

# ISONIACIDA SOLA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.— DOS AÑOS DE EXPERIENCIA EN PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE(\*) (\*\*)

FEDERICO VARGAS JIMÉNEZ

## INTRODUCCION

En la literatura hay pocos informes relativos al uso prolongado de la isoniacida sola en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Se ha dicho que la isoniacida es tan efectiva como la isoniacida-estreptomicina, o la isoniacida-ácido para-amino salicílico (PAS) en lesiones no cavitarias o unicavitarias, pero que es menos satisfactoria que tales combinaciones en formas multi-cavitarias (1, 2). Por esta última razón, la isoniacida no ha sido clasificada como una droga de máxima efectividad (3, 4). Más aún, ha habido una renovada prevención contra el uso de la isoniacida sola (5-10). Como resultado, se ha hecho común la práctica de usar la isoniacida solamente asociada en forma de quimioterapia múltiple.

También ha existido la creencia común, participada por clínicos y cirujanos, de que las cavidades que permanecen abiertas en el sexto y octavo mes de quimioterapia rara vez cierran bajo quimioterapia más prolongada (7, 11, 12). Sin embargo, algunos estudios han mostrado una tendencia progresiva de las cavidades a cerrar después del sexto-octavo mes (13, 14), y los resultados han estimulado (3, 4, 15) una actitud más conservadora.

---

(1) Del Servicio de Tuberculosis, Hospital Dos de Mayo, Lima, Perú.

(2) Reimpreso de **The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases**, Vol. 74, No. 6, December, 1956, con autorización del Editor.

Tal controversia proporciona interés a una evaluación más extensa de la isoniacida, sin otras medidas, por un período de dos años. tiempo se mantiene su efectividad.

El autor ha mantenido un pequeño grupo de pacientes bajo tratamiento con isoniacida, sin otras medidas, por un período de dos años. Tan prolongada terapéutica con una sola droga fue escogida no tanto por deliberada inclinación a retener a los pacientes bajo un programa conservador, es decir, no quirúrgico, cuanto porque los servicios quirúrgicos están superpoblados y mantienen una larga lista de espera. Las observaciones hechas en esta serie de pacientes forman la base del presente informe.

## MATERIAL Y METODOS

Los únicos pacientes admitidos fueron aquellos que tuvieron: 1) diagnóstico bacteriológico confirmado; 2) ausencia de quimioterapia anterior; 3) ausencia de medidas de colapso después de haber iniciado el tratamiento con isoniacida; 4) por lo menos nueve meses de tratamiento continuado con la droga.

Todos los pacientes fueron mantenidos en el hospital (o en casa) bajo reposo en cama, modificado de acuerdo al estado de la enfermedad.

La eficacia terapéutica fue evaluada cada tres meses por los cambios radiográficos, basados en la acostumbrada escala condensada en tres grados, según la lectura de un "jurado" no informado del régimen. Como deterioro radiográfico se incluyó cualquier extensión de la enfermedad. Se consideró como ocurrencia de reversión de la infecciosidad o "conversión bacteriológica" cuando tres cultivos tomados por lo menos un mes aparte fueron negativos a bacilo tuberculoso y no había habido láminas positivas al examen microscópico. Se consideró como ocurrencia de recaída bacteriológica cuando el estado del esputo cambió de negativo para bacilo tuberculoso en la lámina y el cultivo a positivo en la lámina o el cultivo. Se consideró como que una cavidad había cerrado cuando una cavidad previa había sido perdida de vista en tomografías. Datos adicionales concernientes al curso de la enfermedad y a signos de toxicidad de la droga se obtuvieron de exámenes clínicos y radiográficos, de análisis de sangre y de orina, así como de tests de función hepática y renal practicados a intervalos periódicos.

Estudios de la susceptibilidad a la isoniacida *in vitro* sólo se consiguieron en unos pocos casos y no serán informados acá.

*Isoniacida-terapia:* La isoniácida fue administrada oralmente en tres tomas diarias, a la dosis total de 5 ó 10 mg. por kl. por día, y el régimen fue continuado por lo menos nueve meses.

## OBSERVACIONES

Cincuenta y cinco pacientes entraron en el proyecto desde el 21 de abril de 1952, al 24 de abril de 1954. Cuarenta y cinco varones fueron hospitalizados, y 6 varones y 3 mujeres fueron asistidos en casa.

*Casos perdidos a la evaluación:* Doce pacientes hospitalizados fueron perdidos a la observación antes del sexto mes de evaluación de la terapéutica (cuadro 1). Seis salieron del hospital contra el consejo

## CUADRO N° 1

CASOS PREVIAMENTE NO TRATADOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR DURANTE EL TRATAMIENTO CON ISONIACIDA  
(5 - 10 mg. por kl. por día)

*Casos perdidos a la observación*

Meses después de iniciado el Tratamiento	0 - 5	6 - 11	12 - 17	18 - 24
<i>Moderadamente avanzada:</i>				
Alta sin consentimiento .....	2	1	0	0
Alta regular .....	3	1	0	0
<i>Muy avanzada:</i>				
Alta sin consentimiento .....	4	0	0	1
Cambio de tratamiento .....	2	1	2	0
Alta regular .....	1	0	2	1
<b>T O T A L</b> .....	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

médico, 4 fueron dados de alta y dejaron de volver a observaciones posteriores, y 2 cambiaron de tratamiento. Uno de estos últimos pacientes que había estado recibiendo isoniácida a la dosis de 5 mg. por kl. por un compromiso ulcerocaseoso progresivo fue cambiado a isonia-

cida-estreptomocina. Este paciente murió en el séptimo mes de tratamiento. El otro paciente, al ser transferido a otro hospital, fue cambiado a estreptomocina-PAS de acuerdo al criterio prevalente en dicho servicio.

