11 reacciones secundarias (y acaso alguna más que se nos haya escapado) son, por consiguiente, las que podemos observar en el transcurso de un tratamiento con cicloserina. Para resumir todo lo anterior, diremos que las reacciones indeseables que obligan a suspender este antibiótico son:

- un vértigo muy intenso, rebelde al barbitúrico y a la disminución de dosis de CS a 0,50 gramos al día;
- la aparición de un cuadro de intoxicación crónica;
- la aparición de un delirio agudo agresivo;
- la aparición de ataques epilépticos que resisten al tratamiento antiepileptico;
- la aparición del más mínimo signo de insuficiencia cardíaca congestiva;
- la aparición de una dermatitis por hipersensibilidad a la CS requiere una suspensión temporal del antibiótico hasta que una desensibilización específica permita reanudar el tratamiento.

Y, a título práctico, convendrá evitar el empleo de la cicloserina en seis tipos de enfermos o si se decide emplear este antibiótico en los mismos por una razón determinada (resistencia o intolerancia a las demás sustancias antituberculosas), habrá que vigilarles muy de cerca:

- los alcohólicos crónicos, en los que los vértigos intensos, las crisis convulsivas o el cuadro de intoxicación crónica son bastante frecuentes;
- los enfermos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o con un C. P. C. en fase de compensación;
- los enfermos con antecedentes epilépticos;
- los enfermos con antecedentes de psicopatías agitadas. Hasta hace relativamente poco tiempo, se excluía del tratamiento con cicloserina a todos los

enfermos con antecedentes psiquiátricos sin hacer distinción alguna. Sin embargo, ensayos recientes <sup>27</sup> hechos en ciertos enfermos mentales tuberculosos indican que, por regla general, en ellos la enfermedad mental no ha empeorado, sino que, al contrario, ha mejorado por el efecto directo de la cicloserina sobre el sistema nervioso central. Esto sucede especialmente en enfermos con psicosis depresivas, pues como hemos visto que la CS actuaba, a veces, como excitante del sistema nervioso central, en estos casos las depresiones disminuyen y los enfermos se vuelven más cooperativos. De aquí a que se emplee la CS no solamente para tratar la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas, sino también para tratar ciertas psicosis, no hay más que un paso que acaso se franquee algún día. En fin de cuentas, todo depende del tipo de psicopatía presente: los estados donde no hay excitación, sino más bien depresión de las funciones mentales, parecen beneficiarse de un tratamiento con cicloserina;

5) los enfermos con insuficiencia renal. Si se administra la CS a este tipo de enfermos, conviene dar dosis menores e investigar a menudo el nivel plasmático. En efecto, la eliminación de CS por el riñón tardando más de lo normal, estos enfermos necesitan dosis menores variables según el grado de insuficiencia renal presente. De lo contrario, la CS acumulándose en la sangre y en los tejidos en cantidades excesivas, podría dar lugar a reacciones secundarias indeseables;

6) los enfermos con una cirrosis hepática compensada. Varios casos de descompensación han sido observados <sup>28</sup>.

#### RESULTADOS.

¿Qué resultados conseguimos con la cicloserina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar? No todos los autores están de acuerdo sobre el grado de eficacia de la CS y existen todavía marcadas divergencias de opiniones <sup>29</sup>. Por ello, antes de hablar de los resultados, quisieramos recordar varios hechos fundamentales.

El primero es que no resulta siempre fácil el apreciar con justicia la eficacia de una sustancia antituberculosa. Hoy día, en que tratamos sistemáticamente casi todos los casos de tuberculosis pulmonar con sustancias antituberculosas, acostumbramos atribuir a la acción de éstas toda la mejoría obtenida, olvidando que, debido sin duda a la resistencia del terreno o al poco número o a la poca virulencia de los bacilos presentes, ciertas tuberculosis evolucionan favorablemente en ciertos sujetos aun en ausencia de sustancias antituberculosas. Este hecho se conocía muy bien antes de la era de las sustancias antituberculosas, pero hoy día se está olvidando.

