

COMENTARIO.

No hemos encontrado en la literatura un proceso mediastinal con las características mencionadas, creyendo, pues, sea el primer caso descrito hasta la fecha, tanto por su volumen como por su etiología.

Es cierto que una tumoración situada en mediastino posterior, pegada a columna, de contorno neto, a veces poliédrico, se trata casi siempre de un neurinoma, aunque no coincide, como con relativa frecuencia ocurre, con manifestaciones de neurofibromatosis cutánea.

La falta de eosinofilia, dato más constante del laboratorio, en la hidatidosis de 10 a 20 por 100 o más, además de las razones expuestas anteriormente, rechazan la etiología hidatídica. Es cierto que la eosinofilia desaparece cuando el quiste hidatídico supura, pero no es

éste el caso de nuestra enferma. También sabemos que la intradermorreacción, positiva en el 90 por 100 de las hidatidosis, incluso en algunas supuradas, falta en cierto número de casos ordinarios, sin que sepa por qué. Es de menos valor que la eosinofilia, aunque más que la reacción de desviación del complemento.

RESUMEN.

Se presenta un caso de tumor mediastínico posterior, gigante, tratándose de un osteosarcoma vertebral, comprobado histológicamente, siendo, según los autores, el primero descrito en la literatura médica.

Pasan revista a los procesos de localización mediastínica, haciendo un estudio diagnóstico diferencial de los mismos, valorando la respuesta terapéutica desde este punto de vista.

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

LA HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO

Nueva droga antituberculosa.

S. ALMANSA DE CARA.

Durante el último decenio quedaron dibujadas dos claras tendencias en la lucha antibacteriana contra la tuberculosis, representadas por los quimioterápicos y los antibióticos.

Los americanos fijan primeramente su atención en los compuestos por ellos sintetizados de la diaminofenil-sulfona, pero el promin, el promizol, la diasona, el hidroxi-etilo y la sulfetrona pasan sin haber hecho una prueba concreta de su eficacia, ya que las esperanzas que hicieron concebir en la experimentación animal se desvanecieron ante las acciones tóxicas y resultados inciertos en clínica humana.

La estreptomicina tuvo una repercusión mundial, pero bien pronto nos dejó el convencimiento que ni mata el bacilo ni cura la tuberculosis, que sólo nos ayuda, y ya es bastante, a colocar al tuberculoso en condiciones de ser curado. Apaga la llama, pero no logra extinguir el fuego que la tuberculosis produce. Ninguno de los antibióticos que le sucedieron: neomicina, ramalina, cefarantina, viomicina, etcétera, logró más de lo que hizo y sigue haciendo la estreptomicina, a la que no consiguen desplazar.

Cuando aparece después el ácido para-amino-salicílico, universalmente conocido con el nombre de P. A. S., se proclamó en todas partes que este compuesto sería el quimioterápico antituberculoso del porvenir. Y al cabo de pocos años todos supimos que la acción del P. A. S. no era constante, ni sistemáticamente eficaz, ni por todos tolerado.

En el último lustro se centran todas las miradas en las tiosemicarbazonas, de gran abolengo por salir de manos del creador de las sulfamidas. Basta-

ron sólo tres años para conocer a fondo su relativa eficacia, sus acciones tóxicas, y hasta casos mortales, para que todo aquel edificio, construido con materiales elaborados en el Congreso de Düsseldorf, en la Asamblea de Wiesbaden, en la reunión de Hamburgo y en la Conferencia de Karlsruhe, fuera demolido como un castillo de naipes, ante las realidades del Congreso de Neuhan. Y es que el TB-1, aunque útil en algunas localizaciones, pese a la sugerencia de los enfermos y a la ingenuidad de muchos médicos, nos legó más inconvenientes que ventajas.

Quien como observador imparcial asista a este desarrollo, y en mirada retrospectiva contemple el panorama, no puede por menos de quedar perplejo ante medio siglo de esfuerzos, sin que hasta la fecha ni quimioterápicos ni antibióticos, aun reconociendo su valor coadyuvante en sus justas indicaciones, hayan podido todavía eximir al tuberculoso del régimen higiénico-dietético, del reposo, del neumotórax ni de la cirugía antituberculosa.

Quien no sea indiferente a esta sucesión de hechos, tiene que convenir que la historia se repite con los mismos episodios:

1.^o *La quimera de la droga mágica.*—Sensación, ansiedad colectiva, casos sorprendentes, curaciones milagrosas, optimismo exagerado, charlatanería, mercantilismo; el enfermo o sus familiares llegan hasta la ruina por su adquisición, psicosis.

2.^o *El uso y el abuso de la medicación maravillosa.*—El enfermo y a veces el médico usan y abusan del remedio milagroso. El tiempo, gran consejero, la observación y la comprobación clínica crean una suficiente experiencia que aproximan a la verdad. Los resultados inciertos y los primeros fracasos abren sus puertas al escepticismo.

3.^o *Desengaño y olvido.*—Intolerancias, acciones tóxicas, resultados nulos, agravaciones, etc., conducen a una etapa final de indiferencia, desencanto y olvido.

En el firmamento de la tisioterapia aparece un nuevo astro y la historia empieza a repetirse. La prematura explosión publicitaria ha logrado desatar en el público el primer acto del drama: la quimera de la droga mágica. Se ha escrito que con unos centenares de pesetas el problema del enfermo tuberculoso estaba poco menos que resuelto: mercantilismo. Se han reproducido fotografías de enfermos que nada sustancial podían demostrar: charlatanería. Se ha podido leer que, ante los sorprendentes efectos, en América se habían paralizado las construcciones de grandes sanatorios: optimismo exagerado. Y todo lo que se consiguió fué la desorientación del enfermo en sus actuales indicaciones y dirección facultativa, con manifiestos perjuicios para el mismo.

Y al tiempo que los propios enfermos, los más privilegiados de fortuna o poseedores de divisas ponían en nuestras manos los frascos de comprimidos, brillaba por su ausencia todo asomo de literatura científica, haciéndonos pasar a los médicos por la situación poco airosa de confesar nuestra ignorancia o cuanto más exponer que teníamos el mismo origen de conocimiento: el periódico y el prospecto informativo.

Ante esta situación, los que sentimos la responsabilidad de regir Instituciones antituberculosas y nos creemos obligados a encauzarlas en todas sus derivaciones, no sin imponernos nuestra propia reserva, intervenimos públicamente, invitando a los enfermos a calmar su ansiedad, hasta que pudieran ser orientados y dirigidos por sus médicos, y rogando a éstos que frenaran sus impulsos hasta que pudieran ser informados en los medios científicos. Prometiendo a la par que tan pronto hubiera literatura y experiencia suficiente, siquiera para empezar, llevaríamos la cuestión, modestamente, por presentarla nosotros, pero con toda honestidad científica, a alguna revista profesional. Tal vez sea prematuro, pero consideramos el momento de oportunidad, para informar al médico que no posea otra información, antes de que irrumpa la avalancha comercial y antes de que se oblique a conducir los numerosos tratamientos que se le habrán de solicitar. No otra es la finalidad de este resumen terapéutico de actualidad que envío gustoso a REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA, al satisfacer una demanda que nos honra y nos obliga y, a la par, el cumplimiento de lo antes prometido.

RELATO HISTÓRICO.

La historia empieza en Praga, en 1912, cuando dos químicos austriacos, HANS MEYER y JOSEF MALLY, sintetizaron el ácido isonicotínico, sin pesquisa ni pretensión alguna, sin pensar en una aplicación inmediata, como uno de tantos "deportes" de los laboratorios de Química, que suelen alumbrar nuevos compuestos por curiosidad científica y con finalidad académica, sin vislumbrar siquiera la repercusión que cuarenta años después había de tener el cuerpo que ellos sintetizaron.

El segundo acto se desenvuelve en Alemania, cuando GERHARDT DOMAGK, todavía no extinguido el eco de las sulfamidas, vuelve a resonar en el mundo científico con el descubrimiento de la tiosemicarbazona.

Las escenas de la tercera parte se desarrollan en tierras de América y de Alemania, y son americanos y alemanes los que se disputan la primacía del descubrimiento.

Los relatos de América refieren que dos acredi-

tados Centros de investigación química: Hoffmann-La Roche, en New Jersey, y Squibb and Sons, en New Brunswick, simultáneamente e independientemente, concibieron la idea de provocar un cambio en la estructura química del TB-1, para lograr un compuesto de menor toxicidad.

FOX, químico de los Laboratorios de Investigación Roche, trabajando en la síntesis de la tiosemicarbazona, usó como cuerpo intermediario para unir a su molécula la cadena del ácido iso-nicotínico. SCHNITZER y GRUMBERG, en el Laboratorio de Quimioterapia también de la Roche, quedan sorprendidos al comprobar que la cadena unida, la fracción isonicotínica, es de por sí menos tóxica y de mayor actividad que la parte de tiosemicarbazona, demostrando con la misma un efecto más llamativo y duradero sobre la tuberculosis experimental del ratón. Se centra la atención en los compuestos del ácido isonicotínico, y FOX emprende la síntesis de una serie de derivados del mismo, que da por resultado la obtención de tres compuestos:

a) El 1-isonicotinil-2-glucosil hidracina, que llamó 4179. b) El 1-isonicotinil-2-isopropil-hidracina, que designó primeramente R. O-2-4572 y que después denominó marsild. e) La hidracida del ácido isonicotínico, que llamó al principio R. O-2-3973 y que después recibió el nombre comercial de rimifon.