## C U A D R O N° 2

### CARACTERISTICAS DE LOS CASOS PREVIAMENTE NO TRATADOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR, OBSERVADOS AL INICIAR EL TRATAMIENTO

Bajo Isoniacida-terapia diaria	5mg/kl	10mg/kl	Total
Número de Casos Observados .....	21	22	43 (100(*)
Edad: 15-29 años .....	15	19	34 ( 79
30 años y más .....	6	3	9
Sexo: Varones .....	20	20	40 ( 93
Mujeres .....	1	2	3
Con síntomas: 0-6 meses .....	4	9	13
Más de 6 meses .....	17	13	30 ( 70
Moderadamente Avanzada .....	6	11	17
Muy Avanzada .....	15	11	26 ( 60
No cavitarios .....	2	2	4
Unicavitarios .....	9	14	23 ( 54
Multi-cavitarios .....	10	6	16 ( 37
Al menos 1 lóbulo destruido .....	7	1	8 ( 19
Complicaciones tuberculosas extra-pulmonares .....	7	7	14 ( 33

(\*) Tanto por ciento entre paréntesis.

Nueve pacientes más fueron perdidos a la observación después del sexto mes de evaluación. Un paciente con enfermedad moderadamente avanzada y otro con enfermedad muy avanzada dejaron el hospital contra el consejo médico; 4 pacientes fueron dados de alta y no pudieron ser ubicados, y 3 fueron transferidos a cirugía.

*Casos observados por un período mínimo de nueve meses bajo isoniacida sola:* Cuarenta y tres pacientes recibieron isoniacida sola durante nueve meses por lo menos; 36, durante doce meses; y 29, durante 15 a 21 meses. Treinta y cuatro pacientes han completado dos años de

observación. Veintidos pacientes se iniciaron en la dosis diaria de 10 mg. por kl., y 21 en la de 5 mg. por kl. En el último grupo entraron 4 de los pacientes más antiguos quienes originalmente tomaban 2 a 3 mg. por kl., con aumentos graduales hasta alcanzar la dosis diaria de 5 mg. por kl.

C U A D R O N<sup>o</sup> 3  
CASOS ORIGINALMENTE TRATADOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR  
DURANTE ISONIACIDA - TERAPIA (5 - 10 mg. por kl. por día)

a) TODOS LOS CASOS

Iniciado el Tratamiento				
Meses después de	6	12	18	24
Número de casos observados ...	43	40	36	34(*)
Alivio radiológico substancial	26 (60)	30 (70)	34 (94)	32 (95)
Conversión bacteriológica .....	27 (63)	31 (77)	26 (72)	28 (83)
Cavidades cerradas .....	8 (21)	19 (51)	20 (60)	22 (71)
Deterioro radiológico .....	3 (7)	1	4	3 (9)
Recaída bacteriológica .....	0	1	4	2 (6)

b) MODERADAMENTE AVANZADOS

Número de casos observados	17	15	15	15 (*)
Alivio radiológico substancial	15 (68)	14 (93)	15(100)	15(100)
Conversión bacteriológica .....	14 (82)	13 (87)	12 (80)	13 (87)
Cavidades cerradas .....	5 (38)	10 (83)	11 (92)	11 (92)
Deterioro radiológico .....	0	0	1	0
Recaída bacteriológica .....	0	0	1	0

c) MUY AVANZADOS

Número de casos observados ...	26	25	21	19
Alivio radiológico substancial	11 (42)	16 (64)	19 (91)	17 (90)
Conversión bacteriológica .....	13 (50)	18 (72)	14 (75)	15 (79)
Cavidades cerradas .....	3 (12)	9 (42)	9 (40)	11 (61)
Deterioro radiológico .....	3 (12)	1	3	3 (16)
Recaída bacteriológica .....	0	1	3	2 (11)

(\*) Tanto por ciento entre paréntesis.