Por otra parte, cada vez que aparece un nuevo antibiótico tenemos la esperanza involuntaria de que será todavía más eficaz que los anteriores o, por lo menos, que será eficaz en casos en que aquellos han fracasado. Existe, pues, una primera fase de optimismo exagerado, y cuando nos damos cuenta de que lo deseado no se realiza, se produce una fase opuesta de pesimismo, también exagerado, en la cual consideramos al nuevo antibiótico como desprovisto de toda utilidad. Hay que esperar la tercera fase, en la cual, dejando ya a un lado la pasión que ciega la razón, somos capaces de juzgar y valorar objetivamente los hechos y colocamos entonces el nuevo antibiótico en su debido puesto, que se halla, en general, en algún lugar entre los dos extremos an-

teriores. Referente a la cicloserina, parece que estamos entrando en la tercera fase.

Finalmente, no se puede exigir de ninguna sustancia antituberculosa más de lo que puede dar. Lo más que se puede pedir a un antibiótico es que tienda a realizar la esterilización del pulmón en cuanto a bacilos tuberculosos se refiere. La obtención de una "restitutio ad integrum" sólo tendrá lugar si el tratamiento ha empezado lo suficientemente pronto, antes de que se hayan producido destrucciones anatómicas irreversibles. Pero si tenemos desde un principio, por ejemplo, una lesión cavitaria antigua que ha sido la causa de una diseminación reciente por vía broncogena, resulta ilusorio el pensar que con antibióticos, por excelentes que sean, vamos a obtener la desaparición de todas las lesiones con "restitutio ad integrum". Lo único que obtendremos en un caso semejante (y nos debemos considerar muy satisfechos si lo conseguimos) es la limpieza o desaparición de la diseminación nodular, e incluso el cierre de alguna caverna reciente aparecida en el seno de esta diseminación, pero no podemos esperar el cierre o la desaparición de la caverna madre, por la sencilla razón de que una caverna antigua ya tiene paredes esclerosas y fibrosas y resulta fácil imaginar que ante una lesión anatómica de esta índole, los mejores antibióticos no pueden hacerla desaparecer. Lo que pueden hacer, eso sí, es disminuir la infiltración pericavitaria por tratarse de una lesión más reciente sin cambios anatómicos todavía irreversibles y, a veces, una cierta disminución en el tamaño de la cavidad si hay un factor de tuberculosis bronquial, que al dejar sólo entrar y no salir el aire, provoca una cierta tensión en la cavidad. Estas cavernas que consideramos antiguas y esclerosas si llevan abiertas uno o dos años en adelante, contienen siempre en sus paredes bacilos, pues por ser éstas poco vascularizadas, las sustancias antituberculosas llegan allí difícilmente, y este tipo de lesión, causa de reactivaciones y diseminaciones, sólo puede ser curado radicalmente por la cirugía. Todo lo dicho acerca de las cavidades antiguas es valedero también para los focos caseosos llenos crónicos. En estos dos tipos de lesiones, las sustancias antituberculosas no pueden hacer nada más que impedir, en parte, las reactivaciones en estos focos y las diseminaciones a partir de estos focos mientras se emplean, pero no su desaparición total, cosa que por regla general sólo podrá ser conseguido por el tratamiento quirúrgico. Por consiguiente, si no olvidamos el hecho que las sustancias antituberculosas no pueden ejercer nada más que acciones y efectos lógicos, estamos en medida hoy día de prever con bastante exactitud cuál será en cada enfermo el resultado del tratamiento con dichas sustancias antituberculosas, y esto, incluso antes de empezar el tratamiento.