Fué desechar el primero de estos tres compuestos, y el marsild y el rimifon, una vez probada su toxicidad, del laboratorio pasan a las clínicas del Sea View Hospital, de Staten Island, en las que desde junio de 1951, bajo la dirección de ORNSTEIN, los reputados internistas ROBITZEK y SELIKOFF hacen sus ensayos clínicos en tuberculosos allí internados, concluyendo poco tiempo después que "los derivados hidracínicos del ácido isonicotínico ejercen un impresionante efecto en el curso de la tuberculosis humana de tipo caseo-neumónico".

Con el mismo secreto marchaban, paralelamente, las investigaciones del Laboratorio Squibb and Sons, llegando a la síntesis de la hidracida del ácido isonicotínico, que designan con el nombre de *nidrazid*, cuyos ensayos clínicos comienzan en noviembre de 1951 en las clínicas de New-York Hospital Cornell Medical Center. Allí también se hacen cuidadosos estudios sobre la toxicidad del nuevo compuesto, concluyendo que estos derivados pueden administrarse al tuberculoso por espacio de cuatro a dieciséis semanas sin que aparezca reacción tóxica importante. De ambas partes seguía la investigación, y el secreto de las dos era guardado absolutamente.

Las noticias de Alemania nos informan de que fueron los alemanes, y a su cabeza DOMAGK, quienes dieron importancia fundamental en la quimioterapia de la tuberculosis a los derivados hidracínicos, a cuyo grupo pertenece el conteben o TB-1 alemán. Que en 1950, OFFE, en el Laboratorio Científico Central de la Farbenfabriken Bayer, de Leverkusen, descubre un nuevo quimioterápico: la hidracida del ácido iso-nicotínico, que bautizan con el nombre de *neoteben*, y cuyo poder bacteriostático es estudiado por DOMAGK en su Laboratorio de Investigación de Elberfeld. Que a mediados de 1951, y bajo la más absoluta reserva, se emprende la investigación clínica por el Prof. KLEE, Director de la Sección de Medicina del Hospital de Wuppertal, con resultados muy satisfactorios. GEHRT lo ensaya en el campo de la Medicina infantil, en su Clínica Pediátrica, y el Prof. GRÜTZ, de Bonn, lo emplea profusamente en las tuberculosis cutáneas. Que en el Congreso de Perfeccionamiento Médico, celebrado en Núremberg el día 26 de octubre de 1951, el Prof. DOMAGK expuso sus ensayos "in vitro", y sobre distintos ani-

males, con la hidracina e hidrazonas del ácido isonicotínico, observando inhibiciones del crecimiento del *mycobacterium tuberculosis*, en soluciones incluso más débiles que la del $1 \times 10.000.000$.

Que el 19 de febrero de 1952, dos días antes de salir la primera noticia sensacional de New York, se celebró en Wuppertal una reunión privada de tisiólogos, en la que DOMAGK, KLEE y GEHRT expusieron sus experiencias clínicas recogidas hasta aquella fecha con la hidracina del ácido isonicotínico. Y que el Prof. DOMAGK, lo mismo en las Jornadas Internacionales de Químicos en Nueva York, como en su Conferencia en "Public Health", de Washington, insistió en que ni el ácido nicotínico ni su amida inhiben el crecimiento del bacilo de Koch, sino que son las hidrazonas, y especialmente la hidracina del ácido isonicotínico, las que desarrollan una acción inhibidora al 1 por varios millones, sin que los americanos aludieran experiencia alguna sobre estos compuestos.

Más antes de llegar al desenlace, conviene conocer la trama, de la que nos servirá como hilo conductor el hecho cierto de que los derivados nicotínicos, principalmente en su forma de amida, fueron empleados en fechas anteriores, aunque con cierto empirismo, en diferentes procesos tuberculosos.

Fué a raíz de un trabajo de GIACHI, aparecido en "Minerva Médica" de junio de 1947, sobre los resultados sorprendentes obtenidos en empiemas tuberculosos tratados con la amida del ácido nicotínico, cuando en el mismo año, y gracias a la amabilidad de la casa Merk, que desinteresadamente nos preparó la fórmula, tuvimos ocasión de emplear dicho remedio en siete casos de empiemas tuberculosos, de cuya técnica y brillantes resultados dimos cuenta en nuestra publicación de REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA de 31 de marzo de 1950.

Por no convencernos la explicación que GIACHI daba sobre el mecanismo de acción, que atribuía al influjo dilatador que la amida del ácido nicotínico ejercía sobre los vasos capilares de la pleura parietal, unido a su efecto general como factor vitamínico sobre el aparato digestivo y órganos hematopoyéticos, pesquisamos por aquel tiempo la literatura a este respecto. Y en nuestra búsqueda encontramos que en 1945 CHORINE había presentado dos comunicaciones acerca de la acción específica de la amida del ácido nicotínico, una en febrero de dicho año, a la Sociedad Francesa de Microbiología, y otra en el mes de mayo siguiente, a la Academia de Medicina de París. Entrambas deduce la acción específica de dicha amida sobre el bacilo tuberculoso "in vitro". Que a dosis elevada posee una acción curativa en la lepra murina y en la tuberculosis del cobaya, más eficaz que la de los demás remedios experimentados hasta aquella fecha. Que dicho efecto no podía imputarse a actividad vitamínica de la sustancia empleada, sino que parecía ser específico para los bacilos del género *mycobacterium* de la lepra y la tuberculosis.

Pero lo más sorprendente es que CHORINE desde esa época profetizó, al afirmar que se trataba de una serie terapéutica nueva, de la que en el futuro seguramente se derivarian cuerpos dotados de una mayor actividad. SIVRIER, su colaborador, le llevó a la Clínica, observando que precisaban dosis elevadas del medicamento hasta de varios gramos por día, lo que daba lugar a una intolerancia digestiva en la mayor parte de los casos por él tratados. HUANT se ocupó en el mismo año sobre la acción de fuertes dosis de la amida nicotínica en las lesiones bacilares.

Supimos también que URBAIN, GUINARD y colaboradores, en 1946, trataron tuberculosos fibrocasosos con nicotinamida por vía oral y a dosis progresivas, logrando descensos de temperatura y mejorías del peso, pero sin obtener modificaciones radiológicas. Que FERREIRA MÁRQUEZ atribuía a este cuerpo una electividad para el tejido tuberculoso, sobre el que desarrolla acciones alterativas y modificadoras de su textura, lo que demostraba inyectando la amida del ácido nicotínico a sujetos afectos de lupus tuberculoso, para que el enfermo percibiera una sensación de calor de modo selectivo, sobre cada elemento cutáneo, que por lo demás se hacia congestivo. Modificaciones parecidas observa también en las adenopatías tuberculosas. Que SOLINAS llamó la atención de la peligrosidad de dosis fuertes en tuberculosos, por su efecto congestivo, citando un caso de hemoptisis fatal durante el tratamiento. Y que BRUN y VIALLIER comunicaban al mismo tiempo sus fracasos a la Sociedad Médica de los Hospitales de Lyon.

Todo ello contribuyó a que CHORINE cesara en sus investigaciones. No obstante, sigue la experimentación, pues en 1948 MCKENZIE, MALONE y colaboradores, de los Laboratorios Lederle, estudian el efecto de la amida del ácido nicotínico en la tuberculosis experimental del ratón blanco, inoculado por vía venosa con bacilos virulentos, a los que se le añadía el 0,5 por 100 de su dieta de dicho compuesto, observando una mayor supervivencia y menor extensión lesional que en el grupo testigo, logrando un efecto análogo al que conseguían con inyecciones de un miligramo de estreptomicina, cuatro veces al día. En 1951, FUST y STUDER, de Basilea, comunican sus estudios sobre el influjo favorable de la nicotinamida en la tuberculosis del cavya. FUST y FANUER, en la Sociedad Suiza de Medicina Interna, exponen el 1 de junio de 1951 su acción no sólo experimental, sino también en la tuberculosis laringea humana. LEVADITI, GIRARD, VAISMAN y RAY precisan la acción comparativa del TB-1 de DOMAGK con un derivado del nicotinaldehido. Y por último, GRUMBERG y LEIWANT estudian el isonicotín aldehido-tiosemicarbazona obtenido por FOX.

Así llegamos al epílogo, el 8 de enero de 1952, en el que los dos bandos, Hoffman La Roche y Squibb, se convencen mutuamente de que de modo simultáneo e independiente, y con la misma finalidad, habían llegado a obtener el mismo compuesto: la hidracida del ácido isonicotínico. En aquella reunión conjunta, con la más absoluta reserva, se repartió la tarea que había de aparecer con la labor de diferentes equipos en los números de abril de "American Review of Tuberculosis", "Diseases of the Chest" y en "The Quarterly, Bulletin of Sea View Hospital". Pero el secreto fué quebrantado, unas palabras indiscretas fueron aprovechadas para que la Prensa de New York, con grandes titulares y en planas preferentes, el día 21 de febrero anunciara el descubrimiento de una droga misteriosa que hacía verdaderos milagros aplicada en los tuberculosos. Aquella misma noche se reunía en sesión extraordinaria y urgente la National Tuberculosis Association, para encauzar la situación.

FARMACOLOGÍA.

En la actualidad, el compuesto universalmente utilizado es la hidracida del ácido isonicotínico, y en menor escala su derivado isopropílico o marsild.

