

TRATAMIENTOS SUPERCORTOS DE LA TUBERCULOSIS

J.M.^a Pina Gutiérrez* y A. Espinar Martín**

*Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Área 7, Centre Cataluña.

**Ex-Jefe de Servicio. Hospital de Enfermedades del Tórax. Terrassa

Introducción

El tratamiento de la tuberculosis es, para expresarlo con propiedad, un tratamiento antimicrobiano¹ que tiene como objetivo eliminar la población bacilar del enfermo. Para ello, se dispone de agentes terapéuticos que han sido clasificados como de 1.^a o de 2.^a línea en función de su eficacia y tolerabilidad².

Los de 1.^a son la estreptomycin (S), rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Estos fármacos son los empleados en el tratamiento de los casos nuevos de tuberculosis, basándose su técnica de utilización en determinadas características del *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y de su población.

La MT tiene un tiempo medio de multiplicación de unas 20 horas, más largo que el de otros gérmenes, como por ejemplo la *E. coli* y el *S. aureus* que es de 20 minutos. Esto explica que la dosis de medicamento pueda y deba ser administrada para la eliminación de la MT cada 20 horas aproximadamente (una sola toma diaria), mientras que en el caso de los gérmenes con un tiempo de multiplicación menor ha de administrarse con más frecuencia. Por esta misma razón, por el lento desarrollo de la MT, es por lo que el tratamiento ha de ser mantenido más tiempo que en el caso de los gérmenes con desarrollo más rápido³. Otra peculiaridad adicional del tratamiento antituberculoso se debe al especial modo de actuar de los fármacos de 1.^a línea citados, permite que para ser eficaces no es absolutamente necesario que sean administrados diariamente, pues también pueden serlo cuando se administran 2 o 3 veces por semana, en este caso a las dosis pertinentes^{1,4,5}.

En el conjunto de la población bacteriana del enfermo, se da una circunstancia que condiciona el que las drogas no deban ser empleadas aisladamente sino asociadas. Esta circunstancia es que la población bacteriana no forma un conjunto homogéneo en cuanto a su respuesta terapéutica, sino que presenta una heterogeneidad genética y fisiológica (W. Fox)⁶.

El tener en cuenta esta característica genética de la población bacteriana es fundamental para realizar un tratamiento eficaz. La heterogeneidad genética tiene

su origen en el hecho de que cuando la población alcanza un determinado número de individuos aparecen mutantes resistentes a las drogas conocidas que obliga a que su administración no se haga de forma aislada (monoterapia) pues de hacerlo de este modo, se produciría una selección de mutantes resistentes que acabarían haciéndose predominantes³. De ahí que los agentes terapéuticos hayan de ser utilizados en asociación, para que cada uno actúe sobre los mutantes resistentes al otro o a los otros. Sin embargo, no todas las drogas de 1.^a línea tienen la misma capacidad para prevenir la selección de mutantes resistentes a la droga que acompañan, habiendo mostrado diversos estudios que la H y R son las que tienen esta capacidad más intensa^{5,7} (tabla I).

La heterogeneidad fisiológica de la población bacteriana significa que no todos los gérmenes se encuentran en una misma situación metabólica, pues ésta va a depender de determinadas condiciones del medio⁶. La mayoría presentan un metabolismo y crecimiento activo, por estar sometidos a una adecuada tensión de oxígeno (la MT es un aerobio estricto) constituyendo la subpoblación A, de situación extracelular. Existe otro conjunto menor en número, en el cual el metabolismo y el crecimiento resultan inhibidos (gérmenes durmientes) por las condiciones desfavorables de su medio principalmente la falta de oxígeno, que forma la subpoblación D. Entre estas subpoblaciones existen gérmenes con una actividad metabólica parcialmente inhibida (gérmenes semidurmientes): subpoblaciones B y C, numéricamente inferiores también a la subpoblación A. La primera está influenciada desfavorable-

TABLA I
Clasificación de los fármacos de primera línea según su capacidad para prevenir la aparición de resistencias, su actividad esterilizante y su actividad bactericida

| | Prevención de resistencias | Actividad bactericida | Actividad esterilizante |
|----------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Intensa | Isoniazida Rifampicina | Isoniazida | Rifampicina Pirazinamida |
| Moderada | Etambutol Estreptomycin | Etambutol Rifampicina | Isoniazida |
| Débil | Pirazinamida | Estreptomycin Pirazinamida | Estreptomycin Etambutol |



mente por el bajo pH de su entorno, porque se encuentra en el interior de los macrófagos (fagolisosoma) y en áreas de inflamación aguda con anoxia y acúmulo de CO₂ (con pH también bajo). La subpoblación C se ubica en el interior de las lesiones caseosas sólidas con un metabolismo que, más que parcialmente inhibido, muestra una actividad de carácter intermitente y breve. Entre estas distintas subpoblaciones puede existir migración de los gérmenes dependiendo de que varíen las condiciones de su medio^{3,5-8}.

Los gérmenes de la subpoblación D (durmientes) por tener su metabolismo casi completamente inhibido, no se ven afectados por ninguna droga y aunque su significación no es del todo conocida no parece que sea onerosa^{5,7}. Sobre el resto de la población (subpoblaciones A, B, C) es donde los fármacos van a ejercer su acción bactericida o esterilizante⁵. La bactericida es ejercida sobre la subpoblación A, donde los gérmenes tienen un metabolismo y crecimiento activo^{5,7}. Sobre los gérmenes semidurmientes (subpoblaciones B y C) es donde los fármacos desarrollan su actividad esterilizante, que se traduce precisamente por la eliminación de las subpoblaciones B y C, la única que puede dejar sin gérmenes a los enfermos. Por esto, el más fiel reflejo de que una pauta haya ejercido una actividad esterilizante eficaz es la ausencia de recaídas una vez finalizado el tratamiento^{3,5-8}. También es un indicador de la actividad esterilizante de un tratamiento, su capacidad para negativizar al 2.º mes el cultivo del esputo. Ello es debido a una significativa disminución de las subpoblaciones B y C que son las que aportan los gérmenes a la subpoblación A, pues el ciclo que parece seguir el bacilo es el siguiente: tras su penetración en el organismo es fagocitado por el macrófago, haciéndose intracelular (subpoblación B) para pasar a extracelular cuando se produce la caseificación, momento en que se localiza en el interior de los focos caseosos sólidos (subpoblación C) hasta que tiene lugar la liquefacción del caseum (formación de cavidades) con aumento de la tensión de oxígeno, especialmente si la localización de la lesión es pulmonar, y el consiguiente incremento de su metabolismo y multiplicación (subpoblación A). A partir de esta última situación, los gérmenes pueden diseminarse por vía canalicular y ser de nuevo fagocitados e iniciar otro ciclo (Grosset)³ o ser expulsados al exterior por su accesibilidad a la vía aérea.

Diversos estudios experimentales y clínicos han mostrado que no todos los fármacos de 1.ª línea tienen la misma actividad bactericida y/o esterilizante, por lo que las combinaciones formadas por ellos diferirán en su eficacia en este doble aspecto. De dos combinaciones con idéntica actividad bactericida, pero distinta esterilizante, con la que posea mayor actividad esterilizante se conseguirá que, una vez finalizada la terapéutica, el número de recaídas sea menor. Para comparar dos combinaciones con actividad bactericida análoga y esterilizante distinta, habrá que mantener el tratamiento, con ambas combinaciones, el mismo tiempo, para no atribuir el número de recaídas al tiempo de mantenimiento de una u otra combi-

nación. Es decir que una combinación tendrá más capacidad esterilizante que otra si mantenidas ambas el mismo tiempo, con la primera el número de recaídas es menor. Este hecho se ha comprobado con el estudio comparado de diversas pautas y a su vez ha puesto de manifiesto que el tiempo de tratamiento puede acortarse cuanto más actividad esterilizante tenga la combinación de drogas⁶. En la tabla I se expone el grado de actividad bactericida y esterilizante de los fármacos de 1.ª línea.

La isoniazida es la que mayor actividad bactericida presenta^{5,7,9}, mientras que las de mayor poder esterilizante son la rifampicina (sobre la subpoblación C)^{5,7,10} y la pirazinamida (sobre la subpoblación B)^{5,7,11}, por lo que la asociación H, R y Z es la de mayor actividad bactericida y esterilizante y a su vez, por intervenir en ella H y R, es también la que posee mayor capacidad para prevenir la selección de mutantes resistentes^{5,6,7} (tabla I).

La determinación del menor tiempo posible de mantenimiento de las pautas en las que intervienen H, R y Z se ha llevado a cabo mediante la práctica de ensayos terapéuticos controlados, práctica, que más que deseable es imprescindible en fisiología (D'Esopo), dado el variable e incierto curso de la tuberculosis¹². Por medio de este tipo de estudios se establecieron los principios del tratamiento combinado, la duración de la pauta estándar y la efectividad del régimen intermitente en la administración de los fármacos¹².

A continuación van a ser revisados los ensayos terapéuticos cuyo tiempo de tratamiento no supere los 6 meses (límite superior que hemos adoptado de los tratamientos supercortos), realizados en enfermos mayores de 12-14 años, todos ellos casos nuevos de tuberculosis pulmonar. Se analizan separadamente los llevados a cabo en pacientes I/con baciloscopia del esputo positiva y II/con baciloscopia del esputo negativa. Estos estudios han permitido establecer las recomendaciones actuales en cuanto a asociación de fármacos y ritmo de la administración, así como el tiempo óptimo de duración de la terapéutica.

Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en enfermos con baciloscopia de esputo positiva

Pautas de seis meses

Ensayos terapéuticos controlados por British Medical Research Councils (BMRC)

Estos estudios se llevaron a cabo en 3.767 enfermos. En 3.190 de ellos, el antibiograma del esputo no mostró resistencia a ninguna de las drogas, en tanto que en 577 (15 %) sí pudo objetivarse resistencia inicial.

Consideramos separadamente los resultados en los ensayos terapéuticos realizados en ambos grupos.

Enfermos sin resistencias iniciales. Desde hace más de veinte años y bajo el control del BMRC, se han venido realizando ensayos terapéuticos controlados en África del Este (Kenia, Tanzania, Uganda) y Central (Zambia), así como en Singapur y en Hong-Kong.

Con anterioridad, ya se había llevado a cabo un



estudio terapéutico de seis meses, con un esquema constituido por H y ácido paraaminosalicílico (P), suplementado con S las seis primeras semanas. Los resultados fueron inaceptables, por lo cual se concluyó, que, con los fármacos entonces disponibles, no podían ser utilizadas pautas de tan corta duración⁶.

Posteriormente, la constatación de la eficacia que ofrecían diversas asociaciones de fármacos, para prevenir la aparición de resistencias, puso de manifiesto el alto rendimiento que, en este sentido, mostraba la combinación S y H. Este hecho quedó comprobado en un estudio realizado en Singapur (1970) en el cual los enfermos recibieron H y S, durante 6 meses, complementados con H seis o doce meses más. En él, se constató un sólo fracaso y ninguna recaída, después de tres años de seguimiento⁶.

Como, por otra parte, se conocía desde 1967, la eficacia de la rifampicina (R), tanto en el animal de experimentación como en el hombre, se consideró, que se poseía base científica suficiente para, utilizando la asociación SHR, investigar pautas de corta duración. Dado el inconveniente que suponía el alto costo de la R, pareció razonable estudiar también la aportación de la pirazinamida (Z) a la asociación SH, toda vez que este fármaco había demostrado, asociado a la H, una muy eficaz actividad esterilizante en trabajos experimentales y en clínica humana¹³.

En función de estos conocimientos, se llevó a cabo el primer estudio de África del Este (1972), en el que fueron estudiadas diferentes asociaciones terapéuticas valorando: los fracasos, la negativización del cultivo al 2.º mes y la aparición de recaídas¹³:

Con la combinación 6 SRH, negativizaron el esputo al 2.º mes el 73 % y tras cinco años de observación, sólo se objetivaron el 3 % de recaídas.

Con 6 SHZ negativizaron el esputo al 2.º mes el 64 % y se produjeron el 8 % de recaídas.

Con la asociación 6 SHT negativizaron al 2.º mes el 46 %, en tanto que las recaídas ascendieron al 22 % y con la pauta más simple 6 SH negativizaron al 2.º mes el 49 %, mientras las recaídas se incrementaron al 29 % y solamente se objetivaron dos fracasos.

