

ACCION TERAPEUTICA DE LA ESTREPTOMICINA E ISONIACIDA EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO *

RAMÓN VARGAS MACHUCA

Catedrático Principal Asociado de Farmacología

A pesar de que la tuberculosis experimental difiere de la tuberculosis humana, por razones obvias, de orden clínico y anátomo patológico, condicionadas por la capacidad receptiva del animal, cantidad, virulencia, y vía de inoculación del bacilo, los resultados obtenidos con el método experimental, son aprovechados por la clínica.

WAKSMAN (1) en 1944, dio a conocer la acción bacteriostática de la estreptomycin sobre el M. tuberculosis in vitro, ese mismo año FELDMAN (2), publicó los resultados sorprendentes obtenidos con esta misma sustancia, en la tuberculosis experimental del cobayo.

GRUMBERG (3) en 1952, dio a conocer la acción bacteriostática de la isoniacida sobre el bacilo de la tuberculosis in vitro, estimándola como 50 veces superior a la producida por la estreptomycin, ese mismo año STEENKEN (4), dio a conocer los resultados obtenidos con este quimioterápico en la tuberculosis experimental del cobayo, equiparables a los obtenidos con la estreptomycin.

En el trabajo que vamos a desarrollar, mencionaremos algunos aspectos de la tuberculosis experimental, que no han sido debidamente señalados en los numerosos trabajos publicados, después de los descubrimientos a que hemos hecho referencia.

(*) La experiencia con isoniacida fue realizada con el Dr. Jorge Campos Rey de Castro.

MATERIAL Y METODOS

La experiencia ha sido realizada en 80 cobayos adultos, tuberculino negativos y cuyo peso oscilaba entre 500 y 700 gr. Todos fueron colocados en idénticas condiciones de vivienda y alimentación.

Todos los animales fueron inoculados por vía subcutánea, en la cara interna del muslo, con 0,2 mg. (peso húmedo) de la cepa H.37 Rv. de *M. tuberculosis* variedad humana de 21 días de cultivo en medio Proskauer Beck.

Un lote de 30 animales fue destinado a servir de control, a los 50 restantes se les dividió en tres grupos; el primero de 20 animales fue tratado con 1 mg./Kg. de estreptomycin (solución acuosa al 2%), el segundo grupo de 15 animales fue tratado con 4 mg./Kg. de isoniazida (solución acuosa al 2%), a los 30 días después de ser inoculados, y el tercer grupo de 15 animales, fue tratado con la misma dosis de isoniazida desde el día siguiente de ser inoculados. En todos los animales la inyección fue aplicada diariamente, en forma subcutánea, en la región axilar de un mismo lado.

El primer y segundo grupo fue sacrificado a los 60 días de ser infectados, el tercer grupo a los 30 días de ser infectado.

El lote de animales de control infectado y mantenido sin tratamiento, fue sacrificado proporcionalmente al término de cada experiencia, para medir los efectos terapéuticos obtenidos en los animales tratados.

A todos los animales en el momento de ser sacrificados, se les tomó una muestra de sangre para determinar la cantidad de hemoglobina.

Para determinar los efectos del tratamiento sobre la sensibilidad tuberculínica, sobre el nódulo y ganglio satélite en el sitio de inoculación, se anotó sus características en forma seriada.

Al practicar la autopsia, terminada la experiencia, se prestó cuidadosa atención en la búsqueda sistemática de lesiones en el sitio de inoculación, ganglios superficiales, profundos, y órganos receptivos (bazo, hígado, pulmón), anotando sus medidas para establecer el grado de hipertrofia. Muestras de cada uno de los tejidos, u órganos mencionados fueron incluidos, y coloreados después para su estudio histopatológico.

Para establecer en los animales tratados el grado de infección residual o esterilización de sus lesiones, se extrajo el bazo en forma aséptica, la mitad se empleó para el estudio histopatológico, y la otra

mitad para el test de inoculación animal, y para el test de cultivo en medio de Loewenstein, según técnica de rutina.

De los 24 cobayos empleados para el test de inoculación animal, murieron 4 a los pocos días, los 20 sobrevivientes fueron autopsiados a los 40 días de inoculados. Los tubos empleados para el test de cultivo se mantuvieron en observación durante 50 días.

RESULTADOS

Estado general.— Todos los animales se mantuvieron en buenas condiciones durante todo el tiempo, no observándose cambios en la conducta, ni pérdida del apetito, habiendo ganado en crecimiento ponderal y estatural al término de la experiencia. Durante la observación 3 animales fallecieron a los 10 días de ser inoculados, y 6 después de los 22 días, posiblemente por un proceso intercurrente no tuberculoso.

Hemoglobina.— Las determinaciones de hemoglobina demuestran que las drogas estudiadas no producen anemia, en efecto las cifras de hemoglobina son más altas en los animales tratados que en los no tratados. Tabla 1.