La hidracida del ácido isonicotínico se presenta como un polvo cristalino, incoloro, insípido, soluble

en el agua y esterilizable al autoclave, es estable a la temperatura ordinaria, ya en forma seca, bien en soluciones ácidas o neutras. Se expende en diferentes países con los más diversos nombres de otras tantas marcas registradas: rimifon (Hoffman la Roche), nidrazid (Squibb and Sons), nidaton (Organon), neoteben (Bayer), tizide (Erba), ditubin (Serring), pycazide (Herts), nicotibina (Le Petit), dardex (Llorente), dif-Azidrin (Andreu), nicodrazina (Atral), neotibicina (Luso-Fármaco), nicizina (Victoria), tubomel (Beugler), mybasan (Antigen Lab.), marson (Om), etc.

Se absorbe rápidamente por vía digestiva, siendo muy difusible, eliminándose en sustancia sin metamorfosis alguna.

Según las investigaciones de ELMENDORF, CAWTON, MUSCHENHEIM y McDermot, la droga se encuentra ya en el plasma a la hora de ser ingerida, alcanzando su máxima concentración a las seis horas, y perdura en el medio interno hasta veinticuatro horas después. A las dos horas comienza su excreción por la orina, siendo eliminada hasta veinticuatro horas después de su administración. Aunque en menor escala, es también excretada por la saliva, intestino y secreciones bronquiales. A las dos horas se ha podido encontrar en los exudados pleurales, y de tres a cuatro horas en el líquido cefalorraquídeo.

Para medir la concentración en plasma, hay que separar por hidrolisis del compuesto el ácido isonicotínico, dosificándolo después por método colorimétrico, empleando el amoniaco y cianuro de bromo, según método expuesto por RUBIN, DREKTEZ, SCHEINER y RITTER.

KELLY y POET, del Instituto de Investigaciones Médicas Squibb, refieren un método, consistente en tratar los humores o fluidos, previamente alcalinizados con sulfato amónico, con un alcohol iso-amílico y éter dietílico adicionado de un reactivo a base de dimetilaminbenzaldehido, sometiendo el sistema a la valoración por métodos colorimétricos o espectro-fotométricos.

EXPERIMENTACIÓN.

Para que un agente terapéutico antimicrobiano, sea quimioterápico o antibiótico, podamos reputarlo como útil, precisa que haga su prueba de eficacia cumpliendo con un mínimo de condiciones exigibles: a), que actúe sobre el germen "in vitro"; b), que experimentalmente demuestre efecto protector "in vivo"; c), que no sea tóxico, o por lo menos que tenga un amplio índice manejable. Por todas estas premisas ha pasado ya la hidracida del ácido isonicotínico, conociéndose la concretamente en cada uno de estos diferentes aspectos.

A) "In vitro".—Se ha demostrado que el crecimiento de los bacilos tuberculosos virulentos, en cultivos adecuados es inhibido por una concentración de la droga en proporción de 0,015 m. c. g. por 1.000.

Otros ensayos muestran una acción bacteriostática para dichos gérmenes en una concentración de 0,00002 a 0,00006 mg. por c. c.

DOMAGK ha hecho un estudio comparativo del efecto "in vitro" de los variados agentes tuberculostáticos actualmente en uso. Siembra gérmenes tuberculosos en cultivos adecuados contenidos en tubos de ensayo y añade concentraciones que oscilan del 1 × 25.000 al 1 × 10.000.000 de cada uno de ellos, y encuentra que el P. A. S. no impide el crecimiento ni al 1 × 25.000; que la estreptomicina sólo

ejerce acción impediente al 1 × 100.000; que el neoteben impide el desarrollo de los gérmenes en cultivo hasta el 1 × 1.000.000, y que el neoteben tiene una marcada acción inhibitoria al 1 × 10.000.000. De lo que podemos deducir que el efecto bacteriostático del neoteben (hidracida del ácido isonicotínico) es "in vitro" 10 veces mayor que el TB-1, 100 veces mayor que la estreptomicina y 500 veces superior al del P. A. S.

También ha demostrado DOMAGK que adicionando suero de pacientes tratados con 12 miligramos kilo al medio de cultivo en proporción del 20 por 100, se consigue un total efecto inhibitorio que perdura por veinticuatro horas; si se añade al 10 por 100, subsiste doce horas, y si al 1 por 100, seis horas.

GRUMBERG y SCHNITZER llegan a obtener efectos bacteriostáticos de la droga con la inverosímil concentración del 1 × 60.000.000.

Se ha demostrado que la presencia de suero de caballo al 10 por 100 en el medio de cultivo requiere cuádruple concentración, para el mismo efecto inhibitorio, que sin dicho suero.

El bacilo B. C. G. es tan susceptible como el bacilo tuberculoso humano, a las mismas concentraciones; entendemos que este hecho debe ser tenido en cuenta en el porvenir de la premunición con el germen de Calmette-Guerin.

La acción bacteriostática de este quimioterápico es específica, solamente exclusiva contra el Mycobacterium tuberculosis, careciendo de influjo sobre otros gérmenes, ya que no se ha logrado demostrar actividad "in vitro" contra el streptococo, pneumococo, salmonellas, tripanosomas, tricomonas, virus influenza del ratón, etc.

De aquí podemos ya sacar otra consecuencia, y es que la droga será ineficaz en el tratamiento de tuberculosos con procesos microbianos asociados, como por ejemplo un empiema mixto, una atelectasia infectada o una neumonía o bronconeumonía intercurrente.

B) "In vivo".—El efecto protector de la droga sobre animales inoculados se ha realizado con la inoculación experimental sobre diferentes especies: ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias, perros, monos, etc.

Según los trabajos de BERSTEIN, LOTT, STEIMBERG y YALE, realizados en ratones inoculados por vía venosa, y que fueron tratados seis días después de la inoculación con nydrazid y P. A. S., se fija la dosis protectora de 2 miligramos por kilo, es decir, 700 veces menor que para lograr el mismo efecto se necesitó de P. A. S. Lo que equivale a decir que la actividad experimental de la hidracida del ácido isonicotínico es 700 veces superior a la del P. A. S. Si tenemos en cuenta que la dosis protectora con la estreptomicina en estos animales es de 25 miligramos por kilo, podemos deducir también que el efecto bacteriostático "in vivo" es 12 veces mayor que la de este antibiótico.

GRUMBERG, SCHNITZER y otros, en sus ensayos, logran la protección de todos los roedores infectados, y LEIWANT demuestra igualmente que se requiere para ello dosis menores que las de la estreptomicina, P. A. S. y TB-1, produciendo, a diferencia de aquellos agentes, cambios irreversibles en los gérmenes tuberculosos de la experimentación animal.

De alto interés a este respecto consideraremos las investigaciones de STEENKEN y WOLINSKY, realizadas sobre cobayas y conejos. En los primeros hacen inoculaciones subcutáneas e intracerebrales con bacilos humanos, en los segundos inyectan, por vía venosa, bacilos bovinos.

De los 20 cobayas inoculados subcutáneamente, absolutamente todos, a los veinte días, muestran una exuberante reacción tuberculínica. Diez de ellos se dejan de control, y los otros diez se tratan con 20 miligramos, por vía oral de hidracida del ácido isonicotínico. A los treinta días de tratamiento se repiten las intradermorreacciones tuberculínicas, que en los 10 conejillos no tratados se manifiestan con una positividad tan marcada que llegan hasta la necrosis, y en los 10 tratados se observa una ligera palidez reaccional, de positividad débil o dudosa. *Y en dos de ellos la reacción tuberculínica se hizo negativa.* Si esto es así, y los hechos se repiten, podemos decir que por vez primera en la quimioterapia antituberculosa un agente logra la anergia positiva, es decir, la curación biológica de la enfermedad, la esterilización de la infección, el efecto bactericida que EHRLICH soñara con su pretendida "Terapia sterilans magna".

Prosiguiendo la observación, vieron que los 10 animales de control no tratados muestran las lesiones de la tuberculosis experimental tipo Villemín, con sus tubérculos en bazo, hígado, pulmones, etcétera, quedando indemnes todas estas vísceras en aquellos otros sometidos al tratamiento protector.

Los conejillos inoculados *intracerebralmente* con razas virulentas de bacilos tuberculosos fueron 15, y quedaron divididos en tres grupos: cinco de control, cinco que tratan con *amithiazone* (TB-1) y los otros cinco con *marsilid*, como quedó dicho anteriormente derivado isopropílico de la hidracida del ácido isonicotínico. Los cinco primeros, no tratados, mueren a las tres semanas; los cinco tratados con TB-1, aunque algo más tarde, también mueren, a las cinco semanas, y los cinco restantes, a los dos meses viven completamente sanos. A estos cinco se les interrumpe el tratamiento y, ya sin protección, desde los treinta a los cuarenta y cinco días empiezan a morir; aquí la droga ejerce una acción no bactericida, sino bacteriostática, inhibiendo el desarrollo y bloqueando la difusión; mas no debe olvidarse que se trata de cepas hipervirulentas y que los animales reciben su primera infección por vía cerebral.

Estos mismos autores inoculan conejos vulgares, inyectando por la vena marginal de la oreja una raza virulenta de bacilos tuberculosos bovinos. Como es sabido, el conejo muestra una mayor receptividad para esta variedad de bacilos tuberculosos que para los de procedencia humana. El grupo control muere invariablemente con un cuadro de generalización tuberculosa a las tres semanas. El grupo de conejos tratados con 30 miligramos de marsilid durante setenta días no presentó manifestación alguna, pero diez semanas después de haber cesado el tratamiento se observan en las radiografías lesiones evidentes de nódulos diseminados. Reanudan el tratamiento sobre esta tuberculosis miliar, provocada experimentalmente, de cuyos resultados los autores prometen un próximo trabajo.