*Características de los casos observados al comienzo del tratamiento:*

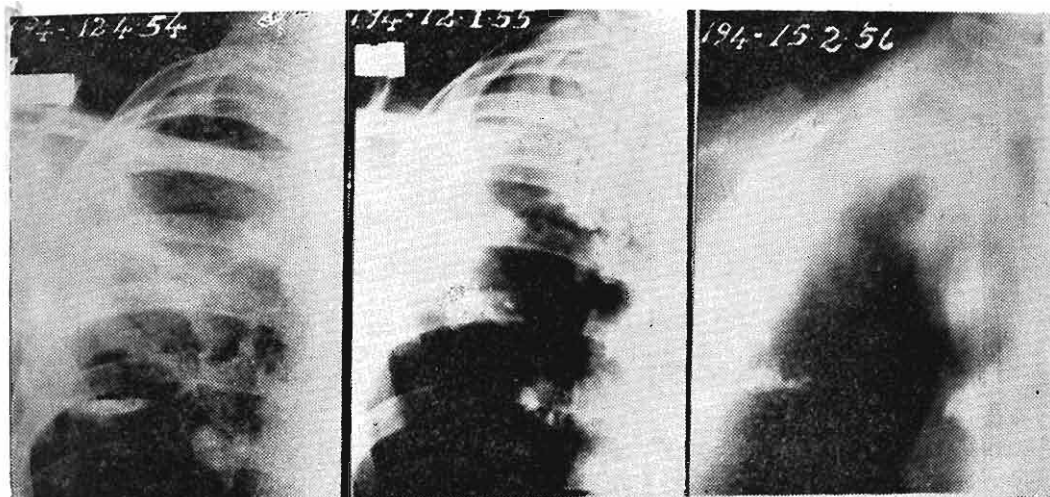
Como puede verse en el cuadro 2, los pacientes fueron en su mayoría varones (40 de 43), adultos jóvenes (34 de los 43 tenían menos de 29 años de edad), con enfermedad cavitaria en 39 de los 43. Setenta por ciento de los pacientes habían tenido síntomas durante más de seis meses. La tuberculosis pulmonar fue muy avanzada en 26 de los 43 pacientes, 16 de ellos presentaron múltiples cavidades, y 8 del grupo tuvieron por lo menos un lóbulo destruido. En 14 pacientes hubieron 19 instancias de complicaciones tuberculosis extrapulmonares, excluyendo laringitis y endobronquitis. Las complicaciones fueron: pleuresía con derrame; pericarditis con derrame; peritonitis con ascitis; compromiso ganglionar del cuello, del mediastino, y del mesenterio; y fístulas bronco-pleurales con neumotórax o empiema.

Como el número de pacientes en cada uno de los dos regímenes de dosis (5 y 10 mg.) es pequeño, los subgrupos son inadecuados para comparación. En consecuencia, sólo parece permisible analizar los resultados de todos los casos en conjunto, con ciertas subdivisiones según el estadio de la enfermedad (Clasificación de la National Tuberculosis Association de E. U. A.).

Como puede verse en el cuadro 3, el alivio radiográfico substancial fue progresivo, y se observó a los 18 meses en 34 de 36 pacientes, y a los 24 meses en 32 de 34 pacientes. La "conversión" bacteriológica varió de 77% a los 12 meses (31 de 40 pacientes) a 83% a los 24 meses (28 de 34 pacientes). Los valores para el alivio radiográfico substancial y para la conversión bacteriológica en los casos muy avanzados no mostraron gran diferencia de los valores en el grupo total. El porcentaje de distribución de estos resultados no fue distorsionado de modo significativo por los 9 casos perdidos durante la observación, pues 6 habían mostrado ya alivio radiográfico substancial y "conversión" bacteriológica. La tasa de cierre de cavidad fue también progresiva, variando de 8 casos a los seis meses, a 19 a los doce meses, y a 22 al final del segundo año, entre los 39 casos originalmente cavitarios. Expresando de modo diferente, de los 25 pacientes en quienes se cerraron todas las cavidades, en 8 pacientes ocurrió durante el primer semestre, en 12, durante el segundo semestre, y en 5, lentamente, durante el segundo año. Dentro de los primeros doce meses de tratamiento, el cierre de todas las cavidades fue observado en 15 de los 23 pacientes con cavidad singular (65%), y en 5 de los 16 pacientes con cavidades múltiples (31%).

Tres casos parecen representativos del tipo promedio entre los casos multi-cavitarios y son presentados en detalle (Casos 1, 2, y 3, Láminas I, II, y III).