La primera valoración de esta experiencia fue, sin duda, que la aportación de la R y Z resultaba decisiva y en segundo lugar parecía demostrar que con la asociación SRH podían obtenerse resultados muy aceptables. Representaba, sin embargo, un elevado costo y por otra parte, la necesidad del inyectable de S la convertía en poco operativa¹⁴⁻¹⁶. Estas razones impulsaron al diseño de un nuevo ensayo terapéutico, también de 6 meses: segundo estudio de África del Este (1974) con los siguientes objetivos:

—Estudiar la aportación de la Z al esquema SRH y cuantificar la auténtica eficacia que representaría una fase intensiva inicial de 4 drogas: SHRZ. Se valoró su traducción en: a) la reducción de la población bacteriana, b) la prevención en la aparición de resistencias y c) la tasa de recaídas.

—Comprobar el rendimiento de una pauta administrada en régimen intermitente.

Así pues fueron ensayados cuatro regímenes:

A) 6 SHR que volvió a comportarse como altamente efectivo. No se produjo ningún fracaso, la negativización del cultivo al 2.º mes fue del 70 % y las recaídas, tras un seguimiento de 30 meses sólo representaron el 2 %.

B) 2 SHRZ/4 HT negativizaron al 2.º mes el 83 % y hubo un 7 % de recaídas.

C) 2 SHRZ/4 S₂ H₂ Z₂. Entre los pacientes evaluados se comprobó un 80 % de negativizaciones al 2.º mes y un 4 % de recaídas.

D) 6 HR se constató un solo fracaso (un paciente quizá no cumplidor), mientras que la negativización del cultivo fue del 64 % y las recaídas del 7 %.

El estudio comparativo de las diversas pautas permitía obtener las siguientes conclusiones:

—La aportación de la S al régimen HR debía considerarse poco importante, puesto que sólo evitaba un 5 % de recaídas (2 % frente al 7 %).

—La utilización de las cuatro drogas: SHRZ en una fase inicial intensiva de dos primeros meses, aumentó el porcentaje de negativizaciones del cultivo al 2.º mes: 83-80 %, frente al 70-64 % de las pautas SHR y HR, siendo la diferencia significativa ($p < 0,006$).

—El porcentaje de recaídas con estas mismas pautas fue relativamente bajo.

—La metódica que suponía aplicar una segunda fase intermitente (pauta 2 SHRZ/4S₂H₂Z₂), se mostró francamente positiva¹⁷⁻¹⁹.

Para matizar el auténtico valor de la fase inicial intensiva de cuatro drogas, se programó un tercer estudio en África del Este (1978) con la pretensión de valorar si su eficacia era similar si se prescindía de la Z, o si con las 4 drogas, podía reducirse la duración inicial a 1 mes.

Los resultados fueron, para ambos supuestos, negativos, toda vez que si no intervenía la Z en la fase inicial, el porcentaje de recaídas, tras un seguimiento de 30 meses, se elevaba al 18 %, y por otro lado al reducir a 1 mes la fase inicial de cuatro drogas, las recaídas ascendían también al 18 % con la pauta 1SHRZ/5HT y al 9 % con la constituida por 1SHRZ/5S₂H₂Z₂^{20,21}.

Una vez comprobado el espléndido rendimiento de la fase inicial intensiva de 2 meses con SHRZ se llevó a cabo en Singapur (1979) un estudio con las siguientes pautas: 2 SHRZ/4 HRZ y 2 SHRZ/4 HR. Los resultados fueron excelentes, puesto que el cultivo se convirtió en negativo al 2.º mes en el 98 % con ambas pautas. Con el primer esquema, tras un seguimiento de 30 meses, no se comprobó ninguna recaída y un 2 % con el segundo^{22,23}.

Posteriormente, se realizó un quinto estudio en África del Este (1983) (en el 4.º se manejaron pautas de 4 meses) con objeto de valorar los resultados que podían obtenerse con asociaciones que incluían la ya repetida fase inicial intensiva de cuatro drogas SHRZ durante dos meses, para a continuación administrar H sola o acompañada de R o Z, por cuanto eran los fármacos que mayor poder esterilizante habían demostrado.



Así pues, fueron investigadas las siguientes combinaciones: 2SHRZ/4H, 2SHRZ/4HZ, 2SHRZ/4HR. Con las tres, el cultivo se hizo negativo al 2.º mes en el 84 % de los enfermos. En los que recibieron la 1.ª pauta, se constató un fracaso y un 9 % de recaídas, tras un seguimiento de 12 meses; utilizando la segunda se comprobaron dos fracasos, en tanto que las recaídas fueron el 4 %; mientras que con la tercera, no existió ningún fracaso y las recaídas bajaron al 2 %. Esta cifra comparada con el 9 % de la primera pauta resulta significativa ($p < 0,01$), lo cual, lógicamente, debía atribuirse a la presencia de R durante los cuatro meses de la segunda fase. Otra información obtenida en este estudio fue la comprobación de que con la primera pauta utilizada: 2 SHRZ/4H, el 9 % de recaídas fue del mismo nivel que el constatado con 2 SHRZ/4HT, lo cual permitía concluir que la adición de tiocetazona no incrementada la eficacia terapéutica²⁴.

Asimismo se comprobó un menor número de recaídas con la pauta 2 SHRZ/4 HZ (4 %) respecto a la 2 SHRZ/4 H (9 %) lo cual, teóricamente parecería atribuible a la participación de la Z en la segunda fase. De todos modos, la diferencia no fue suficientemente significativa ($p < 0,10$)²⁴. Queda pues sin aclarar el auténtico valor de la Z en la segunda fase del tratamiento. Parece razonable por ello su valoración en más estudios, lo cual puede permitir obtener un mejor conocimiento.

Complementariamente, la experiencia acumulada con la utilización de la fase inicial de cuatro drogas, llevó a la conclusión de que se producía una reducción drástica de la población bacteriana, con la consiguiente disminución del riesgo de aparición de resistencias. Así se explicaba que en el ensayo con la pauta 2 SHRZ/4 H, sólo se constató un fracaso con resistencia a la H y de las 14 recaídas, sólo una se comprobó asimismo resistente a la H²⁴.

Un segundo estudio realizado en Singapur (1985) fue practicado para valorar distintos supuestos:

–Rendimiento de la pauta 2 SHRZ/4 H₃ R₃ que por otra parte permitía una mejor supervisión.

–Cuantificar lo que suponía a) prescindir de la S en la primera fase: 2 HRZ/4 H₃ R₃ y b) reducir la fase inicial intensiva a 1 mes: 1 SHRZ/5H₃ R₃.

Los resultados fueron que sólo se produjo un fracaso con la 1.ª pauta. El cultivo se negativizó al 2.º mes en el 99 % con el primer esquema, en el 90 % con el segundo ($p < 0,01$) y en el 85 % con el tercero ($p < 0,01$). Valorando los pacientes estudiados en conjunto, las recaídas, tras un seguimiento de 30 meses, fueron del 1 %.

Un dato de interesante valor fue comprobar que la presencia de S, sólo tuvo repercusión en el porcentaje de negativización del esputo al 2.º mes (comparación entre el 1.º y el 2.º esquema). También fue constatada diferencia en este mismo sentido, al reducir la primera fase a 1 mes. Sin embargo, los resultados con esta última pauta, superaron a los obtenidos en el tercer estudio de África del Este, lo cual parece atribuible a la intervención de la R en la 2.ª fase²⁵.

Como es sabido, el criterio de la American Thoracic Society (ATS)²⁶ es el de que, un régimen terapéutico de corta duración puede considerarse aceptable, cuando su porcentaje de recaídas no supera el 5 % después de haber sido tratados un número de enfermos estadísticamente suficiente para conseguir un adecuado intervalo de confianza. Tal supuesto se cumplió para las pautas 2 SHRZ/4 RHZ (1.º estudio de Singapur); 2 SHRZ/4 RH (1.º estudio de Singapur y 5.º estudio de África del Este) y 2 SHRZ/4 H₃ R₃; 2 HRZ/4 H₃ R₃ y 1 SHRZ/5 H₃ R₃ (2.º estudio de Singapur).

El tiempo de seguimiento de las pautas, hasta ahora estudiadas, ha sido de 12 a 30 meses, excepto el caso del 1.º estudio de África del Este que fue de 60. Este período puede considerarse suficiente, toda vez que, cuando se utilizan tratamientos cortos, las recaídas se presentan precozmente. Así, de las acaecidas en los tratamientos descritos, el 93 % correspondieron a los primeros 12 meses de seguimiento. No obstante existe constancia de controles más prolongados, tal como sucedió en los estudios de Singapur. Precisamente, con las pautas: 2 SHRZ/4 HRZ y 2 SHRZ/4 RH los pacientes fueron seguidos hasta 8 años, comprobándose una sola recaída, entre el 3.º y 8.º año (pauta 2 SHRZ/4 HRZ)²⁷.

En el 2.º estudio de Singapur, se hizo un seguimiento de 5 años, constatándose cuatro recaídas entre el 3.º y 5.º año, distribuidas así: 1 con 2 SHRZ/4 H₃ R₃ (2 %); 2 con 2 HRZ/4 H₃ Z₃ (3 %) y 1 con 1 SHRZ/5 H₃ R₃ (2 %)²⁸. Estos resultados ponen de manifiesto la alta eficacia de las citadas asociaciones.

Parece necesario puntualizar que con la pauta clásica o estándar (18 meses) denominada efectiva al 100 %, los resultados no superaron a los obtenidos con: 2 SHRZ/4 HR; 2 SHRZ/4 HRZ; 2 SHRZ/4 H₃ R₃; 2 HRZ/4 H₃ R₃ y 1 SHRZ/5 H₃ R₃ tal como quedó demostrado en diferentes estudios controlados.

Así, en África del Este, fueron tratados con la pauta estándar 125 pacientes con baciloscopia positiva sin resistencias iniciales. Después de tres años de seguimiento, se constataron 2,4 % de recaídas. En Hong-Kong entre 339 enfermos de análogas características, tratados bajo supervisión en la fase inicial intensiva y después mediante autoadministración de los fármacos, el porcentaje de recaídas, tras cinco años de seguimiento, fue del 3 %. En Inglaterra, fueron tratados bajo supervisión 535 enfermos; tras diez años de seguimiento, las recaídas fueron el 4 %. Finalmente, en EE.UU fueron manejados 150 pacientes, entre los que a los siete años de seguimiento, se objetivaron 3 % de recaídas²⁷.

La ATS también requiere para considerar aceptable un tratamiento corto, que los efectos adversos del mismo no obliguen a modificar la pauta medicamentosa en más del 5 %²⁶, tal como sucedió con los dos estudios de Singapur y con la pauta 2 SHRZ/4 RH (5.º estudio de África del Este y Central).

Además de los citados, el BMRC y el Hong-Kong Chest Service, llevaron a cabo a su vez diversos ensayos terapéuticos con objeto de investigar pautas tam-



bién de 6 meses, pero administradas en régimen intermitente, durante toda la etapa terapéutica.

Como es conocido, en Hong-Kong, los enfermos tuberculosos siguen habitualmente tratamientos intermitentes supervisados en régimen extrahospitalario, para lo cual disponen de la adecuada infraestructura²⁹.

En esta línea, en un primer estudio (1975) se utilizó un esquema terapéutico constituido por SHZ. Las drogas fueron administradas: a) tres veces por semana, b) dos veces y c) en régimen diario. Al 2.º mes, habían negativizado el cultivo el 70 % y 72 % de los regímenes intermitentes y el 77 % del diario. En este último grupo no se observó ningún fracaso, en tanto sí los hubo en los intermitentes: 1 % y 4 %, respectivamente. Las recaídas, después de 30 meses de seguimiento, ascendieron al 24 % y 21 %, para las pautas intermitentes y al 18 % para la diaria. Esta última, produjo un mayor número de recaídas que las constatadas en el 1.º estudio de África del Este y en todo caso, los resultados fueron catalogados como inaceptables^{29,30}.

Esta es la razón, por la cual se programó un segundo estudio (1978), con la intervención de la R, de la que se disponía de 60 dosis para cada enfermo. Fue administrada en régimen diario durante dos meses: (2 SHRZ/4 S₂ H₂ Z₂) en un grupo y en otro en régimen trisemanal, durante 4 meses: (4 S₃ H₃ R₃ Z₃/2 S₂ H₂ Z₂). Las drogas manejadas en la segunda fase fueron las mismas, en régimen bisemanal, aunque naturalmente la duración fue distinta en función de la de la etapa inicial³¹.