Las investigaciones en el mono han sido llevadas a cabo por ZIEPER y LEWIS. Estos animales carecen de inmunidad natural contra la tuberculosis, son tan receptivos, que la enfermedad se da frecuentemente en ellos de modo espontáneo y se transmite con mucha facilidad. Inoculan la especie de "macacus rhesus" y encuentran que en los simios tratados se detiene de modo extraordinario la evolución clínica de la enfermedad, demostrando después en la autopsia la curación, tanto macro como microscópica de las lesiones tuberculosas, hasta tal punto que estiman que la acción de las hidracidas del ácido isonicotínico es marcadamente bactericida.

C) *Toxicidad.*—Las investigaciones sobre la toxicidad de estos compuestos fué llevada a cabo por RUBIN, HASSERT, THOMAS y BURKE, quienes en distintas especies han provocado cuadros de intoxicación de diferente grado.

1. *Intoxicación aguda.*—Administrando por vía digestiva, subcutánea e intravenosa a ratones, a razón de 6, 5 y 4 miligramos por kilo, respectivamente, y 50 miligramos en perros, observaron un cuadro mortal que empezaba con excitación, convulsiones, terminando con parálisis respiratoria, que precedía al paro cardíaco.

2. *Intoxicación subaguda.*—Dosis de 40, 160 y 640 miligramos por kilo y día, administradas a ratas en cuatro tomas, fraccionadas por un período de tiempo de tres semanas, provocaron en estos roedores anorexia, pérdida de peso y convulsiones, encontrando en las autopsias degeneraciones granulosas y grasosas del hígado.

3. *Intoxicación crónica.*—La ingestión de 4, 10 y 25 miligramos por kilo y día, administrada mañana y tarde en perros durante veinte semanas, ocasionó anorexia, adelgazamiento, convulsiones tónicas y clónicas, ictericia y degeneración grasa del hígado, manifestaciones reversibles con tal de suspender prontamente la droga.

BENSON, STEFKO y ROE, experimentando también en perros, admiten que la administración lenta se tolera bien por estos animales, pero que a la larga tienen la impresión de que provocan ligeras alteraciones en el sistema reticuloendotelial.

Según datos de la "Herts Pharmaceutical L. T. D." los conejillos de Indias soportan hasta 20 miligramos por kilo diariamente de la hidracida del ácido isonicotínico por vía intramuscular y 40 miligramos por vía oral durante dos semanas.

Los conejos comunes resisten 10 miligramos por kilo y día por vía intramuscular en el mismo espacio de dos semanas.

Por las experiencias de LEWIS y ZIEPER se deduce que el mono tolera la isonicotilhidracina y sus derivados glucosil e isopropil, administrados durante períodos prolongados en cantidad de 10, 20 y 25 miligramos por kilo, en inyección intraperitoneal y por ingestión, dosis suficientemente altas para esperar una posible acción antituberculosa.

La tolerancia es distinta, según el compuesto y la especie animal; así, el rimifon es más tóxico en ratones y perros que el marsilid. Y a la inversa, el marsilid lo es más que el rimifon para las ratas y conejos.

Esta tolerancia parece estar también relacionada con el peso de cada animal, es decir, a especies animales de mayor peso, mayor tolerancia de miligramos por kilo. Por ejemplo, dosis de 5 miligramos por kilo es letal para el ratón, apenas sensible para el perro y perfectamente tolerada para el mono.

La tolerancia en el hombre supera a la de los otros quimioterápicos y antibióticos antituberculosos. En nuestros casos, a los que sistemáticamente se les vigila con los datos hematológicos, hepáticos y renales, no hemos encontrado hasta la fecha alteración alguna en el funcionalismo hemopoyético, ni de las otras vísceras. Solamente hemos advertido cefaleas, insomnios o somnolencia, algún mareo o ligero vértigo, nerviosismo en la primera semana; después suelen declinar.

Se han descrito otras manifestaciones, como contracciones o pellizcamientos en las extremidades, exaltación de los reflejos tendinosos, hipertonia del esfínter vesical con disuria, extremismo, sequedad de las fauces y boca, retraso de la menstruación.

Según ROBITZEK y SELIKOFF, la hiperreflexia, el insomnio, el nerviosismo, etc., sugieren una acción sobre el sistema nervioso central, más influído que afectado. El estreñimiento, la sequedad de la boca y la hipertonia del esfínter vesical orientan hacia una acción sobre el sistema nervioso neurovegetativo, sin poder dilucidar si se trata de un bloqueo del parasimpático o de un estímulo del simpático. El vértigo parece ser de origen vasomotor. No se afecta la presión arterial ni se modifica el electrocardiograma. Hasta la fecha no se han observado reacciones de hipersensibilidad ni de respuesta alérgica. Se han descrito alguna albuminuria, cilindruria, disminución en pequeño grado de hematies y leucocitos, así como eosinofilia, pero, por lo general, no se alteran los datos hematológicos ni las funciones hepatorrenales, controladas por la reacción de la floculación de la cefalina, colesterol, Van den Bergh, depuración ureica, etc.

Ninguna de las manifestaciones expuestas motivan la suspensión de la droga, y todas ellas desaparecen tan pronto cesa su administración.

Nosotros tenemos un caso de *intoxicación subaguda* por el azar de una observación, que tiene el valor de un experimento. En plena consulta dispensarial, la hermana enfermera solicita con urgencia el paso de una mujer que refiere "haberse envenenado con las pastillas"; se trata de una tuberculosa, con lesiones fibrocaseosas a pesar de su antiguo neumotórax, abandonado dos años antes. Interrogada nos refiere que una familia con quien sirvió le regaló dos frascos (rimifon) de comprimidos, de los que sin orientación alguna y creyendo que serían como el P. A. S. ingirió dos comprimidos por hora, hasta llegar a 18 en el día. Aquella noche fué presa de gran insomnio, palpitaciones, sequedad de fauces, picores, sin poder abandonar el lecho por sensación vertiginosa. Al día siguiente, astenia, mareos y nerviosismo. Al tercer día pudo comparecer ante nosotros, diciendo que sólo en aquel momento notaba debilidad y sensación de hambre, que empezó a notar el día anterior. Se le suspendió el medicamento, y después de comprobar su normalidad en orina, le fué continuado con tres tabletas al día, pues su peso era de 45 kilogramos. Es un caso demostrativo de la poca toxicidad del remedio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Para enjuiciar la acción terapéutica de la hidracaída del ácido isonicotínico, no basta conocer sus efectos sobre el germen, precisa conocer también las respuestas clínicas y su repercusión sobre las lesiones. Lo primero, como ya hemos visto, ha sido llevado a cabo por los investigadores americanos y alemanes de modo irreprochable, pudiéndose afirmar desde el principio que la nueva droga inhibe el crecimiento y la multiplicación bacilar, reduciendo, por consiguiente, la producción de toxinas y neutralizando las ya existentes. Es, pues, tuberculostática, seguramente antitóxica y en determinados casos puede ser tuberculicida.

Los efectos terapéuticos también nos son conocidos, pues por poca que sea la experiencia, basta haber tratado unos cuantos enfermos y vigilarlos de cerca para apreciar en seguida su influjo llamativo sobre el "síndrome de impregnación tóxica": fiebre, anorexia, adelgazamiento, aspecto externo, estado psíquico, etc. Ello sucede de modo tan rápido, tan constante y tan persistente, que jamás se ha observado con otros agentes antituberculosos.

a) *Temperatura*.—Uno de los efectos que ates-

tiguan de modo precoz la eficacia de la droga es el que ejerce sobre la temperatura.

En alrededor de la mitad de nuestros casos hemos observado en sujetos apiréticos, durante los dos o tres primeros días, un movimiento febril o subfebril y en algunos casos fiebre elevada, que llegó a 39° y 40°. Esto motivó más de una vez la consulta de los familiares, lamentándose que desde que se empezó el tratamiento, el enfermo, que sólo tenía décimas, había empeorado haciéndose febril. Esta "fiebre inicial", que no hemos visto referida, la interpretamos nosotros como un golpe de auto-tuberculosis por la acción lítica (?) de la droga sobre los bacilos. Ordinariamente, lo mismo es esta "fiebre reaccional" que la preexistente, desciende con facilidad en dos o tres días, cuando más en un par de semanas. El descenso por lo general es lítico, pero se citan casos por SELIKOFF y ROBITZEK en los que la fiebre fué eliminada precipitadamente en forma de "crisis".

Esta acción es tan constante que induce a pensar en un efecto farmacológico, inespecífico, de acción antitérnica. Ello no puede aceptarse.

1.º Porque interrumriendo la medicación no vuelve a presentarse la fiebre, es decir, la apirexia continua, aun sin la administración del medicamento, todo lo contrario de lo que sucede al piramidón, prototipo de antitérnico, en la fiebre tifoidea y reumatismo, por ejemplo.

2.º Porque no tiene eficacia alguna sobre la hipertermia de otras enfermedades febres: pneumonía, tifoideas, gripe, sepsis, etc., ni siquiera influye sobre la fiebre, que en los enfermos tuberculosos puede provocar una infección intercurrente, hasta el punto que puede asegurarse que cuando durante el tratamiento se presentan elevaciones febres, en sujetos que ya se habían tornado apiréticos, hay que indagar, como si ello fuera una piedra de toque, la existencia de otras infecciones, sean o no de localización respiratoria, en las que la fiebre es pronto yugulada por los antibióticos adecuados.

3.º Porque el descenso de la fiebre corre parejas con la mejoría y desaparición de otras manifestaciones, lo que no tiene por qué suceder si su acción fuera exclusivamente farmacológica, antipirética.