Si hemos creído oportuno el recordar los hechos anteriores, es porque hay todavía por el mundo bastantes médicos que tienen la pretensión de curar todas las formas de tuberculosis únicamente con las sustancias antituberculosas. Hemos visto enfermos que eran casos puramente quirúrgicos tratados año tras año con dichas sustancias antituberculosas, y en vez de aprovechar la mejoría obtenida con ellas para someterles a la intervención quirúrgica que les hubiera curado, se dejaba pasar el momento quirúrgico de la mejoría y se les seguía tratando medicamente indefinidamente hasta que un día los EK se volvían resistentes a la medicación empleada. Estos enfermos, siempre al acecho de nuevas drogas an-

tituberculosas con la esperanza ilusoria que alguna les curará del todo, han sido también, como es natural, tratados con la cicloserina. Y como no se han curado, hemos visto atribuir estos "fracasos" a la cicloserina, cuando en realidad ni la CS ni ningún otro antibiótico puede curar tales casos, que son indicaciones de tratamiento quirúrgico. Así, pues, si a estos enfermos se les trata con la cicloserina o con otras sustancias antituberculosas, es solamente para prepararles a la operación, para mejorarles enfriando la actividad bacilar con el fin de poder realizar la intervención con menos riesgos de diseminación, pero nunca como sustituto de la operación. Hemos visto también reservar la cicloserina como droga de último recurso para tratar casos crónicos muy avanzados y resistentes a la triada clásica: estreptomicina-PAS-HIN. Aunque comprendemos que en tales enfermos se debe ensayar la CS, por no tener otra cosa que ofrecerles (aparte de la viomicina), este método no es bueno para formarse una opinión exacta de la eficacia de este nuevo antibiótico, pues bastantes casos de éstos tienen lesiones anatómicas tales, que las mejorías que se pueden conseguir con las sustancias antituberculosas son, a veces, muy escasas, y a pesar de que en ocasiones se han obtenido mejorías espectaculares, otras veces no se observó ninguna mejoría. Sin embargo, los fracasos de la cicloserina en algunos casos crónicos avanzados no deben desanimar, ni permiten que se saque la conclusión que la CS es ineficaz, pues si a esta conclusión se llega, lo mismo se podría decir de la estreptomicina, del PAS y de la HIN, que tampoco actúan en estos enfermos, y dicha conclusión es evidentemente errónea si se la generaliza.

Hechas las reservas anteriores, cuando la cicloserina es eficaz, obtenemos con ella (como con cualquier otra sustancia antituberculosa eficaz) una mejoría clínica, a la vez subjetiva y objetiva, que se traduce por: una sensación de bienestar general; un aumento del apetito y, por consiguiente, del peso; una disminución o una desaparición de la tos y de la expectoración (a menudo después de haber pasado por una fase pasajera de aumento, como ya dijimos); una desaparición de la fiebre si existía previamente (incluso si al principio del tratamiento aparece un episodio febril o un aumento de la fiebre que ya existía, esto suele ser pasajero, volviéndose después apirético el enfermo); la expectoración se vuelve a menudo negativa al examen directo, aunque menos frecuentemente al cultivo; pero incluso en los casos que quedan positivos al examen directo, el número de BK por campo suele disminuir mucho en la gran mayoría de los casos; una mejoría radiológica que parece, a veces, algo lenta en manifestarse. Ordenando un poco estos resultados, diremos que lo primero que se manifiesta es la mejoría clínica por disminución de la toxemia tuberculosa (apetito, aumento de peso, sensación de bienestar), siendo las mejorías bacteriológica y radiológica algo más tardías.

No hay ninguna duda de que la cicloserina es un antibiótico eficaz en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Los resultados de EPSTEIN y RAVINA, entre otros, son particularmente elocuentes. RAVINA<sup>12</sup>, por ejemplo, trató 85 enfermos, la mayoría de ellos con tuberculosis crónicas ulceradas, datando de varios años y habiendo agotado el efecto de las medicaciones clásicas, obteniendo resultados favorables en el 60-75 por 100 de los casos, y entre éstos incluso un cierto número de curaciones clínicas. Tratándose de casos crónicos, estos resultados son

particularmente interesantes. Pero lo que interesa especialmente es saber cuál es la eficacia de la cicloserina comparada con la de las demás sustancias antituberculosas (estreptomicina, PAS, HIN). Esto ha motivado unos estudios en gran escala llevados a cabo en The Veterans Administration Hospitals, en los Estados Unidos<sup>30</sup> y<sup>31</sup>, los cuales, empleando por una parte CS sola en un gran lote de enfermos, y por otra parte, PAS + HIN en otro lote similar de enfermos, llegaron a los resultados siguientes:

— Negativización del esputo en el 63 por 100 de los casos tratados con CS, contra el 96 por 100 de los tratados con PAS + HIN.