TABLA 1

VALOR PROMEDIO DE HEMOGLOBINA EN EL COBAYO NO TRATADO Y TRATADO CON ESTREPTOMICINA O ISONIACIDA

COBAYOS	HEMOGLOBINA (GRMS. POR CIENTO)		
	MEDIA	±	E. S.
NO TRATADOS	11.65	±	2.65
TRATADOS D. H. E.	13.10	±	0.32
TRATADOS ISONIACIDA	12.60	±	0.32

Test tuberculínico.— El viraje tuberculínico se hace presente a los 10 días, en más de la mitad de los animales no tratados (controles), aumentando en frecuencia e intensidad en el transcurso de los días.

En los animales tratados con isoniácida al día siguiente de ser inoculados (grupo 2), el viraje tuberculínico se hace presente débilmente en dos animales, para desaparecer en uno de ellos en el transcurso de los días. Tabla 2.

TABLA 2

APARICION Y EVOLUCION DE LA SENSIBILIDAD TUBERCULINICA DEL COBAYO NO TRATADO Y TRATADO CON ISONIACIDA DESDE EL DIA SIGUIENTE DE SER INOCULADO.

GRUPO	Días in- fección	Días tra- tamiento	Nº ani- males	Sensibilidad Tu- berculínica.			
				Neg.	+	++	+++
3° (tratados)	10	10	15	13	2	-	-
	20	20	15	14	1	-	-
CONTROLES (No tratados)	10	—	25	10	12	3	-
	20	—	25	1	16	8	-

En los cobayos tratados con estreptomycinina (grupo 1) o isoniácida (grupo 2), después de los 30 días de ser inoculados, la reacción tuberculínica fuertemente intensa al iniciar el tratamiento, decrece en el transcurso de los días, llegando a desaparecer en muchos animales a los 30 días, esta desaparición de la sensibilidad tuberculínica es mucho más acusada con la isoniácida. En los animales de control, la intensidad de la reacción sigue un curso progresivo. Tabla 3.

Nódulo de inoculación.— En los animales tratados con isoniácida (grupo 3), desde el día siguiente de ser infectados, el nódulo de inoculación, muy discreto, sólo se hizo presente en un animal, el mismo que presentó reacción tuberculínica persistente. En los cobayos no tratados (controles), el nódulo de inoculación y la adenopatía satélite se hace presente desde los 12 días en un gran número de animales, aumentando visiblemente en tamaño y frecuencia, ulcerándose el nódulo en el transcurso de los días. Tabla 4.

TABLA 3

EVOLUCION DE LA SENSIBILIDAD TUBERCULINICA EN EL COBAYO NO TRATADO Y TRATADO CON ESTREPTOMICINA O ISONIACIDA DESPUES DE LOS 30 DIAS DE SER INOCULADOS

GRUPO	DIAS IN- FECCIÓN	DIAS TRA- TAMIENTO	N° ANI- MALES	SENSIBILIDAD TUBER- CULINICA.				
				NEG.	+	++	+++	
1° (TRATADOS) D. H. E.	30	---	15	-	-	10	5	
	45	15	15	-	7	8	-	
	60	30	15	4	8	3	-	
2° (TRATADOS) ISONIACIDA	30	---	14	-	-	10	4	
	45	15	14	-	9	5	-	
	60	30	14	8	5	1	-	
CONTROLES (NO TRATADOS)	30	---	20	-	1	14	5	
	45	---	17	-	1	8	8	
	60	---	17	-	1	6	10	

TABLA 4

APARICION Y EVOLUCION DEL NODULO DE INOCULACION EN EL COBAYO NO TRATADO Y TRATADO CON ISONIACIDA DESDE EL DIA SIGUIENTE DE SER INOCULADO

GRUPO	Dias in- fección	Dias tra- tamiento	Nº. ani- males	Nódulo		Ulceración	
				Post.	Neg.	Post.	Neg.
3° (Tratados)	12	12	15	1	14	-	15
	22	22	15	1	14	-	15
	30	30	15	-	15	-	15
CONTROLES (No tratados)	12	-	25	19	6	-	25
	22	-	25	24	1	13	12
	30	-	25	25	-	23	2

En los cobayos tratados con estreptomycin (grupo 1) o isoniacida (grupo 2), después de los 30 días de ser infectados, el nódulo de inoculación y la adenopatía satélite presente en todos los animales, casi no experimentan modificaciones, en muy contados animales regresionan ligeramente, siendo menos visible esto en los animales tratados con isoniacida. En los cobayos no tratados (controles) el nódulo y la adenopatía más bien tienden a aumentar. La ulceración tiende a regresionar en los animales tratados y no tratados en el transcurso del tiempo. Tabla 5.

