

Estudio de efectos colaterales causados por Estreptomina, Acido Para-aminosalicílico e Isoniazida

DR. ABELARDO A. BRENES I.*

El tratamiento de la tuberculosis brinda una oportunidad excelente para el estudio de reacciones o efectos colaterales debido a que los tuberculostáticos deben ser administrados durante períodos que oscilan entre dieciocho y treinta y seis meses. Los medicamentos de elección para el tratamiento de la tuberculosis siguen siendo la estreptomina (SM), la isoniazida o hidrázida del ácido isonicotínico (INH) y el ácido para-aminosalicílico o ácido aminosalicílico (PAS) o sus derivados: aminosalicilatos de sodio, de potasio y de calcio. Se han publicado muchos trabajos sobre efectos colaterales y reacciones de hipersensibilidad a la estreptomina y ácido para-aminosalicílico, introducidos a la terapéutica en 1946, y a la isoniazida, empleada por primera vez en 1951, los cuales siguen siendo los tres tuberculostáticos de elección, por lo que se les denomina tuberculostáticos de primer orden, de primera línea, mayores o principales.

La administración de cualquier tuberculostático solo (es decir, no asociado a otros tuberculostáticos), conduce al desarrollo de cepas del bacilo tuberculoso resistentes a su acción después de períodos variables; pero si se administran en combinaciones de dos o tres simultáneamente se puede prevenir o retrasar la aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a ellos. Debido a que un mismo efecto colateral puede ser producido por dos o aún por los tres tuberculostáticos mencionados, puede resultar difícil o aún imposible determinar cuál de los medicamentos administrados simultáneamente fue el responsable de la reacción secundaria. Este problema de identificación del tuberculostático responsable de un efecto colateral se complica aún más debido a la posibilidad de que se desarrollen reacciones de sensibilidad cruzadas entre ellos.

1.—ESTUDIO DE LA LITERATURA

a) *Reacciones debidas a estreptomina*

La estreptomina y su equivalente terapéutico, la dihidroestreptomina (DHSM) que se prepara por hidrogenación catalítica de aquélla, poseen la misma actividad antibiótica con excepción de las salmonelas contra las cuales es más efectiva la estreptomina. El desarrollo de cepas de microorganismos resistentes se presenta tan rápidamente con la estreptomina como con la dihidroestreptomina, y las cepas resistentes a una de ellas lo son a la otra; pero los pacientes que desarrollan hipersensibilidad a una pueden tolerar la otra. Ambas pueden dañar el octavo par craneano (nervio auditivo o acústico). La lesión

* Asistente Médico de la Gerencia. Caja Costarricense de Seguro Social.

vestibular es más precoz, frecuente y severa con la estreptomina, pero es habitualmente reversible si se suspende su administración cuando se presentan las primeras manifestaciones de vértigo o trastornos del equilibrio y si fuere imperativo continuarla, se llega a presentar una compensación de la función vestibular afectada. La dihidroestreptomina produce una mayor toxicidad coclear; la lesión auditiva se manifiesta por sordera o tinnitus aurium y la disminución de la audición puede ser provocada por la administración de una cantidad muy pequeña (ha sido publicado un caso de sordera consecutivo a una sola inyección de 1 Gm. de dihidroestreptomina), es habitualmente severa e irreversible y puede no manifestarse o desarrollarse totalmente hasta que el tratamiento no ha sido completo (en un caso publicado por Shambaugh et al. en 1959 la sordera se presentó seis meses después de la última inyección). Aún cuando la dihidroestreptomina posee menor toxicidad vestibular que la estreptomina, ha sido proscrita de la terapéutica debido a que la toxicidad coclear es más grave que la vestibular. En cambio la deficiencia vestibular es menos molesta que la auditiva y puede llegar a ser compensada con los otros sentidos (visual, sensibilidad profunda y propioceptiva), como ocurre en las lesiones laberínticas, con lo que poco a poco desaparecen las molestias.

Las reacciones a la estreptomina se presentan usualmente en el curso de la tercera semana de tratamiento. Además de la lesión del octavo par craneano posee otras acciones neurotóxicas que pueden manifestarse por cefalea, parestias, atrofia del nervio óptico, encefalopatía (que puede ser mortal) y convulsiones. La SM puede ser también la causa de reacciones por sensibilización que se manifiestan por lesiones dermatológicas o por efectos colaterales generales. Keefer y Hewitt publicaron 337 casos de reacciones por sensibilización en 3.000 enfermos (11%). La incidencia de lesiones dermatológicas debidas a la SM fue estimada en 4.2% en una serie de 706 pacientes, según De Bakey y Pulaski; fue de 6.2% en la serie de 3.000 casos de Keefer y Hewitt; en un grupo de 1.751 enfermos se presentaron 6.7% casos de dermatitis severa y 21.3% casos de dermatitis benigna, según Bunn y Westlake. Se puede presentar dermatitis por contacto en personas que manejan SM y se han publicado casos mortales de estomatitis causada por dicho antibiótico. El más frecuente efecto colateral general debido a sensibilización es hipertermia, sola o acompañada de otras manifestaciones; su incidencia fue de 4.2% en la serie de 706 casos de De Bakey y Pulaski, y de 6.7% en el grupo de 1.751 enfermos de Bunn y Westlake. En el grupo de 337 casos de reacciones por sensibilización de la serie de 3.000 enfermos de Keefer y Hewitt, 183 presentaron hipertermia (54.30%). La incidencia de discrasias sanguíneas ha sido estimada entre 0.7 y 3.3% y se han publicado casos mortales de anemia aplástica. Shibata et al. publicaron siete casos de reacción a la SM, dos de ellos mortales; los síntomas más importantes en uno de estos dos casos fueron hipertermia, dermatitis, leucopenia, agranulocitosis, albuminuria y oliguria; el otro enfermo presentó hipertermia, dermatitis, leucopenia, íleo paralítico e ictericia, y al practicar la autopsia se encontró hemorragia generalizada. Se han publicado casos de hepatitis debida a la SM; en un grupo de 300 enfermos se presentaron 20 casos de ictericia con fiebre (6.66%).

b) *Reacciones debidas a ácido para-aminosalicílico*

Las reacciones debidas al ácido aminosalicílico son el resultado de irritación gastrointestinal o de hipersensibilidad.

La incidencia de reacciones gastrointestinales ha sido diferentemente estimada por varios autores: 10%, 25%, 52% y 58%. La incidencia de los efectos colaterales gastrointestinales más frecuentes ha sido señalada como sigue: anorexia

53%, diarrea 33 a 46%, náusea 35 a 38%, vómito 6 a 24%, dolor abdominal 24% y pirosis 11%.