Además en este estudio, se investigó la potencial eficacia del E sustituyendo a la Z: 2 SHRE/4 S₂ H₂ E₂³¹. Por otra parte, tras comprobar mayor número de recaídas con la combinación SHZ, respecto a los estudios de África del Este, se investigó el esquema SHR, con el que tan favorables resultados se obtuvieron en África, para ver si se repetía al mismo fenómeno. Efectivamente, el número de recaídas en Hong-Kong, fue mayor (6 % frente al 2-3 % de África). Considerando conjuntamente los 469 enfermos que habían sido tratados en África, con las pautas SHZ y SHR, se comprobó que se habían producido 22 (5 %) recaídas, en tanto que en Hong-Kong, de 203 pacientes tratados con las mismas pautas, recayeron 19 (9 %). La diferencia ($p < 0,01$) resultaba significativa.

Este mismo estudio comparativo fue llevado a cabo en pacientes que presentaban resistencias iniciales. Curiosamente, entonces, la mínima diferencia encontrada, no fue significativa. Este hecho parecía descartar en principio, la hipótesis de que la distinta respuesta, fue motivada por algún factor relacionado con el enfermo. Un posible explicación a esta diferente respuesta terapéutica, que se objetiva entre los enfermos no portadores de resistencias, podría ser la dificultad técnica para poner de manifiesto las resistencias iniciales, a lo cual se sumaría la mayor tasa de las mismas constatada en Hong-Kong. Todo ello llevaría a una difícil separación de ambos grupos: con y sin resistencias iniciales.

Con este planteamiento, tendría sentido el hecho de que con la pauta 2 SHRZ/4 S₂ H₂ E₂, las recaídas fueron el 7 % en Hong-Kong y sólo el 4 % en África del Este^{31,32}.

Otro hecho de indiscutible trascendencia fue que al sustituir la Z por el E: 2 SHRE/4 S₂ H₂ E₂, las recaídas se elevaron al 23 % lo cual parece mostrar la prácticamente nula aportación del E a los tratamientos de corta duración^{31,32}.

Los mejores resultados en este 2.º estudio de Hong-Kong, se obtuvieron con el esquema 4 S₃ H₃ R₃ Z₃/2 S₂ H₂ Z₂ con el cual no se produjo ningún fracaso; la negativización del cultivo al 2.º mes fue del 94 % y sólo se comprobaron un 6 % de recaídas entre los 71 enfermos seguidos durante 30 meses. La experiencia sugería, que podría existir un régimen de 6 meses, administrado intermitentemente durante toda la fase terapéutica, con resultados muy alentadores^{31,32}.

Con el propósito de profundizar en esta hipótesis, se programó un 3.º estudio en Hong-Kong (1981), en el que las pautas terapéuticas fueron diseñadas a partir del esquema últimamente citado, presintiendo que podrían mejorarse los resultados si se prolongaba la R los dos últimos meses, administrándola también en régimen trisemanal. Por otra parte y complementariamente, se trató de investigar la aportación a los resultados de drogas como Z, S y E. Se compararon así cuatro regímenes que contenían dos o tres de estos fármacos además de H y R.

Se utilizaron, pues, los siguientes cuatro esquemas: 6 H₃ R₃ Z₃ S₃ E₃; 6 H₃ R₃ Z₃ S₃; 6 H₃ R₃ Z₃ E₃ y 6 H₃ R₃ S₃ E₃. Como pauta de control se usó la constituida por 6 HRZE, en régimen diario.

Los resultados pueden resumirse así: Se obtuvo la negativización del esputo al 2.º mes en el 88-94 %, con los esquemas que contenían Z y en el 76 % en el que no la contenía. No se constató ningún fracaso y la tasa de recaídas fue sólo del 1 % en los enfermos tratados con 6 H₃ R₃ S₃ E₃. Igualmente del 1 % en los que recibieron 6 H₃ R₃ Z₃ S₃. Ambas idénticas a la obtenida con el régimen control y fue ligeramente superior (2 %) en los pacientes que recibieron 6 H₃ R₃ Z₃ E₃. En los tratados con 6 H₃ R₃ S₃ E₃ se incrementaron las recaídas al 8 %.

Una primera valiosa conclusión fue, que no existía diferencia, en cuanto a resultado, por el hecho de que las drogas fueran administradas diariamente o en régimen intermitente durante todo el tiempo de tratamiento. Otra aportación, asimismo significativa, resultó ser que, valorando conjuntamente los cuatro regímenes en los que la Z estaba presente, el porcentaje de recaídas fue sólo del 1,4 % en un seguimiento de 2 años, frente al 8 % del esquema que no la contenía ($p < 0,01$), lo cual constituía una comprobación más, de la superior eficacia de las pautas que contienen esta singular droga^{33,34}. También parecía quedar aclarado que la S y el E no difieren significativamente en cuanto a su aportación a los esquemas constituidos por las tres drogas básicas: RHZ.

El seguimiento de estos tres estudios de Hong-Kong (24-30 meses) proporcionó interesantes datos comple-



mentarios. El 84 % recayeron durante el primer año después de finalizado el tratamiento. Del 3.^{er} estudio existe además, un seguimiento más prolongado (5 años), durante el cual se han producido 21 recaídas entre los enfermos tratados con pautas que contienen Z. De ellos, nueve (1,4 %) sucedieron en los dos primeros años, mientras que los 12 restantes (2 %) tuvieron lugar en los tres últimos. Con el régimen sin Z, se contabilizaron 17 recaídas en el mismo período global. De ellos, 13 (8 %) ocurrieron en los dos primeros años y cuatro (2,7 %) en los tres últimos³⁵. Conceptualmente, es preciso puntualizar que la diferencia notable (y significativa) entre las pautas con y sin Z es real si se valoran sólo los dos primeros años, mientras esa diferencia es menor en los tres últimos. El hecho sugiere fuertemente, que estas recaídas pueden ser atribuidas a factores ajenos a la eficacia del tratamiento al que estuvieron sometidos los enfermos. Probablemente no puede descartarse que algunas de estas supuestas recaídas sean en realidad reinfecciones, dada la importante prevalencia de la morbilidad tuberculosa existente en Hong-Kong³⁵.

Las pautas del 3.^{er} estudio de Hong-Kong que contienen Z cumplen las recomendaciones de la ATS, en cuanto a eficacia y tolerabilidad³³⁻³⁵.

Enfermos con resistencias iniciales. A las cinco drogas de 1.^a línea (S, H, R, Z y E) que han sido utilizadas en distintas combinaciones, 577 enfermos presentaban resistencias iniciales: 574 a H y/o S y 3 a R, H y S.

En primer lugar consideraremos los resultados que se obtuvieron en los enfermos con resistencias iniciales a H y/o S^{13-15,17-25,27-35}.

En estos enfermos, las pautas en las que intervienen R y Z, además de H y S, se mostraron en general eficaces. La efectividad de estas pautas se debe a que poseen actividad esterilizante (por la presencia de R y Z) y es apreciable su actividad bactericida, pues aún en el caso de resistencia inicial a H, que supone una merma importante de esta última actividad, esta deficiencia va a ser compensada en un nivel aceptable por la R (tabla I)⁷. En cuanto a su capacidad para prevenir la aparición de resistencias, no hay que olvidar también, que se cuenta con la intervención de la R, droga cuya actividad para prevenir la emergencia de resistencias es equiparable a la H⁷. La Z ha sido calificada en este sentido, como una droga débil (tabla I)⁷, aunque la experimentación animal y lo observado en clínica humana ha mostrado que es eficaz para prevenir la aparición de resistencia a la R, con sus favorables consecuencias. Así, se ha comprobado que el animal de experimentación con tuberculosis, después de haber sido tratado durante 3 meses con R, presentaba cultivo de pulmón y bazo positivo en el 95 % y 90 %, con gérmenes resistentes a la R en el 87 % y 75 %; mientras que si en el tratamiento intervenía la Z además de la R, los cultivos de pulmón y bazo eran positivos sólo en el 37 % y 24 %, sin resistencia adquirida a la R ($p < 0,0001$)³⁶. En Argelia fueron tratados 12 enfermos con resistencia inicial a la H con el esquema HR durante 6 meses. El resultado fue de

TABLA II
Enfermos con resistencias iniciales a H y/o S: fracasos y recaídas según el grado de participación de R y Z en pautas en las que, además de estas drogas, intervienen H y S.

| | Enfermos evaluados | Fracasos | Recaídas |
|---|--------------------|----------|----------|
| Grupo I La R y Z solo intervienen en la fase inicial: 1SHRZ/5HT, 2SHRZ/4HT, 2SHRZ/4H ^{17,19-21,24} | 46 | 8 (17 %) | 10(22 %) |
| Grupo II R y Z en la fase inicial y Z en la de continuación: 1SHRZ/5S ₂ H ₂ Z ₂ , 2SHRZ/4S ₂ H ₂ Z ₂ , 2SHRZ/4HZ, 4S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ / 2S ₂ H ₂ Z ₂ ^{17,19-21,24,31,32} | 71 | 10(14 %) | 6(8 %) |
| Grupo III R y Z en la fase inicial y R en la de continuación: 2SHRZ/4HR, 1SHRZ/5H ₃ R ₃ , 2SHRZ/4H ₃ R ₃ , 2HRZ/4H ₃ R ₃ ²²⁻²⁵ | 44 | 1(2 %) | 5(11 %) |
| Grupo IV R y Z durante todo el tratamiento: 2SHRZ/4HRZ, 6S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ ^{22,23,33,34} | 26 | 0 | 0 |

cuatro fracasos, todos con resistencia adquirida a la R. En cambio, 13 enfermos con resistencia inicial, asimismo a la H, fueron tratados durante 6 meses con H y R más Z los tres primeros, sin ningún fracaso ($p < 0,01$)^{37,38}. En Hong-Kong, tras 2 meses de tratamiento con la pauta SHR, en 17 enfermos con resistencias iniciales a H y S se habían producido cinco fracasos (29 %) con resistencia adquirida a la R, mientras que en 13 pacientes también con resistencias iniciales a H y S, a los 2 meses de tratamiento con SHR y Z (pauta: 2 SHRZ/4, S₂ H₂ Z₂) sólo se había producido un fracaso (8 %) con resistencia adquirida a la R^{31,32}.

Para valorar la aportación de la R y Z en el tratamiento de los enfermos con resistencias iniciales a la H y/o S, se han clasificado las pautas en las que además de intervenir la H y S, también lo hacían la R y Z, según el grado de participación de estas últimas drogas. Se han elaborado cuatro grupos: el I lo componen las pautas en las que la R y Z sólo intervenían durante la fase inicial^{17,19-21,24}; el II está formado por las que además de contener la R y Z en la fase inicial, se mantenía la Z^{17,19-21,24,31,32}; el III si es la R la droga mantenida en la 2.^a fase²²⁻²⁵ y el IV si la asociación R y Z estaba presente durante todo el tiempo de tratamiento^{22,23,33,34} (tabla II).

La respuesta terapéutica a las pautas de los cuatro grupos se ha valorado cuantificando fracasos y recaídas. Los fracasos, como es sabido, se pueden considerar como un indicador de la capacidad de la asociación para prevenir la aparición de resistencias. En



tanto que las recaídas miden su capacidad esterilizante³⁹. Fracasos y recaídas resumen, pues, la efectividad de un esquema terapéutico (tabla II). El mayor número de fracasos y recaídas se observó con las pautas del grupo I.

Los fracasos descienden notablemente con las pautas del III, con respecto a los de los grupos I y II. Este hecho está de acuerdo con dos conclusiones que Mitchinson extrajo de estudios realizados con pautas cortas en enfermos con resistencias iniciales³⁹. Estas conclusiones consistieron en que cuanto más tiempo interviene la R en la terapéutica, menos fracasos se producen (por la importante actividad de esta droga para prevenir la aparición de resistencias)⁷ y asimismo que resulta decisiva la presencia de una fase inicial intensiva en el esquema terapéutico³⁹. Con las pautas del grupo III fueron tratados 25 enfermos con resistencia inicial a H sin ningún fracaso²²⁻²⁵ a pesar de que, como resalta Mitchinson, en la fase de continuación recibieron durante 4 meses HR, que en el caso de los pacientes con resistencia inicial a H es esencialmente una monoterapia con R (monoterapia encubierta)³⁹. Esta ausencia de fracasos permite suponer una drástica reducción de la población bacteriana en la fase inicial intensiva, con la eliminación de los probables mutantes resistentes a la R que pudieran existir. Entre las pautas de este grupo, hay una en la que la S no interviene en la fase inicial. Con ella fueron tratados ocho enfermos con resistencia inicial a H, sin fracasos. De todos modos, de este hecho, probablemente, no se puede extraer ninguna conclusión respecto a la escasa aportación de la S a la fase inicial intensiva dado el limitado número de pacientes tratados.