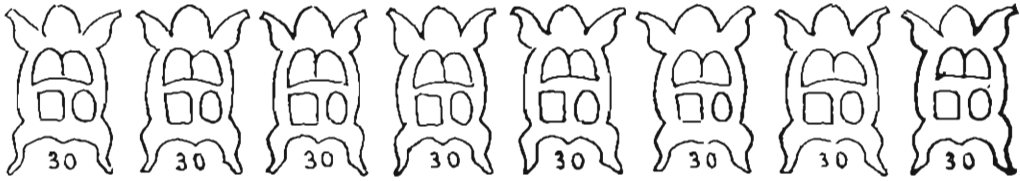
Examen anatómico.— En los cobayos tratados con isoniacida (grupo 3), desde el día siguiente de ser inoculados, al ser sacrificados no se encontró macroscópicamente lesiones en el sitio de inoculación, en los ganglios satélites, ni en los órganos receptivos estudiados (bazo, hígado, pulmón). Histológicamente, 3 de estos animales presentaban pequeñas áreas de necrosis en el sitio de inoculación, que estudiaremos más adelante. Es posible, que en otros animales existieran lesiones semejantes, no descubiertas en los cortes, debido a que macroscópicamente no se percibía lesión alguna, y el tejido separado para este estudio, puede no haber correspondido exactamente al sitio de inoculación. En los cobayos no tratados (controles) se encontró en todos al examen macroscópico, nódulo de inoculación, por lo general ulcerado, conteniendo caseum de consistencia cremosa. Los ganglios inguinales superficiales, profundos y lumbares estaban aumentados de volumen, y existían lesiones de generalización en los órganos receptivos, siendo más extensas en el bazo. Figura 1.

TABLA 5

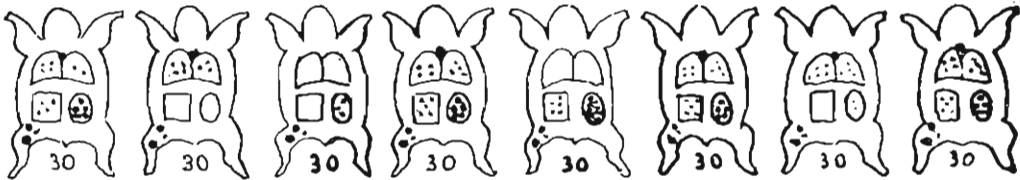
EVOLUCION DEL NODULO DE INOCULACION EN EL COBAYO NO TRATADO Y TRATADO CON ESTREPTOMICINA O ISONIACIDA DESDE LOS 30 DIAS DE SER INOCULADOS

GRUPO	DIAS IN- FECCIÓN	DIAS TRA- TAMIENTO	N° ANI- MALES	NÓDULO		ULCERACIÓN	
				POST.	NEG.T.	POST.	NEG.T.
1° (TRATADOS) D. H. E.	30	--	15	15	-	12	3
	45	15	15	15	-	5	10
	60	30	15	10	5	-	15
2° (TRATADOS) ISONIACIDA	30	--	14	14	-	12	2
	45	15	14	14	-	4	10
	60	30	14	11	3	-	14
CONTROLES (NO TRATADOS)	30	--	20	20	-	15	5
	45	--	17	17	-	13	4
	60	--	17	17	-	10	7

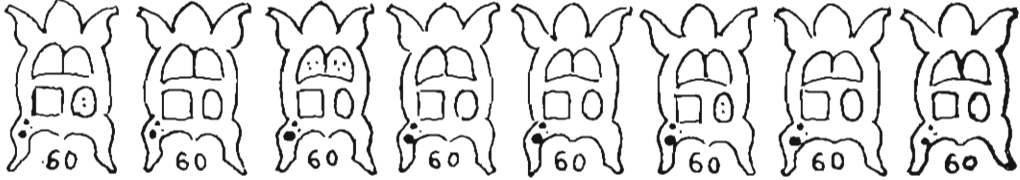
GRUPO 3 Tratados (Isoniacida 4 mg. / kg. de peso)



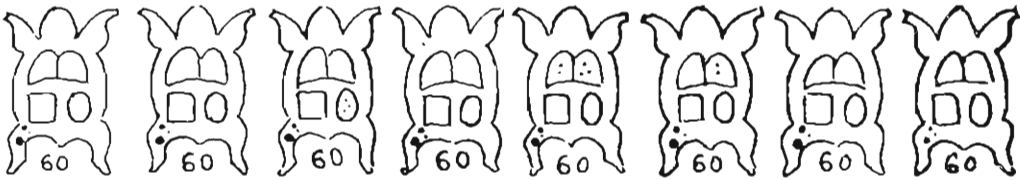
Controles (no tratados)



GRUPO 1 Tratados (D.H.E. 1 mg. / kg. de peso)



GRUPO 2 Tratados (Isoniacida 4 mg. / kg. de peso)



Controles (no tratados)

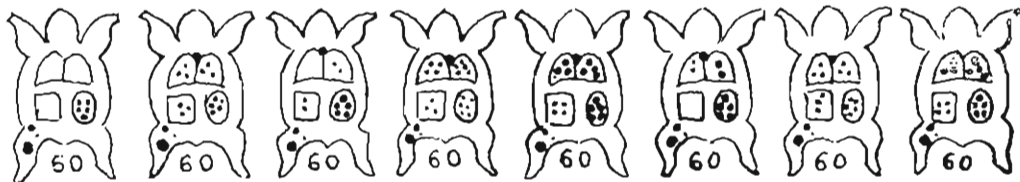


Fig. 1.— Representación esquemática de las lesiones macroscópicas en la tuberculosis experimental del cobayo no tratado y tratado con estreptomomicina o isoniacida.