Las reacciones de hipersensibilidad al PAS pueden manifestarse por lesiones dermatológicas o por reacciones generales. Las erupciones cutáneas son la expresión de hipersensibilidad más frecuente a este medicamento; su incidencia es de 5% aproximadamente y usualmente se asocian a manifestaciones generales, especialmente hipertermia; la dermatitis puede ser macular, papulosa, escarlatini-forme, morbiliforme, ampollar (bullosa) o urticaria; han sido reportados casos severos de dermatitis exfoliativa, algunos de ellos mortales.

Lichtenstein y Cannemeyer describieron en 1953 ocho casos de hipersensibilidad severa al PAS en 3.000 enfermos aproximadamente, lo que representa una incidencia de 0.26% aproximadamente; la reacción comenzó entre 23 y 37 días después de iniciada su administración. Cannemeyer, Thompson y Lichtenstein analizaron 14 reacciones de hipersensibilidad al PAS en 5.000 enfermos aproximadamente, lo que corresponde a una incidencia de 0.28% aproximadamente; la reacción se presentó entre 15 y 43 días después de comenzado el tratamiento.

Aproximadamente 65 casos de reacción de hipersensibilidad al PAS habían sido reportados en la literatura británica y norteamericana hasta 1955, cuando Hansen y Cleve describieron un caso mortal observado por ellos, que comenzaron generalmente entre 10 y 40 días después de iniciado el tratamiento. El síntoma más frecuente fue hipertermia, presente en 90% de las reacciones; erupciones cutáneas en 80%, usualmente maculopapulosas o escarlatini-formes; linfadenopatía en 30%, acompañada muy frecuentemente de anomalías hematológicas similares a las de la mononucleosis infecciosa; conjuntivitis o lagrimeo excesivo en 22%; ictericia en 20%; asma, infiltraciones pulmonares o tos en 9%; albuminuria, hematuria o azotemia en 8%; manifestaciones anormales del sistema nervioso central en 6%.

Han sido publicados muchos casos de lesión hepática debida al PAS. Todos los casos mortales de hipersensibilidad al PAS publicados presentaron hepatitis o dermatitis exfoliativa. En 1954 Dixon recogió de la literatura británica y norteamericana 26 casos de ictericia debida al PAS, la que apareció en la mayoría de los casos entre 22 y 46 días después de iniciada su administración; se encontró eosinofilia en 18 de 21 enfermos en los que se estudió la fórmula diferencial y murieron 3 de los 26 pacientes. Hensler et al. estudiaron la literatura en 1957 y encontraron por lo menos 5 casos y posiblemente 6, de muerte debida a hepatitis provocada por el PAS. De Alemquer estudió la literatura en 1958 y agregó 2 casos.

Existe una relación química estrecha entre los derivados del ácido salicílico y el PAS. En un caso de hipersensibilidad al PAS publicado por Friedman en 1955, el enfermo presentó posteriormente una reacción cruzada con el ácido acetilsalicílico y con la isoniazida. Erupciones cutáneas debidas a la ingestión de salicilatos son usualmente escarlatini-formes o morbiliformes, y el PAS puede inducir dermatitis similares. El ácido acetilsalicílico y el salicilato de sodio pueden producir choque anafiláctico y se han publicado muertes súbitas debidas a la ingestión de ácido acetilsalicílico. En 1954 publicó Bulley un caso de choque anafiláctico diez minutos después de una dosis de 4 Gm. de PAS, seguido dos días después por parálisis facial bilateral y sintomatología con anomalías del líquido cefalorraquídeo correspondientes al síndrome de Guillain-Barré. En un caso publicado por Harvey y Salomon en 1958 el paciente desarrolló un choque anafiláctico veinte minutos después de una dosis de prueba de 1.5 Gm. de PAS.

En 1954 Steininger et al. relataron una reacción alérgica mortal debida a la ingestión de una dosis de 5.5 Gm. de aminosalicilato de sodio.

c) *Reacciones debidas a isoniazida*

Reacciones a la INH ocurrieron, según un informe de la American Trudeau Society, en 5% de los enfermos tratados; en 1% de los casos la reacción fue considerada suficientemente severa como para contraindicar la continuación del tratamiento. Las reacciones más frecuentes producidas por la INH ocurren a nivel del sistema nervioso: neuritis periférica que se manifiesta por pinchazos, adormecimiento y otras parestesias en las extremidades, debilidad muscular o parálisis con pérdida de los reflejos profundos (osteotendinosos o tendinoperiosticos), mioclonus (contracción muscular clónica) e hiperreflexia; Hines publicó tres casos de contractura de Dupuytren y de fenómeno de Raynaud. Biehl y Vilter demostraron excreción urinaria de piridoxina aumentada en enfermos que estaban recibiendo isoniazida, con evidencia de deficiencia de vitamina B₆ por el laboratorio de aparición irregular, y encontraron que podía prevenirse la presentación de neuritis periférica debida a la INH, la que habría ocurrido en 40% de los casos, administrando simultáneamente piridoxina. Se han publicado casos de neuritis y atrofia bilateral del nervio óptico debidas a la isoniazida; en uno de dos casos publicados por Kass et al. en 1957 el enfermo, un hombre de 64 años de edad, desarrolló pérdida de la visión en el ojo izquierdo treinta días después de iniciada la administración de 400 mg. diarios de INH, equivalentes a 9 mg. por kilogramo de peso, complicación de progreso tan rápido que cuatro días después se encontraba totalmente ciego. Otras manifestaciones de neurotoxicidad de la INH son cefalea, vértigo, convulsiones, somnolencia, síncope y coma.

Ha existido controversia relativa al efecto de la isoniazida en el estado mental de los enfermos, a cuya administración se han atribuido trastornos del carácter, aprensión (aprehensión), nerviosidad, irritabilidad, insomnio, psicosis agudas, etc. A pesar de que no existe acuerdo acerca del efecto de la isoniazida en el estado mental, pareciera existir una pequeña incidencia de psicosis debida a dicho medicamento, de acuerdo con estudios publicados realizados en tuberculosos no psicópatas, así como observaciones de control llevadas a cabo en enfermos mentales tuberculosos y no tuberculosos tratados con INH. Es posible, sin embargo, que la isoniazida actúe únicamente como un factor que precipita la aparición de una psicosis en individuos predispuestos debido a trastornos de la personalidad, psicosis latente o enfermedad mental anterior. La euforia observada durante el tratamiento con isoniazida y mencionada en los primeros informes de su acción es probablemente el resultado de la mejoría en la condición general del enfermo y no un efecto primario del medicamento.

Algunas de las reacciones que se presentan en el curso de la administración con INH son debidas a hipersensibilidad: hipertermia (pirexia), dermatitis, discreasias sanguíneas, ictericia, hepatitis y casos severos e incluso mortales de asma bronquial. Muy raras han sido las muertes publicadas debidas a la isoniazida; en un caso ocurrió debido a la ingestión de 15 a 20 Gm. de INH. Un enfermo trató de cometer suicidio con una dosis única de 3.5 Gm. de INH, seguida de efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central que desaparecieron en cinco días, caso publicado por T. Pikora en 1957. En otro caso de intento de suicidio el individuo ingirió 8.65 Gm. de INH y presentó ictericia.