4.º Porque en algunos casos, aunque sean en corto número, la fiebre no se influye, y si lo hace sólo queda rebajada, persistiendo el enfermo subfebril.

A este propósito creo oportuno referir que KLEE, entre 61 tuberculosos febricitantes, destaca un caso en el que la temperatura persistía obstinadamente elevada bajo un tratamiento de "neotaben", y por el contrario a lo que sucede en muchos casos, fué yugulada hasta completa apirexia con una cura sínérgetica de P. A. S. y estreptomicina.

b) *Apetito*.—La falta de apetito en el tuberculoso crea muchas veces no sólo un problema en su nutrición, sino que el adelgazamiento consecutivo es signo de mal augurio y nuncio de difícil recuperación. Hasta ahora contábamos con pocos remedios para estimular el apetito, y casi siempre se fracasaba no sólo con los medicamentos oréxicos, amargos-estomáquicos, etc., sino hasta con la insulina, que sólo nos daba efectos inconstantes y efímeros. La anorexia del tuberculoso, como la del canceroso, como la anorexia senil, era muchas veces invencible.

Desde el punto de vista colectivo, esta falta de apetito en los Sanatorios es origen de disturbios: los enfermos mal nutridos están malhumorados, nada apetece, nada les agrada, todo está mal condimentado, allí se come mal, protestan, desacreditan,

tan, creen que están mal atendidos porque no se les dan "aperitivos" o tónicos para "abrir las ganas de comer".

Pues bien, esto, que creaba un problema individual y colectivo, con la administración de las nuevas drogas se está a punto de crear otro problema, pero a la inversa, para las familias y las instituciones antituberculosas por su gran eficacia en la repercusión exagerada del apetito, que a veces raya en una verdadera bulimia.

Empiezan desterrando su anorexia, sintiendo fuertemente la sensación de hambre, el apetito se recobra tan rápidamente, que algunos enfermos se hacen voraces, insaciables. Los americanos, que en sus Centros tuberculosos no limitan el racionamiento, refieren en sus publicaciones casos de sujetos antes inapetentes que consumen en un solo desayuno once huevos, cinco platos de papilla, zumos, etcétera, y parece que están acusando el golpe, porque los proveedores han dado cuenta a la Administración que desde la nueva droga han tenido que duplicar la leche, quintuplicar los huevos y aumentar en un 50 por 100 el aprovisionamiento de los demás alimentos. Nosotros tenemos un enfermo en el Sanatorio que repite cinco veces el plato llamado de cuchara, que antes del tratamiento rehusaba por inapetencia. Este aumento de apetito no puede ser estimado como un efecto oréxico de la droga, ya que no lo estimula en los demás casos de anorexia. Por correr pareja con la desaparición de la fiebre, debe ser interpretado lo mismo que la apirexia, como un signo de desintoxicación. Muchos de los enfermos así recuperados arrastraban una anorexia, provocada por varios ciclos de P. A. S.

c) *Aumento de peso.*—Consecuencia lógica de este aumento de apetito, no tarda en presentarse un rápido y notable incremento de peso, jamás observado con ninguna otra medicación, 7 kilos en dos semanas, 10 kilos en un mes, son cosas corrientes. Tenemos un enfermo que tomó 14 kilos en cuarenta días. Pacientes que adelgazaban progresivamente y que llegan a la demacración pueden recuperar fácilmente del 20 por 100 al 50 por 100 de su peso a partir de la iniciación del tratamiento en el espacio de varias semanas. En tratamientos intermitentes, el peso logrado se mantiene y no es raro observar que al reiterar un nuevo ciclo prosiga aun con mayor celeridad el aumento de las cifras ponderales. Este aumento de peso no es debido a retención de líquidos, ni tampoco a depresión de la función tiroidea; ninguno de los casos investigados en el Sea View Hospital, de Estados Unidos, ni en las Clínicas de Wuppertal-Elberfeld, presentaban signos de hipotiroidismo, al contrario, muchas veces la actividad tiroidea estaba aumentada, así como también el metabolismo basal; ello es explicable por una mejor regulación del metabolismo antitóxico, provocado por el efecto desintoxicante de la medicación.

d) *Otros signos de desintoxicación.*—Los efectos sobre la toxemia tuberculosa, ya sean prematuros o tardios, no sólo se manifiestan con los hechos anteriormente expuestos. Con la caída de la fiebre y recuperación corporal, retorna el vigor y los enfermos dan cuenta de un estado de euforia, de bienestar general; unido siempre al retorno del apetito se vuelven más comunicativos, muchos de ellos, siempre yacentes, abandonan el lecho y se hacen ambulatorios. La piel es más coloreada y turgente y la fisonomía recobra un buen aspecto. Mujeres con amenorreas duraderas han vuelto a sus ciclos catameniales con toda regularidad. Sujetos con signos de avitaminosis B, como son ciertas glo-

sitis, neuritis periféricas, etc., rebeldes a la vitamino-terapia, han desterrado rápidamente sus trastornos tan pronto como el tratamiento eliminó el metabolismo tóxico.

e) *Síntomas funcionales.*—Sobre la tos y la expectoración ya se nota alivio en los primeros días, generalmente entre la primera y segunda semana; no es fácil que los enfermos requieran jarabes, balasícos ni medicación antitusígena.

El esputo, más o menos denso, se fluidifica y termina por desaparecer. Esta desaparición del esputo precede a la pérdida de la tos, cosa lógica, ya que la tos del tuberculoso es originada por la irritación que las secreciones bronquiales provocan sobre la mucosa.

La disnea es también sensiblemente mejorada. Nosotros tenemos un caso de asociación asmático-tuberculosa, en el que en los primeros días del tratamiento desaparecieron sus manifestaciones astmáticas, no sabemos si por efecto de la desintoxicación, por ser el asma tuberculinica o por una acción sedante sobre la espasticidad bronquial. Después de esta observación llegó a nuestras manos el trabajo de BENSON, STEFKO y ROE, en el que hablan de un efecto bronquiolítico notable en el broncospasmo provocado en el cobayo colinérgicamente.

f) *Datos de laboratorio.*—El hallazgo más impresionante que nos proporciona el laboratorio es la posible desaparición del bacilo tuberculoso en la expectoración.

Todos los pacientes tratados por SELIKOFF y RIBITZER eran bacilíferos, y el 25 por 100 de los mismos perdieron su actividad baciloscópica, no sólo en examen directo, sino tras homogeneización del esputo, y también en el examen del contenido gástrico en ayunas. En la estadística de KLEE, de 58 tuberculosos abiertos 15 quedan abacilares.

Nosotros tenemos un caso impresionante: se trata de una enferma con tuberculosis bilateral, actualmente en tratamiento con neumotórax bilateral. Buen colapso de ambos muñones, sin adherencias, persistiendo obstinadamente bacilífera durante meses, por localización bronquial de su tuberculosis. Lo que no se pudo conseguir con 200 gramos de estreptomicina, 1 kilo de P. A. S. en varios ciclos, cura prolongada con T. B. 1, lo logró la hidracida del ácido isonicotínico en sólo ocho días, a partir de los cuales, en reiterados análisis, el bacilo sigue sin encontrarse, últimamente ni en el contenido gástrico en ayunas, ya que cesó de expectorar. Podemos afirmar que en una cuarta parte de nuestros casos asistimos a la negativización bacteriológica.

Sobre los valores hematológicos nuestros datos son variables: unos permanecen con sus recuentos y fórmulas iniciales; otros, con leucocitosis, rebajan el número de sus leucocitos; en muchos hemos observado una eosinofilia de 6 por 100 y en uno de 9 por 100. Todos, en mayor o menor proporción, aumentan sus glóbulos rojos. En ninguno hemos visto ni anemias ni leucopenia. La velocidad de sedimentación corre pareja en su descenso con la mejoría progresiva; en otros permanece inalterada.

De todas estas variaciones sanguíneas la que más llama la atención es la frecuente presentación de una eosinofilia. Los que han reparado en este hecho no le encuentran nexo alguno con manifestaciones alérgicas. No hay que olvidar que en la evolución de la tuberculosis es un índice favorable que entra en la llamada "fórmula de curación" del hemograma de Schilling.

g) *Modificaciones radiológicas.*—Se está por todos de acuerdo que la regresión de las imágenes

radiológicas es más lenta que la desaparición de las manifestaciones clínicas. Se puede asistir a la reabsorción de procesos infiltrativos y de siembras broncogénas, regresión del elemento exudativo, empequeñecimiento de cavidades y hasta rápida desaparición de las mismas si no son antiguas y están aisladas, rodeadas de parénquima sano y de poco tamaño. De su propia y numerosa casuística deduce KLEE que el retroceso lesional se observa en la radiografía en mayor proporción y rapidez que el hasta ahora logrado con el P. A. S. y T. B. 1, etc. De 40 cavernas manifiestas cuatro desaparecen por completo, incluso de los planos tomográficos, y en 18 se observó una marcada retracción y gran empequeñecimiento en un llamativo corto espacio de tiempo. KULLMAN, en sus 50 casos ve desaparecer algunas cavernas, llamando la atención sobre el adelgazamiento que experimentan las paredes cavitarias, de lo que infiere un ataque directo contra el germen, concediéndole una significación pronóstica favorable.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS.

La vía de administración hasta ahora más generalmente usada y de eficacia por todos admitida, es la digestiva. Por tener la droga un índice terapéutico bastante amplio, es decir, un gran margen de seguridad, las dosis se han fijado por cada experimentador de modo variable, oscilando la dosis óptima total de 1 a 10 miligramos por kilo y día, según los trabajos americanos.