En los cobayos tratados con estreptomycinina (grupo 1) o isoniácida (grupo 2), después de 30 días de ser inoculados, al ser sacrificados se encontró al examen macroscópico, casi en la totalidad de ellos, nódulo de inoculación de diámetro variable, desde unos pocos milímetros hasta 2,5 cm., conteniendo pus cremoso o pastoso, la hipertrofia de los ganglios inguinales superficiales, profundos y, sobre todo, lumbares, era ligeramente menor en los tratados con estreptomycinina, como lesiones de generalización, solo existía muy discreta siembra miliar en el bazo o pulmón de 2 ó 3 animales de cada grupo tratado. En los cobayos no tratados (controles), además de las lesiones de localización, las lesiones de generalización, macroscópicamente, eran más numerosas y extensas que en los animales tratados, especialmente en el bazo, algunos de los cuales presentaban siembra nodular, y su peso sobrepasaba 3 a 4 veces el peso normal. Figura 1.

Test de inoculación.— Este test crucial se practicó para establecer el grado de esterilización o de infección residual en los cobayos tratados: observándose que en ambos grupos, el bazo, sin evidencia de lesión histológica, era altamente patógeno en el cobayo sano. Tabla 6.

El test de cultivo fue abrumadoramente negativo hasta los 50 días de observación.

DISCUSION

Efectos tóxicos locales y generales.— En la experiencia realizada se ha comprobado, de acuerdo con otros autores, que la estreptomisinina (2, 11) y la isoniácida (4, 5) a dosis terapéuticas, no producen efectos tóxicos locales y generales, siendo perfectamente tolerada por vía subcutánea en el cobayo (2, 6).

Los valores de la hemoglobina son mayores en los animales tratados que en los no tratados (7), posiblemente por el menor desarrollo que alcanza en ellos la enfermedad, sin llegar a alcanzar el nivel de la cifra señalada como normal por diversos autores (8, 9, 10).

Efectos sobre la reacción tuberculínica.— Numerosos autores señalan, que la sensibilidad tuberculínica en la tuberculosis experimental del cobayo, decrece y puede llegar a desaparecer bajo la acción de la estreptomycinina (2, 11, 12) o de la isoniácida (4, 13). En nuestra experiencia, los animales tratados con isoniácida, al día siguiente de

TABLA 6

RELACION ENTRE EL EXAMEN ANATOMICO (MACRO-MICROSCOPICO) Y EL TEST DE INFECCION EN LOS COBAYOS TRATADOS CON ESTREPTOMICINA O ISONIACIDA 30 DIAS DESPUES DE SER INOCULADOS

COBAYOS (60 DIAS INOCULADOS)	EXAMEN ANATÓMICO DEL BAZO	EMULSIÓN DE BAZO (o)			
		INOCULACIÓN PATOGENICIDAD EN EL COBAYO SANO		CULTIVO	
		POST.	NEGT.	POST.	NEGT.
TRATADOS (D.H.E.)	NO HAY LESIÓN (4)	3	1	-	4
	HAY LESIÓN (5)	4	1	-	5
TRATADOS (ISONIACIDA)	NO HAY LESIÓN (6)	5	1	1	5
	HAY LESIÓN (4)	2	2	1	3

(o) La mitad de cada bazo fué incluido en formol al 10 % para examen histopatológico, la otra mitad emulsionada en suero fisiológico se empleó para la inoculación y cultivo.

ser inoculados, todos permanecieron tuberculino negativos excepto uno. Este hecho no lo hemos encontrado consignado en la literatura que hemos revisado, y demuestra la poderosa acción inhibitoria de la droga, en los efectos de la infección que recién se inicia. Las experiencias de VACCAREZZA (12) con la estreptomycinina en las mismas condiciones, solo revelan un alargamiento del período antialérgico, y una reacción tuberculínica muy atenuada. En los animales tratados 30 días después de ser inoculados, nuestros resultados coinciden con el de los autores mencionados, debiendo señalar, por nuestra parte, que la isoniacida tiene un mayor efecto depresivo sobre esta reacción.