En el Cuadro N° 1 aparecen 125 diferentes reacciones medicamentosas que pueden ser producidas por la estreptomycin, el ácido para-aminosalicílico y la isoniazida; casi la mitad de ellas son comunes a dos o a los tres medicamentos

citados. La estreptomicina es capaz de causar 58; el ácido aminosalicílico puede producir 73; la isoniazida puede provocar 75. El estudio de 66 trabajos permitió recopilar 121 efectos colaterales; los 4 restantes fueron observados por el autor en 180 enfermos hospitalizados y cuidadosamente observados durante períodos de 9 a 24 meses, con un promedio de 14 meses.

CUADRO N° 1

REACCIONES QUE PUEDEN SER CAUSADAS POR ESTREPTOMICINA,
ACIDO PARA-AMINOSALICILICO E ISONIAZIDA

SISTEMA NERVIOSO				SISTEMA TEGUMENTARIO			
1	Encefalopatía	SM	PAS INH	Exantemas:			
2	Aracnoiditis	SM		46	Eritematoso	SM	PAS
3	Sordera	SM		47-49	Macular, papuloso, morbiliforme	SM	PAS INH
4	Disminución de la audición, ligera (transitoria)	SM ⁽¹⁾		50	Escarlatiniforme		PAS
5	Disminución de la visión, ligera (transitoria o permanente)	SM ⁽¹⁾		51	Exantema tipo eritema multiforme (polimorfo)	SM	
6-7	Dificultad para la acomodación visual, diplopia (transitoria)		INH	52	Exantema miliar	SM	
8-9	Escotomas, nistagmo	SM		53	Dermatitis por contacto	SM	
10	Síncope		INH	54	Dermatitis exfoliativa	SM	PAS
11	Coma		INH	55	Dermatitis ampollar (bullosa)	SM	PAS
12-13	Meningismo, meningoencefalitis			56	Urticaria	SM	PAS INH
		PAS		57	Edema angioneurótico	SM	PAS
14	Síndrome de Guillain-Barré	PAS		58	Prurito sin dermatitis	SM ⁽¹⁾	PAS INH
15-17	Vértigo, sensación de mareo, ataxia	SM	INH	SISTEMAS SANGUINEO Y LINFATICO			
18	Tinnitus aurium	SM	INH	59	Leucocitosis		PAS
19	Neuritis óptica, atrofia del nervio óptico	SM	INH	60	Linfocitosis con o sin linfocitos atípicos		PAS
20	Somnolencia	SM ⁽¹⁾	INH	61	Monocitosis		PAS
21	Convulsiones	SM	INH	62	Eosinofilia	SM	PAS INH
22	Cefalea	SM	PAS INH	63	Leucopenia	SM	PAS INH
23	Sensación de laxitud	SM	INH	64	Granulocitopenia, agranulocitosis	SM	PAS INH
Neuritis periférica:				65	Síndrome de mononucleosis infecciosa		PAS
24	Parestesias	SM	INH	66	Anemia aplástica	SM	PAS
25	Debilidad muscular	SM	INH	67	Anemia hemolítica aguda		PAS
26	Contracciones musculares	SM ⁽¹⁾	INH	68	Anemia por deficiencia o carencia de piridoxina		INH
27-30	Parálisis, pérdida de los reflejos profundos, hiperreflexia, contractura de Dupuytren		INH	69	Púrpura no trombocitopénica	SM	
31-36	Trastornos del carácter, aprensión (aprehensión), nerviosidad, irritabilidad, insomnio, euforia		INH	70	Púrpura trombocitopénica	SM	PAS INH
37-40	Pérdida temporal de la memoria, disociación de ideas, pérdida del propio control, psicosis		INH	71	Hipoprotrombinemia		PAS
41-45	Indiferencia, estupor, delirio, alucinaciones, confusión mental		PAS INH	72	Metahemoglobinemia		INH
				73	Linfadenopatía		PAS INH
				74	Esplenomegalia		PAS

APARATO CARDIOVASCULAR				APARATO UROGENITAL			
75	Reacciones por liberación de histamina (rubicondez, caída de la presión arterial)	SM		100	Hematuria	SM	PAS
76	Fenómeno de Raynaud		INH	101	Oliguria	SM	PAS
77	Taquicardia, palpitaciones cardíacas		INH	102	Cilindruria	SM	INH
		PAS ⁽¹⁾	INH	103	Proteinuria (albuminuria)	SM	PAS INH
78	Vasculitis		INH	104	Azotemia, uremia	SM	
79	Hipotensión arterial		INH	105	Nefritis		PAS
				106	Retención urinaria		PAS INH
				107	Micción retardada por dificultad en iniciarla		PAS INH
				108	Menorragia		PAS
APARATO RESPIRATORIO				SISTEMA ENDOCRINO			
80	Rinitis		PAS	109	Hipotiroidismo, bocio		PAS
81	Tos		PAS	SISTEMA MUSCULOESQUELETICO			
82	Disnea		PAS INH	<i>(Véase también bajo "Neuritis periférica")</i>			
83	Asma bronquial	SM	PAS INH	110	Calambre muscular		PAS
84	Pneumonitis eosinofílica (síndrome de Loeffler)		PAS	111	Artralgia	SM	PAS INH
85	Infiltraciones perifocales en enfermos con tuberculosis pulmonar		PAS	OTRAS REACCIONES			
APARATO DIGESTIVO				112	Hipertermia (pirexia)	SM	PAS INH
86	Glositis		PAS	113	Escalofrío (calofrío o calosfrío)	SM	PAS INH
87	Xerostomía (asialia, aptialia o aptialismo)		INH	114	Síndrome de la enfermedad del suero	SM	PAS INH
88	Estomatitis	SM	PAS	115	Edema		PAS INH
89	Anorexia	SM	PAS INH	116	Choque anafiláctico	SM	PAS
90	Pirosis		PAS INH	117	Malestar general		PAS
91	Náusea, vómito	SM	PAS INH	118	Dolor general		PAS
92	Úlcera péptica, hemorragia gástrica		PAS	119	Acidosis		PAS INH
93	Epigastralgia		PAS INH	120	Hipopotasemia (hipokalemia)		PAS
94	Dolor abdominal	SM	PAS INH	121	Pelagra		INH
95	Meteorismo		PAS INH	122	Conjuntivitis	SM	PAS
96	Estreñimiento (constipación)		PAS INH	123	Faringitis		PAS
97	Diarrea, evacuación intestinal frecuente		SM ⁽¹⁾ PAS INH	124	Mastodinia	SM ⁽¹⁾	
98	Pancreatitis		PAS	125	Sensación de constricción en tórax o cuello, cara anterior, con o sin dolor		SM ⁽¹⁾
99	Ictericia, hepatitis con o sin ictericia, atrofia amarilla aguda o necrosis hepática difusa aguda		SM PAS INH				

TOTAL: 125 reacciones diferentes

Reacciones a la estreptomocina 58

Reacciones al ácido aminosalicílico 73

Reacciones a la isoniazida 75

(1) Este síntoma no aparece mencionado como reacción a este medicamento en ninguno de los 66 trabajos consultados, pero fue observado por el autor en el grupo de enfermos en que se basa el presente estudio.