Con las pautas de los grupos II y III, los porcentajes de recaída son del mismo orden, pero ambos, inferiores al del grupo I. La diferencia de las pautas del grupo I respecto a las de los grupos II y III reside en el hecho de que la R y Z sólo actúan en la fase inicial en la del grupo I, mientras que en las de los grupos II y III intervienen en la fase inicial, y una de las dos drogas esterilizantes lo hacen en la de continuación, la Z en las del grupo II y la R en las del grupo III. A este respecto cabe resaltar las consideraciones sugeridas por Mitchinson³⁹. Con la pauta 6 SHZ, las recaídas en los enfermos sin resistencias fueron del 11 % y también del 11 % en el caso de los enfermos con resistencias iniciales a H y/o S, de lo que se deduce que la responsabilidad de la actividad esterilizante de la pauta 6 SHZ reside en la Z³⁹. Como con la pauta 6 SHRZ en los enfermos con las mismas resistencias iniciales, el porcentaje de recaídas es del 14 %, prácticamente análogo al obtenido con la pauta 6 SHZ (11 %), se puede concluir que en cuanto a actividad esterilizante es, al menos, tan efectiva la Z como la R³⁹. Por ello, no es de extrañar que, en los enfermos con resistencias iniciales, las recaídas sean similares tanto si tras una fase inicial intensiva se continúa con Z o con R. El menor porcentaje de recaídas con las pautas del grupo II respecto a las del I, replantea, una vez más, la cuestión de la efectividad esterilizante de la Z durante

la fase de continuación³⁹. Es sugerente en este sentido que entre 25 enfermos con resistencia inicial a H, hubo nueve recaídas con las pautas 2 SHRZ/4H y 2 SHRZ/4HT (recordemos la prácticamente nula aportación de la T) y ninguna entre 12 enfermos con resistencia inicial, también, a H, tratados con la pauta 2 SHRZ/4HZ en la que interviene la Z en la fase de continuación^{17,19-21,24}.

Con los esquemas del grupo IV, en los que la R y Z se administran durante todo el tratamiento, no hubo fracasos ni recaídas. Sin embargo, se impone valorar por una parte el escaso número de enfermos y por otra que durante los 6 meses se administró estreptomycinina e isoniazida, que podrían haber actuado cuando las resistencias fueran exclusivamente a la isoniazida o a la estreptomycinina. Ello significa que en todo momento actuaron tres drogas válidas. Sin embargo, es preciso resaltar que con resistencias iniciales a la isoniazida y a la estreptomycinina, cuando a ellas se asociaron la R y Z tampoco se objetivaron fracasos ni recaídas³³⁻³⁵.

También se ha estudiado la aportación del etambutol al tratamiento de los enfermos con resistencias iniciales a H y/o S. Se han ensayado dos esquemas terapéuticos, en ambos, el E junto a la H y S ha intervenido durante todo el tiempo de tratamiento, pero en uno la R lo hacía durante la fase inicial de 2 meses (2 SHRE/4 S₂ H₂ E₂)^{31,32} y en el otro durante toda la terapéutica (6 S₃ H₃ R₃ E₃)^{33,34}. La contribución del E fue positiva en cuanto a la prevención de fracasos, pues no se produjo ninguno entre 48 enfermos con resistencias iniciales a la H y/o S. Por contra, infortunadamente, puso de manifiesto su gran limitación para evitar las recaídas pues fueron constatadas 15 (31 %) entre los 48 pacientes citados, mientras que con la utilización de Z en lugar del E (2 SHRZ/4 S₂ H₂ Z₂, 6 S₃ H₃ R₃ Z₃) en 34 pacientes, con las mismas resistencias iniciales sólo se comprobaron tres recaídas (9 %)³¹⁻³⁴.

Los 574 enfermos con resistencias iniciales a la H y/o S correspondían un 40 % a la H, un 33 % a la S y un 27 % a ambas^{13,17,20,22,24,25,29,31,33}. Este hecho va a influir sobre los resultados del tratamiento. Entre los 187 pacientes tratados con las pautas de los cuatro grupos, existía resistencia a la H en el 47 %, a la S en el 30 % y a las dos en el 23 %; pues bien, considerando en su totalidad las pautas de los cuatro grupos, el tratamiento no fue efectivo en el 24 % de los resistentes a la H, en el 13 % de los resistentes a la S y en el 27 % de los resistentes a ambas drogas. El pronóstico más desfavorable corresponde, pues, a los resistentes a la H y S y el menos a los resistentes a la S^{17,19-25,32-34}.

Quando los tratamientos antituberculosos son utilizados en condiciones de programa, en la efectividad de sus resultados va a influir la tasa de resistencias iniciales a los fármacos que componen el esquema terapéutico⁴⁰. Este hecho va a depender, como es natural, de la pauta terapéutica y de la cuantía de la tasa de resistencias. Con el tratamiento estándar (SHP) la responsabilidad de las resistencias iniciales en su no efectividad es del 1 %, 1,7 % a 2 % y 3 % a 4 % para unas tasas de resistencias iniciales a la H y/o S del



5 %, 10 % y 20 %, respectivamente⁴⁰. Ciñéndonos a las pautas del grupo III²³⁻²⁵, cuyo esquema común es la utilización de la R y Z durante la fase inicial y la R en la de continuación, que son las habitualmente manejadas en nuestro medio, el análisis de sus resultados en los enfermos sin y con resistencias iniciales a la H y/o S, permite deducir que para una tasa de resistencias del 7,4 %, la responsabilidad de las mismas en la no efectividad del tratamiento es del 0,8 %*. En el caso de la pauta SHP es del 1 % para una tasa de resistencias iniciales menor (5 %); exponente de la superioridad de las pautas del grupo III con respecto a la estándar³⁹.

En el caso de los enfermos con resistencias iniciales a la R, los resultados ya no son tan favorables. Los tres enfermos con resistencia inicial a R (además de a H y S) fueron tratados, dos de ellos con 6 H₃ R₃ Z₃ E₃ y aunque el tratamiento no fracasó, los dos recayeron. En el otro, tratado con 6 HRZE, el tratamiento no fracasó ni ha recaído^{33,34}.

En una revisión realizada por Mitchinson que comprende seis estudios de África del Este y Central, dos de Singapur y cuatro de Hong-Kong, los enfermos con resistencia inicial a R fueron 11 (9 de Hong-Kong, donde existe la tasa de resistencia inicial más elevada y los otros dos de África del Este y Central). De estos 11 enfermos: en dos no existía ninguna otra resistencia y los nueve restantes presentaban, además, resistencia inicial a H y/o S (1 a H, 1 a S y 7 a H y S). El tratamiento no fue eficaz en ocho de estos 11 enfermos (5 fracasos y 3 recaídas).

La resistencia a R, es, pues, de un absoluto mal pronóstico, de tal manera que como señala Mitchinson tiene un gran valor predictivo de la eficacia de los tratamientos de corta duración, el conocimiento de la situación respecto a la resistencia inicial a la rifampicina y su evolución cuantitativa³⁸. Nunca se insistirá lo suficiente en que la utilización de esta droga ha de ser lo suficientemente juiciosa para evitar la aparición de resistencias.

Por último restan por hacer unas consideraciones respecto al estado bacteriológico de los enfermos en quienes el tratamiento ha fracasado y de los que recaen tras haber finalizado la terapéutica con éxito.

Es causa importante de fracaso terapéutico la deficiente capacidad de la pauta de tratamiento para prevenir la aparición de resistencias. Por ello, entre los fracasos es frecuente la emergencia de resistencias secundarias o adquiridas. Con las pautas del 1.º, 2.º, 3.º y 5.º estudios de África del Este y Central, 1.º y 2.º de Singapur y 1.º, 2.º y 3.º de Hong-Kong, este tipo de resistencias se constató en el 65 % de los fracasos habidos entre los enfermos sin resistencias iniciales y

en el 46 % de los correspondientes a los portadores de resistencias iniciales^{13,17,20,22,25,29,31,33}. Este hecho tiene una significación particularmente ominosa si se trata de resistencia adquirida a la rifampicina, debido a que, para el retratamiento, no se podría contar con la eficacia de esta droga. En cuanto a la probabilidad de que aparezca resistencia a R son orientativos los resultados de una revisión realizada por Mitchinson: en 16 enfermos sin resistencias iniciales, en quienes fracasó el tratamiento con pautas en las que intervenía la R, aparecieron resistencias adquiridas en 10, pero ninguna de ellas a la R; en cambio, entre 61 pacientes con resistencias iniciales a H y/o S, en los que también fracasaron asociaciones terapéuticas que contenían R, emergieron nuevas resistencias en 33, que en 20 casos (61 %) lo eran a la rifampicina. Este es, pues, un importante *handicap* de los enfermos con resistencias iniciales, que en ellos es más probable la aparición de resistencia adquirida a la R tras el fracaso con esquemas terapéuticos que la contengan³⁹.

En las recaídas, los gérmenes presentes son los que inicialmente formaban la población del enfermo, que al no haber sido eliminados por una insuficiente actividad esterilizante en la pauta empleada, tras un aparente éxito, van a reactivarse con posterioridad. Así en esta revisión, en el caso de los enfermos sin resistencias iniciales, el 96 % de las recaídas seguían sin presentarlas y en el grupo de los portadores de resistencias iniciales, en el 91 % de los que recayeron el patrón de éstas continuó siendo el mismo^{13-15,19-25,27-34}.

Otros ensayos terapéuticos controlados

Además de los ya citados, en otros ensayos terapéuticos han sido también estudiadas diferentes pautas de seis meses con intervención de H, R y Z. En 1972, la British Thoracic Association (BTA) inició un ensayo con esquemas formados por H y R suplementados con S o E, los dos primeros meses. Estas pautas fueron planificadas para una duración de 6, 9, 12 y 18 meses. El grupo de pacientes que siguió la de 6 meses 2HRS o 2HRE/4RH, presentó un 7 % de recaídas, mientras que no se objetivó ninguna cuando la duración fue de 9 meses. Aparecieron en un 0,6 % en el grupo de 12 meses y como en el caso de los nueve meses, tampoco hubo en el grupo de 18^{41,42}.

Un estudio similar fue llevado a cabo en Francia (ensayo 6,9,12) en el que, como en la experiencia anterior, el cuerpo terapéutico estuvo formado por H y R, a los que se añadió S o E los tres primeros meses (en lugar de dos). Cuando los resultados fueron evaluados 10 años más tarde, se comprobaron 6,2 % de recaídas en el grupo que fue tratado 6 meses y alrededor de 2 % cuando la pauta se mantuvo 9-12 meses⁴³. Los resultados obtenidos en los modelos de 6 meses, indujeron a realizar otros ensayos de la misma duración, pero incorporando la Z.

Entre 1975 y 1978 dos grupos de trabajo españoles: Clínica Victoria Eugenia de Madrid y Hospital de Enfermedades del Tórax de Terrassa (Barcelona) llevaron a cabo sendos estudios controlados utilizando

*Con las pautas del grupo III se trataron 592 enfermos, 548 sin resistencias iniciales y 44 (7,4 %) con resistencias iniciales a la H y/o S. Entre los enfermos sin resistencias, los fracasos y recaídas fueron nueve (1,7 %) y entre los 44 con resistencias iniciales seis, es decir, en la totalidad de los 592 pacientes se constataron 15 fracasos y recaídas que constituyen el 2,5 %, un 0,8 % superior a aquel 1,7 %, porcentaje esperado de fracasos y recaídas cuando no existen resistencias iniciales, según los resultados de los ensayos terapéuticos conocidos²³⁻²⁵.



dos esquemas de 6 meses, en uno de los cuales intervenía la Z (6 HRZ) y en el otro el E (6 HRE)^{44,47}.

En Madrid fueron estudiados con 6 HRE, 78 enfermos y con 6 HRZ, 86. Al 2.º mes presentaban el cultivo del esputo negativo el 91 % de los enfermos tratados con 6 HRE y el 92 % de los que recibieron 6 HRZ, sin fracaso terapéutico con ninguna de las dos pautas. A los 5 años de seguimiento se constataron cuatro recaídas (5,8 %) entre los tratados con 6 HRE y una (1,4 %) entre los que siguieron la pauta 6 HRZ. No hubo ninguna otra en una revisión llevada a cabo 10 años después. Este hecho confirma la precocidad de las recaídas^{44,45}.