Los alemanes, siguiendo a KLEE, consideran como dosis óptima "per os" la de 10 a 15 miligramos por kilo y día; así que un adulto de 50 ó 60 kilos puede ingerir de 50 a 90 centigramos. El referido autor ha llegado hasta 20 miligramos, y cita un caso que tomó 92 gramos en ciento treinta días sin manifestaciones secundarias.

Estas dosis nos parecen exageradas, y dadas las concentraciones que se logran con dosis menores, son hasta innecesarias.

Una dosis que, a nuestro juicio, no rebasa los límites de la prudencia, y que siempre se está en situación de modificar, según tolerancia y eficacia, es la de 3 a 5 miligramos por kilo y día.

Esta dosis total se administra fraccionadamente en tres o cuatro tomas cada una después de las comidas principales, bien en comprimidos o en jarabe.

Aunque puede administrarse durante tres y más meses sin interrupción, sin observar manifestaciones desagradables, consideramos prudente, por lo menos en esta primera etapa de ensayos, no sobrepasar de las seis semanas, a cuyo término se establecerá una pausa de diez días, pudiendo reanudarse después bajo estrecha vigilancia, según necesidad. Reputamos intolerable que en la información que acompaña al frasco de la droga de un laboratorio extranjero se diga "el tratamiento puede administrarse durante un tiempo indefinido".

Por su gran solubilidad en el agua, el medicamento es administrable por vía parenteral.

Aunque no puede considerarse necesaria, por la gran difusibilidad que presenta el preparado por vía digestiva.

Puede usarse la vía intramuscular en soluciones al 2 por 100 sin observarse reacciones generales ni locales.

También puede emplearse en soluciones al 2 por 100 y en cantidad de 5 c. c., igual a 100 miligramos, por vía intrapleural e intraperitoneal en el empieza tuberculoso, pleuritis exudativa y peritonitis tuberculosa, pudiendo provocar en estos casos al-

guna ligera reacción febril, que para nada debe de obstaculizar el tratamiento.

Igualmente se puede emplear en aerosol en diluciones al 1 por 100 y en mayores concentraciones en aplicación local de ulceraciones y trayectos fistulosos, tratamientos intracavitarios, etc.

Por vía intralumbar las únicas referencias que hasta la fecha tenemos son las de los clínicos alemanes. El profesor KLEE dice haberla ensayado en meningitis tuberculosas en cantidad de 1 a 2,5 centímetros cúbicos de la solución al 2 por 100, igual de 20 a 50 miligramos, diluyendo al inyectar en 10 c. c. de líquido cefalorraquídeo, sin que haya notado manifestaciones desagradables, por lo menos en el adulto, ya que no cuenta con observaciones en niños. HEILMEYER la ha empleado en dosis de 25 miligramos, y GEHRT de 30 miligramos, ambos autores con administración combinada por vía oral.

RESULTADOS CLÍNICOS.

Para hacer una justa valoración de las posibilidades curativas y de los resultados clínicos, necesitamos dos cosas que todavía no tenemos: 1.º Una numerosa casuística. 2.º Tiempo suficiente.

No basta con las primeras impresiones clínicas para sacar conclusiones; es preciso conocer bien las reparaciones lesionales, no en la placa radiográfica, sino hasta en las piezas de necropsia; es preciso contar con número suficiente de casos para poder apreciar en tiempo adecuado las proporciones en términos que modifiquen la estadística, cosa que para cualquier enjuiciamiento constituye uno de los mejores índices de eficacia.

Hasta ahora los principales equipos médicos que han podido observar mayor número de resultados son los clínicos del Sea View Hospital del Staten Island: ORSTEIN, SELIKOFF, ROBITZEK, y los del New York Hospital Medical Center, los del Hospital de Tuberculosis de Wuppertal-Elberfeld, dirigido por KLEE, en Alemania; los Centros Antituberculosos dependientes de la Asociación Suiza de Tisiología; el Centro Antituberculoso del Hospital Laennec, de París, dirigido por ETIENNE BERNARD, y las Clínicas de Lyon, así como en varios Sanatorios españoles dependientes del P. N. A.

Recopilando la experiencia conjunta hasta la fecha de todas estas Instituciones, en cuanto a resultados clínicos, podemos resumirla así:

Se han tratado casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en todas sus formas anatomoclínicas y en sus más diversas localizaciones, en ambos sexos, en todas las edades y en las razas blanca, negra y amarilla. Se han elegido grupos de tuberculosis caseoneumónicas, formas galopantes que pronosticamente hacen localizaciones laríngeas e intestinales, enfermos intoxicados con fiebre hética, en período de finalización, en los que todo había fracasado y a los que ya nada podía salvar, que SELIKOFF y ROBITZEK consideraban a algunos como a moribundos, asistiendo a verdaderas resurrecciones, haciéndoles pensar, aunque ello no lo prueba, ante tan impresionantes resultados, si efectivamente puede aceptarse una acción bactericida, como GRUMBERG y SCHNITZER han demostrado en algunos casos de su experimentación animal.

La experiencia alemana da un significado especial a aquellos casos que siendo resistentes al P. A. S. y estreptomicina e ineficaces al TB-1 empeoraban de modo progresivo, y que desde el principio de una cura con neotaben empezaron a mejorar notablemente.

En la *tuberculosis laringea* por vía oral e inhalaciones los resultados son de igual magnitud que los mejores conseguidos con la estreptomicina. Pronto se aclara la voz, desaparece la disfagia, se modifica la imagen laringoscópica, cicatrizando en corto tiempo hasta casos que habían recibido dos o tres ciclos de estreptomicina.

En la *tuberculosis intestinal*. Formas persistentemente febriles de localización ileocecal, y otras con manifestaciones de enteritis, impresionaron grandemente por su rápida restauración.

Se han descrito también casos de efectos dramáticos en *tuberculosis de la lengua, faringe y del oído medio*.

En las *meningitis tuberculosas* todavía no hay datos concretos que hagan modificar el pronóstico infausto de esta localización, pero es lógico su empleo por dos razones: una, que con la administración oral del remedio, a las dos o tres horas se logra ya una concentración en líquido cefalorraquídeo de 14 a 65 veces superior que la que se precisa para inhibir el crecimiento del germen "in vitro" durante catorce días; ello supone, con fundamento, una gran actividad bacteriostática, y lo que es más importante, a nuestro juicio, la posibilidad de una profilaxis de esta localización serosa. La otra razón es que dicho efecto puede ser incrementado por inyecciones intramusculares, como hacen los franceses, entre ellos SIVRIER, o por intrarráquídeas, como preconizan los alemanes por indicación de KLEE. CLARK, en un hospital para indios tuberculosos en Tuba City (Arizona), es el primero que comprueba resultados prometedores en meningitis y tuberculosis miliares, pero considera prematuro sacar conclusiones con los efectos en estas dos formas de generalización. GEHRT, de Wuppertal, cita casos de curación en niños, y HEILMEYER, de Friburgo, refiere cuatro casos de curación sorprendentemente rápida en cuatro meningitis tuberculosas de adultos.

Sobre la *tuberculosis ósea* sólo se conocen hasta el día las referencias de BOSWORTH, WRIGT y FILDING, sobre casos en los que fracasaron los demás tratamientos, de localizaciones vertebrales, ilíaca, coxígea, esternal, tibial, etc., en los que además de mejorarse notablemente el estado general de los enfermos, las lesiones locales experimentaban visibles modificaciones, las secreciones de los trayectos fistulosos se fluidificaban y a veces desaparecían, cerrando las fistulas. GRÜTZ, de Bonn, ha dado cuenta de curaciones en lupus, con rápida desaparición de las infiltraciones, y remisiones impresionantes en tuberculosis pápulo-necróticas.

Se han citado curaciones rápidas de *fístulas de ano* y se experimenta sobre la *tuberculosis génito-urinaria*.

En resumen, todos los experimentadores clínicos estamos de acuerdo al manifestar que de todos los casos tratados ni en uno sólo se dejó de registrar una respuesta terapéutica favorable, que ni en uno sólo de los enfermos en tratamiento se mostró una agravación de sus síntomas ni la más mínima progresión de sus focos lesionales. Y que los efectos fueron más dramáticos y sorprendentes, por la rapidez de la eficacia, en enfermos de la peor condición, con lesiones extensivas, muchas veces en fase de finalización.

Una de las cuestiones de mayor interés, actualmente planteada, es sobre la *resistencia bacilar* a la hidracida del ácido isonicotínico. En este orden, y hasta la fecha, han fracasado los intentos de obtener bacilos tuberculosos resistentes a la droga

por los métodos normales de progresivas concentraciones.

SELIKOFF y ROBITZEK no la han observado aún, después de cuatro meses de administración, pero piensan que por la experiencia adquirida con los demás agentes bacteriostáticos, dicha resistencia puede ser sospechada, pudiendo anticipar que lo más probable es que un día llegará en que haga su aparición.

KLEE es de la opinión que la resistencia adquirida aún no puede valorarse, pero considera como posible una resistencia primaria, es decir, natural, citando un paciente que desde el primer momento fué resistente al conteben y neotaben y, sin embargo, era sensible al P. A. S. y a la estreptomicina.

Sobre esta cuestión, la última noticia que poseemos es una carta circular que la "American Trudeau Society" nos envió a todos sus miembros, en la que de modo confidencial nos anticipa que de fuente autorizada tiene noticias de haberse aislado del esputo de tres pacientes en tratamiento bacilos tuberculosos de bien desarrollada resistencia a la hidracida del ácido isonicotínico y a su derivado isopropílico, es decir, tipo rimifon y marsilid, respectivamente.