2.—ESTUDIO DE REACCIONES CAUSADAS POR ESTREPTOMICINA, ACIDO PARA-AMINOSALICILICO E ISONIAZIDA

Material y método de estudio

Se llevó a cabo un estudio de reacciones medicamentosas en un grupo de 180 enfermos tuberculosos hospitalizados, adultos de ambos sexos escogidos al azar al comienzo del tratamiento con estreptomycin, ácido aminosalicílico e isoniazida administrados simultáneamente⁽²⁾. Todos los pacientes fueron sometidos periódicamente a interrogatorio y examen clínico con el objeto de determinar la aparición y evolución de efectos colaterales (secundarios) o de reacciones de hipersensibilidad debidos a cualquiera de los medicamentos citados, que pudieran aparecer durante tratamientos cuya duración varió entre 9 y 24 meses, con un promedio de 14 meses. El estudio incluyó únicamente manifestaciones clínicas de efectos colaterales y no se consignaron anomalías de la sangre y de la orina que pudieran atribuirse a reacción medicamentosa. A 163 enfermos se les administró estreptomycin, 1 Gm. i.m. dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días; ácido para-aminosalicílico a 165 pacientes, 8 a 12 Gm. diariamente en 3 dosis, de acuerdo con la tolerancia; isoniazida a 177 enfermos, 150 mg. b.i.d. Algunos enfermos recibieron solamente dos medicamentos debido a intolerancia a uno de los tres. Todos los tratamientos fueron continuos excepto por interrupciones de breve duración de uno o de dos medicamentos debido a intolerancia. Las reacciones debidas a SM, PAS e INH observadas en el grupo de 180 enfermos aparecen en los cuadros 2, 3, 4 y 5, en los que se consignan únicamente aquellas manifestaciones que se presentaron varias veces en un mismo enfermo y que siempre estaban asociadas claramente a la administración de uno de los tres medicamentos.

a) *Estudio de reacciones causadas por estreptomycin en 163 enfermos.*

El comienzo, intensidad, duración y reaparición de las reacciones a la SM que aparecen en el Cuadro N° 2 fueron sumamente variables. Las reacciones aparecían al comienzo del tratamiento o después de semanas o meses; eran generalmente de intensidad ligera o moderada, rara vez severa; en la mayoría de los casos aparecían unas pocas horas después de la inyección y persistían varias horas; reaparecían en el curso de un período de unas pocas semanas o meses solamente para no volver a presentarse nunca más, o se continuaban presentando durante la totalidad del tratamiento. En muchos enfermos aumentaban la incidencia e intensidad de los síntomas marcadamente después de unos doce meses de tratamiento, en vez de desarrollar tolerancia a la estreptomycin.

En la mitad aproximadamente de los enfermos se presentaron somnolencia (48%) y parestesias en la cara que consistieron en sensación de adormecimiento de los labios y algunas veces de la lengua (47%); estos efectos colaterales aparecían unas pocas horas después de la inyección de SM y persistían varias horas.

En aproximadamente la tercera parte de los pacientes la SM provocó cefalea (36%), vértigo (34%), rubicundez habitualmente limitada a la cara pero en algunas ocasiones generalizada (32%) o tinnitus aurium (28%), los que nunca fueron suficientemente severos como para justificar la interrupción del

(2) Este estudio fue efectuado por el autor en el Valley View Hospital, Paterson, New Jersey, EE. UU., en el período de seis años comprendido entre abril de 1952 y marzo de 1958. Las observaciones son válidas y pueden ser útiles como material de consulta porque la isoniazida, la estreptomycin y el ácido aminosalicílico siguen siendo los tuberculostáticos de elección. Las referencias bibliográficas cubren un período de más de veinte años desde 1946, año en que fueron introducidos a la terapéutica los dos primeros tuberculostáticos: estreptomycin y ácido para-aminosalicílico.

tratamiento y que solían desaparecer al concluirlo, aunque en algunos casos de vértigo dicho efecto colateral persistía durante unas semanas después de la última dosis.

La estreptomycinina provocó dolores articulares en la cuarta parte de los pacientes (25%). La distribución de la artralgia en los 41 enfermos que la presentaron fue como sigue: 8 en el hombro izquierdo, 4 en el hombro derecho, 7 en ambos hombros (generalmente alternando, menos frecuentemente simultánea, 22 en otras articulaciones: codos, manos, caderas, rodillas o columna vertebral (porciones cervical, lumbar o sacroilíaca). Como se ve, en la mitad de los casos de dolor articular los hombros aparecieron afectados, asociados a veces a dolor en otras articulaciones. La artralgia del hombro no solamente fue la más frecuente en este grupo de 163 enfermos sino que fue también la más severa con limitación de grado variable en el movimiento del brazo debida a dolor y contractura muscular asociada. El dolor articular por lo general desapa-

CUADRO N° 2
REACCIONES PRODUCIDAS POR LA ESTREPTOMICINA
EN 163 ENFERMOS

EFFECTO COLATERAL	Número de casos	Porcentaje
1. Somnolencia ⁽³⁾	78	48%
2. Parestias (adormecimiento en el territorio del nervio facial)	77	47%
3. Cefalea	59	36%
4. Vértigo	55	34%
5. Rubicundez facial o general	52	32%
6. Tinnitus aurium	46	28%
7. Artralgia	41	25%
8. Hipertermia	33	20%
9. Conjuntivitis	9	6%
10. Dermatitis (eritematosa, macular o papulosa) o urticaria	8	5%
11. Disminución de la audición, ligera (transitoria) ⁽³⁾	6	4%
12. Prurito sin dermatitis ⁽³⁾	3	2%
13. Náusea y vómito	3	2%
14. Anorexia	2	1.2%
15. Sensación de constricción en tórax o cuello, cara anterior, con o sin dolor ⁽³⁾	2	1.2%
16. Disminución de la visión, ligera (transitoria) ⁽³⁾	1	0.6%
17. Disminución de la visión, ligera (permanente) ⁽³⁾	1	0.6%
18. Diarrea ⁽³⁾	1	0.6%
19. Debilidad muscular (transitoria) ⁽³⁾	1	0.6%
20. Contracciones musculares (brazos y párpados) ⁽³⁾	1	0.6%
21. Mastodinia ⁽³⁾	1	0.6%

(3) Este síntoma no aparece en la literatura consultada como reacción a la estreptomycinina, pero fue observado por el autor en el grupo de enfermos en que se basa el presente estudio.