En el Hospital de Enfermedades del Tórax de Terrassa se trataron con las mismas pautas 184 enfermos (92 con 6 HRE y 92 con 6 HRZ). Al 2.º mes negativizaron el cultivo el 69 % de los tratados con 6 HRE y el 81 % de los que lo fueron con 6 HRZ. A los dos años de seguimiento, con 6 HRE se habían producido tres recaídas (3,5 %) y ninguna con 6 HRZ^{46,47}.

Estos dos estudios contribuyeron a confirmar la superioridad esterilizante de las pautas que contienen Z además de R.

En 1981, la BTA probó en Gran Bretaña la combinación 2 HRZE/4 HR, en pacientes pertenecientes a la práctica diaria, todos ellos con confirmación bacteriológica, aún cuando sin comprobación de baciloscopia en el esputo en el 48 % de los casos. No existían resistencias iniciales. En los 132 enfermos estudiados y seguidos durante dos años, no se comprobó ningún fracaso, las recaídas fueron del 2,3 % y los efectos adversos, que obligaron a modificar el tratamiento, no superaron el 5 %⁴⁸.

Este mismo esquema terapéutico fue ensayado en el Sáhara argelino por la BMRC, en un estudio cooperativo con el Argelian Work Group. Todos los pacientes presentaban baciloscopia positiva. El 28 % eran nómadas y, como en el caso de Gran Bretaña, el control se basó en los medios asistenciales rutinarios, aunque inevitablemente reforzados en esta ocasión. En los 131 enfermos estudiados no se constató ningún fracaso y tras dos años de seguimiento, el porcentaje de recaídas fue del 2,3 %. No fue preciso modificar el tratamiento, por aparición de efectos secundarios, más que en el 3 % de los casos. Entre los 18 pacientes que presentaban resistencias iniciales a H o S o a ambas, no se comprobaron fracasos ni recaídas⁴⁹.

En conclusión, los resultados obtenidos en estos dos estudios, fueron muy similares, y a su vez análogos a los comprobados con la pauta 2 HRZS/4 HR utilizando en Singapur y África del Este y Central.

La Tuberculosis Control Division de los CDC, perteneciente al Public Health Service (PHS) de EE.UU. llevó a cabo, a su vez, dos estudios controlados: uno en los propios EE.UU. y otro en Polonia, en colaboración con el Instituto Nacional para la Tuberculosis de Varsovia⁵⁰. Inicialmente se planificó administrar H y R en régimen diario o intermitente con o sin E. En el realizado en EE.UU. (trial 20) los pacientes recibieron H y R durante 6 meses, en régimen diario. Esta experiencia coincidió cronológicamente con el 2.º estudio

de África del Este donde, como se recordará, se compararon las pautas de la misma duración RH y SHR, en pacientes hospitalizados. Ello, teóricamente, permitiría comparar la efectividad del esquema HR pero en régimen ambulatorio (autoadministración de las drogas). Todos ellos eran casos nuevos, con baciloscopia confirmada en el esputo y sin resistencias iniciales. En los 141 enfermos controlados se constató un 1 % de fracasos y después de 30 meses de seguimiento un 9,2 % de recaídas⁵¹.

Como quiera que estos resultados fueron insatisfactorios, se realizó un nuevo ensayo (trial 21), comenzado en 1981, en pacientes de similares características pero con la adición de Z a la H y R, los dos primeros meses: 2 HRZ/4 HR. En los más de 300 enfermos tratados, se objetivaron el 3,8 % de fracasos y el 3,16 % de recaídas. Los efectos adversos que obligaron a modificar el tratamiento, no superaron el 5 % preceptivo^{52,53}. Se resalta que tanto la pauta 2 HRZE/4 HR (BTA), como la 2 HRZ/4 HR (trial 21), estudiada por el PHS (EE.UU) fueron utilizadas en pacientes cuya situación no era básicamente distinta a la que presentan los enfermos tratados en la práctica habitual.

Sus resultados fueron comparados con los obtenidos en otro grupo de enfermos de similares características y tratados en las mismas condiciones, con pautas de 9 meses, con E (2 HRE/9 HR) en Gran Bretaña y sin E (9 HR) en EE.UU. No se observaron diferencias significativas^{48,52-54}, salvo un mejor cumplimiento con la pauta 2 HRZ/4 HR en EE.UU⁵⁴.

En Polonia (1980) fueron ensayadas las siguientes pautas: 6 HRE, 2HRE/4 H₂R₂; 2HRE/4H₂R₂E₂ y 2 HRE/4H₁R₁E₁, con los cuales no se comprobó ningún fracaso y tras un seguimiento de 30 meses las recaídas fueron: 13 % para la primera pauta, 18 % para la segunda y 8 % para la tercera. Se concluyó que no existía diferencia significativa entre las tres, lo cual parecía sugerir que la administración de HR (con o sin E) dos veces por semana en la 2.ª fase, era tan eficaz como cuando estos fármacos se daban en régimen diario. Sin embargo, con la 4.ª pauta: 2HRE/4H₁R₁E₁, se comprobaron el 22 % de recaídas. Comparando este resultado con el obtenido con la tercera (2.ª etapa es bisemanal), la diferencia resultaba significativa ($p < 0,0017$)⁵⁵.

También fue objetivo de estos estudios comprobar si el E incrementaba realmente la eficacia de la asociación RH o su aportación resultaba marginal. Esta pregunta no pudo ser concluyentemente respondida. Sí, en cambio, se puso de manifiesto que los resultados entre las combinaciones 6 HRE y 2 HRE/4 H₂R₂, no eran significativamente distintos⁵⁵.

Con esta experiencia acumulada, se investigó un esquema constituido por HR con la adición de Z y S los dos primeros meses, seguidos de la administración de H y R en régimen bisemanal: 2 HRZS/4 H₂R₂ (1982). Fueron controlados 85 enfermos, todos con baciloscopia positiva. No hubo fracasos ni recaídas, tras un seguimiento de 18 meses y los efectos adversos de la medicación no superaron al 5 %⁵⁶. Pero, un



hecho puesto de manifiesto fue que estos efectos secundarios, tanto si obligan a modificar la pauta terapéutica, como si ello no era necesario, fueron dos o tres veces más frecuentes cuando en la fase inicial se administraban cuatro fármacos en régimen diario. Por esta razón y para, por otra parte, evitar la inyección diaria de S durante los dos primeros meses, se prescindió de ella. La pauta estudiada fue pues: 2 HRZ/4 H₂R₂ (1984) y se aplicó, asimismo, a casos con baciloscopia positiva y bajo supervisión completa, con los siguientes resultados: negativización del cultivo del esputo al 2.º mes en el 85 % de los 116 pacientes tratados. La pauta fracasó en el 2 % y las recaídas (tras un seguimiento de 24 meses) se situaron en el 3,9 %. Fue, preciso modificar el esquema terapéutico, por efectos adversos a las drogas, en 3,7 %⁵⁷.

Vale la pena resaltar que entre los pacientes tratados con las pautas citadas, se aislaron cinco, en los cuales existían resistencias iniciales a la H y/o S. En ninguno de ellos hubo fracasos sin recaídas⁵⁷.

Recientemente (1989) se ha realizado en Brasil un estudio comparativo del rendimiento de las dos siguientes pautas: 2 HRZ/4 HR y 2 HRZ/4 H₂R₂, utilizadas en circunstancias similares a la práctica habitual y asumiendo el enfermo la responsabilidad de la automedicación. Los pacientes controlados padecían una tuberculosis pulmonar con bacteriología comprobada. Fueron excluidos los afectos de enfermedad mental, tuberculosis extrapulmonar y aquellos que habían permanecido hospitalizados un período superior a dos meses. Como datos interesantes a añadir vale citar que en un 4 % existían resistencias iniciales a H y/o S, el 79 % eran menores de 39 años y el 2 % mayores de 60, el 33 % eran desempleados y el 14 % subempleados⁵⁸.

Fueron tratados 287 pacientes con la pauta 2 HRZ/4 HR y 257 con 2 HRZ/4 H₂R₂. El cumplimiento de la terapéutica se evaluó cuantificando la medicación consumida (que les era dispensada gratuitamente) y además mediante controles inesperados de la misma, llevados a cabo en el domicilio del paciente mediante visitas no anunciadas. No se comprobaron diferencias significativas en ambos grupos, aunque el incumplimiento fue ligeramente superior en los que siguieron la 1.ª pauta respecto a la segunda, 8 % frente al 6 % durante el primer mes de tratamiento. En ambos grupos, este incumplimiento se fue progresivamente incrementando hasta alcanzar cifras del 20 % y 16 %, respectivamente al 6.º mes. Se constataron el 5 % de fracasos en la pauta continua y 4 % en la intermitente. Las recaídas, tras 12 meses de seguimiento, fueron del 7 % y 4 %⁵⁸.

Los resultados del referido estudio ponen de manifiesto, que en la práctica habitual, ambos esquemas pueden ser utilizados, puesto que el administrado en régimen intermitente resulta tan eficaz como el diario, representando además la ventaja suplementaria de su menor costo⁵⁸.

Las elevadas cifras de fracasos y recaídas fueron asumidas y explicadas, en cuanto para su valoración no fue rechazado ningún enfermo en función de su

grado de cumplimiento. Así, los resultados parecían comparables con lo que sucede en la realidad.

A partir de los estudios realizados en Hong Kong y los resultados obtenidos en Madrás (India), se han llevado a cabo algunos estudios terapéuticos con pautas de 6 meses, pero administradas en régimen intermitente desde el comienzo (1986). Concretamente fueron estudiados diez regímenes intermitentes, administrados bajo supervisión y constituidos por la consabida fase inicial intensiva de 2 meses en que intervenían SHR y Z, dos o tres veces por semana, seguida de una segunda formada por H y R en régimen uni o bisemanal, con o sin S, o bien H y S dos veces por semana. El estudio comparativo de las diferentes pautas sugiere que los esquemas intermitentes desde el inicio, con una fase inicial intensiva, alcanza su mayor eficacia cuando en esta etapa, las drogas son administradas en régimen trisemanal y además en la fase de continuación interviene la R⁵⁹.

En Alemania (1982) han sido estudiadas dos pautas con administración intermitente de los fármacos desde el comienzo del tratamiento. En una de ellas, un grupo de pacientes recibió SHRZ en régimen bisemanal durante 6 meses: 6 S₂ H₂ R₂ Z₂, en tanto que en otro grupo las mismas cuatro drogas eran administradas trisemanalmente, pero sólo durante los 3 primeros meses, para proseguir los tres restantes con una pauta bisemanal constituida por SH y Z⁶⁰. Los resultados difirieron por cuanto mientras en el primer grupo no se comprobaron fracasos ni recaídas, en el segundo hubo un 1 % de fracasos y 5 % de recaídas, tras un seguimiento de 12 meses. Ello pone una vez más de manifiesto, la mayor eficacia que supone administrar la R durante los 6 meses⁶⁰.

Puede concluirse, que desde hace varios años la quimioterapia de corta duración representada por la pauta de 6 meses, está definitivamente incorporada como régimen de elección en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Como consecuencia de los resultados obtenidos en los múltiples ensayos clínicos, llevados a cabo y controlados por los organismos especializados de mayor prestigio mundial, la Comisión Científica de Tratamiento de la UICTER, en su reunión de Singapur, celebrada en noviembre de 1986 y tras una encuesta entre sus miembros, decidió hacer recomendaciones específicas sobre regímenes antituberculosos⁶¹.

Aconsejó como régimen estándar de 6 meses el constituido por: 2 HRZ/4 HR. Cuando la tasa de resistencias iniciales lo justifique, es conveniente la adición de una cuarta droga: E, en la fase inicial ó S como otra alternativa.

Diversos estudios realizados en nuestro país han confirmado la eficacia de estas pautas de 6 meses. Con los esquemas 2 EHRZ/4 HR, 2 SHRZ/4 HR y 2 HRZ/4 HR han sido tratados 1.588 enfermos⁶²⁻⁶⁶. Entre ellos sólo se produjeron tres fracasos^{65,66}, uno de éstos con resistencia inicial a H y R⁶⁶ y las recaídas oscilaron del 0 %^{63,64} al 2,5 %⁶².