— Mejoría radiológica en el 63 por 100 de los casos tratados con CS, contra el 84 por 100 de los tratados con PAS + HIN.

— Cierre de las cavernas: menos frecuente con CS que con PAS + HIN.

— Recaídas o empeoramientos: tres veces más frecuentes con CS que con PAS + HIN.

De donde se saca la conclusión que la cicloserina sola, aunque eficaz, es inferior al tratamiento combinado PAS + HIN.

Ulteriores estudios<sup>32</sup> del tratamiento combinado CS + HIN comparado con el tratamiento combinado PAS + HIN, indicaron poca diferencia en los resultados, y se llegó a la conclusión que si a la cicloserina se le añade HIN (que es una droga muy eficaz), los resultados son casi idénticos a los obtenidos cuando se añade HIN al PAS.

Esto confirma el principio general según el cual dos sustancias antituberculosas dan siempre mejor resultado que una sola, no solamente porque cada sustancia antituberculosa ataca al bacilo tuberculoso de distinta manera, sino también porque el empleo de dos medicamentos juntos retrasa la aparición de la resistencia bacilar a estas sustancias antituberculosas.

Los resultados de los casos que hemos estudiado han sido ya parcialmente publicados<sup>33</sup>. Concuerda con los resultados anteriores obtenidos por los autores norteamericanos y RAVINA, y confirman la utilidad de la cicloserina como antibiótico antituberculoso.

¿Qué conducta debemos adoptar, pues, en el tratamiento de una tuberculosis pulmonar? La mayoría de los autores están conformes, y nosotros también, en emplear, si los BK del enfermo son sensibles a ella, un tratamiento con la triada clásica: estreptomicina-PAS-HIN a dosis eficaces. Si en el transcurso del tratamiento la mejoría clínica no aparece (cosa rarísima si los BK son de verdad sensibles antes de empezar el tratamiento), o se estanca en camino, o si el enfermo empeora, o si aparece una nueva diseminación durante un tratamiento correcto, se repiten las pruebas de sensibilidad, y si los BK se han vuelto resistentes a una o a varias de las sustancias antituberculosas empleadas, se modifica el tratamiento empleando la cicloserina combinada con alguna de las sustancias antituberculosas todavía activa frente a los BK del enfermo (preferentemente la HIN, ya que, como hemos visto, la combinación CS + HIN es la que da los mejores resultados). Incluso si los BK se han vuelto resistentes a la triada clásica, se puede emplear cicloserina + + viomicina o, en última instancia, la cicloserina sola durante algunos meses, repitiendo cada dos meses las pruebas de sensibilidad a la triada clásica. Tendremos así, a menudo, la sorpresa de ver que la resistencia de los BK a dicha triada o a alguno de sus componentes disminuye y desaparece, volviendo

a ser eficaz por lo menos uno de los tres (en general la HIN o el PAS). Se añade entonces dicha sustancia a la CS para realizar un tratamiento combinado. La resistencia suele reaparecer rápidamente a los pocos meses, pero ello no importa, pues en estos pocos meses podemos obtener curaciones o mejorías que muchas veces colocan al enfermo en situación quirúrgica. Lo que no hay que hacer nunca es tomar el hecho de la resistencia de los BK a una o a varias sustancias antituberculosas como algo definitivo. No es más que un estado actual temporal. Es como si los BK que no han sido destruidos por la acción de las sustancias antituberculosas quedasen vacunados a su acción; pero como pasa con casi todas las vacunas, al faltar el antígeno (en este caso las sustancias antituberculosas) durante un tiempo variable, el estado de inmunización disminuye y termina por desaparecer, y los BK son de nuevo sensibles a la acción de dichas sustancias. Conviene conocer este hecho y saber hacer uso de él en beneficio del enfermo.

