

REVISIONES TERAPEUTICAS

LA CICLOSERINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

J. ZAPATERO, F. GARCÍA-MORENO, J. M. MONTURIOL Y J. A. BLANCO.

Servicio de Aparato Respiratorio del Hospital Provincial de Madrid.

Prof. Dr. J. ZAPATERO.

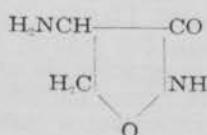
La cicloserina es uno de los antibióticos descubierto en los últimos años y que ha dado lugar a múltiples trabajos en los que se ha estudiado su posible acción favorable en la clínica de la tuberculosis, sus indicaciones, contraindicaciones, accidentes tóxicos a que puede dar lugar, dosis óptimas, acción *in vitro* e *in vivo*, etc.

Aunque quizás sea un poco prematura la actual hora para poder dar un juicio definitivo sobre esta droga, ya que aún falta experiencia en muchos aspectos, es indudable y aceptado por la mayoría de los investigadores que sus favorables cualidades son tales, sopesando los pros y contras, que podemos situarla entre los demás antibióticos antituberculosos en los que podríamos calificar de segunda línea defensiva ante la infección tuberculosa.

Aislado por HARMET y KROPP de una cepa de estreptomices orchidáceos, las primeras publicaciones a ella referida hicieron pensar en la posibilidad de que su acción sería bien diferente de la de los demás antibióticos, ya que, según estas primeras ideas, actuaría únicamente aumentando la capacidad defensiva del organismo.

Nuestros conocimientos actuales no permiten, sin embargo, sostener esta hipótesis, ya que los resultados experimentales han puesto de manifiesto que la cicloserina tiene una actividad primordial marcadamente bacterioestática.

La cicloserina -D-4-Amino-3-Isosazolona, y cuya fórmula estructural es la siguiente:



es un polvo cristalino, soluble en agua a 25° centígrados, en la proporción de 100 miligramos por centígramo cúbico, de pequeño peso molecular, con un punto de fusión de 155° centígrados, inestable en soluciones neutras o ácidas.

Su poder bacteriostático *in vitro* frente al bacilo tuberculoso, es débil, netamente inferior, desde luego, al de la estreptomicina e hidracida, y se muestra sólo ligeramente superior al de la tifomicina y tetraciclina, que son considerados, como es sabido, como antibióticos antituberculosos.

Fueron WELCH y col. los primeros que obtuvieron experiencia en la acción *in vitro* de la cicloserina sobre el *microbacterium* tuberculoso. A WALINSKY y W. ESTEENKEN se deben los primeros trabajos en

tuberculosis experimental, llevados a cabo en conejos de Indias, ratones y monos. EPSTEIN y col. estudian la acción de la cicloserina en tuberculosis humana.

Posteriormente son ya numerosos los trabajos a cargo principalmente de los clínicos, en los que se comunica sus diferentes experiencias.

Las propiedades físico-químicas de la cicloserina (buena solubilidad en agua, bajo peso molecular, etcétera) hacen suponer una buena difusión orgánica de la droga; es decir, buena absorción y excreción y elevados niveles en los medios orgánicos.

Parece ser que con dosis por vía oral que varían entre 12,6 a 22,3 miligramos por kilogramo de peso se obtiene un nivel en sangre teóricamente suficiente y superior a la actividad bacteriostática mínima. Su gran capacidad de difusión la hace capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica; habiéndola encontrado asimismo ANDERSON y col. en concentraciones ligeramente inferiores a la sanguínea en el líquido amniótico y en los humores fetales.

Los trabajos de WELCH y col. han demostrado la rápida presencia de cicloserina en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones suficientes para ejercer una acción terapéutica con dosis de 0,5 gramos. La excreción urinaria fué rápida y casi completa; del 50 al 80 por 100 de la dosis diaria de cicloserina se excretó a las veinticuatro horas. No pudo ser sin embargo, demostrado en estos trabajos cantidades apreciables de cicloserina en las heces.

Los resultados obtenidos por MORTON y McKENNA coinciden, prácticamente, en un todo con los anteriormente expuestos de WELCH y col.

De los trabajos de EPSTEIN y NAIR se deduce la no acumulación orgánica de la cicloserina, la cual se eliminaría rápida y constantemente por la excreta urinaria. Asimismo se ha comprobado la presencia de la droga en los esputos de los enfermos tratados.

Los niveles máximos en sangre se conseguirían para NAIR y EPSTEIN con dosis de 500 miligramos a las dos horas de la ingesta y se mantendrían durante ocho horas. Para WELCH estos niveles se mantendrían durante doce horas.

NAIR y col. han encontrado cantidades apreciables de cicloserina en el líquido ascítico y pleural.

Para COCELMAN, la cicloserina por vía digestiva se absorbería rápida y uniformemente en el organismo en el comportamiento hídrico del cuerpo, y su eliminación a través de la orina sería del 60 por 100 de la dosis ingerida dentro de las cuarenta y ocho horas.

Ya decíamos en las primeras líneas de este trabajo que la actividad *in vitro* de la cicloserina sobre el bacilo tuberculoso es indudable, pero limitada.

En el curso de los primeros trabajos los diferentes autores estuvieron de acuerdo en el hecho de que la sensibilidad del bacilo frente a la cicloserina en medio sólido era del orden de seis miligramos por centímetro cúbico, y aun menos, mientras que, por el contrario, en los líquidos albuminoideos esta sensibilidad estaba francamente disminuida, situán-

se entre 12,5 y 15 miligramos por centímetro cúbico. Por otra parte, la actividad bacteriostática de la droga varía naturalmente con la raza bacilar, siendo menos sensible el bacilo aviar y las microbacterias no patógenas.

En lo referente a su asociación con otro antibiótico *in vitro*, todos los ensayos llevados a cabo con razas resistentes a la isoniazida, poco sensibles, sensibles o muy sensibles, haciendo variar la cantidad de isoniazida o de cicloserina, han puesto de manifiesto una asociación perfectamente posible, en la que cada antibiótico actuaría independientemente según su capacidad de actividad (reunión de neumo-tisiólogos franceses de la región del Ródano-Alpes). Sin embargo, los trabajos antes mencionados de WALINSKY y W. STEENKEN ponen de manifiesto que la terapéutica combinada con cicloserina-estreptomicina y cicloserina-pirazinamida produce resultados similares a los observados con estreptomicina o pirazinamida sola en los cobayos infectados por vía sanguínea. Estos mismos autores hacen constar los beneficiosos efectos derivados de la administración con la asociación cicloserina-isoniazida, que se mostraron superiores a los de la isoniazida sola; si bien la diferencia entre los dos regímenes no era excesiva y los mejores resultados obtenidos con esta asociación eran inferiores a los conseguidos con isoniazida-pirazinamida.