Como variantes del régimen antes citado, proporcionando la misma eficacia y con potenciales ventajas



TABLA III

| 3a: Pautas de 6 meses de eficacia comprobada y número de dosis de R | | 3b: Pautas de menos de 6 meses ensayadas y número de dosis de R | |
|--|----------------|---|----------------|
| Pauta | N.º dosis de R | Pauta | N.º dosis de R |
| 2HRZ/4HR* | 180 | 3SH ₃ R ₃ | 39 |
| 2HRZ/4H ₃ R ₃ * | 111 | 3SHR | 90 |
| 2HRZ/H ₂ R ₂ * | 94 | 2HRZ/1HR | 90 |
| (con E o S en la primera fase según la tasa de resistencias iniciales) | | 3SHRZ | 90 |
| 2H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ / | | 2SHRZ/2HR | 120 |
| 4H ₃ R ₃ * | 76 | 2SHRZ/2HRZ | 120 |
| 2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ / | | 2SRHZ/2,5HRZ | 135 |
| 4H ₃ R ₃ * | 76 | 3SHRZ/1,5HR | 135 |
| 6HRZE | 180 | 3SHRZ / | |
| 6H ₃ R ₃ Z ₃ + S ₃ | | 1,5S ₂ H ₂ Z ₂ | 90 |
| y/o E ₃ | 76 | 2SHRZ/3S ₂ H ₂ Z ₂ | 60 |
| 6H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ | 52 | 3SHRZ / | |
| | | 2S ₂ H ₂ Z ₂ | 90 |
| | | 2SHRZ/3H ₂ R ₂ | 86 |
| | | 2SHRZ / | |
| | | 3H ₂ R ₂ Z ₂ | 86 |

*Pautas recomendadas por la UICTER

en algunas circunstancias, la UICTER ha recomendado también diversos regímenes intermitentes supervisados: 2 HRZ/4 H₃ R₃ y 2 HRZ/4 H₂ R₂. Con E o S en la 1.ª fase, según la tasa de resistencias iniciales. Asimismo también considera recomendables las siguientes pautas intermitentes desde su comienzo, en este caso con E o S en la fase inicial: 2 E₃ H₃ R₃ Z₃/4 H₃ R₃ y 2 S₃ H₃ R₃ Z₃/4 H₃ R₃.

Los regímenes intermitentes tienen importantes ventajas sobre sus equivalentes de administración diaria. Con ellos es bastante más fácil la supervisión completa del tratamiento, de tal manera que se puede actuar oportunamente cuando un paciente falla en la toma de su dosis, por lo que son particularmente útiles en el caso de determinados enfermos (drogadictos, alcohólicos, etc.) en los que la automedicación no ofrece garantía. En general son menos tóxicos y más baratos por ser menor la cantidad total de fármaco empleada (tabla III). Por otra parte, al poder ser supervisados, el personal asistencial conoce cuando un paciente ha recibido un adecuado tratamiento, en cuyo caso el seguimiento después de la quimioterapia es innecesario⁵. Para obtener todas las ventajas de estos regímenes, como tantas veces se ha repetido, se debe disponer de una organización sanitaria adecuada que permita el alto nivel de eficacia deseado^{5,61}.

En esta línea de la terapia intermitente y como variante de los regímenes ya citados, ha sido ensayado en Chile con excelentes resultados (0,8 % de recaídas) el siguiente esquema: 1 SHRZ/6 H₂ R₂, el cual a pesar de que tiene una duración superior en un mes a la de las pautas convencionales, el número total de dosis es equiparable o inferior⁶⁷.

Pautas de menos de 6 meses

Pautas de tres meses

De 1969 a 1972, Kreis y Pretet estudiaron por primera vez pautas de 3 meses, en las que intervenían la S, H y R. Las dosis utilizadas de H y R eran de 900

mg y 1.200 mg, respectivamente (la de S fue de 1 g). Se elaboraron dos esquemas, en el primero los fármacos se administraban en régimen diario (3 SHR) y en el segundo la H y R en régimen trisemanal (3 SH₃ R₃). Se trataron 91 enfermos, de los cuales el 70 % presentaba baciloscopia positiva y en el 71 % las lesiones radiológicas eran muy extensas, sin diferencia significativa al respecto entre los dos grupos. Con 3 SHR fueron tratados 47 enfermos y 44 con 3 SH₃ R₃. A los 2 meses habían negativizado el cultivo el 92-94 % y a los 3 meses todos excepto uno (tratado con 3 SH₃ R₃). Después de un seguimiento de 2 años se habían controlado el 86 %, con siete recaídas entre los 47 tratados con SHR y cinco entre los que lo fueron con 3 SH₃ R₃, en total 12, el 13,2 %. De ellas, 11 (17 %) se produjeron entre los 64 enfermos que presentaron la baciloscopia del esputo positiva y 10 (15 %) entre los 65 que tenían las lesiones radiológicas muy extensas. Se concluyó que, aunque estas pautas no podían ser recomendadas, podrían ser útiles como tratamiento de masas, ya que con ellas se conseguía la negativización bacteriológica a los 3 meses en el 99 % de los enfermos tratados y aproximadamente se podrían esperar dos recaídas de cada 10 enfermos de los que presentaban la baciloscopia positiva y las lesiones radiológicas más extensas⁶⁸.

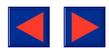
Con la introducción en los tratamientos cortos de la Z, se diseñaron nuevas pautas de 3 meses en las que intervenía esta droga además de las anteriormente utilizadas con el fin de mejorar los resultados obtenidos en Francia por Kreis y Pretet.

En Madrás (India) (1986) se ensayó una pauta de 3 meses compuesta por SHR y Z a sus dosis habituales y en administración diaria. Se trataron 234 enfermos con la baciloscopia positiva en el 92 %, de los cuales 34 presentaban resistencias a H y/o S. En los enfermos sin resistencias, el 91 % habían negativizado el cultivo a los 2 meses y a los tres el 99 %. A los 2 años de seguimiento (controlados el 99 %) las recaídas fueron del 20 %. Entre los pacientes con resistencias iniciales los fracasos fueron el 6 % y las recaídas el 23 %. Dado el número de recaídas, esta pauta no es recomendable⁶⁹.

En la India también se han ensayado otras pautas de 3 meses. En Agra (1981) de 53 enfermos tratados con SHRZ en régimen diario, recayeron tras un seguimiento de 2 años el 6 %. En Nueva Delhi (1984), con una pauta de 3 meses en régimen diario en la que no intervenía la S y la Z sólo lo hacía los dos primeros (2HRZ/HR), recayeron el 23 %. En Alemania (1982) se estudió un tratamiento de 3 meses compuesto por SHRZ administrado diariamente, con el 6 % de fracasos y un 20 % de recaídas. Resalta el bajo porcentaje de recidivas observando en Agra, pero en este estudio la definición de recaída era diferente, toda vez que además de positivización bacteriológica se requería deterioro radiológico^{60,69,70,71}.

Pautas de cuatro meses

Teniendo en cuenta el relativo éxito de Kreis y Pretet en Francia con una pauta de 3 meses y que en



el 2.º estudio de África del Este y Zambia se había demostrado la efectividad de una fase inicial intensiva, se llevó también a cabo en África del Este y Zambia (1978) un estudio en el que se investigó si los resultados del ensayo francés se podrían mejorar, si se prolongaba el tratamiento a 4 meses e intervenía una fase inicial intensiva en la que participarían la S, H, R y Z. Con este tratamiento y por su duración de 4 meses se esperaba superar el bajo rendimiento que, por abandonos, se obtenía en condiciones de programa con la pauta estándar. Se diseñaron 4 esquemas para su administración diaria, en los que durante los 2 primeros meses se utilizaban S, H, R y Z para continuar después otros dos con H sólo o acompañada por uno de los dos o por los dos fármacos, R y Z cuya capacidad esterilizante permitía acortar el tratamiento. Las pautas estudiadas fueron: 2SHRZ/HRZ, 2SHRZ/HR, 2SHRZ/HZ y 2SHRZ/H. También se estudió otra en la que no intervino la S en la fase inicial, con el fin de valorar la aportación de esta droga y en su caso poder prescindir de ella pues la necesidad de ser inyectada requería, en los países en desarrollo, la hospitalización del enfermo; esta pauta consistía en 2HRZ/H^{72,73}.

Al 2.º mes habían negativizado el cultivo el 85 % excepto los tratados sin S en la fase inicial, que lo hicieron en el 79 %. Entre los enfermos sin resistencias iniciales hubo cuatro fracasos, uno (1 %) entre los tratados con la pauta 2 SHRZ/HR, uno (1 %) con 2SHRZ/HZ y dos (2 %) con 2HRZ/H. Tras un seguimiento de 2 años (90-93 % controlados), entre los 208 enfermos tratados con pautas en las que la R intervenía durante todo el tratamiento (2SHRZ/HRZ y 2SHRZ/HR), las recaídas fueron el 13 %, mientras que entre los 303, en los que la R sólo participaba en la fase inicial (2SHRZ/HZ, 2SHRZ/H y 2HRZ/H) ascendieron al 34 %. La diferencia fue significativa ($p < 0,001$) y puso de manifiesto que la superioridad terapéutica de una pauta está en relación directa con el tiempo de empleo de la R. Sin embargo, en cuanto al otro fármaco de importante capacidad esterilizante como es la Z, este 4.º estudio del África del Este y como veremos el 1.º de Singapur, fueron los que hicieron suponer que su aportación al tratamiento residía en su empleo en la fase inicial intensiva, pues entre los enfermos tratados con la pauta 2SHRZ/HR la tasa de recaídas fue del mismo orden que cuando en la fase de continuación intervenía también la Z (2SHRZ/HRZ); lo mismo ocurrió en los enfermos tratados con 2SHRZ/H, 2SHRZ/HZ. Con la pauta sin S (2HRZ/2H), las recaídas fueron del 40 % y en el caso de la misma pauta suplementada con S(2SHRZ/H) del 30 %, sin que la diferencia fuera significativa ($p < 0,2$), lo cual mostraba la escasa contribución de la S a los tratamientos cortos. Entre los enfermos con resistencias iniciales, los resultados fueron prácticamente iguales a los observados en el caso de los enfermos sin resistencias^{72,73}. En Singapur se estudiaron las pautas 2SHRZ/2HRZ o 2HR de 4 meses de duración, comparativamente con las mismas, pero de 6 meses (2 SHRZ/4 HRZ, 2 SHRZ/4 HR). Al 2.º mes habían

negativizado el cultivo el 98 % y no hubo ningún fracaso. Entre los 156 enfermos sin resistencias iniciales que siguieron las pautas de 4 meses, recayeron el 10 % (seguimiento 2 años, controlados el 95-99 %) y entre los 158, asimismo sin resistencias que siguieron las pautas durante 6 meses, el 1,3 % (diferencia significativa: $p < 0,01$). Como se observó en el estudio de África del Este, la pauta en la que la Z se mantenía durante la fase de continuación no fue superior a aquella en la que la Z sólo intervenía en la fase inicial. Entre los enfermos con resistencias iniciales tratados con las pautas de 4 meses, no hubo ningún fracaso y el porcentaje de recaídas fue similar al de los enfermos sin resistencias^{22,23}.

Estos dos estudios que fueron iniciados con el fin de mejorar los resultados obtenidos por Kreis y Pretet consiguieron, sin embargo, resultados análogos al estudio francés. El porcentaje de recaídas con 2SHRZ/2HRZ o 2HR fue del 13 % en África del Este y Zambia y del 10 % en Singapur, mientras que en Francia con la pauta de 3 meses (sin Z) fue del 13,2 %. Este hecho se debe a que los enfermos del África del Este, Zambia y Singapur eran portadores de una enfermedad tuberculosa con lesiones más extensas y mayor riqueza bacilar que en el estudio de Kreis y Pretet.

Por otra parte, como los enfermos de los estudios de África del Este y Singapur sí que eran de características semejantes, los resultados que se obtuvieron fueron prácticamente superponibles.

Considerando en conjunto los dos grupos, las recaídas fueron del 11,8 % y el 0,2 % de fracasos, por lo que se puede razonablemente afirmar que la efectividad de las pautas 2SHRZ/HRZ o HR mantenidas durante 4 meses sería aproximadamente del 88 % para los enfermos con baciloscopia del esputo positiva y una perspectiva de 2 años, período de observación de los enfermos tratados. Sin embargo, existe un seguimiento más prolongado en el caso de los enfermos de Singapur, que fue de 6 años más. A lo largo de este tiempo, las recaídas pasaron a ser de 15 a 20, constituyendo el 13 %. En función a los datos suministrados por este último seguimiento y una perspectiva de 8 años, la efectividad de la pauta 2SHRZ/2HRZ o 2HR se puede considerar del 87 %. Aunque este rendimiento no puede ser recomendado, sería ocasionalmente aceptable en determinados grupos de pacientes a los que no se puede ofrecer una garantía de seguimiento de 6 meses (duración óptima de la terapéutica)^{22,23}.