No creemos que la disminución de la sensibilidad tuberculínica, se deba, como piensa OECONOMOPOULUS (14), a la acción neutralizante de la estreptomycinina sobre las propiedades cutirreactivas de la tuberculina, pues MONALDI (13) repitiendo las sugestivas experiencias de este autor, encuentra que la tuberculina en contacto con la isoniacida durante 24 horas, da iguales resultados que la tuberculina sola en el cobayo alérgico, a iguales conclusiones llega STEENKEN (4) al notar que la sensibilidad tuberculínica no se modifica al administrar isoniacida durante 3 ó 4 días. Sin descartar la posibilidad de otros mecanismos, creemos que la disminución o desaparición de la sensibilidad tuberculínica en los animales tratados, se debería a la acción bacteriostática de estas sustancias, lo que determinaría una menor descarga de tubérculo proteínas, capaces de mantener elevados los niveles de sensibilización, ya que en la autopsia de los animales, hemos encontrado un estrecho paralelismo entre el mayor desarrollo de la lesión y la intensidad de la reacción tuberculínica. Queda sin explicación la acción supresiva más intensa de la isoniacida sobre la sensibilidad tuberculínica, ya que posee iguales efectos que la estreptomycinina sobre las lesiones de localización o generalización en la tuberculosis experimental del cobayo.

Efectos sobre el nódulo de inoculación.— Depende de la precocidad del tratamiento, en los animales tratados desde el día siguiente de ser inoculados; el nódulo se hizo visible macroscópicamente en un animal, para desaparecer después de los 20 días, en cambio en los animales tratados en la etapa formativa del nódulo (13, 21), ó 30 días después de ser inoculados, cuando el caseum se había formado, los efectos terapéuticos no se aprecian en forma significativa. No estamos de acuerdo con MONALDI (13), que la isoniacida empleada desde el inicio de la infección tiene efecto inhibitorio completo, porque en 3 de nuestros animales tratados desde el día siguiente de ser inoculados, se encontró, al examen histopatológico, discretas lesiones en el sitio de ino-

culación, y FELDMAN (2) hace igual observación en el bazo de un animal tratado con estreptomycinina al día siguiente de ser inoculado.

Relacionando nuestros hallazgos experimentales, con lo observado desde los primeros informes clínicos con la estreptomycinina (15, 16, 17) y la isoniácida (18, 19, 20), podemos apreciar que existe un cierto paralelismo, puesto que todas las observaciones convienen en señalar, que estas sustancias tienen marcado efecto terapéutico sobre los procesos exudativos incipientes, pero no sobre los procesos caseosos de cierta magnitud ya establecidos clínica o experimentalmente (21).

Efectos sobre el desarrollo y localización de las lesiones.— se observa una marcada diferencia, en la calidad y extensión de las lesiones de generalización, en los animales tratados y no tratados, diferencia que se extiende a las lesiones de localización en los animales tratados desde el día siguiente de ser inoculados.

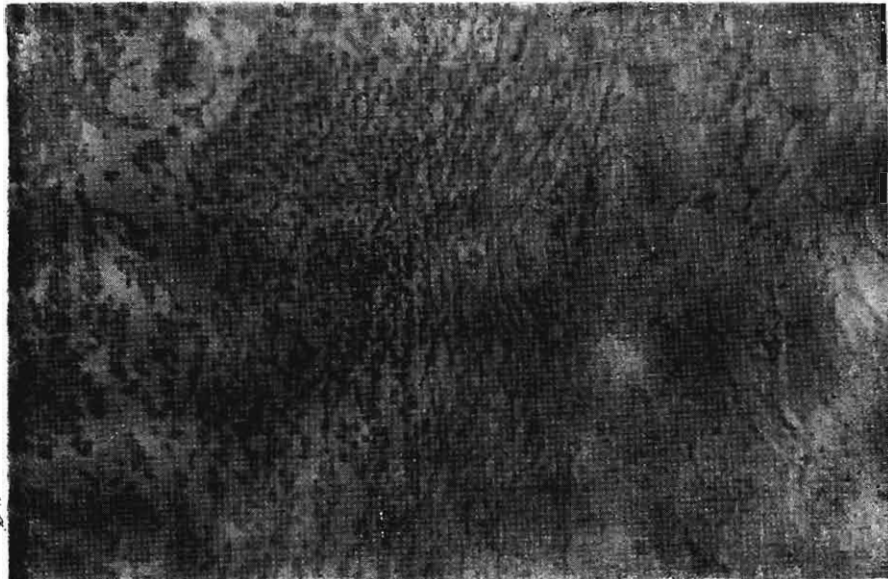
La acción terapéutica de la isoniácida, en los cobayos tratados desde el día siguiente (grupo 3), de ser inoculados es impresionante, en ninguno de ellos se encuentran lesiones macro o microscópicas en los órganos receptivos y sólo en 3 animales se encontraron lesiones histológicas en el sitio de inoculación, estas lesiones se caracterizan por pequeñas áreas de necrosis, rodeadas por granuloma tuberculoso en proceso de organización fibrosa. En los animales no tratados que sirvieron de control, estas lesiones se caracterizan por extensas zonas caseosas, rodeadas de polinucleares, y granuloma tuberculoso en estado incipiente de organización fibrosa. Fotografías 1 y 2.