En anteriores líneas hacemos referencia de los descorazonadores resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* en los animales de experimentación en los trabajos de WELCH, WALINSKY, etc. Para COLETSOS, la acción antibacilar electiva de la cicloserina en el hombre y en los monos antropoides, por oposición a la actividad casi nula de este antibiótico en los animales inferiores, sería debida al diferente fisiologismo del aparato excretor: el riñón, esencialmente diverso de una especie animal a la otra. En el cobaya y en el conejo, la cicloserina es eliminada en su totalidad en las primeras horas siguientes a la ingesta del medicamento, y el organismo de estos animales no se impregna más que de una manera muy breve. En los monos antropoides y en el hombre, la eliminación obedece a un sistema de regulación que permite concentraciones viscerales más importantes, manteniéndose una tasa de 20 gammas por 1.000 (en los monos) durante veinticuatro horas después de la ingesta de 40 miligramos por kilogramo de peso. Sea por lo que fuere y sin que hasta la fecha veamos de una manera clara el por qué, el hecho cierto es que los resultados obtenidos hasta ahora en la clínica son con mucho más alentadores de lo que podría deducirse de los resultados experimentales.

A este respecto no debemos olvidar que la combinación de remisiones y exacerbaciones con marcadas variaciones en la respuesta y adaptación del huésped, es una faceta esencial en la tuberculosis pulmonar. Esto motiva que sea difícil valorar cualquier forma de tratamiento. Los estudios clínicos relacionados con la eficacia terapéutica de una droga específica deben ser cuidadosamente llevados a cabo para dar soporte sólido a las conclusiones obtenidas.

El Comité de Investigación del Public Health Service público en agosto de 1956 un trabajo de conjunto sobre 45 enfermos tratados con cicloserina. Sus resultados no fueron muy brillantes, si bien consiguieron el 45 por 100 de negativizaciones en el esputo. En Francia, RAVINA obtuvo mejores resultados, y BREIN, también francés, llevó a cabo un trabajo sobre 36 enfermos durante cuatro meses, em-

pleando dosis que variaban de 0,75 gramos a 1,5 gramos diarios, repartidos en tres o cuatro dosis; sus resultados clínicos son asimismo bastante favorables.

EPSTEIN, NAIR y BOYD, en un trabajo publicado en abril de 1957, llegan a la conclusión de que la cicloserina asociada a isoniazida en dosis diarias de un gramo y 300 miligramos, respectivamente, da lugar a rápida y destacada actividad antituberculosa, según demostraron la mejoría clínica, el índice de aumento de peso, el despeje radiológico y el viraje de la infecciosidad. La reducción de la dosis diaria de cicloserina a 0,5 gramos y de isoniazida a 4 miligramos por kilogramo de peso no parece haber alterado la eficacia terapéutica de la combinación. Un gramo de cicloserina al día combinado con un gramo de estreptomicina dos veces semanales, dió resultados apenas menos rápidos e intensos que los conseguidos con las combinaciones de cicloserina e isoniazida, pero semejantes a los del régimen habitual con isoniazida y PAS. A juzgar por la respuesta radiológica (muy favorable) no se ha producido resistencia clínica a la cicloserina-isoniazidoterapia. El viraje de la infecciosidad fué tan rápido que vedó la búsqueda de bacilos resistentes en la mayoría de los casos agudos al cabo de veinticuatro semanas de tratamiento. El empleo de dosis más pequeñas que las antes mencionadas serían, para estos autores, sumamente eficaces y desprovistas de toda acción tóxica.

Los trabajos de A. JARNIQU, A. MOREAU y col., en París, ponen de manifiesto una estadística franca-mente favorable, pues consiguen el 46,66 por 100 de mejorías.

MORVAN y SAINT PIERRE dicen haber obtenido el 41 por 100 de mejorías.

Estos resultados son, sin embargo, inferiores a las cifras de RAVINA y PESTEL (60 a 75 por 100 de mejorías).

Según JARNIQU y col., las mejorías nunca fueron espectaculares; es decir, rápidas ni extensas. La regresión de formas recientes de tipo productivo-ulcerado, en especial, no fueron observadas hasta los últimos días del segundo mes de tratamiento. En los brotes recientes de procesos tuberculosos muy antiguos y muy tratados, la cicloserina se mostró especialmente eficaz. En las formas frescas y diagnosticadas recientemente (formas agudas), estos autores creen, en contra de la opinión de RAVINA y PESTEL y de MORVAN y SAINT PIERRE, que la eficacia de la cicloserina es menor. Por contra, son partidarios de su empleo en la preparación de una cirugía de exérésis, en aquellos enfermos bacilíferos antiguos y resistentes a los tratamientos antituberculosos clásicos.

E. BERNARD y L. ISRAEL obtienen mejorías en un 20 al 25 por 100. Creen que el éxito se puede conseguir en lesiones cavitarias, salvo que éstas sean a la vez viejas y voluminosas; preconizan un tratamiento prolongado, ya que con frecuencia no aparecen las mejorías clínicas hasta el final del cuarto mes.

L. TACÓN, LANCASTER y CARPANTIER, en un trabajo sobre 78 enfermos, obtienen las siguientes conclusiones: 1.º, que la asociación cicloserina + rimifón es tan buena como la asociación estreptomicina + rimifón; 2.º, que la cicloserina se ha mostrado eficaz en determinados casos en que habían fracasado los tres antibióticos clásicos; 3.º, los autores han tenido la impresión por primera vez, después de

la aparición de la isoniazida, de encontrarse ante un medicamento que permite actuar eficazmente sobre enfermos crónicos y graves. Estas conclusiones les hacen, en contra de la mayoría de los clínicos, incluir la cicloserina entre los antibióticos mayores o antibióticos de primera línea, los llamados tres grandes: estreptomicina, hidrazida y PAS.

Sesenta enfermos tratados por LEVY-VALENSI y MOLINA hacen pensar a los autores que los resultados fueron inferiores a los que se pueden conseguir con el empleo de la isoniazida. Asimismo para ZAFFRAN, CORNET y TOUBOL "la cicloserina no mantuvo sus promesas".

En resumen, y para no prolongar excesivamente la lista de trabajos y autores que nos han dado a conocer sus experiencias, vamos a intentar comprender sus resultados teniendo en cuenta el tipo de enfermería sobre la que se actuó. Tipo de enfermería: formas pulmonares (crónicas y agudas) y localizaciones extrapulmonares.

En las localizaciones pulmonares de evolución crónica la experiencia de los autores es más completa, ya que la inmensa mayoría de los trabajos publicados a ellas se refieren. En gran parte de los casos se trataba de enfermos muy graves, con lesiones muy extensas, y en más de una ocasión con una población bacilífera resistente a la H., PAS y estreptomicina. En estas condiciones, la experiencia de los diversos autores puede resumirse así: acción sintomática. Mejoría o normalización de la curva térmica, que suele tener lugar en el curso de pocas semanas, aumento de peso conseguido en muchos casos a un ritmo rápido, aumento del apetito y mejoría con disminución de la astenia. Disminución o desaparición de la tos y la expectoración, así como una cierta sensación de euforia y bienestar subjetivo.

En lo que se refiere a la baciloscopya, los resultados no son tan concordantes, pues mientras EPSTEIN y col. ven desaparecer el bacilo en 15 de sus 24 enfermos, LESTER solamente consiguió la negativa de uno solo.

Desde luego, para la mayoría de los autores el poder de la cicloserina para negativizar el esputo de los tuberculosos pulmonares sería inferior al de la isoniazida.