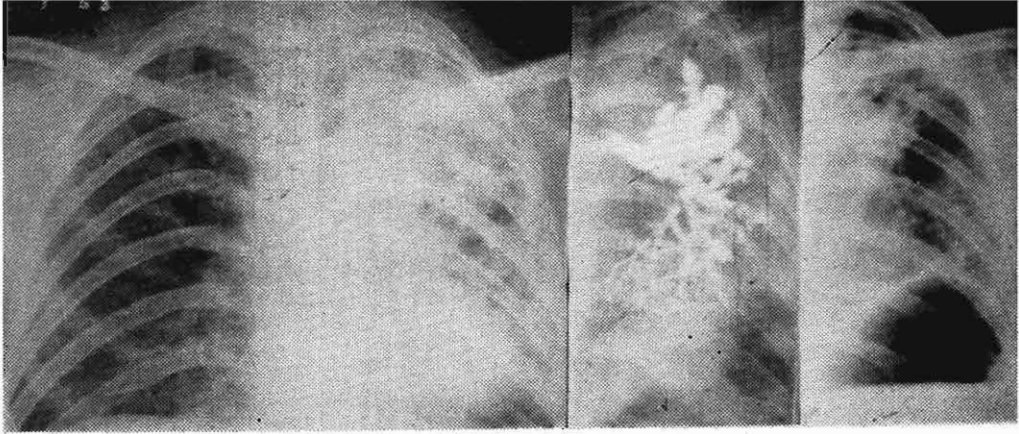
Lámina I



**Caso 1.**— P. R., varón de 18 años de edad, con tuberculosis pulmonar muy avanzada, activa 5 meses, tenía cavidades gigantes en el pulmón derecho (A, fecha 12 de abril de 1954) y fiebre remitente. Espectoraba 70 á 100 ml. al día de esputo mucopurulento. Su peso corporal era 75% del normal, el valor de hemoglobina, de 7. gm. por 100 ml. de sangre, y había leucocitosis de 18,000 por mm. cu. El paciente fue tratado con isoniazida, 10 mg. por kl. por día durante nueve meses, empezando el 14 de abril de 1954. También recibió sulfato ferroso, penicilina parenteral y una transfusión de 300 ml. de sangre. Los cultivos se hicieron negativos a bacilo tuberculoso después de ocho meses de terapia y las cavidades disminuyeron marcadamente (B, obtenido el 12 de enero de 1955). Nueve meses después de cesar la isoniácida-terapia, bacilos tuberculosos reaparecieron en el esputo y el paciente se hizo febril. Un segundo curso de isoniácida fue iniciado a 10 mg. por kl., veinte meses después de iniciar la quimioterapia. La fiebre desapareció otra vez, pero el bacilo tuberculoso continuó presente en el esputo y una cavidad no llegó a cerrar (C, obtenida el 15 de febrero de 1956).

*Progreso de la enfermedad durante o después de la isoniácida-terapia:* Nueve instancias de deterioro ocurrieron en 7 pacientes. Sólo en un caso de excavación creciente el deterioro pareció empezar mientras el paciente continuaba recibiendo quimioterapia. En todos los otros casos la recaída ocurrió entre los seis y doce meses después de la suspensión de la isoniácida-terapia. En un caso los infiltrados previamente aliviados se extendieron y en 3 casos una pequeña cavidad se reabrió. En 4 instancias adicionales el esputo volvió a hacerse positivo.

## Lámina II



**Caso 2.**— El paciente B. G., era un hombre de 29 años de edad, con casi todo el lóbulo superior izquierdo destruido por tuberculosis, como lo demuestra la radiografía del tórax del 6 de julio de 1953 (A), y un broncograma del 23 de enero de 1954 (B). El paciente había sufrido de síntomas durante los tres años previos, con hemoptisis. Al ingresar también presentaba dos fístulas de unos ganglios hinchados del cuello. Fue tratado con isoniácida, 5 mg. por kl. por día, empezando el 15 de agosto de 1953. Los cultivos de contenido gástrico se “convirtieron” en el sexto mes de tratamiento. El paciente dejó el hospital contra el consejo médico en el noveno mes de tratamiento y discontinuó la droga. Trabajó como obrero y regresó al hospital dieciseis meses después del inicio de la quimioterapia, con hemoptisis y bacilo tuberculoso en el esputo. Había sufrido recientemente un trauma torácico (C, obtenida el 9 de noviembre de 1954). El paciente recibió un segundo curso de isoniácida, 5 mg. por kl. por día, y los cultivos de contenido gástrico volvieron a hacerse negativos dos meses después de iniciar el segundo curso de quimioterapia.

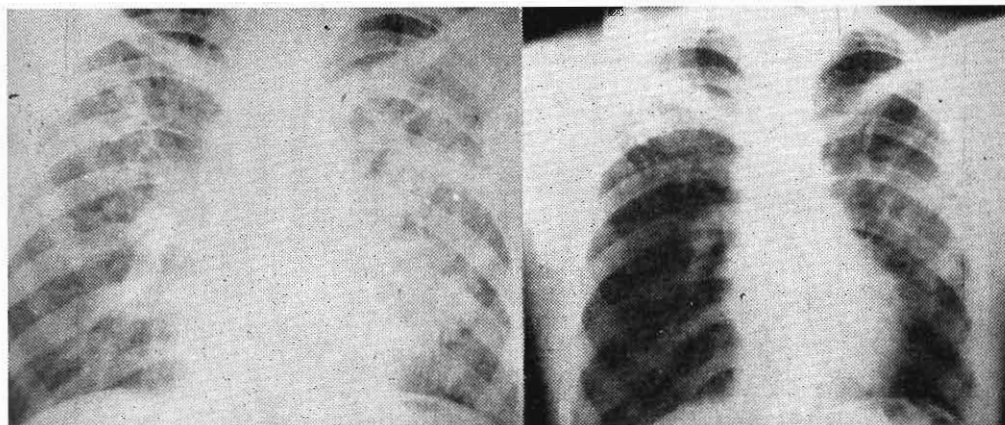
En ninguna instancia ocurrió extensión de un infiltrado, ni desarrollaron áreas de enfermedad totalmente nuevas mientras los pacientes continuaron recibiendo quimioterapia. En 2 casos una pequeña cavidad volvió a cerrarse; y en 2 la recaída bacteriológica volvió a “convertirse” en seguida de la re-administración de isoniácida.