En los animales tratados con estreptomycinina (grupo 1) o isoniácida (grupo 2) 30 días después de ser inoculados, los efectos favorables del tratamiento en el sitio de inoculación no se hacen presentes, el examen histológico revela extensas áreas de necrosis caseosa, rodeadas por granuloma y tejido fibroso periférico. En los no tratados que sirvieron de control a este grupo, las lesiones son muy semejantes pero en las primeras existe a nivel del nódulo mayor, fibrosis periférica. Fotografías 3 y 4.

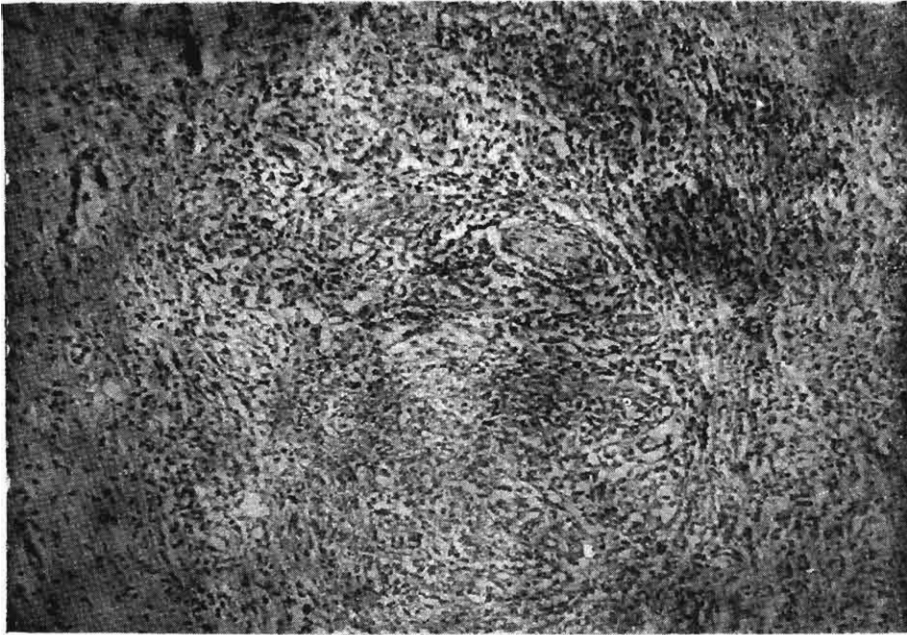
En cambio las lesiones de generalización, en los animales tratados, disminuyen de intensidad a medida que nos alejamos del sitio de inoculación, los ganglios lumbares son más pequeños. Histológicamente las lesiones se hacen presente en casi todos los animales, en algunos de los órganos receptivos, confirmándose lo observado por FELDMAN (2) y STEENKEN (11) con la estreptomycinina, y por MONALDI (13) y STEENKEN (4) con la isoniácida. En relación con los controles,



Fot. 1.— Foco de granuloma tuberculoide, descubierto en el examen microscópico del lugar de inoculación de un cobayo del grupo tratado con isoniacida desde el día siguiente de ser inoculado. Hay neoformación conjuntiva y ausencia de reacción inflamatoria periférica



Fot. 2.— Foco caseoso formado en el lugar de inoculación de un cobayo de control no tratado, y sacrificado a los 30 días de infección. La caseosis alcanza el plano muscular; hay escasa reacción conjuntiva y ausencia de granuloma tuberculoide.



Fot. 3.— Masa de granuloma tuberculoide en organización conjuntiva, formada en el lugar de inoculación de un cobayo del grupo 2, tratado con isoniacida después de 30 días de ser infectado.

el grado de involución histológica, de las lesiones de generalización en los animales tratados es notable (22), y está caracterizada, por una mayor organización conjuntiva y menor reacción inespecífica perifocal. Fotografía 5.

De lo expuesto se deduce que, sobre el caseum constituido estas sustancias no tienen acción, y que su efecto más importante, es limitar la infección, evitando la formación de nuevos focos caseosos.

No todos los autores están de acuerdo, en reconocer iguales efectos terapéuticos a la estreptomycinina e isoniacida en la tuberculosis experimental, STEENKEN (4) piensa que las dos tienen alta efectividad protectora en el cobayo infectado, RIST (23) señala que la isoniacida en el ratón es cinco veces más activa que la estreptomycinina y GRUMBERG (24) llega a conclusiones parecidas.

En nuestra experiencia, los resultados terapéuticos obtenidos con la estreptomycinina o isoniacida no revelan diferencias de significación estadística. Lo importante es que asociadas determinan una mayor regresión de las lesiones (25), y retardan la aparición de la resistencia



Fot. D.— Borda de una úlcera cutánea formada a nivel del lugar de inoculación en un cobayo de control, sacrificado a los 60 días de ser infectado.