El método de tratamiento que acabamos de describir no constituye ninguna regla fija. El tratamiento de la tuberculosis ofrece, según las opiniones de cada uno, numerosas variantes. Hay tisiólogos que han empleado y que siguen empleando la cicloserina sola o combinada con la HIN para tratar casos recientes de tuberculosis con excelentes resultados. No hay que olvidar que el tratamiento médico de la tuberculosis tiene dos aspectos: por una parte, el reforzar la resistencia del terreno con el reposo y una alimentación adecuada, y por otra parte, el luchar directamente contra los bacilos tuberculosos con sustancias que ejercen sobre ellos efectos bacteriolíticos o bacteriostáticos. Que se empleen unas sustancias antituberculosas u otras, según las opiniones de cada uno, no tiene mayor importancia, con tal de que los BK del enfermo sean sensibles a ellas y que tiendan a conseguir el objetivo final, es decir, la mejoría o la curación del enfermo.

## RESUMEN.

La cicloserina es un antibiótico dotado de un ancho radio de acción contra gérmenes Gram positivos y Gram negativos, particularmente contra los estreptococos, colibacilos, shigelas, salmonelas y los bacilos de la tuberculosis y de la lepra. Sus indicaciones son, por consiguiente, bastante amplias, y aunque se estudió sobre todo su aplicación a la tuberculosis, se ha empleado con éxito en el tratamiento de infecciones urológicas rebeldes y contra infecciones diversas causadas por gérmenes sensibles a su acción. La administración simultánea de otro antibiótico refuerza la acción de la CS. Es activa por vía bucal y, a partir de la sangre, se difunde la CS a todos los tejidos y humores. En realidad, no es la concentración hemática de cicloserina lo que cuenta, sino la concentración tisular, es decir, la concentración de CS en los tejidos donde están los gérmenes y las lesiones. Para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se emplean dosis de 0,50 gr. a 1 gr. al día (repartidas en tomas de 0,25 gr. cada una), de preferencia asociada con HIN (300 mgr. al día). Las reacciones secundarias son bastante frecuentes, pero la mayoría de ellas no tienen ninguna importancia y se alivian con la toma de un sedante (un barbitúrico). Las reacciones indeseables que obligan a suprimir la administración de cicloserina son: un vértigo muy intenso, un estado de intoxicación crónica, un delirio agudo agresivo, una epilepsia rebelde, una insuficiencia cardíaca congestiva, una der-

matitis por hipersensibilidad. Estas reacciones secundarias indeseables no son frecuentes y suelen, en general, presentarse en sujetos que tienen alguna deficiencia orgánica (por ejemplo, el alcoholismo crónico). Los resultados conseguidos en casos susceptibles de ser mejorados con las sustancias antituberculosas son buenos y el tratamiento CS + HIN da resultados similares al tratamiento PAS + HIN. La tendencia actual es, sin embargo, de reservar la cicloserina para las tuberculosis que se han vuelto resistentes a la triada clásica: estreptomicina-PAS-HIN.