Aunque se nos dice no se haga noticia en la Prensa hasta su publicación oficial, entendemos no quebrantar la confidencialidad al suponer que se trata de la Prensa periodística, pero no de la Prensa médica, a la que antes o después habría de llegar la noticia.

INDICACIONES.

De cuanto se ha expuesto en los resultados clínicos, puede decirse que no existen indicaciones concretas, y que hasta la fecha nadie ha hablado de contraindicaciones. Prácticamente podemos considerar indicado su empleo en todas las localizaciones torácicas y extratorácicas de la tuberculosis, sin reparar en la antigüedad del proceso, calidad y extensión lesional, actividad y evolutividad, lo mismo de curso agudo que de evolución crónica.

Sin embargo, nos permitimos unas reflexiones, modestas por ser de nosotros, pero que las estimamos útiles. Dada la gran difusibilidad de la droga y su notable poder tuberculostático, es lógico que tratemos de aprovechar sus efectos lo más precozmente posible. Ella actuará de modo más eficaz sobre las lesiones recientes, de una parte porque en éstas existe al comienzo mayor vascularización, que hace más accesible la llegada del quimioterápico y, por consiguiente, más prematuro el bloqueo bacilar, impidiendo su difusión por las vías habituales. De otra parte, las lesiones iniciales son al comienzo de textura indiferente, con predominio del componente exudativo, reuniendo las mejores condiciones para regresar y desaparecer por resolución. Esto lo hemos visto claramente en un adulto con una reactivación perifocal (brote posterior), en cuyo proceso la droga hizo un efecto maravilloso sobre las lesiones frescas, dejando hasta ahora inmodificada la formación antigua.

Creemos que es lógico pensar sean mejor influidos los procesos infiltrativos que los fibrocaseos, y que respondan mejor las lesiones exudativas que las productivas.

Con estos fundamentos estimamos a estos compuestos de una gran utilidad actual y potencial en la *tuberculosis infantil*, en donde seguramente el nuevo quimioterápico habrá de tener su mejor em-

pleo, por tratarse de procesos recientes, de evolución casi siempre favorable, y por recaer la enfermedad en organismos jóvenes, con vísceras en buen funcionalismo, con emuctarios integros, sin taras por otras enfermedades, principalmente en las adenopatías, por su carácter inflamatorio, y en las infiltraciones, por el predominio del elemento exudativo. Además es en la infancia donde puede detenerse a tiempo el desarrollo, donde mejor se puede evitar que la tuberculosis cubra las etapas de su ciclo evolutivo, no sólo acelerando la velocidad de las regresiones, sino impidiendo las generalizaciones y localizaciones serosas, de excepcional interés la meningítica. Consideramos de excepcional interés el hecho de que esta droga se difunda al líquido cefalorraquídeo con meninges sanas, al contrario que la estreptomicina, que sólo lo hace con meninges inflamadas.

Con mayor motivo aún, si se piensa que las condiciones texturales e inmunobiológicas de las tuberculosis de primo-infección son las que más se aproximan a las que crea la experimentación animal, en donde la droga ha demostrado a veces un efecto tuberculicida. Con ello podríamos aspirar, con fundamento, a obtener una esterilización del organismo bacilado, es decir, a una curación biológica. Y todavía creemos más, con tal de que los hechos se repitan como hasta hoy y no surjan escollos en el camino, es decir, que si su toxicidad es nula y su tolerancia perfecta, no creo exista inconveniente en tratar la "infección sin enfermedad"; es decir, a todo niño que presente una alergia tuberculinica, como prueba de haber pasado por su primer afecto tuberculoso.

Abundando en estas ideas, entre los casos de nuestra casuística tenemos en tratamiento ocho niños con adenopatías intumescientes del hilio, uno con adenitis cervicales voluminosas, uno con serositis de localización pericardíaca y peritoneal, que con sólo tres semanas de tratamiento ha reabsorbido los exudados, otro resuelto totalmente de pleuritis exudativa en el espacio de dos semanas, uno con diseminación hemática y otros últimos con infiltraciones secundarias perihiliares, etc.

De entre los casos de adultos, la mayoría son fibrocáseos, y resaltamos dos en formas de asociación, uno asmático, curado de su sintomatología espástica, y una mujer diabética, cuyas lesiones destructivas eran tan extensas y el estado general de la paciente tan miserable, que con sólo dos semanas de tratamiento, el colega que le vigila en su pueblo no pudo evitar el impulso de escribirnos dándonos cuenta de su milagrosa transformación.

También seguimos el tratamiento de una meningitis tuberculosa en un adulto encamado en el Sanatorio con bacilos en líquido cefalorraquídeo, que a los tres días quedó apirético y recobró el sensorio, que antes del tratamiento era casi comatoso, estando actualmente sin síntomas ni signos clínicos de su proceso, ante la admiración de todo el personal.

Ni es todavía bastante el número de casos ni es suficiente el tiempo transcurrido, pero estamos desde mediados del mes de marzo sobre la marcha y ello nos proporciona las impresiones personales de comienzo de nuestra propia experiencia, que pasa ya de dos centenares de casos reclutados en el Sanatorio, Dispensario local, Consulta del S.O.E. y Clínica privada. Y creemos que en estos momentos de coetáneo ensayo universal, cualquier hecho nuevo que se registre puede ser de utilidad.

COMENTARIO FINAL.

Nos encontramos ante un nuevo remedio antituberculoso, que ha demostrado su actividad en el tubo de ensayo y en la placa de cultivo; que lo ha hecho sobradamente, por su efecto protector, en la experimentación animal; que se ha acreditado de modo universal a sus primeros pasos por la Clínica, por sus virtudes paliativas y a veces curativas; que reúne las ventajas de su soportabilidad y hasta baratura, y que con toda probabilidad ha sido hasta hoy el mejor fruto que nos ha brindado la Química sintética, no sólo como remedio de la tuberculosis, sino tal vez como un arma nueva en la lucha antituberculosa.

Debemos destacar que si la droga es capaz de reducir el número de bacilíferos en un 25 por 100 y de hacer paucibacilares casi a la mitad de los eliminadores de bacilos, ello tiene que repercutir sobre el volumen de contagio de la población, con toda su importancia social.

Hasta el punto que DOMAGK ha repetido recientemente en nuestra Academia Nacional de Medicina lo que poco antes había expresado ante una Comisión americana, diciendo que si se aisan y tratan adecuadamente los tuberculosos bacilíferos, con estos nuevos progresos terapéuticos y otros que actualmente se investigan, en pocos años habrá desaparecido la tuberculosis!

Y sobre tanta ventaja resalta, ya desde su origen, un serio inconveniente: la nueva droga está desorientando a los enfermos, a los sanos y quizás a muchos médicos.

Todavía no se puede cantar victoria, aunque estuviera a punto de ganarse la batalla tanto tiempo empeñada contra la tuberculosis; cuanto digamos y se nos diga actualmente, debe considerarse como provisional, y el tiempo, gran consejero, no al correr de meses, sino de años, será quien nos aproxime a conclusiones definitivas.

No crean los tuberculosos que tratar su enfermedad consiste en tomar pastillas por la boca, como cuando se toma aspirina para curar un dolor de cabeza; ellas, por muy maravillosas que fueran, no podrán sustituir la dirección de su tratamiento y la vigilancia de sus lesiones.

Sepan los enfermos, y también los médicos, que aunque sus efectos fueran bactericidas, no podrán ser eliminados los procedimientos conservadores, ni en muchos casos las adecuadas indicaciones colapsoterápicas, médica o quirúrgicas, así como tampoco estos métodos podrán prescindir de los nuevos remedios quimioterápicos.

Y sepan todos que la tuberculosis es tanto más curable cuanto más pronto se descubra y trate.

25 mayo 1952.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMANSA DE CARA.—Sobre el tratamiento del empiema tuberculoso. Rev. Clín. Esp., 31 marzo 50.
2. ALMANSA DE CARA.—Sobre las nuevas drogas antituberculosas. Actualidad Médica, mayo 52.
3. ALMANSA DE CARA.—Experiencia actual sobre las nuevas drogas antituberculosas. Conferencias pronunciadas en la Sociedad Malagueña de Ciencias y Colegio Oficial de Médicos de Almería, 15 y 18 mayo 1952.
4. ARGUMOSA.—La hidracaída del ácido isonicotínico, quimioterápico antituberculoso. Yatros, 19 mayo 52.
5. BENSON, STEFKO y ROE.—Pharmacologie and Toxicologie observations on Hydrazine Derivatives of Isonicotinic Acid (Rimifon-Marsilid). The Amer. Rew. of Tub., abril 52, pág. 376.
6. BERSTEIN, LOTT, STEIMBERG y YALE.—Chemotherapy of experimental Tuberculosis. Isonicotinic Acid Hydrazide (Nidracid) and related Compounds. The Amer. Rew. of Tub., abril 52, pág. 357.