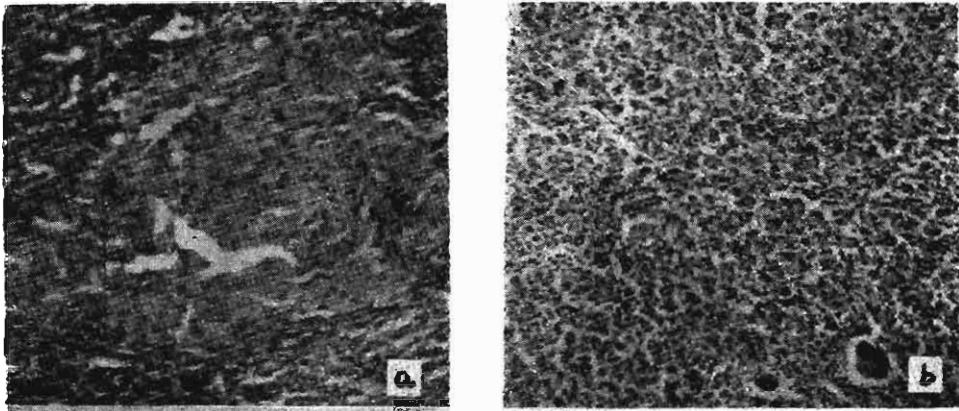
a uno u otro compuesto (26), en la tuberculosis experimental del cobayo, conocimiento que ha sido ampliamente aprovechado por la clínica.

Efectos sobre el test de inoculación.— En el test de inoculación animal, realizado para medir el grado de infección residual en el bazo de los animales tratados con estreptomycinina o isoniacida llama la atención la patogenicidad abrumadora que en el cobayo sano, determinan los bazos sin evidencia de lesión histológica.

Existe una marcada diferencia entre el test de cultivo y el test de inoculación, en éste último sólo se obtuvo dos resultados positivos. Es posible que el tratamiento previo de purificación del material que va a ser cultivado tenga acción perjudicial sobre el *M. tuberculosis* (27, 28).

Nuestra experiencia nos demuestra que el test de inoculación animal es mucho más sensible, y que la patogenicidad del bacilo, no desaparece del bazo, de los animales tratados con estreptomycinina o isoniacida, como lo señalan STEENKEN (4) y PERKINS (29).

Estos hechos trasladados a la clínica, asumen gran interés, se pueden encontrar gérmenes visibles al examen directo y no viables



Fot. 5.— a) Pequeño nódulo localizado de células epitelioides en el bazo de un cobayo del grupo 1, tratado con estreptomycinina después de 30 días de ser inoculado. b) Infiltración epitelioides difusa en playas extensas, con formación de células gigantes en el bazo de un cobayo de control: sacrificado a los 60 días de ser inoculado

en el cultivo, y gérmenes viables en el cultivo y no patógenos al cobayo. Hoy se sabe que pacientes largo tiempo tratados con estas sustancias, eliminan bacilos no patógenos para el cobayo, y la interrogantes es, si nó lo serán también para el hombre.

SUMARIO

Se ha estudiado la acción terapéutica de la estreptomycinina y de la isoniácida en la tuberculosis experimental del cobayo. Un grupo fue tratado desde el día siguiente de ser inoculado con isoniácida, y sacrificado a los 30 días. Otros dos grupos fueron tratados 30 días después de ser infectados con estreptomycinina o isoniácida, y sacrificados a los 60 días de ser infectados. Cobayos inoculados sirvieron de control a estas experiencias.

Los hechos de mayor significación son los siguientes: ausencia de nódulo en el lugar de la inoculación, y ausencia de lesiones de generalización en los órganos receptivos del grupo tratado al día siguiente de ser inoculado. En los animales tratados tardíamente, las lesiones caseosas en el nódulo de inoculación y ganglios satélites, no experimentaron modificaciones de consideración, pero las lesiones de generalización en los órganos receptivos fueron discretas, y en proporción menor que lo observado en los controles.

En todos los animales tratados, la sensibilidad tuberculínica de- creció apreciablemente, llegando a desaparecer en algunos, en mayor proporción en los tratados con isoniacida. La sensibilidad tuberculínica no se hizo presente en los animales tratados al día siguiente de ser inoculados.

Las pruebas de inoculación animal, efectuadas con bazos aparen- temente normales de los cobayos tratados, demostraron la presencia de gérmenes virulentos en un elevado porcentaje.

No se observó en los animales tratados, fenómenos tóxicos loca- les o generales, imputables a estos quimioterápicos.