Desde el punto de vista radiológico, los resultados son con mucho menos halagüenos, pues si EPSTEIN y col. y LESTER y col. encontraron un porcentaje elevado de mejorías sin ningún caso de empeoramiento, BERNHEIN y DUVAL en sus 23 casos pudieron observar dos empeoramientos y prácticamente ningún caso de mejoría radiológica apreciable.

Son muy interesantes los trabajos de C. PANA, N. BELLY y S. FERRARI sobre aspectos anatomo-histológicos tras el tratamiento con cicloserina. Estos trabajos se realizaron sobre ocho observaciones en necropsia y dos lóbulos pulmonares procedentes de exéresis. En cuatro casos la muerte sobrevino por evolución de la enfermedad; en los otros cuatro la enfermedad había tenido un curso favorable, con regresiones radiológicas de los focos morbosos durante el tratamiento cicloserínico. El óbito en estos últimos casos sobrevino en un paciente como consecuencia de la práctica de neumonectomía; en otro, por evolución de un linfogranuloma abdominal maligno; en los otros dos, por hemoptisis fulminante.

Las conclusiones de estos autores pueden resumirse así: sobre lesiones miliares la droga ha demostrado favorecer en un primer tiempo la reabsor-

ción del componente exudativo perifocal y el aumento de la reacción del colágeno; sucesivamente se pudo observar la involución del foco hasta la desaparición de los caracteres de la especificidad tuberculosa, como sucede con la estreptomicina e isoniazida. *Acción sobre las cavernas:* aumento de la fibrosis pericavitaria y disminución del anillo cavitario, pero muy escasa acción sobre la membrana piógena, hecho que es más acentuado carácter de la isoniazida. *Sobre focos acinosos acinonodulares,* la cicloserina tiene una acción, sobre todo en lo que se refiere a la delimitación y aislamiento de focos, que puede dar lugar a focos secundarios aislados. Ninguna acción de particular relieve tendría sobre el parénquima interlesional ni sobre el aparato bronquial ni vascular.

De estas observaciones preliminares, que según OMODEI van de acuerdo con la clínica, se puede deducir que el valor terapéutico de la cicloserina la hace situarse en una jerarquía inferior a la estreptomicina e isoniazida; por tanto, la respuesta de este autor italiano es que no estamos autorizados a tratar lesiones incipientes tuberculosas con cicloserina, sino que debemos hacerlo con estreptomicina, isoniazida y PAS. En seis casos de formas exudativas recientes, por él tratados, los resultados fueron dos mejorías notables, dos muy discretas y los dos restantes empeoraron. En los brotes exudativos de las lesiones de curso crónico tratadas anteriormente con antibióticos clásicos y resistentes a ellos con mal estado general, fiebre y baciloscopya positiva en los seis casos, pudo observar en la primera semana una gran mejoría del estado general, disminución o desaparición de la fiebre, de la tos y de la expectoración; asimismo mejoraron la disnea y los signos de impregnación tóxica. En tres casos la mejoría radiológica fué evidente. En las formas miliares (dos casos de evolución crónica y la otra subaguda), en uno se desarrolló una insuficiencia hepática que obligó a abandonar el tratamiento. En otro, la mejoría fué muy manifiesta, a pesar de que el enfermo se había mostrado clínicamente resistente a la estreptomicina e isoniazida. El tercer caso, de evolución subaguda, además de su tuberculosis pulmonar padecía un síndrome doloroso por coxalgia; había sido tratado largamente con estreptomicina e isoniazida; pues bien, la fiebre descendió, desaparecieron los dolores y la regresión de las lesiones pulmonares fué manifiesta.

En las cavernas de origen relativamente reciente aparecidas en el curso de una tisis crónica como recidiva de diversos focos pulmonares tuberculosos, los resultados pueden considerarse francamente buenos.

PESTEL y RAVINA comunican resultados muy favorables sobre 20 enfermos, con regresión rápidísima de infiltrados ulcerados de aparición reciente. Asimismo es favorable la evolución de tres casos de EPSTEIN tratados durante un tiempo muy prolongado. Para LESTER, sin embargo, la acción terapéutica de la cicloserina en las formas agudas sería inferior a la de la estreptomicina e isoniazida.

En lo que a localizaciones extrapulmonares se refiere, parece que la cicloserina se ha mostrado eficaz en la tuberculosis renal. RAVINA y PESTEL dicen haber obtenido buenos resultados en laringitis tuberculosas; sin embargo, cinco casos de tuberculosis laringotraqueobronquiales tratados por OMODEI los resultados fueron nulos.

Toxicidad.—Hemos de reconocer que la mayoría de los autores hacen hincapié en la frecuencia e importancia de las reacciones secundarias perniciosas

que pueden presentarse en el curso del tratamiento cicloserínico.

W. LEWIS y G. COLDEN, en un trabajo publicado en diciembre de 1957, comunican que entre 30 enfermos tratados con cicloserina la mitad mostraron trastornos psiquiátricos o neurológicos de severidad variable. Seis mostraron trastornos graves de función, manifestando signos crecientes de inestabilidad del sistema nervioso central, que culminaron en gran mal, en forma convulsiva (tres enfermos) o llegando a los linderos de franca psicosis (tres enfermos). Las pruebas psicológicas del grupo normal (los que no mostraron signos evidentes psiquiátricos), no presentaron alteraciones significativas en su conducta y actitud en el curso del tratamiento. Salvo en un caso, los reiterados E. E. G. fueron normales.

WALKER y MURDOCH, en un trabajo sobre 13 enfermos, en octubre de 1957, encontraron que sólo dos enfermos no sufrieron trastornos tóxicos debidos al medicamento. El periodo de tratamiento varió entre setenta y cuatro y doscientos días, y la dosis fué de 0,5 gramos dos veces al dia. Los E. E. G. se mantuvieron dentro de los límites normales en cinco enfermos. En ninguno de ellos existían antecedentes personales ni familiares de epilepsia ni trastornos mentales; diez sufrieron durante el tratamiento trastornos neurotóxicos de diversa índole y cuatro desarrollaron una insuficiencia de ventrículo izquierdo, de la cual murieron.

En un estudio explorador, llevado a cabo en 1955 en seis hospitales de Estados Unidos, sobre la toxicidad de la cicloserina, se estudiaron 141 enfermos tuberculosos de tal modo, que ni los enfermos ni los médicos supieron si un sujeto dado recibía la droga o un placebo. La mayor parte de los enfermos padecían una tuberculosis pulmonar muy avanzada y cavitaria y su estado general era malo a pesar de una intensa quimioterapia anterior.

Los regímenes de cicloserina investigados fueron de 0,5 gramos dos veces al dia; un gramo en una sola dosis cada dos días; 0,5 gramos en una sola dosis diaria y 0,25 gramos dos veces al dia. Antes y después de una serie de doce semanas de tratamiento se hicieron exámenes neurológicos y de líquido cefalorraquídeo. En algunos casos se practicaron E. E. G. al principio y al final del periodo de observación.

Durante la serie de doce semanas hubo reacciones tóxicas de suficiente gravedad, como para imponer desviaciones del régimen establecido en 18 enfermos que recibían cicloserina; sin observarse esto en ninguno de los que recibieron placebos. Ocho enfermos tuvieron convulsiones; dos, trastornos mentales; tres, trastornos motores; uno, somnolencia; tres, vértigos, y uno, fiebre y escalofríos.