CUADRO N° 3
REACCIONES PRODUCIDAS POR EL ACIDO PARA-AMINOSALICILICO
EN 165 ENFERMOS

EFECTO COLATERAL	Número de casos	Porcentaje
1. Meteorismo	128	78%
2. Diarrea	84	51%
3. Náusea (sin vómito)	76	46%
4. Anorexia	52	32%
5. Dolor abdominal	51	31%
6. Pirosis	44	27%
7. Vómito	39	24%
8. Dermatitis (escarlatiniforme, macular o papulosa)	4	2%
9. Hipertermia (pirexia)	3	1.8%
10. Taquicardia (con palpitaciones) (4)	2	1.2%
11. Disnea	1	0.6%
12. Prurito (sin dermatitis)	1	0.6%
13. Estreñimiento (constipación)	1	0.6%

(4) Este síntoma no aparece en la literatura consultada como reacción al ácido para-aminosalicílico, pero fue observado por el autor en el grupo de enfermos en que se basa el presente estudio.

CUADRO N° 4
REACCIONES PRODUCIDAS POR LA ISONIAZIDA
EN 177 ENFERMOS

EFECTO COLATERAL	Número de casos	Porcentaje
1. Contracciones musculares	38	21%
2. Parestesias (adormecimiento de las extremidades)	33	19%
3. Dermatitis (macular o papulosa) o urticaria	15	8%
4. Micción retardada por dificultad en iniciarla	6	3.4%
5. Psicosis	3	1.7%

CUADRO N° 5
DERMATITIS CAUSADA POR ESTREPTOMICINA, ACIDO
PARA-AMINOSALICILICO E ISONIAZIDA
EN 180 ENFERMOS

MEDICAMENTO	Número de enfermos	Número de casos de dermatitis	Porcentaje
Estreptomina	163	8	5%
Acido para-aminosalicílico	165	4	2%
Isoniazida	177	15	8%
Indeterminado	180	9	5%
TOTAL	180	36	20%

recía poco después de concluido el tratamiento pero en algunos casos persistió durante varias semanas después de la última dosis de estreptomycin.

En una quinta parte de los enfermos se presentó hipertermia (20%), la que consistió en elevaciones ocasionales de la temperatura no mayores de 37.8°C (oral) el día de la inyección de estreptomycin por lo general, con menos frecuencia al día siguiente de la misma. En uno de los pacientes la elevación térmica fue precedida por un escalofrío y seguida de una erupción cutánea; este mismo enfermo también presentó una erupción cutánea en cuatro ocasiones diferentes debida a la isoniazida, demostrando así haber desarrollado hipersensibilidad a ambos medicamentos.

En 9 pacientes se presentó conjuntivitis con o sin fotofobia (6%). En 8 enfermos apareció una dermatitis provocada por la SM (5%). En el Cuadro N° 5 aparecen 36 casos de dermatitis provocados por SM, PAS y INH en el grupo de 180 enfermos que recibieron dichos medicamentos simultáneamente. Unas pocas horas después de la inyección de estreptomycin 6 enfermos frecuentemente presentaban ligera disminución de la audición (4%), generalmente bilateral y con una duración de pocas horas.

Un enfermo del sexo masculino de 75 años de edad presentó disminución de la visión bilateral y permanente, la cual se estableció en un período de dos días después de un mes de tratamiento. Se suspendió permanentemente la administración de estreptomycin y el paciente mostró mejoría progresiva y definida de la visión comprobada por exámenes oftalmológicos, pero quedó permanentemente disminuida. El paciente continuó recibiendo isoniazida y ácido para-aminosalicílico, con excelente tolerancia, hasta completar el tratamiento trece meses después.

b) *Estudio de reacciones causadas por ácido para-aminosalicílico en 165 enfermos.*

Como lo muestra el Cuadro N° 3, los efectos colaterales debidos a irritación gastrointestinal provocada por el PAS se presentaron en 24 a 78% de los enfermos; solían disminuir en intensidad o desaparecer al reducir la dosis diaria o al suspender la administración del ácido para-aminosalicílico durante uno o más días.

Se considera que la dermatitis representa la más frecuente manifestación de sensibilización al PAS; se presentó en 4 de los 165 enfermos que recibieron este medicamento (2%), sola o asociada a otros efectos colaterales generales; estos 4 casos de dermatitis aparecen en el Cuadro N° 5.

Hipertermia debida al PAS se presentó en 3 casos (1.8%); en 2 de ellos la pirexia fue una de las manifestaciones de una reacción severa de hipersensibilidad al PAS; ambos casos serán descritos en un trabajo futuro.

En 2 enfermos se presentó taquicardia (1.2%); en un caso estaba asociada a disnea severa e hipertermia, el cual será también descrito en el mencionado trabajo próximo a publicarse (caso 4).

c) *Estudio de reacciones causadas por isoniazida en 177 enfermos.*

En aproximadamente la quinta parte de los enfermos se presentaron contracciones musculares en las extremidades, aproximadamente con la misma frecuencia en las superiores que en las inferiores; en algunos casos en los cuatro miembros y a veces en los músculos faciales (21%). El Cuadro N° 4 muestra también que en una quinta parte aproximadamente de los pacientes la INH provocó sensación de adormecimiento de las extremidades (19%).

En 15 de los 177 enfermos se presentó dermatitis causada por la INH (8%), como aparece en los cuadros 4 y 5. Uno de los enfermos presentó dermatitis tres veces: debida al PAS en dos ocasiones y provocada por la INH una vez. Otro paciente presentó dermatitis causada por la INH en cuatro ocasiones, siempre acompañada por descamación.

Seis enfermos se quejaron de dificultad para iniciar la micción (3.4%); los episodios ocurrieron entre los meses tercero y décimo de tratamiento, se presentaron unas cuantas veces en cada enfermo y en ningún caso fueron severos.

Se presentaron 3 casos de psicosis atribuida a la INH (1.7%). Uno de ellos fue un caso de reacción psiconeurótica con depresión que apareció después de dos semanas de tratamiento; otro enfermo presentó confusión mental al quinto día de recibir isoniazida; en ambos casos desaparecieron todos los síntomas de psicosis unos pocos días después de suspender la administración de INH. El tercer enfermo fue un epiléptico joven del sexo femenino que presentó confusión mental y una reacción depresiva al concluir el primer mes de tratamiento con INH; era la primera vez que ella presentaba trastornos mentales y se interrumpió la administración de INH; tres días después habían desaparecido los síntomas de psicosis; dos semanas después se reanudó el tratamiento con isoniazida hasta darlo por concluido catorce meses más tarde sin que se repitieran los trastornos psicóticos.