**Lesiones extra-pulmonares:** Las 19 instancias de complicaciones tuberculosas extra-pulmonares presentes al comienzo del tratamiento en 14 pacientes respondieron satisfactoriamente a isoniácida sola, a juzgar por los standards clínicos actuales. Un caso parece de particular interés (Caso 4, Lámina IV).

**Toxicidad de la isoniácida:** Solamente uno de los 43 pacientes exhibió, en el noveno mes de tratamiento, signos clínicamente significativos atribuibles a intolerancia a la droga. Los síntomas fueron los de una neuritis periférica, y la droga fue discontinuada. Intentos para rea-



## Lámina III



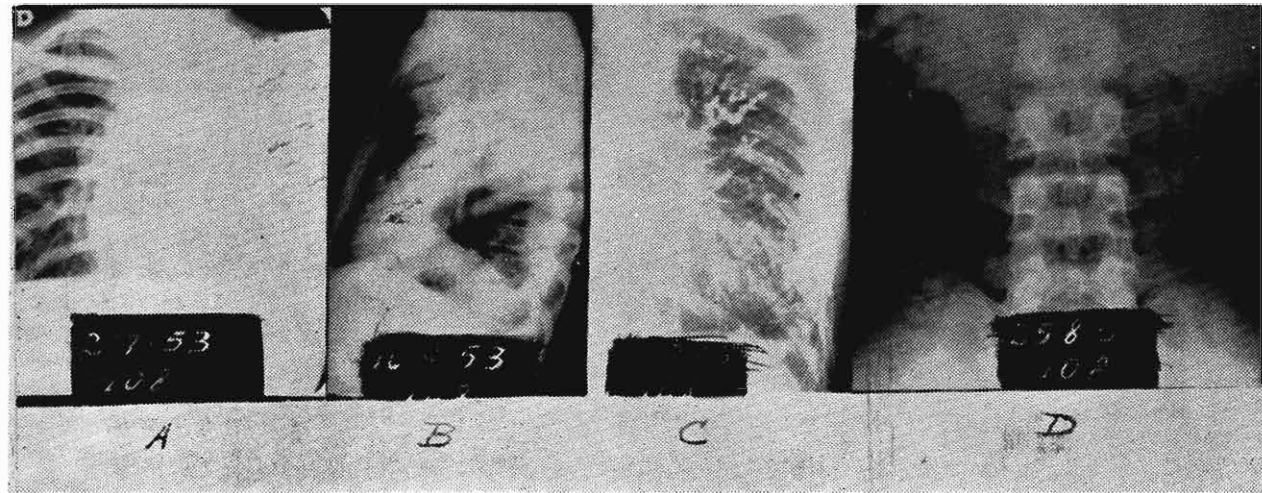
**Caso 3.**— L. P., varón de 18 años de edad, tenía tuberculosis con cavidades múltiples en el pulmón izquierdo (A, fecha 3 de marzo de 1954), la cual había estado activa durante un año. El paciente recibió isoniazida, 10 mg. por kl. por día, empezando el 4 de abril de 1954. Al término de nueve meses de tratamiento, la droga fue discontinuada durante tres meses y fue reinstituída por los siguientes doce meses. Los cultivos de contenido gástrico para bacilo tuberculoso se hicieron negativos en el séptimo mes de terapia y todas las cavidades cerraron durante el cuarto semestre de tratamiento B, fecha 4 de mayo de 1956).

nudar la isoniacida en el doceavo y diecisieteavo meses de observación produjeron recaída y extensión de la neuritis. Los cultivos de contenido gástrico han permanecido negativos para bacilo tuberculoso desde el sexto mes de tratamiento y todas las cavidades desaparecieron en el noveno mes.

## DISCUSION

Cuarenta y tres enfermos de tuberculosis pulmonar avanzada, no tratada previamente recibieron isoniacida sola a la dosis diaria de 5 y 10 mg. por kl. durante un período mínimo de nueve meses. En 36 casos la droga fue administrada durante 12 meses; y en 29, durante 15 a 21 meses. 34 de los 43 pacientes completaron un período de observación de dos años. Durante el segundo año de evolución, el alivio radiográfico aumentó de 70 a 95% (32 de 34 pacientes a los veinticuatro meses), la conversión bacteriológica se mantuvo, con pequeños cambios, alrededor de 80%, y el cierre de las cavidades aumentó de 50 a 70 por ciento. El deterioro durante este período de tiempo fue aproximadamente de 10% y, con una excepción, sólo ocurrió después de haber cesado la terapia con isoniacida.