Pautas de cuatro meses y medio

Ante los iniciales, pero insatisfactorios, resultados de las pautas de 4 meses ensayadas en África del Este y Zambia, se inició un estudio terapéutico en Francia (1978) en el que se prolongaba durante dos semanas más el esquema 2SHRZ/2HRZ con el fin de investigar sin con ello mejoraba su rendimiento terapéutico. Con la pauta 2SHRZ/2, 5HRZ se trataron 84 enfermos. El cultivo al 2.º mes fue negativo en el 75 % y en el 100 % al final del tratamiento. En dos enfermos hubo de ser retirada la medicación por intolerancia y



los 82 restantes fueron seguidos durante 2 años (controlados el 85 %). De los 69 pacientes seguidos recayeron dos (2,9 %). Ello significa una sorprendente mejoría respecto a los resultados obtenidos en África del Este y en Singapur, aunque el número de enfermos estudiados es escaso^{74,75}.

En Agra (India, 1981) se estudiaron junto a la pauta de 3 meses ya citada (3SHRZ) otras dos de 4 meses y medio. En este estudio, un grupo de enfermos tras finalizar la pauta de 3 meses con SHRZ continuó con H y R diaria durante mes y medio más, mientras que el otro prosiguió con SHZ bisemanal. Con la pauta 3SHRZ/1,5S₂H₂Z₂ fueron tratados 81 enfermos, el cultivo negativizó a los 2 meses en el 96 % y en el 100 % al finalizar la terapéutica. A los 2 años se constataron un 9 % de recaídas (enfermos controlados el 91 %). Con la pauta 3SHRZ/1,5HR, el cultivo al 2.º mes se hizo negativo en el 97 % y al terminar el tratamiento en el 100 %. En el seguimiento de 2 años no se perdió el control de ningún enfermo y de 64 recayó el 2 %. Con la pauta, en la cual en la fase de continuación fueron utilizadas S, H y Z dos veces a la semana, las recaídas fueron del mismo orden que las objetivadas con la pauta de 3 meses, es decir que el suplemento S₂ H₂ Z₂ no aportó nada a los resultados que se obtuvieron con SHRZ durante 3 meses. Sin embargo, con la pauta 3SHRZ/1,5HR los resultados fueron buenos, pero a este estudio se le ha objetado, como se ha señalado, que sólo se consideraba recaída si la positivización bacteriológica se acompañaba de deterioro radiológico y que el número de enfermos estudiados fue limitado^{70,71}. Por otra parte existen resultados con esta misma pauta (Argentina, 1984) correspondientes a 517 enfermos. De estos pacientes el 91 % negativizaron el cultivo del esputo al 2.º mes y no hubo ningún fracaso. Tras un seguimiento de 2 años, las recaídas fueron del 5 %. Sin embargo, los enfermos que recayeron eran portadores de una tuberculosis pulmonar muy avanzada, por lo que los autores del estudio no la recomiendan para todos los casos sino que por el contrario, en las formas avanzadas aconsejan prolongarla 6 semanas más^{76,77}.

Pautas de cinco meses

Conocidos los buenos resultados obtenidos en África del Este y Central y en Hong-Kong con la pauta de 6 meses, en la que se administraban S, H, R y Z durante los dos primeros para continuar los cuatro restantes con S, H y Z en régimen bisemanal, en Madrás (India, 1979) se ensayó una pauta reduciendo en un mes la fase de continuación. Se trataba de investigar en que medida redundaría en los resultados la reducción en un mes del tiempo de mantenimiento de este esquema terapéutico de coste poco elevado, ya que la R sólo se administraba durante dos meses. Además, se investigó también el papel que podrían desempeñar los corticoides en los tratamientos antituberculosos de corta duración, pues se había establecido la hipótesis de que su efecto inmunosupresor po-

dría permitir el desarrollo de los gérmenes latentes, haciéndolas así sensibles a la acción bactericida de los fármacos antituberculosos. Con este fin se administró prednisolona, a la mitad de los enfermos estudiados durante los dos primeros meses de tratamiento⁷⁸⁻⁸⁰.

Con la pauta 2SHRZ/3S₂H₂Z₂ se trataron 129 enfermos con baciloscopia positiva, el 97 % (sin diferencias entre los tratados o no con prednisolona). A los 2 meses habían negativizado el cultivo el 92 % y el 100 % al terminar el tratamiento y sólo en un 4 % fue necesario modificar la pauta medicamentosa por intolerancia⁷⁸⁻⁸⁰.

En Madrás se consideraba recaída bacteriológica a los enfermos que después de finalizar el tratamiento presentaban dos o más cultivos positivos, independientemente de su número de colonias, sin embargo sólo se volvía a instaurar tratamiento si al menos uno de los dos cultivos mostraba 20 colonias o más y era positiva la baciloscopia o bien si los cultivos eran reiteradamente positivos. En los resultados sólo nos referiremos a las recaídas que requirieron tratamiento. Tras 2 años de seguimiento (controlados el 94 %-99 %), estas recaídas fueron el 5,4 % y a los 5 años el 71 %. La prednisolona no influyó ni en la rapidez de negativización ni en la tasa de recaídas. En los enfermos con resistencias iniciales a la H, S o H y S se produjo fracaso terapéutico en el 15 % y las recaídas que requerían tratamiento fueron el 5 %, que supone una respuesta desfavorable al tratamiento en un 20 %. Esta respuesta desfavorable fue dos veces más frecuente entre los enfermos con resistencias iniciales que siguieron tratamiento con prednisolona durante los dos primeros meses⁷⁸⁻⁸⁰.

Las otras pautas de 5 meses estudiadas en Madrás (1986) formaban parte de un estudio en el que intervenían los siguientes esquemas: 3SHR/2 S₂ H₂ Z₂ y 3SHZ/2 S₂ H₂ Z₂ (sin R en la 1.ª fase). Los enfermos tratados fueron 197 y 199, respectivamente, con baciloscopia positiva el 91 % de los que siguieron la pauta con R y el 93 % los que la siguieron sin ella. Los enfermos sin resistencias iniciales que siguieron la pauta 3SHRZ/2S₂ H₂ Z₂ negativizaron el esputo al 2.º mes en el 91 %; no hubieron fracasos y sólo fue necesario modificar el tratamiento por intolerancia en un 2 %. Después de un seguimiento de 2 años, las recaídas fueron el 4 %. En los enfermos con resistencias iniciales a la H y/o S, los fracasos fueron el 5 % y las recaídas el 8 %. En los enfermos sin resistencias iniciales que siguieron la pauta sin R (2SHRZ/S₂ H₂ Z₂), el cultivo del 2.º mes negativizó en el 74 % (diferencia significativa con los enfermos de la pauta con R; $p < 0,001$). Se produjo fracaso terapéutico en el 3 % y fue necesario modificar el tratamiento en el 2 % debido a los efectos secundarios de los fármacos, siendo las recaídas del 13 %. Entre los pacientes con resistencias iniciales, los fracasos se elevaron al 38 % y las recaídas siguieron siendo un 13 %⁶⁹.

Con la pauta en la que no intervenía la R (3SHZ/2S₂ H₂ R₂), los resultados fueron inaceptables y sólo discretamente mejores que los obtenidos con la pauta de 3 meses (3SHRZ)⁶⁹.



Las recaídas bacteriológicas que requerían tratamiento con la pauta de 5 meses 2SHRZ/3S₂ H₂ Z₂ fueron prácticamente superponibles a la de 6 meses de duración (2SHRZ/4S₂ H₂ Z₂) ensayada en África del Este y en Hong-Kong, aunque hay que tener en cuenta que en estos dos últimos estudios se aceptaban como recaídas que los enfermos presentaran dos cultivos en los que crecieran 10 o más colonias; definición de recaída distinta y más estricta que la aceptada en Madrás para las consideradas como subsidiarias de re-tratamiento^{17-19,31,32,78-80}.

Los mejores resultados corresponden a la pauta en la que la R interviene 3 meses (3SHRZ/2S₂ H₂ Z₂), tanto en los enfermos con resistencias iniciales como en los pacientes sin ellas. En estos últimos, las recaídas descendieron de un 5,4 % con la pauta en la que la R intervenía 2 meses (a los 2 años de seguimiento) a un 4 % cuando la R lo hacía 1 mes más (a los 2 años, también de seguimiento). En los enfermos con resistencias iniciales con la prolongación de un mes de la R, de un 20 % de resultados desfavorables (fracasos 15 % y recaídas 5 %) descendió a un 13 % (5 % de fracasos y 8 % de recaídas) a expensas de los fracasos. Este hecho está de acuerdo con lo observado por Mitchinson, quien constató que a mayor tiempo de participación de la R se producían menos fracasos^{38,69,78-80}.

Con la pauta 3SHRZ/2S₂ H₂ Z₂ es con la que se obtienen unos resultados, en los enfermos sin resistencias, bastante próximos a los deseables, pero como apuntan los autores del estudio es a costa, además de una inyección diaria durante 3 meses, de utilizar 90 dosis de R (droga que por su coste encarece notablemente los tratamientos). Ellos resaltan que existen pautas intermitentes de eficacia probada, de 6 meses de duración, en las que intervienen menos dosis de R y algunas sin la necesidad de la inyección diaria⁶⁹ (tabla III).

En Chile (1986) se han llevado a cabo ensayos controlados con pautas, en las que durante una primera fase de 2 meses se administran S, H, R y Z en régimen diario para seguir con H y R bisemanal, con objeto de investigar si los resultados seguían siendo aceptables cuando la administración bisemanal de H y R se reducía de 4 a 3 meses (2SHRZ/3H₂ R₂) y si mejoran significativamente cuando durante la fase de 3 meses de H₂ R₂, la Z acompaña a estas drogas también en régimen bisemanal (2SHRZ/3H₂ R₂ Z₂). Con la pauta sin Z en la fase de continuación (2SHRZ/3₂ R₂) no hubieron fracasos y las recaídas (18 meses de seguimiento) eran del 3,1 %, mientras que con la pauta en la que la Z intervenía en la fase de continuación (2SHRZ/3H₂ R₂ Z₂) los fracasos fueron del 0,4 % y las recaídas del 1 % (18 meses de seguimiento). La diferencia en cuanto a las recaídas no fue significativa ($p < 0,1$). En ambas pautas, se perdió el control del 8 % de enfermos.

En conclusión, con las drogas empleadas en estos dos últimos ensayos y con la duración de los mismos se alcanzan, probablemente, los límites de eficacia de los tratamientos cortos de la tuberculosis.

Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en enfermos con baciloscopia de esputo negativa

La negatividad de la baciloscopia del esputo depende de su concentración bacilar. Cuando esta concentración es de 100.000 bacilos/cc no hay, prácticamente, ninguna probabilidad de que la baciloscopia sea negativa; si es de 50.000, la probabilidad de un resultado negativo es el 10 % y el 50 % cuando oscila de 10.000 a 5.000. Alcanza el 95 % o más, cuando la concentración bacilar es de 1.000 o menos⁸²⁻⁸⁴.

El cultivo es una técnica más sensible que la baciloscopia para la detección de bacilos en el esputo. Esta superioridad se debe a que se procesa una mayor cantidad de nuestra para cultivo (0,1 cc) que para la baciloscopia (0,01 cc), aparte que con esta última técnica habitualmente, sólo se investiga como máximo un 3 % (de 100 a 300 campos de 10.000 del frotis) de la cantidad de esputo procesada. Por ello, a pesar de la gran cantidad de bacilos que pueden ser destruidos por los procedimientos de descontaminación, la probabilidad de un resultado bacteriológico positivo es de 30 a 50 veces mayor con el cultivo que con la baciloscopia⁸²⁻⁸⁴. Así pues, en función de la cantidad de bacilos eliminados en el esputo, existen enfermos con baciloscopia positiva y enfermos con baciloscopia negativa, pero cultivo positivo.