RESUMEN

El estudio de 66 trabajos científicos permitió obtener 121 efectos colaterales que pueden ser provocados por la estreptomicina, el ácido para-aminosalicílico o la isoniazida, a los que el autor agrega cuatro más de su propia experiencia que no aparecen en ninguna de las publicaciones consultadas, lo que hace un total de 125 reacciones que aparecen en el Cuadro N° 1. La estreptomicina puede causar 58, el ácido aminosalicílico 73 y la isoniazida 75.

El autor llevó a cabo un estudio de las reacciones provocadas por la estreptomicina, el ácido aminosalicílico y la isoniazida en un grupo de 180 tuberculosos adultos de ambos sexos hospitalizados y escogidos al azar, quienes fueron especialmente observados e interrogados periódicamente en el curso de tratamiento con los tres tuberculostáticos citados administrados simultáneamente durante períodos de 9 a 24 meses, con un promedio de 14 meses. El estudio incluyó únicamente manifestaciones clínicas indeseables; en el mismo no fueron incluidas alteraciones en la sangre y orina ni tampoco diversas anomalías provocadas por los medicamentos citados que aparecieron en los exámenes de laboratorio efectuados en el curso del estudio.

A 163 enfermos se les administró estreptomicina, 1 Gm. i.m. dos veces a la semana. En el Cuadro N° 2 se presentan los 21 efectos colaterales provocados por dicho antibiótico que se citan a continuación: somnolencia 48%⁽⁵⁾, parestesias 47%, cefalea 36%, vértigo 34%, rubicundez facial o general 32%, tinnitus aurium 28%, artralgia 25%, hipertermia 20%, conjuntivitis 6%, dermatitis 5%, disminución de la audición ligera y transitoria 4%⁽⁵⁾, prurito sin dermatitis 2%⁽⁵⁾, náusea y vómito 2%, anorexia 1.2%, sensación de constricción en tórax o cuello 1.2%⁽⁵⁾, disminución de la visión ligera y transitoria 0.6%⁽⁵⁾, disminución de la visión ligera y permanente 0.6%⁽⁵⁾, diarrea 0.6%⁽⁵⁾, debilidad muscular transitoria 0.6%⁽⁵⁾, contracciones musculares (brazos y párpados) 0.6%⁽⁵⁾, y mastodinia 0.6%⁽⁵⁾.

(5) Este síntoma no aparece mencionado como reacción que puede ser producida por la estreptomicina en ninguno de los 66 trabajos consultados, pero fue observado por el autor en el grupo de enfermos en que se basa el presente estudio.

A 165 pacientes se les administró ácido aminosalicílico, 8 a 12 Gm. diarios en tres dosis de acuerdo con su tolerancia. Los siguientes 13 efectos colaterales producidos por este medicamento aparecen en el Cuadro N° 3: meteorismo 78%, diarrea 51%, náusea 46%, anorexia 32%, dolor abdominal 31%, pirosis 27%, vómito 24%, dermatitis 2%, hipertermia (pirexia) 1.8%, taquicardia con palpitaciones 1.2%⁽⁶⁾, disnea 0.6%, prurito sin dermatitis 0.6%, y estreñimiento 0.6%.

A 177 enfermos se les administró isoniazida, 150 mg. dos veces al día. Los 5 efectos colaterales siguientes causados por este medicamento aparecen en el Cuadro N° 4: contracciones musculares 21%, parestesias 19%, dermatitis 8%, micción retardada por dificultad en iniciarla 3.4%, y psicosis 1.7%.

En el Cuadro N° 5 aparecen 36 casos de dermatitis que se presentaron en el grupo de 180 enfermos (20%), como sigue: dermatitis producida por la isoniazida en 15 enfermos (8%), por la estreptomycin en 8 pacientes (5%) y por el ácido para-aminosalicílico en 4 enfermos (2%); no fue posible identificar el tuberculostático responsable en 9 casos (5%).

SUMMARY

A total of 121 reactions that may be due to streptomycin, para-aminosalicylic acid, and isoniazid are mentioned in 66 medical journals and books consulted by the author, who adds four more from his own experience which do not appear in any of the works consulted, making a total of 125 different reactions which are presented in Table 1. Streptomycin is capable of causing 58, aminosalicylic acid 73, and isoniazid 75.

The author carried out a study of drug reactions due to streptomycin, aminosalicylic acid, and isoniazid in a group of 180 hospitalized tuberculous patients, adults of both sexes chosen at random, who were specially observed and periodically questioned in the course of treatment using these three drugs simultaneously for periods ranging between 9 and 24 months with an average of 14 months. Only undesirable clinical abnormalities produced by the drugs were studied; hematological and urinary changes, and other abnormalities due to the drugs which appeared in the laboratory tests carried out during the study were not included.

Streptomycin was given to 163 patients, 1 Gm. I.M. twice a week. The following 21 side effects due to this antibiotic are presented in Table 2: somnolence 48%⁽⁷⁾, paresthesias 47%, headache 36%, vertigo 34%, flushing of the face or generalized 32%, tinnitus aurium 28%, arthralgia 25%, fever 20%, conjunctivitis 6%, dermatitis 5%, slight and transient hearing impairment 4%⁽⁷⁾, pruritus without dermatitis 2%⁽⁷⁾, nausea and vomiting 2%, anorexia 1.2%, feeling of constriction of the chest or throat 1.2%⁽⁷⁾, slight and transient vision impairment 0.6%⁽⁷⁾, slight and permanent vision impairment 0.6%⁽⁷⁾, diarrhea 0.6%⁽⁷⁾, transient muscular weakness 0.6%⁽⁷⁾, muscular twitching (arms and eyelids) 0.6%⁽⁷⁾, and mastodynia 0.6%⁽⁷⁾.

-
- (6) Este síntoma no aparece mencionado como reacción que puede ser causada por el ácido para-aminosalicílico en ninguno de los 66 trabajos consultados, pero fue observado por el autor en el grupo de enfermos en que se basa el presente estudio.
- (7) This symptom does not appear in the literature reviewed as a reaction to streptomycin, but it was observed by the author in the group of cases reported in this paper.

Aminosalicilic acid was given to 165 patients, 8 to 12 Gm. daily in three doses according to tolerance. The following 13 side effects due to this drug appear in Table 3: meteorism 78%, diarrhea 51%, nausea 46%, anorexia 32%, abdominal pain 31%, pyrosis 27%, vomiting 24%, dermatitis 2%, fever 1.8%, tachycardia with palpitations 1.2%⁽⁸⁾, dyspnea 0.6%, pruritus without dermatitis 0.6%, and constipation 0.6%.