## Lámina IV



**Caso 4.**— R. T., muchacho de 16 años de edad, sufría de neumonía tuberculosa cavitaria del lóbulo superior izquierdo (A, fecha 2 de julio de 1953), la cual había estado activa durante diez meses. También presentaba ganglios aumentados de volumen en el cuello (de 9 x 5 x 4 cm. bilateralmente, y de 3 cm. de tamaño en las axilas y en el abdomen), pleuresía izquierda con derrame, el cual se absorbió rápidamente (B, fecha 16 de setiembre de 1953), y peritonitis con ascitis. El paciente fue admitido al hospital en condición crítica. Su peso era de 68% del normal y tenía fiebre alta, diarreas, hematuria y anemia. El valor de hemoglobina era de 9.5 gm. por 100 ml. de sangre. El paciente recibió isoniacida, 10 mg. por kl. por día, empezando el 6 de julio de 1953, durante un período de doce meses. La droga fue discontinuada por un período de tres meses y fue re-iniciada en un segundo curso por el resto de tiempo de observación. Los cultivos de contenido gástrico se hicieron negativos para bacilo tuberculoso y la cavidad cerró durante el diecisieteavo mes de observación. Bronquiectasias saculares persistieron en el segmento apico-posterior (C, fecha 10 de agosto de 1955) y los nódulos del cuello y del abdomen se calcificaron (C, y D, fecha 25 de agosto de 1955).

Tan alta incidencia de substancial alivio radiográfico —aún en los casos muy avanzados— no debe ser tomada en sí misma como sinónima de un éxito terapéutico completo. Cuando la tuberculosis pulmonar es tratada por primera vez, ella contiene usualmente gran cantidad de patología de carácter regresivo. Es pues, simplemente lógico esperar considerable alivio en la mayoría de los casos previamente no tratados, sin querer decir, por esa razón, que el régimen de droga usado fue completamente efectivo. Que el "alivio substancial" no es un índice muy seguro para evaluar la quimioterapia prolongada ya ha sido observado por D'Esopo (16), McDermott y asociados (17), y Tucker (2).

El alto nivel de cambio en la infecciosidad y de cierre de las cavidades parece significativo en el tipo de casos de la presente serie (cuadro 2). En 26 de los 43 pacientes, la tuberculosis pulmonar era muy avanzada; 16 tenían cavidades múltiples; 8 tenían por lo menos un lóbulo destruido; y 14 de los 43 pacientes presentaban complicaciones tuberculosas extrapulmonares.

El análisis de los resultados bacteriológicos en casos concurrentes tomados al azar bajo isoniácida sola, o combinada con estreptomina o PAS, muestra sólo ligera superioridad del régimen combinado sobre el singular de isoniácida (18-20), con excepción de los estudios del Medical Research Council. En estos estudios la combinación estreptomina más isoniácida cotidianamente administradas fue considerada como significativamente superior en la evaluación al término de tres meses (21).

El grupo de Cornell, sobre la base de sus estudios en el curso de la tuberculosis pulmonar (22), de su experiencia previa en tuberculosis miliar y meníngea (23), y después de revisión extensa de la literatura, concluyó que en términos de efectividad continuada a largo plazo la isoniácida sola era comparable a otras quimioterapias. Tucker (2), al revisar los datos de los primeros estudios de isoniácida en los hospitales de la Administración de Veteranos concluyó que la isoniácida sola era comparable a la isoniácida-estreptomina (la última droga dos veces por semana) y con la estreptomina-PAS en casos no cavitarios o unicavitarios. Aparte del hecho de que la isoniácida sola ha sido administrada únicamente por ciertos períodos de tiempo, la droga ha sido a menudo utilizada en dosis de 150 a 200 mg. (2, 18-21), la cual puede ser subterapéutica en muchos casos. Se ha encontrado que la dosis de 3 mg. iguala a la de 10 mg. en efectividad terapéutica en una evaluación a corto plazo (24). Sin embargo, el efecto antimicrobiano más potente de las dosis altas sobre las dosis bajas de isoniácida sola ha sido demostrado desde los primeros ensayos de la isoniácida *in vivo* (25, 26). Más recientemente, al tratar la tuberculosis naturalmente adquirida del mono macaco, Schmidt, Hoffmann, y Jolly (27) encontraron que la incidencia de cultivos de tejido positivos bajo las dosis de 20 y de 80 mg. fue de 21% y de 17% respectivamente, mientras que bajo la dosis de 5 mg., fue de 71%. Estos hechos indicarían que el test clínico de la isoniácida no siempre ha sido practicado a una dosis verdaderamente terapéutica, y sería injusto concluir de ensayos tan limitados que la isoniácida sola es necesariamente inferior a la isoniácida en forma de regímenes con múltiples drogas.

La tasa de cierre de cavidades a los doce meses en la presente serie fue similar a la obtenida por algunos autores bajo isoniacida-PAS o isoniacida-estreptomycinina para todos los tipos de casos, y aún para los casos multicavitarios (13), si bien fue inferior a los resultados obtenidos por otros dentro de los límites de un año (28, 29). Como es natural, cualquier influencia en el curso de la enfermedad bajo tratamiento debe ante todo relacionarse con las características de los casos en estudio y no sólo con el tipo de terapia usada.