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

- 1.—WAKSMAN, S. A., and SCHATZ, A. : Effect of Streptomycin and other antibiotic substances upon micobacterium tuberculosis and related organisms. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57:244, 1944.
- 2.—FELDMAN, W.; HINSHAW, C., and MANN, F. : Streptomycin in expe- rimental tuberculosis, Am. Rev. Tub., 52:269, 1945.
- 3.—GRUMBERG, E., and SCHNITZER, J. : Studies on the activity of hy- drazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuber- culosis of mice. Quart.— Bull. Sea View Hosp., 13:3, 1952.
- 4.—STEENKEN, W. Jr., and WOLINSKY, E. : Antituberculous properties of hydrazines of isonicotinic acid, Am. Rev. Tub., 65:365, 1952.
- 5.—BENZON, W.; STEFKO, P., and ROE, M. : Pharmacologic and toxico- logic observations on hydrazine derivatives of isonicotinic acid, Am. Rev. Tub., 65:376, 1952.
- 6.—RUBIN, B.; HASSERT, G.; THOMAS, B., and BURKE, J. : Pharmacolo- gy of isonicotinic acid hydrazide (nydrazid), Am. Rev. Tub., 65: 392, 1952.
- 7.—CLAUDE, H., et ZAKY, A. : Recherches sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulièrement dans la tuberculose expe- rimentale, Rev. de Tub., 2:117, 1902.
- 8.—WINTROBE, M. : Hematología clínica. Editorial Interamericana, Méxi- co, 1948.
- 9.—DRASTICH, L. : Ist die Konzentration des blut farbstoffes in blutkör- perchen bei allen tieren kowstant, Arch. p. d. ges Physiol., 219:227, 1928.
- 10.—MERINO, C. : Bartonelosis experimental en el cobayo. Trabajo no pu- blicado.
- 11.—STEENKEN, V., and WOLINSKY, E. : Estreptomycin in experimental tuberculosis, Am. Rev. Tub., 56:227, 1947.
- 12.—VACCAREZZA, R.; CETRANGOLO, A. y STUPENENGO, R. : Influen- cia de la estreptomicina sobre la reactividad tuberculínica, An. de de la Cat. de Pat. y Clí. de la Tub., 11:54, 1949.
- 13.—MONALDI, V. : Primi rilievi sul valore terapeutico dell' acido isonicot- inico nella tubercolosi, Arch. di Tisiol., 7:183, 1952.

- 14.—OECONOMOPOULOS, N. : (Beitr.z Klin. der tuberk.), Citado por Vaccarezza, R. : An. de la Cát. de Pat. y Clí. de la Tub., 11:54, 1949.
- 15.—RIGGINS, Mc. L.; and HINSHAW, C. : Streptomycin tuberculosis. Research Project of the American Trudeau Society, Am. Rev. Tub., 59:140, 1949.
- 16.—SWEANY, H. : The value of streptomycin in the treatment of tuberculosis, Dis of Chest., 15:631, 1949.
- 17.—VARGAS MACHUCA, R. : Estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, Rev. Tub. del Perú, 9:36, 1949.
- 18.—ROBITZEK, E.; SELIKOFF, Y. and ORNSTEIN, G. : Chemotherapy of human tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid, Quart. Bull. Sea View Hosp., 13:27, 1952.
- 19.—GOMEZ, F. : Primeros resultados clínicos obtenidos con la isoniácida en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, Hoja Tis., 12:111, 1952.
- 20.—GARCIA ROSELL, O. y colaboradores : Resultados clínicos del empleo de los derivados del ácido isonicotínico. Rev. Tub. del Perú, 12:56, 1952.
- 21.—STEENKEN, W.; WOLINSKY, E.; PRATT, P., and SMITH, M. : Streptomycin in guinea pigs with discrete chronic tuberculous lesions, Am. Rev. Tub., 66, 194, 1952.
- 22.—AUERBACH, O., and STEMMERMANN, G. : Anatomic change in tuberculosis following streptomycin therapy, Am. Rev. Tub., 58:449, 1948.
- 23.—RIST, N., ET GRUMBACH, F. : Sur l'activité antituberculeuse expérimentale de l'hydrazine de l'acide isonicotinique, Press. Medical, 60:503, 1952.
- 24.—GRUMBERG, E.; LEIWANT, B.; D'ASCENSIO, I., and SCHNITZER, R. : On the lasting protective effect of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis infection of mice, Dis. of Chest., 21:369, 1952.
- 25.—KARLSON, A., and FELDMAN, W. : The effect of combined therapy with isoniazid and streptomycin on experimental tuberculosis of guinea pigs, Am. Rev. Tub., 68:575, 1953.
- 26.—KARLSON, A., and FELDMAN, W. : Isoniacid in experimental tuberculosis of guinea pigs infected with tubercle bacilli resistant to streptomycin and to para-aminosalicylic acid, Am. Rev. Tub., 66, 477, 1952.
- 27.—SCHWARTZ, R. : El valor de la inoculación en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis, Tisiología, 7º curso, 363, 1939. Imprenta de la Universidad de Córdoba.
- 28.—ARENA, A. : Valor del método bacterioscópico en el diagnóstico de la tuberculosis, Tisiología, 8º curso, 37, 1940. Imprenta de la Universidad de Córdoba.
- 29.—PERKINS, J. : Isoniacid its effect on T. B. Assn. programs, Bull. Nat. Tub. Ass., 38:107, 1952.