Isoniazid was given to 177 patients, 150 mg. twice a day. The following 5 side effects due to this drug are presented in Table 4: muscular twitching 21%, paresthesias 19%, dermatitis 8%, delayed micturition 3.4%, and psychosis 1.7%.

Table 5 shows 36 cases of dermatitis that developed in the group of 180 patients (20%): 15 due to INH (8%), 8 due to SM (5%), and 4 due to PAS (2%); it was not possible to identify the offending drug in 9 cases (5%).

-
- (8) This symptom does not appear in the literature reviewed as a reaction to aminosalicilic acid, but it was observed by the author in the group of cases reported in this paper.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ALEXANDER, HARRY L.
Reactions with drug therapy. W. B. Saunders Company. Philadelphia, U.S.A.; 1955.
- 2.—The toxicity of isoniazid. A report of the Committee on Therapy, American Trudeau Society. *Am. Rev. Tuberc.* 68:302-305 (August); 1953.
- 3.—The current status of isoniazid in the treatment of tuberculosis. A report of the Committee on Therapy. *Am. Rev. Tuberc.* 67:269 (February); 1953.
- 4.—BELLAMY, W. E., JR.; MAUCK, H. P., JR.; HENNIGAR, G. R. AND WIGOD, M.
Jaundice associated with the administration of sodium p-aminosalicylic acid. Review of literature and report of a case. *Ann. Int. Med.* 44:764-772 (April); 1956.
- 5.—BIEHL, J. PARK AND VILTER, RICHARD W.
Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *J.A.M.A.* 156:1549-1552 (December 25); 1954.
- 6.—BRENES IBARRA, ABELARDO A.
Intolerancia medicamentosa en el tratamiento de la tuberculosis. IX Congreso Médico Centroamericano, 29 de noviembre a 2 de diciembre de 1961. Memoria del Congreso: 198-201. San José, Costa Rica.
- 7.—BULLEY, K. G.
Near-fatal shock from PAS followed by Guillain-Barré syndrome. *Am. Rev. Tuberc.* 69:455-457 (March); 1954.
- 8.—CANNEMEYER, W.; THOMPSON, J. R. AND LICHTENSTEIN, M. R.
Severe PAS hypersensitivity, blood and lymph node studies. *Blood* 10:62; 1955.
- 9.—CARNE, S.
The hypersensitivity reactions to para-aminosalicylic acid (PAS). *Arch. Dis. Childhood* 32:446-449 (October); 1957.
- 10.—COHEN, A. A. AND LAWRENCE, S. H.
Combined hypersensitivity reaction to sodium para-aminosalicylate and associated antibacterial drug concurrently administered. *Ann. Int. Med.* 46:893-906 (May); 1957.
- 11.—CUTTING, WINDSOR C.
Handbook of Pharmacology. The Actions and Uses of Drugs. Second edition. Appleton-Century Crofts. New York, U.S.A.; 1964.

- 12.—DE ALEMQUER, MARIO.
Severe hypersensitivity reaction to para-aminosalicylic acid. Report of two cases and review of the literature. *Am. Rev. Tuberc.* 78:462-465 (September); 1958.
- 13.—DE BAKEY, M. E. AND PULASKI, E. J.
An analysis of the experience with streptomycin therapy in United States Army Hospitals. *Surgery* 20:749-760 (December); 1946.
- 14.—DIXON, W. M.
Toxic reactions to PAS. *Brit. J. Tuberc.* 48:102; 1954.
- 15.—Drill's Pharmacology in Medicine edited by Joseph R. DiPalma. Third edition. The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company; 1965. New York, U.S.A.
- 16.—Editorial: Deafness - the menace of dihydrostreptomycin. *New England. J. Med.* 261:666-667 (September 24); 1959.
- 17.—Extra Pharmacopocia Martindale edited by R. G. Todd. Twenty-fifth edition. The Pharmaceutical Press. London, England; 1967.
- 18.—FARRERAS VALENTI, P.
Medicina Interna. Compendio Práctico de Patología Médica y Terapéutica Clínica. Fundado por A. von Domarus. Séptima edición, Editorial Marín, S. A., Barcelona, España; 1967.
- 19.—FERGUSON, A. G.; McINTIRE, J. P. AND GEMMELL, A. R.
Toxic hepatitis and PAS. *Brit. M. J.* 1:855 (April 19); 1952.
- 20.—FIGUERAS, E. R.
Chlorpromazine in the control of side effects of para-aminosalicylic acid administration. *Dis. Chest* 30:429-434 (October); 1956.
- 21.—FRIEDMAN, E.
Reactions to para-aminosalicylic acid. A case simulating infectious mononucleosis with a transient pulmonic infiltrate. *Am. Rev. Tuberc.* 72:833-839 (December); 1955.
- 22.—GALBRAITH, H. J. B.; MATTHIAS, J. Q. AND KING, R. C.
Practical Therapeutics. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, U.S.A.; 1962.
- 23.—GELLIS, SIDNEY N.
Hepatitis following isoniazid. *Dis. Chest* 28:462-464 (October); 1955.
- 24.—GOODMAN, LOUIS S. AND GILMAN, ALFRED.
The Pharmacological Basis of Therapeutics. Third edition. The Macmillan Company, New York, U.S.A.; 1965.
- 25.—GOTH, ANDRES.
Medical Pharmacology. Principles and Concepts. Fourth edition. The C. V. Mosby Company, Saint Louis, Missouri, U.S.A.; 1968.
- 26.—HABER, E. AND OSBORNE, R. K.
Icterus and febrile reactions in response to isonicotinic acid hydrazine. Report of two cases and review of the literature. *New England. J. Med.* 260:417-420 (February 26); 1959.
- 27.—HADORN, W.
Manual de Terapéutica. Edición española. Ediciones Daimon, Manuel Tamayo, Barcelona, España; 1965.
- 28.—HANSEN, J. E. AND CLEVE, E. A.
Fatal hypersensitivity to PAS and streptomycin. *Dis. Chest* 28:577-579 (November); 1955.
- 29.—HARVEY, H. P. B. AND SOLOMON, H. J.
Acute anaphylactic shock due to para-aminosalicylic acid. *Am. Rev. Tuberc.* 77:492-495 (March); 1958.
- 30.—HAYES, R. H. AND WEISS, M.
Hypersensitivity reactions to oral para-aminosalicylic acid. *Dis. Chest* 23:645; 1953.
- 31.—HENSLER, N. M.; SINGER, E. P. AND HILL, H. E.
Hypersensitivity reactions due to para-aminosalicylic acid. *Am. Rev. Tuberc.* 76:132-139 (July); 1957.