Comunmente se ha encontrado que la mayoría de las cavidades que van a cerrar en doce meses de quimioterapia habrán cerrado en seis meses (7, 11, 12). Más recientemente, sin embargo, los regímenes a drogas múltiples muestran una tendencia progresiva de las cavidades a cerrarse, la cual se duplica del cuarto al octavo mes, y se triplica hacia el doceavo mes (13). Broust y Marche (14) encuentran que el cierre de cavidades se duplica del sexto al dieciochoavo mes o más, bajo estreptomycinina, PAS, e isoniacida administrados en varias combinaciones. Esta nueva experiencia estaría indicando que el período del sexto-octavo mes puede no ser el período de tiempo óptimo para estimar el efecto terapéutico completo de un régimen medicamentoso, si éste se mide por el cierre de cavidades. En el presente estudio el porcentaje de cierre de cavidades se triplicó del sexto al doceavo mes, seguido de un ligero incremento por encima de ese valor durante el segundo año. En consecuencia, la eficacia terapéutica de la isoniacida sola, medida por la conducta de las cavidades, es comparable a la eficacia terapéutica de la isoniacida asociada a otras drogas.

Los cambios radiográficos desfavorables o las recaídas bacteriológicas en el presente estudio estuvieron dentro de los límites observados por otros para los regímenes de drogas múltiples (18-21). Tal deterioro en la presente serie ocurrió principalmente en aquellos pacientes cuya terapia con isoniacida fue discontinuada alrededor del noveno mes de tratamiento, sugiriendo que este intervalo puede representar un período de tratamiento demasiado corto.

Clínicamente no hubieron signos atribuibles a isoniacida-resistencia durante este ensayo. No hay duda de que algunos mecanismos de adaptación o de reinsurrección del bacilo a su fase de plena patogenicidad, realmente aparecen *in vivo*, mientras el paciente está recibiendo tratamiento de isoniacida. Pero no se hizo aparente en la presente serie durante nueve a veintiún meses de ingestión de isoniacida. Los cambios radiográficos desfavorables y las recaídas bacteriológicas se resolvieron o se detuvieron al repetir la administración de isoniacida,

sugiriendo otra vez que estas recaídas precoces fueron de carácter benigno. Reacciones colaterales a la isoniácida a 5 y 10 mg. ocurrieron solamente en uno de los 43 casos.

En los informes del Public Health Service se ha establecido (24) que la toxicidad de la isoniácida a la dosis de 10 mg. más estreptomina, que hizo necesario un cambio en la quimioterapia, fue de 11 a 14%, y que la toxicidad de la isoniácida a 10 mg. PAS fue de 18 a 23% durante veinte y treinta y dos semanas de tratamiento, respectivamente. No ha sido determinado --que el autor lo sepa-- si la isoniácida, usándola sola, a la misma dosis es igualmente tóxica.

De otro lado, la objeción principal al uso de quimioterapia múltiple es el riesgo potencial de desarrollar resistencia a múltiples drogas. El Public Health Service (30) ha comunicado que "el régimen (estreptomina-isoniácida) que ofrece la mayor probabilidad de esputo "negativo", proporciona también la casi certeza de bacilo resistente tanto a estreptomina como a isoniácida si el esputo no ha sido liberado del bacilo". Mitchell estableció también (11) que el uso previo de PAS en el tratamiento y la resistencia al PAS *in vitro* tienen una influencia tan adversa en los resultados con el re-tratamiento prolongado de PAS-estreptomina como el uso previo de estreptomina en el tratamiento y la resistencia a la estreptomina *in vitro*". Más aún, Jenney y Landis (31) concluyen que el desarrollo de resistencia a la isoniácida no es retardado de modo significativo por el uso de estreptomina o PAS.

## S U M A R I O

Cuarenta y tres casos de tuberculosis pulmonar avanzada fueron tratados por primera vez durante por lo menos nueve meses con isoniácida a la dosis diaria de 5 y 10 mg. por kl. En 36 casos la administración de isoniácida se prolongó hasta doce meses, y en 29, de 15 a 21 meses. En 34 casos mantenidos bajo observación durante dos años, 83% dejaron de ser infecciosos y en 71% se cerraron todas las cavidades. El análisis de estos resultados ofrece evidencia clínica para sugerir que la eficacia terapéutica del régimen con la droga isoniácida sola no es disímil a la eficacia terapéutica de la isoniácida-estreptomina o de la isoniácida-PAS, y de que deben investigarse las dosis más altas de isoniácida.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.— ECKLEY, G. : Evidence suggesting differential effects of various drug regimens in pulmonary tuberculosis, Tr. Thirteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1954, p. 134.
- 2.— TUCKER, W. B. : Some additional interpretations of data from the cooperative study of the chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Tr. Fourteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1955, p. 41.
- 3.—MUSCHENHEIM, C. : A schema of treatment in Tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 1955, 72, 1.
- 4.— AMERICAN TRUDEAU SOCIETY : Statements by the Committee on Therapy, *Am. Rev. Tuberc.*, 1955, 72, 408.
- 5.— MEDICAL RESEARCH COUNCIL : Changes in isoniazid resistance of tubercle bacilli after cessation of treatment : Report No. 6 by the Laboratory Subcommittee of the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee, *Thorax*, 1954, 9, 254.
- 6.— FOX, W., and SUTHERLAND, I. : The clinical significance of positive culture and of isoniazid-resistant tubercle bacilli during the treatment of pulmonary tuberculosis : Report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council, *Thorax*, 1955, 10, 85.
- 7.— D'ESÓPO, N. : Chemotherapy of tuberculosis in man, present status : Report to the Council on Pharmacy and Chemistry, *J. A. M. A.*, 1954, 154, 52.
- 8.— SCHWARTZ, W. S., and MOYER, R. E. : The use of isoniazid alone in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 924.
- 9.— JENSEN, K. A., KJAER, I., TORNING, K., and HAARHOJ, J. : Chemotherapy in tuberculosis, *Acta tuberc. Scandinav.*, 1954, 29, 95.
- 10.— KING, D. S. : Present status of the treatment of tuberculosis in man : Report to the Council on Pharmacy and Chemistry, *J. A. M. A.*, 1955, 158, 829.
- 11.— MITCHELL, R. S. : Early results of prolonged streptomycin-para-aminosalicylic acid treatment of pulmonary tuberculosis, *Ann. Int. Med.*, 1954, 41, 282.
- 12.— HUGHES, F. A., FOX, J. R., Jr. KEHNE, J. H., and FOLEY, F. E. : Resection and thoracoplasty for pulmonary tuberculosis : A further follow-up report, Tr. Thirteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1954, p. 311.
- 13.— CONSOLIDATED TABLES : Tr. Fourteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1955, p. 387.
- 14.— BROUET, G., and MARCHE, J. : Results obtained with prolonged antimicrobial therapy (6 months to 2 years) in pulmonary tuberculosis : A study of 200 cases, *Rev. de la tuberc.*, 1954, 18, 851. (Abstracted in *Am. Rev. Tuberc.*, 1955, 72, 9).