Hubo reacciones tóxicas en tres de los cuatro regímenes de cicloserina; en 11 de los 25 que recibían 0,5 gramos dos veces al día; en cinco de los 39 que recibían un gramo cada dos días, y en dos de los 38 que recibían 0,5 gramos una vez al día.

Aunque el régimen de cicloserina fijado hubo que abandonarlo en 18 enfermos durante los primeros treinta y cuatro días de tratamiento, ninguno de los que pasó este periodo sin contratiempo, manifestó reacciones tóxicas durante el resto de las doce semanas que aquél se mantuvo. No se notó aumento sistemático de la proteína del L. C. R. en relación ya con el tratamiento de cicloserina o con las reacciones tóxicas a la droga. Los E. E. G. resultaron útiles para identificar antes del tratamiento a los

enfermos que soportaron después manifestaciones tóxicas, ni tampoco revelaron lesiones residuales después de padecer estas reacciones tóxicas. Los exámenes neurológicos no mostraron ninguna pauta constante de anomalías.

E. BARRE y col. describen tres tipos de accidentes surgidos en el tratamiento con cicloserina:

1.º Hemorrágicos, que se manifestaron con epistaxis y hemoptisis, a pesar de mantenerse normales las pruebas de laboratorio, tiempo de coagulación, hemorragia, protrombina, etc.; por ello piensan que la cicloserina daría lugar a un estado congestivo local a nivel de las lesiones.

2.º Estados anémicos. En dos enfermos en que la anemia apareció de una manera insidiosa, siendo rápidamente corregida con el simple abandono de la droga.

3.º Edema agudo de pulmón. En dos enfermos aparecieron sendos edemas agudos de pulmón, de aparición brusca y gravedad extrema. Uno, muerto cuyo accidente apareció a los cuatro meses de tratamiento, y el otro, que pudo sobrevivir, y cuyo edema sobrevino a los pocos días de tratamiento.

STOREY y MACLEAN establecen las siguientes cuatro conclusiones que podrían servir de guía, según estos autores, para el empleo de la cicloserina en la clínica: la cicloserina tiene un efecto neurotóxico definido, el cual puede ser excitante o sedativo, y cuya forma más grave es la convulsiva.

El efecto convulsivo de la cicloserina parece relacionado con la dosis total administrada.

La acción convulsivante puede ser grandemente disminuida o absorbida, no excediendo una dosis total de 0,5 gramos o una parcial de 0,25 gramos.

Si se emplea una dosis total de un gramo será preferible usarla en dosis fraccionadas de 0,25 gramos.

En resumen, podemos agrupar, siguiendo a la mayoría de los autores, los trastornos tóxicos ocasionados con el tratamiento de cicloserina en: 1.º Accidentes de hiperexcitabilidad psico-motriz, sobrevenidos precozmente en las primeras semanas de tratamiento, con crisis convulsivas y manifestaciones comiciales; el E. E. G. no permite preverlos antes del tratamiento. 2.º Trastornos mentales graves con delirios, síndromes depresivos, que en algún caso apareció tardíamente (al final del primer mes). 3.º Fracaso súbito circulatorio con síncope cardiaco y muerte.

Recientemente se ha publicado en Francia un trabajo de GUYOTAT y ROUTIER, en el que los autores manifiestan que al lado de los frecuentes trastornos psíquicos se pueden observar manifestaciones de orden puramente neurológicos (myoclonias, cefaleas, temblor intencional, etc.).

Resistencia. — El problema de la resistencia del germe tuberculoso ante la cicloserina es difícil de enjuiciar, como ocurre ante cualquier otro antibiótico, ya que es necesario establecer la diferenciación entre la sensibilidad del germe *in vitro* y la resistencia desde el punto de vista clínico. La primera, como sabemos, la determina el bacteriólogo observando si un determinado cultivo de gérmenes se desarrolla ante una concentración X de antibióticos. La segunda la fija el clínico ante el comienzo de la marcha desfavorable de la evolución de la enfermedad; por otra parte, no siempre van de acuerdo los resultados obtenidos por el bacteriólogo y el clínico, ya que es posible la existencia de casos en que con datos negativos de laboratorio la mejoría del enfermo sea clara y manifiesta; o viceversa, con an-

tibiogramas en que el germen se ha mostrado sensible ante una droga, el tratamiento con la misma no impide el empeoramiento progresivo del proceso. Estas "anomalías" se aplicarían teniendo en cuenta que la aparición de la resistencia en la clínica depende no sólo de la acción del medicamento sobre el germen, sino de otros muchos factores: estado inmunoalérgico del sujeto, concentración de la droga en las zonas de anidamiento de los gérmenes—zonas lesionales—, densidad bacilar en estas zonas y posibilidad de que en algún tipo de lesiones (cavernas tuberculosas) se produzcan fermentos que inhiban la acción del medicamento, el llamado coeficiente de hemactividad, etc.

En lo que a cicloserina se refiere, los autores no han mostrado hasta ahora una unanimidad de criterio. Para algunos, ESPSTEIN y col., el bacilo tuberculoso no se haría nunca resistente ante este fármaco, ya que habiendo tratado con él más de 100 enfermos durante un año en ningún caso pudo observar la aparición de dicha resistencia.

En un trabajo de P. VERAN y col., la casi totalidad de los bacilos estudiados (29 entre 30) eran sensibles a la cicloserina antes del tratamiento. La persistencia de los bacilos permitió el estudio de la sensibilidad de los gérmenes a la droga en: 16 enfermos sobre 30 durante dos meses; 20 enfermos durante cuatro meses; 12 enfermos durante seis meses, y cinco enfermos durante ocho meses. La sensibilidad del germen no disminuyó en cinco enfermos; fué ligera, pero progresivamente disminuyendo en 13 enfermos. En resumen, estos autores sostienen que sobre 30 enfermos tratados con cicloserina en un período de seis a ocho meses, la resistencia apareció progresivamente en la mitad de los casos.

Para COLESTOS y col., la existencia de una resistencia del bacilo de K. ante la cicloserina es indudable y estaría íntimamente ligada al poder acidifaciente de ciertas razas de bacilos.

Para OMODEI-ZORINI, la resistencia para la cicloserina aparecería más tarde que para la estreptomicina e isoniazida, aproximándose desde este punto de vista más al PAS. Este autor cree en la posibilidad de un efecto terapéutico prolongado y quizás retardado o susceptible de efectuarse a distancia del tiempo.

Experiencia propia.—El número de enfermos sobre los que se realizó el estudio clínico de cicloserina en tuberculosis humana fué de 28, pero por diversas circunstancias sólo se pudo realizar su estudio completo en 24.