- 32.—HINES R. A.
Peripheral neuritis following isoniazid therapy. Appearance of Dupuytren's contracture and Reynaud's phenomenon. *J.A.M.A.* 159:1197-1198 (November 19); 1955.
- 33.—HONZA, M.
Serious neurotoxic complications due to isoniazid therapy. *Am. Rev. Tuberc. (Abstracts)* 77:56 (February); 1958. El artículo original (en checoslovaco) fue publicado en *Rozhl. Tuberk.* 16:365-469 (Septiembre); 1956.
- 34.—HUNTER, R. A.
Report of a case of acquired hypersensitivity to sodium PAS, streptomycin, and penicillin. *Brit. M. J.* 2:995 (November 1); 1952.
- 35.—HURRELL, G.
Acute toxic jaundice. Report of a case. *Brit. M. J.* 2:729 (September 23); 1950.
- 36.—JACKSON, S. L. D.
Psychosis due to isoniazid. *Brit. M. J.* 2:743-746 (September 28); 1957.
- 37.—JEFFERY, B.; BORRIE, P AND MAC DONALD, N.
Acquired hypersensitivity to sodium PAS, streptomycin, and penicillin. *Brit. M. J.* 2:647-649 (September 20); 1952.
- 38.—JULIAN, D. G.
Acquired sensitivity to streptomycin and sodium PAS. *Brit. M. J.* 2:476-477 (August) 30); 1952.
- 39.—KASS, I.; MANDEL, W.; COHEN, H. AND DRESSLER, S. H.
Isoniazid as a cause of optic neuritis and atrophy. *J.A.M.A.* 164:1740-1743 (August 17); 1957.
- 40.—KIERLAND, R. R. AND CARR, D. T.
Reactions to para-aminosalicylic acid. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 24:539-543; 1949.
- 41.—KIRSHNER, J. J.
Massive-dose isoniazid with pyridoxine in chronic pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 78:474-477 (September); 1958.
- 42.—KRASNITZ, A.
Drug fever due to administration of isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.* 68:249-252 (August); 1953.
- 43.—LANDSBOROUGH, D.
Hepatitis during PAS therapy. *Brit. M. J.* 1:884-885 (April 21); 1951.
- 44.—LICHTENSTEIN, M. R. AND CANNEMEYER, W.
Severe para-aminosalicylic acid hypersensitivity simulating mononucleosis or hepatitis. *J.A.M.A.* 152:606 (June 13); 1953.
- 45.—LOWELL, F. C.
Allergic reactions to sulfonamide and antibiotic drugs. *Ann. Int. Med.* 43:333-344; 1955.
- 46.—MACPHERSON, P.
Sensitivity to streptomycin and PAS. *Brit. M. J.* 2:723 (September 27); 1952.
- 47.—MARSH, K.
Streptomycin-PAS hypersensitivity treated with ACTH. *Lancet* 2:606-608 (September 27); 1952.
- 48.—A Medical Research Council Investigation (en la cooperación del British Tuberculosis Association Research Committee): Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. *Brit. M. J.* 2:1073-1085 (November 11); 1950.
- 49.—MELLETTTE, S. J. AND AGRÉS, H.
Toxic reaction to para-aminosalicylic acid and isoniazid accompanied by leukopenia and atypical lymphocytosis. *Am. Rev. Tuberc.* 69:824-828 (May); 1954.

- 50.—MITCHELL, R. S.; SCHMIDT, J.; CAPEL, L. H. AND SCHEEL, L.
Study of para-aminosalicylic acid intolerance in tuberculosis of lung. *J.A.M.A.* 156:124-125 (September 11); 1954.
- 51.—MOLTHAN, L.; COHEN, R. V. AND ZARAFONETIS, J. D.
Clinical use of potassium para-aminosalicylate (KPAS). *Am. Rev. Tuberc.* 71:220-227 (February); 1955.
- 52.—NARANJO, PLUTARCO.
Manual de Farmacosología. Reacciones Indeseables por Drogas. La Prensa Médica Mexicana, México; 1968.
- 53.—New Drugs Evaluated by A.M.A. Council on Drugs. 1967 edition. American Medical Association. Chicago, Illinois, U.S.A.
- 54.—PARKES, R.
Ulcerating stomatitis with streptomycin therapy. *Brit. M. J.* 2:628 (September 14); 1957.
- 55.—PIKORA, T.
Isoniazid poisoning. *Am. Rev. Tuberc. (Abstracts)* 77:56 (February) 1958. El artículo original fue publicado en *Rozhl. Tuberk.* 17:38-40 (Enero); 1957.
- 56.—RANDOLPH, HOWELL AND JOSEPH, SAMUEL.
Toxic hepatitis with jaundice occurring in a patient treated with isoniazid. *J.A.M.A.* 152:38-40 (May 2); 1953.
- 57.—ROBITZEK, E. H. AND SELIKOFF, I. J.
Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (*Rimifon, Marsilid*) in the treatment of active progressive caseous-pneumonic tuberculosis. A preliminary report. *Am. Rev. Tuberc.* 65:402-428 (April); 1952.
- 58.—ROTHSTEIN, E. AND BRUCE, T. H.
Management of isoniazid intolerance. *J.A.M.A.* 155:745; 1954.
- 59.—SELIKOFF, I. J.; ROBITZEK, E. H. AND ORNSTEIN, G. G.
Withdrawal symptoms upon discontinuance of iproniazid and isoniazid therapy. *Am. Rev. Tuberc.* 67:212-216 (February); 1953.
- 60.—SHAMBAUGH, G. E., JR., et al.
Dihydrostreptomycin deafness. *J.A.M.A.* 170:1657-1660 (August); 1959.
- 61.—SHIBATA, H. et al.
Streptomycin hypersensitivity and toxicity. Report of seven cases including two fatalities. *Am. Rev. Tuberc. (Abstracts)* 77:152-153 (May); 1958. El artículo original fue publicado en *Jap. J. Clin. Tuberc.* 16:934-937 (December); 1957.
- 62.—SOLLMANN, TORALD.
A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology. Eighth edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A.; 1957.
- 63.—STEEL, S. J.
Acquired sensitivity to para-aminosalicylic acid. *Brit. M. J.* 1:415-416 (February 23); 1952.
- 64.—WARRING, F. C., JR., AND HOWLETT, K. S., JR.
Allergic reactions to para-aminosalicylic acid: Report of seven cases, including one case of Löffler's syndrome. *Am. Rev. Tuberc.* 65:235-249; 1952.
- 65.—WOOD, W. S. AND LEPPER, M. H.
Drug reactions. Artículo publicado en: *Disease-a-Month.* August 1958. The Year Book Publishers, Inc. Chicago, Illinois, U.S.A.
- 66.—ZITRIN, A. AND THOMPSON, D. S.
Effects of isonicotinic acid hydrazides on mental status of tuberculous patients. *J.A.M.A.* 161:204-210 (May 19); 1956.