## RÉSUMÉ.

La Cyclosépine est un antibiotique qui possède un spectre d'action très large contre des germes Gram-positifs et Gram-négatifs, en particulier, contre les Streptococoques, les Colibacilles, les Shigella, les Salmonella et les bacilles de la tuberculose et de la lépre. Ses indications sont par conséquent assez vastes et bien que ce soit son application à la tuberculose qui a été la plus étudiée, elle a été également employée avec succès dans le traitement d'infections urologiques rebelles et d'infections diverses quand elles étaient dues à des germes sensibles à son action. L'administration simultanée d'un autre antibiotique renforce l'action de la CS. Celle-ci est active par voie buccale et à partir du sang, elle diffuse dans les tissus et les humeurs. En fait, ce n'est pas la concentration plasmatique qui compte mais la concentration tissulaire, c'est-à-dire, la concentration de CS dans les tissus où se trouvent les germes et les lésions. Pour le traitement de la tuberculose pulmonaire, on utilise des doses de 0,50 gr. à 1 gr. de CS par jour (réparties en plusieurs prises de 0,25 gr.), de préférence associée à l'isoniazide (300 mgr. par jour). Les réactions secondaires sont assez fréquentes mais la plupart d'entre elles n'ont heureusement pas d'importance majeure et elles s'atténuent grâce à l'action d'un sédatif (un barbiturique). Les réactions indésirables qui obligent à supprimer la Cyclosépine sont les suivantes: un vertige très intense, un état d'intoxication chronique, un délire aigu agressif, une épilepsie rebelle, une insuffisance cardiaque congestive, une dermatite par hypersensibilisation. Ces réactions secondaires indésirables ne sont pas fréquentes et elles se rencontrent généralement chez des sujets porteurs d'une tare organique, l'alcoolisme chronique, par exemple. Les résultats obtenus sont bons quand la Cyclosépine est utilisée dans des cas de tuberculose susceptibles d'être améliorés par les substances antituberculeuses, et les résultats du traitement CS + INH sont identiques à ceux du traitement PAS + INH. La tendance actuelle est cependant de réservier l'usage de la Cyclosépine aux tuberculoses devenues résistantes à la triade classique: Streptomycine-PAS-INH.

## SUMMARY.

Cycloserine is a broad-spectrum antibiotic active against a large number of Gram-positive and Gram-negative microorganisms, particularly against Streptococci, *Bacillus Coli*, *Shigella*, *Salmonella* and the tubercle and leprosy bacilli. Its indications are therefore rather numerous and although its application to the treatment of tuberculosis has been studied in more detail, it has been used also in the treatment of non-tuberculous infections, mainly urological, with success when they were produced by microorga-

nisms sensible to its action. The action of Cycloserine is reinforced by the presence of another antibiotic at the same time. Cycloserine is active by mouth, and from the blood this antibiotic diffuse in the tissues and the body fluids. In fact, it is not the plasma concentration which is important but the tissue concentration, that is, the concentration of CS in the organs where microorganisms are present. For the treatment of pulmonary tuberculosis, 0,50 gram to 1 gram of CS daily is given (divided in 0,25 g. doses), preferably associated with INH (300 mg. daily). Side-effects are rather frequent but most of them have no importance at all and are improved by the administration of a sedative (a barbituric). Side-effects which oblige to withdraw the administration of CS are: an intense dizziness, a state of chronic intoxication, an aggressive acute delirium, refractory convulsive attacks, a congestive heart failure, hypersensitivity dermatitis. These important side-effects are not frequent and preferably they happen in individuals with some organic damage or dysfunction (for example, in chronic alcoholism). The results obtained with Cycloserine are good when this antibiotic is used in the treatment of cases which can be improved by the action of antituberculous drugs. The results of the treatment with CS + INH are similar to those obtained with the treatment PAS + INH. However, the use of Cycloserine seems to be reserved actually for the treatment of cases which have become resistant to the three usual drugs: Streptomycine, PAS and INH.