La relación de los mismos, duración en meses de la enfermedad antes del tratamiento con cicloserina, temperaturas, baciloskopias, localizaciones extrapulmonares, formas clínicas y estado de la evolución de la enfermedad vienen expresados en el cuadro número 1. En él se demuestra que la inmensa mayoría de los enfermos por nosotros estudiados venían padeciendo su proceso desde mucho tiempo atrás, con formas crónicas e hipercrónicas de T. P., y un porcentaje elevado padecían localizaciones extrapulmonares. También en la mayoría el estado de evolución de la enfermedad podía considerarse como muy avanzado. Todos (menos uno) habían sido sometidos, durante más o menos tiempo, al tratamiento combinado de por lo menos dos antibióticos mayores, no siendo infrecuente que hubieran sido tratados con los tres clásicos antituberculosos; aunque cerca de la mitad de estos enfermos eran afebriles y en ciertos casos podía considerarse su situación clínica como

en cierto modo estacionaria, poco cabía esperar de la prolongación del tratamiento con los antibióticos clásicos, y debemos considerarlos, razonadamente, como químicamente resistentes a los mismos.

En todos los enfermos se practicó antes de comenzar el tratamiento: baciloscopía, recuento y fórmula leucocitaria, hematócitos y V. de S., radiografía (en algunos casos completa, con estudio tomográfico), pruebas de sensibilidad a la tuberculina y E. E. G. Todas estas exploraciones se repitieron en cada mes y al final del tratamiento, menos los E. E. G., en algunos casos. Los electroencefalogramas fueron practicados e interpretados por el doctor CASTRO.

La duración del tratamiento fué de tres meses, y la dosis empleada de cicloserina, de 0,5 gramos en días alternos y en dos tomas de 0,25 gramos asociada a la isoniazida. Los días que no tomaban cicloserina se les administraba la dosis correspondiente de isoniazida sola.

En los primeros días de tratamiento la dosis fué de 0,5 gramos diarios; pero pudimos observar prácticamente en todos los enfermos estados de irritabilidad, nerviosismo e insomnio, así como algunas bruscas elevaciones de la curva febril. Estas manifestaciones nos decidieron a reducir la dosis en la forma y pauta más arriba mencionadas.

Acción sintomática.—La acción sintomática de la cicloserina en el curso del tratamiento por nosotros realizado viene reflejada en los cuadros 2 y 3.

En ellos se puede ver que mejoraron en general la astenia, la temperatura, el peso, el apetito, el estado general, la tos, la expectoración, la disnea, los dolores y los ruidos bronquiales.

Los porcentajes más altos de mejorías corresponden al estado general con 78,80, seguidos de la tos, expectoración y astenia (casi 71 por 100 de mejorías).

Ninguno de los síntomas mencionados en los cuadros 2 y 3 empeoró, excepto el apetito, que disminuyó en 4,2 por 100; pero esta supuesta pérdida de apetito no quedó reflejada en la curva del peso.

La mejoría de todo el cuadro sintomático se manifestó, en el curso del tratamiento, muy rápidamente, en el plazo de las dos o tres primeras semanas. A partir de este momento la mejoría se mantuvo y quizás aumentó discretamente, pero con un ritmo de mucha mayor lentitud.

Evolución radiológica.—Cuadro número 4.

Dado el tipo de nuestra enfermería, hemos fijado preferente atención para el estudio de la evolución radiológica en las siguientes formas lesionales: siembras, infiltrados y cavernas.

Los mejores resultados corresponden a las siembras, ya sean broncogénas o hematogénas, homo y contralaterales.

En este porcentaje de mejorías no están incluidas siembras recientes posthemoptoicas, ya que ninguno de nuestros pacientes presentó accidente hemoptoico durante el tratamiento.

En este aspecto de las mejorías radiológicas hemos podido observar que, a diferencia de lo que ocurre con las manifestaciones sintomáticas, en las mejorías radiológicas comprobadas con tratamiento de cicloserina éstas se ponen de manifiesto con mucha mayor lentitud; habiendo visto los mejores resultados al final del tratamiento y aun durante las semanas siguientes a la terminación del mismo.

TABLA NUM. 1 (a)

Tratamientos anteriores	Temperatura	B	Nombre y duración	Formas clínicas	Otros procesos	Evolución de la enfermedad
H.-PAS.-Estrep.	Febril	+	I. C., 34 meses	Fibrocaseosa bilateral ulcerada. Cavidad gigante	Tuberculosis bronquial	Muy avanzada.
H.-PAS.-Estrep.	Febril	+	S. R., 82 meses	Cavidad gigante. Ulceroatelectásica	Piotórax. Lipomas tuberculosos. Anesitis tuberculosa	Muy avanzada.
H.-PAS.-Estrep.	Febril	+	C. G., tres meses	Ulceroatelectásica vértice derecho. Cavidad parahiliar	—	Muy avanzada.
H.-PAS.-Estrep.	Febril	+	M. M., 14 meses	Cavidad gigante	—	Muy avanzada.
Estrep.-Hidrazida	Febril	+	S. M., 42 meses	Cavidades grandes con lesión productiva ulcerada	Laringitis tuberculosa	Muy avanzada.
Estrep.-Hidrazida	Febril	+	E. de C., 84 meses	Atelectasia derecha ulcerada. Cavidad parahiliar contralateral	Tuberculosis bronquial hematógena	Muy avanzada.
Ninguno	Febril	+	F. F., dos meses	Ulceroatelectásica en vértice derecho con siembra	—	Muy avanzada.
Estrep.-PAS.-Hidrazida	Febril	+	L. B., 16 meses	Cavidad gigante	Ulcera tuberculosa en lengua	Muy avanzada.
Hidrazida.-PAS	Febril	—	C. R., 13 meses	Cavidad con siembra posthemoptoica. Tuberculosis ulcerado	Artritis tuberculosa cosofemoral	Moderada.
Hidrazida.-PAS	Apirético	—	P. T., tres meses	Tuberculosis	Tuberculosis ósea de niño	—
Hidrazida.-PAS	Apirético	—	M. Z., 40 meses	Cavitaria bilateral. Cavidad gigante. Enfisema	—	Muy avanzada.
Hidrazida.-PAS	Apirético	—	P. J., tres meses	Cavitaria con siembra. Enfisema	—	Avanzada.
H.-PAS.-Estrep.	Febril	+	A. M., 50 meses	Fibrocaseosa bilateral. Cavidad gigante	Neumo espontáneo	Muy avanzada.
Neumotórax los tres antibióticos	Apirético	—	B. C., 32 meses	Fibrocaseosa bilateral	—	Muy avanzada.

TABLA NUM. 1 (b)

Tratamientos anteriores	Temperatura	B	Nombre y duración	Formas clínicas	Otros procesos	Evolución de la enfermedad
H.-PAS.-Estrep.	Febricular	—	M. C., 144 meses	Ulcerocirrótico vértice derecho, Cavidad hematógena. Infiltrado izquierdo	—	Muy avanzada
Hidrazida.-PAS	Febricular	—	J. F., 35 meses	Fibrocáseosa ulcerada, con bronconeumónica siembra	Laringitis tuberculosa ulcerada	Muy avanzada
H.-PAS	Apirético	+	E. A., 15 meses	Fibrocáseosa ulcerada. Enfisema	Parálisis recurrential	Muy avanzada
H.-PAS.-Estrep.	Apirético	+	E. B., 32 meses	Ulcera atelectásica izquierda. Cavidad retroclavicular derecha	Neumo espontáneo	Muy avanzada
H.-PAS.-Estrep.	Febricular	+	J. A. A., 12 meses	Fibrocáseosa ulcerada bilateral	—	Muy avanzada
PAS.-Hidrazida	Febricular	+	D. C., 13 meses	Cavitaria de comienzo. Cavidad pequeña contralateral	Ulcera de estómago	Moderada
PAS.-Hidr.-Estrep.	Apirético	+	J. F. P., 30 meses	Cavitaria bilateral. Siembra posthemoptoica	—	Muy avanzada
PAS.-Hidr.-Estrep.	Apirético	—	R. L., 29 meses	Cavitaria múltiple	—	Muy avanzada
Piógenos	Apirético	+	A. V., tres meses	Cavitaria hematógena	—	Moderada
H.-PAS.-Estrep.	Febricular	—	P. T., 60 meses	Cavitaria de vértice	Epididimitis tuberculosa	—

T A B L A N U M . 2
Acción del tratamiento.