- 15.— AMERICAN TRUDEAU SOCIETY : Report of Eleventh Pembine Conference, *Am. Rev. Tuberc.*, 1955, 72, 137.
- 16.— AMERICAN TRUDEAU SOCIETY : Present concepts of antimicrobial therapy in pulmonary tuberculosis (panel discussion), *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, 68, 819.
- 17.— McDERMOTT, W., ORMOND, L., MUSCHENHEIM, C., DEUSCHLE, K., McCUNE, R. M., Jr., and TOMPSETT, R. : Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 69, 319.
- 18.— THE ISONIAZID STUDY, TABLES 1-118 : Tr. Twelfth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1953, p. 59.
- 19.— CONSOLIDATED TABLES 1-10 : Tr. Thirteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1954, p. 53.
- 20.— MOUNT, F. W., and FEREBEE, S. H. : Control study of comparative efficacy of isoniazid, streptomycin-isoniazid, and streptomycin-para-aminosalicylic acid in pulmonary tuberculosis therapy : IV. Report on 40-week observation on 683 patients with streptomycin-susceptible infections, *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, 68, 264.
- 21.— BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL : Isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis : II. Report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee, *Brit. M. J.*, 1953, No. 4809, 521.
- 22.— DEUSCHLE, K., ORMOND, L., ELMENDORF, D. F., Jr., MUSCHENHEIM, C., and McDERMOTT, W. : The course of pulmonary tuberculosis during longterm singledrug (isoniazid) therapy, *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 228.
- 23.— CLARK, C. M., ELMENDORF, D. F., Jr., CAWTHON, W. U., MUSCHENHEIM, C., and McDERMOTT, W. : Isoniazid (isonicotinic acid hydrazide in the treatment of miliary and meningeal tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 1952, 66, 391.
- 24.— PUBLIC HEALTH SERVICE : Progress report on therapeutic and toxic effects of combination of isoniazid, streptomycin, and para-aminosalicylic acid, *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 69, 1.
- 24a.— COOPERATIVE INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL THERAPY OF TUBERCULOSIS : V. Report on 32-week observations on combinations of isoniazid, streptomycin, and para-amino-salicylic acid, *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 521.
- 25.— GRUNBERG, E., LEIWANT, B., D'ASCENSIO, I. L., and SCHNITZER, R. J. : On the lasting protective effect of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculous infection of mice, *Dis. of Chest*, 1952, 21, 369.
- 26.— KARLSON, A. G., and FELDMAN, W. H. : The effect of combined therapy with isoniazid and streptomycin on experimental tuberculosis of guinea pigs, *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, 68, 575.
- 27.— SCHMIDT, L. H., HOFFMANN, R., and JOLLY, P. N. : Induced pulmonary tuberculosis in the rhesus monkey : Its usefulness in evaluating chemotherapeutic agents, Tr. Fourteenth Conference on Che-

- motherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1955, p. 226.
- 28.— PITTS, F. W., TEMPEL, C. W., MILLER, F. L., SANDS, J. H., FITZPATRICK, M. J., and WEISER, O. : Isoniazid and streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis, *J. A. M. A.*, 1953, 152, 886.
- 29.— WIER, J. A., TEMPEL, C. W., GREGORY, L. J., STEAD, W. MAYOCK, R. L., and WEISER, O. : STREPTOMYCIN, isoniazid and para-aminosalicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis (a preliminary report), *Tr. Thirteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1954*, p. 141.
- 30.— PUBLIC HEALTH SERVICE : The effect of streptomycin on the emergence of bacterial resistance to isoniazid, *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, 67, 553.
- 31.— JENNEY, F. S., and LANDIS, R. E. : A study of the development of resistance to isoniazid during the treatment of pulmonary tuberculosis, *Tr. Thirteenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy, 1954*, p. 231.