## BIBLIOGRAFIA

1. HARNED, R. L.; HIDY, P. H., y LABAW, E. K.—Antibiotics and Chemotherapy, 5, 204, 1955.
2. HARRIS, D. A., y cols.—Antibiotics and Chemotherapy, 5, 183, 1955.
3. SHULL, G. M., y SARDINAS, J. L.—Antibiotics and Chemotherapy, 5, 398, 1955.
4. WELCH, H.; PUTNAM, L. E., y RANDALL, W. A.—Antibiotic Med., 1, 72, 1955.
5. CUCKLER, A. C., y cols.—Antibiotics and Chemotherapy, 5, 191, 1955.
6. CUMMINGS, M. M.; PATNODE, R. A., y HUGGINS, P. C.—Antibiotics and Chemotherapy, 5, 198, 1955, y Amer. Rev. Tuberc., 72, 117 y 856, 1955.
7. STEENKEN, W., y WOLINSKY, E.—Amer. Rev. Tuberc., 73, 539, 1956.
8. SCHMIDT, L. H.—The 15th Veterans Administration Army-Navy Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. St. Louis, Missouri, 1956.
9. RALEIGH, J. W., y cols.—Quarterly Progress Report Veterans Administration Army and Navy study on the Chemotherapy of Tuberculosis, July 1955, p. 25.
10. CONZELMAN, G. M., y JONES, R. K.—Amer. Rev. Tuberc., 74, 802, 1956.
11. COLETSOS, P. J., y cols.—Rev. Tuberc., 21, 1.234, 1957.
12. RAVINA, A., y PESTEL, M.—Presse Méd., 63, 1.637, 1955, y 64, 1.241, 1956.
13. JONES, L. F.—Analytical Chemistry, 28, 39, 1956.
14. NAIR, K. G. S.; EPSTEIN, I. G.; BARON, H., y MULINOS, M. G.—Antibiotics Annual 1955-1956, Medical Encyclopedia, Inc. New-York, p. 136, 1956.
15. RENZETTI, A. D., y cols.—Amer. Rev. Tuberc., 74, 128, 1956.
16. HERROLD, R. D.; BOAND, A. V., y KAMP, M.—Antibiotics Annual 1955-1956, Med. Encycl., Inc., p. 165, 1956.
17. LILLICK, L., y cols.—Antibiotics Annual, 1955-1956, p. 158.
18. PESTEL y CHAMBON.—Cit. por POULET, J., y GUBLER, J. P., en Rev. de la Tuberc., 21, 1.182, 1957.
19. Quarterly Progress Report of the Veterans Administration Armed forces study on the Chemotherapy of Tuberculosis, 12, 20, April 1957.
20. Quarterly Progress Report of the Veterans Administration Armed forces study on the Chemotherapy of Tuberculosis, 12, 61, October 1957.
21. EPSTEIN, I. G., y cols.—Antibiotic Medecine, 1, 80, 1955; Antibiotics Annual, 1955-1956, p. 141; Dis. Chest, 29, 241, 1956.
22. CONZELMAN, G. M.—Amer. Rev. Tuberc., 74, 739, 1956.
23. ROBINSON, H. J.; MASON, R. C., y SIEGEL, H.—Amer. Rev. Tuberc., 74, 972, 1956.
24. ANDERSON, R. C., y cols.—Antibiotics and Chemotherapy, 6, 360, 1956.
25. WALKER, W. C., y MURDOCH, J. McC.—Tubercle, London, 38, 297, 1957.
26. Quarterly Prog. Rep. of the Vet. Adm. Armed forces study on the Chem. of Tuberc., 12, 57, 1957. (July).
27. Quarterly Prog. Rep. of the Vet. Adm. Armed forces study on the Chem. of Tuberc., 12, 31, 1957. (October).
28. POULET, J., y GUBLER, J. P.—Rev. de la Tuberc., 21, 1.203, 1957.
29. La Revue de la Tuberculosis, 21, 1957 (toda la segunda parte de este número está consagrado a la cicloserina).
30. LIVINGS, D. G.—The 15th Veterans Admin. Army-Navy Confer. on the Chem. of Tuberc. St. Louis, Missouri, 1956.
31. MCLEAN, R.—The 15th Vet. Adm. Army-Navy Confer. on the Chem. of Tuberc. St. Louis, Missouri, 1956.
32. Quarterly Prog. Rep. Vet. Adm. Armed forces study on the Chem. of Tuberc., 12, 14-32-49, 1957. (July).
33. SIVRIÈRE, E.; PAGÈS, S.; JIMÉNEZ-BRUNDELET, P.—Rev. de la Tuberc., 20, 1.145, 1956.