	Mejoró	Empeoró	No varió	No presente al iniciar el tratamiento
Astenia	70,8 %	—	24,5 %	0,7 %
Fiebre	45,8 %	—	16,6 %	37,5 %
Peso	54,1 %	—	45,9 %	—
Apetito	66,6 %	4,2 %	29,2 %	—
Estado general	78,8 %	—	21,2 %	—
Tos	70,8 %	—	16,6 %	12,6 %
Expectoración	70,8 %	—	12,6 %	16,6 %
Disnea	37,5 %	—	12,6 %	50 %
Dolores	29,2 %	—	—	70,8 %
Ruidos bronquiales	12,6 %	—	—	87,4 %
V. de sedimentación...	58,3 %	4,2 %	37,5 %	—

T A B L A N U M . 3

	Mejoró	Empeoró	No varió	No presente al iniciar el tratamiento
Fiebre	11	0	4	9
V. de sedimentación ...	14	1	9	—
Peso	13	0	11	—
Apetito	16	1	7	—
Estado general	19	0	5	—
Tos	17	0	4	3
Expectoración	17	0	3	4
Disnea	9	0	3	12
Dolores	7	0	—	17
Ruidos	3	0	—	21
Astenia	17	0	6	1

T A B L A N U M . 4
Evolución radiológica.

	Desaparecidas	Sin modificar	Disminuidas	Aumentadas
Siembras	33,3 %	40 %	20 %	6,7 %
Infiltrados	25 %	75 %	—	—
Cavernas	8 %	44 %	40 %	8 %

En la acción sobre las localizaciones extra-pulmonares hemos visto curar clínicamente una úlcera tuberculosa de lengua, una epididimitis y una franca mejoría en una enferma muy grave aquejada de anexitis.

En el caso de tuberculosis laríngeo-tráqueo-bronquiales las mejorías locales han sido prácticamente nulas.

Los esputos eran positivos antes de comenzar el tratamiento en 16 de los 24; de ellos, cuatro eran negativos al terminarlo, seis fueron bacilíferos facultativos y otros seis mantuvieron durante todo el tratamiento el bacilo de K. en el esputo.

La marcha de la V. de S. está incluida en los cuadros 2 y 3. El porcentaje del descenso de la misma se manifestó en el 58,3 de los enfermos.

El comportamiento de la sensibilidad a la tuberculina no se incluye en ningún cuadro, ya que todos

los enfermos sin excepción disminuyeron su sensibilidad a la misma, siendo esta disminución más marcada al final del tratamiento.

Acciones secundarias.—De los 24 enfermos, cinco tuvieron manifestaciones secundarias achacables al medicamento, que no obligaron a suspender el mismo: dos de manifestaciones de nervosismo, dos sensación de mareos y dolores en extremidades, una sensación de mareos que pasaron rápidamente, pero que a los dos meses, y tolerando al parecer perfectamente la droga, sobrevino bruscamente un síncope cardíaco del que falleció la enferma.

Salvo este último caso, los demás signos de intolerancia aparecieron en las primeras semanas de tratamiento, fueron poco marcados y no fué necesario el empleo de barbitúricos.

Los recuentos leucocitarios siguieron, por regla

TABLA NUM. 5

Relación de las resistencias de los enfermos a la cicloserina.

	Primera prueba antes del Tt ^o					Segunda prueba después del Tt ^o		
	504	104	54	14	0,54	504	1004	5004
1. C. G. M.	—	—	—	—	—	—	—	—
2. L. B.	—	—	—	—	—	—	—	—
3. C. R. C.	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
4. I. C. M.	+	+	+	+	+	—	—	—
5. S. R.	+	++	++	++	++	++	—	—
6. S. M.	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	Cont.
7. F. F.	++	++	++	++	++	+++	—	—
8. M. M.	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
9. E. C.	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
10. E. B.	+++	+++	+++	+	++	—	—	—
11. D. C.	+	+++	+++	+++	+++	—	—	—
12. J. P.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Cont.	—
13. P. T.	—	—	—	—	—	—	—	—
14. E. A.	Roto.					—	—	—
15. J. F. P.	—	—	—	—	—	Cont.	Cont.	Cont.
16. J. A. A.	+++	+++	+++	+++	+++	No estaba en el hospital.		
17. M. Z.	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
18. R. L.	+	+++	+++	+++	+++	—	—	—
19. J. F. M.	Cont.	++	++	++	++	—	—	—
20. M. C.	+++	+++	+++	+++	+++	+	—	—
21. P. J.	—	—	—	—	—	—	—	—
22. A. V.	++	++	++	++	++	—	—	—
23. P. T.	—	—	—	—	—	—	Cont.	Cont.
24. B. C.	++	+++	+++	+++	+++	—	—	—

general, una marcha paralela a la evolución clínica; no hemos podido observar en nuestra experiencia la aparición de anemias de que hablan otros autores; por el contrario, en muchos casos hemos visto un aumento del número de hematies, manteniéndose en buenas cifras el valor globular en aquellos enfermos en que la mejoría clínica fué más manifiesta.

Resistencia. — Nuestra experiencia personal está resumida en el cuadro número 5. Si consideramos, un poco aleatoriamente, que la resistencia *in vitro* aparece cuando el germen crece en las concentraciones de 50 gammas, en seis de los 20 enfermos tratados durante tres meses, en los que se pudo comprobar el antibiograma, apareció una disminución de la sensibilidad más o menos marcada, lo que hace un porcentaje del 30 por 100. Se ve que estas cifras son inferiores a las de P. VERAN, a pesar de que la dosis empleada por nosotros, la menor creemos hasta ahora en la literatura aparecería favorecer, desde un punto de vista teórico, la más pronta aparición de la resistencia.