7. BOSWORTH, WRIGHT y FIELDING.—Marsilid in The Treatment of Tuberculous orthopedic lesions. The Quart. Bull. of Sea View Hosp., enero 52, pág. 52.
8. BRUN y VIALIER.—Société Médicale de Hôp. de Lyon, 26 marzo 1946.
9. BRUN y VIALIER.—Le traitement de la Phtisée pulmonaire par la vitamine P.P. La Presse Med., 1946, página 443.
10. CHORINE y RENAIS.—Société française de Microbiologie, 1 febrero 1945.
11. CHORINE.—C. R. Acad. Sc. Paris, 1945.
12. DOMAGK, OFFE y SIEFKEN.—Ein Weiterer Beitrag zur experimentellen chemotherapie der Tuberkulose (Neotaben). Deuts. Med. Woch., 2 mayo 52, pág. 573.
13. ELMENDORF, CAWTHON, MUSCHENHEIM y MC. DERMOT.—The absorption, distribution, excretion and short-term toxicity of Isonicotinic acid Hydrazide (Nidracid) in Man. The Amer. Rev. of tub., abril 52, pág. 428.
14. EDITORIAL.—ROCHE y la Terapéutica de la Tuberculosis, 26 febrero 52.
15. EDITORIAL.—Sobre los nuevos quimioterápicos antituberculosos. Rev. de Inf. Med. Terap., 1952, núm. 3.
16. EDITORIAL.—Nota sobre los nuevos preparados antituberculosos. Progresos de Terapéutica, vol. V, fasc. 3., página 624.
17. EDITORIAL.—New Antituberculosis Drugs. The Jour. Amer. Med. Ass., 22 marzo 52, 1039.
18. EDITORIAL.—The new treatment of the Tuberculosis. The Lancet, 15 marzo 52.
19. EDITORIAL.—Información de última hora sobre los nuevos tuberculostáticos. Progresos de Terapéutica Clínica, marzo 52.
20. EDITORIAL.—Information über neue Tuberkulosemittel. Deutsch. Med. Woch., 14 marzo 52, pág. 351.
21. EDITORIAL.—New Drugs for T. B. Bull. Natio. Tub. Association, 1 abril 52, pág. 55.
22. EDITORIAL.—New T. B. Weapon Intensifies Present Problems. Bull. Nat. Tub. Assoc., 1 abril 51, pág. 54.
23. EDITORIAL.—Noticiario Médico Español, 1 abril 52, página 2.
24. EDITORIAL.—Sesión celebrada en la Escuela Nacional de Fisiología el 18 abril 52.
25. EDITORIAL.—A new Remedy Tuberclle, abril 1952, pág. 97.
26. EDITORIAL.—Isonicotinic Acid Hydrazide in the treatment of Tuberculosis. Tuberclle, mayo 52.
27. FAHY.—History of New Drug. A Drama of Science. Bull. Nat. Tub. Ass., 1 abril 52.
28. FOX.—Synthetic tuberculostat. Isonicotinaldehyde thiosemicarbazone and some related compounds. Congreso de Pure and Applied Chemistry, septiembre 1951. Actas, págs. 9-13.
29. FUST y STUDER.—A propos de l'action antituberculeuse de la nicotylamide. Sociedad Suiza de Med. interna, 1, 3 junio 1951.
30. FUST y STUDER.—Hebr. Acta, 1951, 449.
31. FUST y STUDER.—Schwer Zt. aleg. Path und Bak, 1951, 523.
32. FUST, STUDER y BOEHMI.—Schwz. Zeit. j. Tub., 1952.
33. GIACHI.—L'amide dell'acido nicotinico nella cura della tubercolosi pulmonare. Min. Med., 1946, págs. 476-477.
34. GIACHI.—Gli empiemi tubercolare trattati con amide dell'acido nicotinico. Min. Med., 1947, págs. 546-547.
35. GRUMBERG y LEIWANT.—Antitubercular Activity in vivo of nicotinaldehyde-thiosemicarbazone and its isomers. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 195-77, páginas 47-50.
36. GRUMBERG, LEIWANT, D. ASCENSIO y SCHNITZER.—On the lasting protective effect of Hyrazine derivatives of Isonicotinil Acid in The experimental tuberculosis infection of Mice. Diseases of the chest, abril 1952, página 369.
37. GRUMBERG y SCHNITZER.—Studies on the activity of Hydrazine derivatives of Isonicotinic acid in the experimental Tuberculosis of mice. The Quarterly Bulletin of Sea View Hospital, enero 52, pág. 3.
38. HUANT.—Note sur l'action de tres fortes doses de amide-nicotinique dans les lesiones bacilares. Gazz. Hôp., 1945, 259-260.
39. HUGNT.—A propos des "nouveaux" medicaments antituberculeux. Gazz. Hôp., 1952, pág. 125.
40. GUTIÉRREZ MOYANO.—Hechos experimentales y clínicos con las nuevas drogas antituberculosas. Galicia Médica, abril 1952.
41. KELLY y POET.—The estimation of Isonicotinic Acid Hydrazide (Nidrazid) in biological fluids. The Amer. Rev. of Tub., abril 52, pág. 484.
42. KLEE.—Die Behandlung der Tuberkulose mit Neotaben (Isonicotinsäurehydrazid). Deutsch. Med. Woch., 2 mayo 52, pág. 578.
43. LEVADITI, GIRARD y RAY.—Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse de la B. pyridine aldehyde-thiosemicarbazone. Com. rend. Acad. Sc., 1950, 147-1176.
44. LEVADITI, GIRARD, VAISMAN y RAY.—C. R. Biol., 1951, 60.
45. LEWIS y ZIEPER.—Tolerance of Macacus Rhesus for Isonicotinylhy. Diseases of the Chest, abril 52, página 385.
46. LUMSDEN.—Isonicotinic Acid Hidrazide. Tuberclle, mayo 1952.
47. MCKENZIE, MALONE y col.—Jour. Lab. Clin. Med., 1948-1949.
48. MEYER y MALLY.—Hydrazine derivates of pyridine carboxylic acids. Mont. 1912, pág. 400.
49. MORELLI y DADDI.—L'azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico sull'infezione intradermica di B. de Koch streptomycin sensibile y streptomycin-resistanti nella cavità. Il Policlinico, 1952, 306-307.
50. RENTCHNICK.—Un nouveau chimioterapique de la Tuberculose: L'Hydrazide de l'acide Isonicotinique. Medicine et Higiene, 1 abril 1952.
51. RENTCHNICK.—A Hidrazida do acido Isonicotinico. Journal do Medico, 3 mayo 52, pág. 903.
52. ROBITZEK, SELIKOFF y ÖRSTEIN.—Chemotherapy of Human Tuberculosis with Hydrazine derivatives of Isonicotinic Acid. The Quart. Bull. of S. View. Hosp., enero 52, pág. 27.
53. ROBITZEK y SELIKOFF.—Hydrazine derivatives of Isonicotinic acid (Rimifon-Marsilic) in the treatment of active progressive caseous-pneumonic tuberculosis. The Amer. Rev. of Tub., abril 52, pág. 402.
54. ROBITZEK.—Isonicotinic acid derivatives in the treatment of Tuberculosis. Extracto de Conferencia. The Lancet, 1952, pág. 547.
55. ROSSINI y CATANEO.—Sul comportamento del fattore P. P. nell corso delle affezioni tuberculosi. Min. Med., 1951, 48-49.
56. RUBIN, HASSELT, THOMAS y BURKE.—Pharmacology of Isonicotinic acid Hydrazide (Nidrazid). The Amer. Rev. of Tub., Abril 52, pág. 392.
57. RUBIN, DREITER, SCHEINER y RITTER.—Determination of Blood plasma levels of Isonicotinic Acid. Diseases of the Chest, abril 52, 439.
58. SANTORO.—L'amide de l'acide nicotinique dans les ostéites tuberculeuses. Min. Chirg., 1950, pág. 537.
59. SELIKOFF, ROBITZEK y ORNSTEIN.—Toxicity of Hydrazine derivatives of Isonicotinic acid in the Chemotherapy of human tuberculosis. The Quart. Bull. of Sea View Hosp., enero 52, pág. 17.
60. SELIKOFF y ROBITZEK.—Tuberculosis Chemotherapy with Hydrazine derivatives of Isonicotinic Acid. Diseases of the Chest, abril 52, 385.
61. SIVRIERE.—L'Hydrazine de L'Acide Isonicotinique dans le traitement de la Tuberculose. La Presse Médicale, 12 abril 1952.
62. SIVRIERE.—La Presse Médicale, 10 noviembre 1945, página 609.
63. SOLINAS.—Lotto contro la Tuberculosis, 49, 1946.
64. STEENKEN y WOLINSKY.—Antituberculous properties of Hydrazine of Isonicotinic Acid (Rimifon-Marsilic). The Amer. Rev. of Tub., abril, 52, pág. 365.
65. TANNER.—La Nicotylamide dans la tuberculeuse bronchique. Coire, 1, 3 junio 1951.
66. URGOITI.—Las nuevas drogas antituberculosas. Arch. de Med. Prac., abril 52.
67. URBAIN, GUINARD y col.—Bull. Med., 1946, 409.
68. WAINERDI.—A new Epoch in the Chemotherapy of Tuberculosis? The Quart. Bull. of Sea View Hosp., enero 1952. Editorial.
69. ZIEPER y LEWIS.—Tuberculosis in a Macacus Rhesus, treated with Isonicotinyl hidrazine. The Quart. Bull. of Sea View Hosp., enero 52, pág. 12.
70. Referencias del Congreso de Medicina Interna de Wiesbaden (21-24 abril 1952): DOMAGK (Elberfeld), DÜGELI (Davos), FUST (Basilea), GEHRT (Wuppertal), GRÜTZ (Bonn), HEILMEYER (Friburgo), KULLMANN (Essen), KLEE (Wuppertal), MOENCH (Friburgo), MOERS (Colonia), MOESCHLIN (Zurich) y WEITZEL (Würzburgo).