Comentario. — Como hemos podido ver, la experiencia general de los autores y la nuestra propia, vendría a mostrar una acción evidente beneficiosa de la cicloserina sobre el curso y la evolución de la tuberculosis pulmonar. Ya desde el principio quisieramos señalar que con arreglo a nuestra experiencia sobre la situación anímica depresiva del enfermo abatido, es con mucho, más destacada que la del resto de los antibióticos, la hidrazida incluida. Un enfermo tratado por nosotros y que no figura en la relación que se comenta en esta publicación, después de un largo peregrinar por el calvario de su enfermedad y de haber hecho largos tratamientos con el resto de antibióticos antituberculosos, se encontraba desde hacía más de un año en estado de profundo

abatimiento, sin querer tomar contacto social alguno con el resto de la enfermería del centro sanitario donde se hallaba recluido; su inapetencia era invencible. Todo ello llegó a originar, en la última época, un estado general precario por demás. Ya en los primeros días de tratamiento, el enfermo percibió una marcada mejoría en su situación espiritual. De una profunda tristeza y pesar, pasó a un estado alegre y de espíritu abierto, que le animaba a tomar contacto con sus compañeros de enfermería. El apetito casi adquirió caracteres bulímicos. En pocas semanas el enfermo había cambiado por completo su aspecto. En el curso del tratamiento llegó a un estado de excesiva alegría, que casi llegó a adquirir caracteres hipomaníacos. Pero no hubo necesidad de cambiar la pauta de las dosis de 0,50 al día, en días alternos. La gran mejoría en el estado general se acompaña de manifiesta mejoría en la tos y expectoración, pero en lo radiológico apenas si hubo modificaciones. Se trataba de un enfermo con cavidades múltiples en ambos pulmones. La acción euforizante de la cicloserina, que hace ya su aparición en los primeros días de tratamiento, creemos nosotros que es algo que puede ser de gran importancia en una serie de enfermos que en su caminar lo hacen por rumbos muy distanciados del sendero de la esperanza.

Con frecuencia, al enfermo, una de las cosas que más le preocupan es la pérdida de peso, hasta el punto de que hay enfermos que se quieren vigilar el peso, con el fin de evitar este motivo de preocupación. No se olvidan que padecen una enfermedad que es por esencia consuntiva. De otra parte, nuestro refranero dice, "que no hay cosa más triste que el hambre", y con ello señala el dicho popular la situación de abatimiento y postración de profunda astenia del que no come lo que debe.

A nuestro juicio, la cicloserina despierta en muchos casos estados de verdadera hipomanía. El apetito del enfermo llega a ser casi insaciable y ningún movimiento ni actividad le cansa. Ello en principio y mientras no adquiera grado acusado, no tiene más que ventajas. En la vida existen muchos leves hipomaniacos que pasan por normales y hay quienes acostumbran a pasar por modelos de simpatía y actividad.

Quisiéramos también aprovechar el enfermo anterior para destacar no ya una acción favorable, sino una acción secundaria, que con arreglo a nuestra experiencia no siempre acostumbra a hacer su aparición en las primeras semanas de tratamiento, como es lo corriente que lo hagan las alteraciones tóxicas de hiperexcitabilidad psicomotriz (convulsiones, etc.). Cuando el enfermo llevaba mes y medio de tratamiento comenzamos a dar la cicloserina a diario. Hasta entonces se había dado en dosis alternas. A los pocos días apareció un aumento de la cianosis, la disnea, la frecuencia del pulso. El hígado se agrandó y apareció una marcada tendencia a la somnolencia. Se suspendió la cicloserina, consiguiendo conjurar la situación de insuficiencia circulatoria, que llegó a adquirir una cierta intensidad. A las cuatro semanas se reanudó el tratamiento, y cuando llevaba de nuevo cerca de dos meses de tratamiento, hizo su aparición la insuficiencia circulatoria, que llegó a adquirir caracteres de gran gravedad, y que no hubo posibilidad de reducir hasta transcurridos una serie de semanas, obligando al enfermo a abandonar el clima de altura, para el que había mostrado perfecta tolerancia en el transcurso de dos años que llevaba internado en el sanatorio. Entre los veinticuatro enfermos que recogemos en este trabajo, referimos el de un enfermo muerto a los dos meses de tratamiento, por crisis aguda e insuficiencia circulatoria. Los dos enfermos padecían un cor pulmonale. Recordemos que WALKER y MURDOCH, entre 13 enfermos tratados por cicloserina, vieron en nada menos que cuatro de ellos aparecer una insuficiencia ventricular izquierda, de la que murieron. Asimismo BARRÉ refiere la aparición de dos edemas pulmonares agudos, de presentación brusca y grave evolución, que en uno de ellos acabó con la vida del enfermo.

Queda con ello destacada la acción más favorable (acción sobre el estado psíquico y el físico general) y la más desfavorable (aparición de insuficiencia circulatoria de evolución aguda y grave). Y queremos destacar estos dos aspectos porque, aunque el primero se menciona por todos los autores y el segundo se señala también por todos los clínicos que han tenido ocasión de observarlo, la referencia se pierde y desvanece entre el resto de las acciones favorables y desfavorables comentadas por los autores, sin llegar a adquirir la debida jerarquía. Sabido es que a veces al enfermo que padece un corazón pulmonar se le "acaba la cuerda" de modo crítico, sin que, al contrario de lo que ocurre en otras cardiopatías, nada haga presumir la proximidad en el desfallecer letal del corazón.

Nuestros dos enfermos eran portadores de un cor pulmonale. Es posible que la mayor actividad física que el enfermo pueda llegar a desarrollar como consecuencia de la mejoría aparecida por la cicloserina, puede llegar a agotar las "vueltas de cuerda" que le puedan quedar al miocardio. Creemos, sin embargo, que por el momento lo más sincero es reconocer el ignoramos del hecho que nos muestra la clínica, y es

posible que algunas de las manifestaciones circulatorias graves aparecidas en el curso del tratamiento ocurra con ellos lo mismo que las hemoptisis asfícticas mortales, puestas en la cuenta de la cicloserina; es decir, que se traten de auténticos sambenitos colgados a este antibiótico de segunda línea, de los acostumbrados a hacer uso en forma de larga historia en cavernas grandes o múltiples. En estos cavitarios antiguos hay que contar con un porcentaje (por encima del 5), que acaban sus vidas de modo súbito, a causa de una hemoptisis copiosa, las llamadas por CODINA (padre) hemoptisis del orinal.

Por lo que se refiere a la acción radiográfica de la cicloserina, nosotras quisiéramos recordar lo señalado por los autores que han empleado esta medicación en las formas de comienzo. La mayoría señalan una acción inferior a la de los tres antibióticos (estreptomicina, hidrazida y PAS), de común empleo. Por eso, en estas formas no debe emplearse en principio la cicloserina. En los enfermos crónicos, la acción por nosotros observada tampoco ha sido en verdad brillante por lo que se refiere a la evolución radiológica: Las cavernas las hemos visto desaparecer en un 8 por 100. En principio debe admitirse que con sólo la cura higiénica, alrededor de un 10 por 100 de cavidades se cierran. Todo tratamiento que no muestre un porcentaje superior, no merece ser distinguido. Por lo que se refiere a las siembras, nosotros hemos podido ver desaparecer un tercio y mejorar un quinto. Pero las siembras no pueden constituir la piedra de toque de valoración en ningún medicamento, ya que muestran una tendencia natural para la reabsorción. Recordemos que este tipo de lesiones sirvieron para acreditar tantos fármacos relegados hoy al olvido. Por lo demás, el hecho que señalamos respecto a la tardía aparición de las mejorías radiológicas, a veces las hemos visto, al parecer, al mes de abandonado el tratamiento; no tiene nada de extraño: es un fenómeno común en la terapia de la tuberculosis. La mejoría en el estado general acostumbra a ser a modo de heraldo que precede a la regresión lesional. Esto no obstante, nosotros creemos que la mejoría radiológica es algo más tardía en su aparición en la cicloserina que con el resto de los antibióticos, y esto nos hace pensar que quizás en este antibiótico el factor mejoría, estado general, aumento de defensas, etc., sea más marcado que con otros antibióticos, como, por ejemplo, la estreptomicina, en los que el factor bacteriostático es el único que se pone en juego, y la acción robante sería la consecuencia del mismo.

La cicloserina tendría, a nuestro juicio, una acción eutrófica autónoma. Para la hidrazida ya señalamos nosotros al comienzo de su empleo esta acción metabólica. En el caso de la cicloserina la acción de esta naturaleza sería aún más marcada.

Queremos recordar, de pasada, los excelentes resultados conseguidos en una serie de *tuberculosis extrapulmonares* que formaban parte del cortejo morboso de las tuberculosis pulmonares estudiadas en esta publicación. En tres casos de tuberculosis renal tratados por nosotros, y que no figuran en esta publicación, los resultados conseguidos fueron realmente muy buenos. Nosotros pensamos, al recordar la elevada concentración que llega a alcanzar la cicloserina en orina, la acción brillante ejercida en otras infecciones urinarias y el distinto comportamiento del fármaco con arreglo al esquema anatomo-fisiológico del sistema escretor en la escala animal, pensamos, decimos, que quizás la cicloserina encuen-

tre un vasto campo de indicaciones en la tuberculosis renal.

También nos parece una indicación de la cicloserina excelente la etapa prequirúrgica y postquirúrgica inmediatas a la intervención en todos aquellos enfermos en que llegan al cirujano después de haber sido largamente medicados con los antibióticos comunes. Nosotros la hemos empleado en una serie de casos de exérésis con muy buenos resultados. Sin embargo, nuestra impresión es que no llega a proteger tanto al bronquio, frente a la fistula, como lo hace la estreptomicina en los casos que el germen conserva la sensibilidad a este medicamento. La estreptomicina es, creemos, el protector por excelencia de la mucosa bronquial. Todo ello vendría, de otra parte, a concordar con los menguados resultados obtenidos por nosotros con la cicloserina en los casos de tuberculosis bronquial estudiados con broncoscopia.

Por lo que se refiere a la disminución de la *sensibilidad tuberculínica*, observada en la mayoría de los enfermos durante el tratamiento con cicloserina, se trata de un hecho un tanto singular. Nosotros esperábamos haber encontrado un resultado opuesto. Como hemos indicado, la mayoría de los enfermos eran casos muy avanzados, con precario estado general y con respuestas tuberculínicas más bien débiles. Al mejorar el turgor cutáneo, la piel hiporreactiva tiende a aumentar su reactividad. Es lo que acostumbramos a ver nosotros en este mismo tipo de enfermos tratados con hidrazida. De otra parte, la cicloserina, al igual que la hidrazida, da lugar a una mayor y más fácil excitabilidad del sistema nervioso de la vida vegetativa, y sabido es que ello también se acompaña de una respuesta más intensa a la tuberculina. El factor de destrucción bacilar, como consecuencia del tratamiento que nosotros creemos es fundamental para tratar de explicar la hiperergia tuberculínica determinada por la hidrazida, y que posiblemente en el caso de la cicloserina es bastante menos acentuado, es quizás lo que podría servir para explicar la distinta acción ejercida por ambas drogas sobre la reacción tuberculínica. En todo caso, es menguada explicación que no nos satisface, y por el momento no acertamos a explicarnos la hipoergia cicloserinica.

En todos los enfermos se practicó un trazado electrocardiográfico al comenzar el tratamiento y una vez terminado. Los E. E. G. de los enfermos que presentaron trastornos nerviosos no mostraron ninguna alteración en el tratamiento ni tampoco aparecieron alteraciones en el E. E. G. realizado al final, es decir, que las alteraciones nerviosas padecidas no dejaron secuela alguna electroencefalográfica.

Finalmente, por lo que se refiere a la *cicloserinresistencia*, queremos simplemente comentar que se trata de un aspecto aún más difícil de enjuiciar que para el resto de los antibióticos. De los 23 enfermos a los que pudo hacerse un antibiograma en el pretratamiento, solamente en uno los gérmenes crecie-

ron en la concentración de 50 gammas por centímetro cúbico. Al finalizar el tratamiento de 20, en los que se pudo comparar el antibiograma, fueron seis los enfermos en los que el germen se mostró resistente a la concentración referida, lo que representa un 30 por 100 de resistencias aparecidas. Queremos llamar la atención que en uno de los enfermos, en el que el germen se comportó como resistente en el tratamiento, se mostró sensible una vez terminado. Cabe pensar que la hidrazida se encargó de hacer desaparecer las cepas resistentes a la cicloserina.

En resumen, y por lo que a las *indicaciones* se refiere, creemos que la cicloserina representa un antibiótico valioso y que puede ser de gran utilidad en una serie de enfermos. Debe ser considerado, en principio, como un antibiótico a colocar en la segunda línea defensiva y junto a la biomicina y a la pirazinamida. En los casos vírgenes de medicación antibiótica deben ser empleados los antibióticos que podríamos llamar de primera línea: estreptomicina, hidrazida, PAS, en asociación bien binaria o ternaria.

La cicloserina debe ser reservada para aquellos enfermos en los que han aparecido resistencias bacilares a dos de los antibióticos de primera línea o cuando el cuadro clínico, aun sin conocer el resultado del antibiograma, así lo haga presumir. Ahora bien, en estos crónicos, si están estabilizados y no aparece ninguna situación de urgencia, antes de decidir el empleo de la cicloserina deberemos enjuiciar qué porcentaje de probabilidades se pueden calcular en favor de que con el nuevo antibiótico pueda llegarse al cierre de la cavidad o cavidades; si no existe más que una remota posibilidad, es mejor abstenerse y reservar el antibiótico para poder proteger al enfermo frente a la agresión quirúrgica, en el caso de que el enfermo se presume pueda alcanzar la consecuente situación clínica como para poder ser entregado en manos del cirujano.

Por lo que se refiere a la *dosificación*, nosotros aconsejamos no pasar del gramo diario, y al comienzo damos esta dosis solamente en días alternos. Solamente cuando lleva por lo menos quince días con esta pauta, pasamos a medicarle diariamente. Con los enfermos tratados ambulatoriamente habrá de tenerse un especial cuidado, y de no poder ser bien vigilado médicaamente, es preferible abstenerse. En la historia de todo enfermo en quien pensamos hacer un tratamiento con cicloserina, habrá de inquirirse cuidadosamente sobre la existencia de taras familiares y personales de tipo neuropático, sobre todo de naturaleza comicial. En estos casos es mejor renunciar al tratamiento. También consideramos como una *contraindicación* los estados de insuficiencia circulatoria, sobre todo los casos de manifiesto cor pulmonale.

Los antibiogramas fueron practicados por el doctor PÉREZ PARDO. Los E. E. G., por el doctor CASTRO, del Servicio del profesor MARAÑÓN. A todos ellos nuestro agradecimiento por tan valiosa colaboración.