Además de que la baciloscopia pueda ser negativa, otra característica de los enfermos que eliminan pocos bacilos en su esputo, es que esta emisión bacilar es con gran frecuencia intermitente, es decir que no ocurre en todas las muestras, ni todos los días. En dos series, una de ellas formada por 46 enfermos con baciloscopia positiva y otra constituida por 22 con baciloscopia negativa y cultivo positivo, se realizaron cultivos de ocho esputos en 8 días sucesivos, de cada uno de los enfermos que componían cada serie. En el caso de los que presentaban baciloscopia positiva, fue positivo el cultivo en el 94 % de los esputos recogidos, mientras que en el caso de los que la presentaban negativa, sólo fue positivo en el 35 %, o sea que los enfermos con baciloscopia negativa debida a su escasa emisión bacilar, no los eliminan todos los días, por lo que es aconsejable que para conseguir una mayor rentabilidad de la investigación se realice baciloscopia de esputos de varios días consecutivos, toda vez que así aumenta la probabilidad de que en alguna o algunas de las muestras pueda conseguirse un resultado positivo. No obstante, se ha comprobado que su número no debe exceder de tres o cinco, pues un número mayor no aumenta el rendimiento^{85,86}. Esta intermitencia en la cuantía de la emisión bacilar en el esputo y en función de su grado explica que existan enfermos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa y cultivo positivo y otros con baciloscopia negativa y cultivo negativo.

La distinta concentración bacilar del esputo viene determinada por el tipo de lesión. Se sabe que las lesiones cavitadas en comunicación con un bronquio contienen una gran cantidad de bacilos, del orden de los 100 millones, mientras que las de naturaleza nodu-



lar, encapsuladas y no cavitadas y por tanto con menor tensión de oxígeno que las anteriores, contienen de 100 a 1.000 bacilos, un número cien mil veces menor que en las lesiones cavitadas^{82,84}. Según estudios realizados en Hong-Kong en enfermos con baciloscopia positiva, existía cavitación en el 61 %³¹, mientras que en los que el frotis era negativo con cultivo positivo, sólo existía cavitación entre el 2 % y el 3 %^{87,88}. Desde el punto de vista de su estado bacteriológico parecen existir dos categorías de enfermos, los que eliminan grandes cantidades de bacilos en todas o en la mayoría de sus expectoraciones y los que eliminan pequeñas cantidades y de un modo intermitente. Ambos grupos difieren tanto en su incidencia en la epidemiología de la infección tuberculosa como también en el pronóstico individual⁸⁹.

El enfermo con baciloscopia positiva tiene una importancia decisiva en el mantenimiento de la cadena epidemiológica y además su pronóstico es más sombrío. En la era prequimioterápica, el seguimiento de unos 20.000 enfermos con lesiones cavitarias y baciloscopia positiva, puso de manifiesto entre el 48 % y el 77 % de defunciones a lo largo de 5 años, mientras que la esperanza de vida de los enfermos con baciloscopia negativa era casi la normal⁸⁹.

En la India, en enfermos con baciloscopia positiva que no seguían tratamiento, después de 18 meses de observación, las defunciones fueron el 35 %, el 15 % en los que tenían baciloscopia negativa y cultivo positivo y 5 % entre los que tanto la baciloscopia como el cultivo eran negativos⁴.

Se ha considerado que en el caso de pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia negativa, de mejor pronóstico y con lesiones con menor riqueza bacilar que los que la presentan positiva, es razonable la hipótesis de que la duración del tratamiento sea más corta, es decir menos de 6 meses, con las consiguientes ventajas: inferior costo, más fácil supervisión, menos tóxico y menor grado de interferencia con el modo de vida del enfermo^{89,90,91}. Por otra parte, se sabe que el número de enfermos con tuberculosis pulmonar y baciloscopia del esputo negativa es importante. Por ejemplo, se ha estimado que en Singapur el 65 % de los enfermos de tuberculosis pulmonar tienen baciloscopia negativa y que el cultivo también es negativo en el 51 %⁸⁴. En general se acepta que tanto en países en desarrollo como en los desarrollados, en aproximadamente el 50 % de los enfermos con tuberculosis pulmonar la baciloscopia es negativa⁹². De estos casos no se conoce muy bien su curso evolutivo y en qué proporción no sería necesario tratamiento, pues es conocida su posible evolución favorable sin terapéutica. En una serie perteneciente al sur de la India y constituida por enfermos con tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa y cultivo positivo, sin tratamiento alguno es verdad que se produjeron un 15 % de defunciones, pero también lo fue que en el 66 % de los supervivientes, el esputo había negativizado a los 3 años, asimismo sin tratamiento⁸⁴.

En Hong-Kong fueron seguidos 181 enfermos, no tratados, en los que se diagnosticó radiológicamente

una tuberculosis pulmonar que fue interpretada como activa, pero de la que no se consiguió confirmación bacteriológica, tras realizar cinco baciloscopias seriadas y cultivo de cada una de las muestras. Se aceptaron como portadores de enfermedad tuberculosa pulmonar con baciloscopia negativa y cultivo negativo (que no excluye absolutamente que el enfermo sea un potencial emisor de bacilos, en forma esporádica y en pequeña cantidad, procedentes de lesiones pulmonares paucibacilares). De los 181 en los que se inició el seguimiento, a los 5 años se había completado en 173, lo cual supone conocer la evolución del 96 %. Se pretendió detectar si en ellos aparecía bacteriología positiva y deterioro clínico-radiológico o mejoría (significado de evolutividad). En 23 de estos enfermos no se observaron cambios bacteriológicos, ni clínico-radiológicos, pero sí en 150. A lo largo de este período de observación se constató: en 17, baciloscopia positiva, en 94, cultivo positivo (tres muestras en 20; dos en 23 y una en 51) de los que el 11 % mostraron resistencias a H y/o S y en 77, cambios radiológicos (deterioro en 42, deterioro y mejoría en nueve y mejoría en 26) con dictamen por más de un observador, coincidente en el 91 %. En función de estos hallazgos se consideró que podía aceptarse que el grupo estudiado, al menos mayoritariamente, era portador de aquellas formas de tuberculosis pulmonar consideradas paucibacilares^{87,90,91}.

La serie de enfermos descrita formó parte de un estudio controlado realizado en Hong-Kong para determinar si los enfermos cuya baciloscopia era negativa, podrían ser tratados con éxito con pautas más cortas que las empleadas para el tratamiento de los enfermos portadores de baciloscopia positiva. Además, también se pretendió conocer la proporción de enfermos afectados de tuberculosis pulmonar con diagnóstico clínico-radiológico sin confirmación bacteriológica que podrían no requerir tratamiento^{87,90,91}.

El total de enfermos estudiados fue de 1.072, comprendidos entre 15 y 75 años y sin antecedentes de haber sido tratados previamente. El diagnóstico de tuberculosis se basó en la radiología de tórax. En todos ellos la baciloscopia de esputo fue negativa (5 muestras seriadas). En 691 (64 %) también fueron negativos los cultivos de las cinco muestras, mientras que en 381 (36 %), aún cuando fue negativa la baciloscopia, el cultivo fue positivo en alguna o algunas de las cinco muestras; en el 14 % existían resistencias iniciales a H y/o S⁸⁷.

Los 691 enfermos con baciloscopia negativa y cultivo negativo fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos: uno de ellos, ya citado, estaba constituido por 181, que tras su diagnóstico no se instauró ningún tratamiento. Fue considerado como grupo control de la evolución sin tratamiento de esta clase de enfermos. Otros dos grupos de 175 y 168 pacientes fueron destinados para investigar su respuesta a dos pautas, de 2 y 3 meses, en las que intervenían S H R y Z. El cuarto compuesto por 167, fue sometido a tratamiento con un esquema de 12 meses de eficacia comprobada (3 SHP/9 S₂H₂) y fue considerado como gru-



po control de la respuesta terapéutica a las pautas ensayadas^{87,93}.

Los resultados correspondientes a los 5 años de observación, se dieron a conocer en 1984⁹¹ (tabla IV). En el grupo de 181 pacientes, tal como se ha dicho, no se comenzó ningún tratamiento cuando fueron diagnosticados, sino que se instauró con la pauta de 12 meses de forma selectiva e individual según la evolución. De estos 181 enfermos, a los 5 años se habían controlado 173 (96 %). Durante este período de observación, en 99 (57 %) se constató evolución desfavorable, con confirmación bacteriológica en 71, en tanto que en 28 sólo se objetivó deterioro clínico-radiológico. En los 74 (43 %) restantes no se consideró oportuna ninguna actuación terapéutica dada su evolución autolimitada. En estos últimos se apreciaron lesiones radiológicas inestables (deterioro y mejoría o mejoría) en 41, con un cultivo positivo 13 de ellos, y ningún cambio en 33, aunque en 10 de éstos se halló un cultivo positivo aislado⁹¹. Con 2 SHRZ, 3 SHRZ y 3 SHP/9 S₂ H₂ se inició tratamiento, tras su diagnóstico en 175, 168 y 167 enfermos, respectivamente. A los 5 años, existía control de 161 (92 %), 161 (96 %) y 160 (96 %). En todos, al finalizar la terapéutica el estado era favorable, pero no así su evolución post-quimioterapia en 17 (2 SHRZ), 11 (3 SHRZ) y tres (3 SHP/9 S₂ H₂). De su evolución desfavorable existía confirmación bacteriológica en 10 (2 SHRZ) cinco (3 SHRZ) y uno (3 SHP/2 S₂ H₂). En el resto sólo se detectó empeoramiento radiológico y clínico⁹¹.

La pauta que proporcionó mejor resultado fue la de 12 meses (3 SHP/9 S₂ H₂) pues logró reducir en un 96 % el número de casos que sin tratamiento, hubieran evolucionado desfavorablemente (tabla IV), pero al precio de que los que no evolucionan así (el 43 %) sean tratados con un esquema de esta duración. En este sentido con las pautas de 2 y 3 meses el beneficio fue del 81 % y 88 %, respectivamente (tabla IV) inferiores ambos al conseguido con la pauta de 12 meses, pero a un precio también inferior para aquellos cuya evolución no va ser desfavorable, puesto que el tiempo con estas pautas es de 2 y 3 meses^{8,91}.

El hecho de que en una proporción importante de enfermos con baciloscopia negativa y cultivo negativo, no sea necesario el tratamiento (exponente de su relativo buen pronóstico) unido a que en ellos la población bacteriana es menor que en el grupo con baciloscopia positiva, justifica sobradamente la investigación de pautas más cortas que las utilizadas en estos últimos.

Los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo fueron distribuidos asimismo aleatoriamente en tres grupos, para ser tratados también con las pautas anteriores^{87,90,91} (tabla IV). En el caso de los enfermos sin resistencias iniciales, con las pautas 2 SHRZ, 3 SHRZ y 3 SHP/9 S₂ H₂ se instauró tratamiento en 73, 74 y 83 enfermos, respectivamente, de los cuales tras 5 años habían sido controlados 71 (97 %), 68 (92 %) y 75 (90 %). No hubieran fracasos y las recaídas fueron: 23 (2 SHRZ), nueve (3 SHRAZ) y cuatro

TABLA IV
Tuberculosis pulmonar con baciloscopia de esputo negativa

| Con baciloscopia negativa y cultivo negativo | | | | |
|--|--|--|--|---|
| N.º enfermos | Tratamiento instaurado a su diagnóstico | Evolución desfavorable sin tratamiento: n.º 99; 57 % (1) | | |
| 173(*) (i) | Ninguno | Estado desfavorable al fin del tratamiento (fracasos) | Evolución desfavorable post-tratamiento (recaídas) | Reducción casos con evolución desfavorable ⁽²⁾ |
| 161(*) | 2SHRZ | 0 | 17(11 %) | 81 % (2) |
| 161(*) | 3SHRZ | 0 | 11(7 %) | 88 % (2) |
| 160(*) | 3SHP/9S ₂ H ₂ (x) | 0 | 3(2) | 96 % (2) |
| 364(*) | 3SHRZ | 0 | 21(6 %) | 89 % (2) |
| 345(*) | 3S ₂ H ₂ R ₂ Z ₂ | 0 | 27(8 %) | 86 % (2) |
| 325(*) | 4S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ | 0 | 12(4 %) | 93 % (2) |
| 414(**) | 1HR/3H ₂ R ₂ | 0 | 5(1,2 %) | 92 % (3) |
| Con baciloscopia negativa y cultivo positivo | | | | |
| Enfermos evaluados | Tratamiento | Fracasos | Recaídas | |
| 71* | 2SHRZ | 0 | 23(32 %) | |
| 68(*) | 3SHRZ | 0 | 9(13 %) | |
| 75(*) | 3SHP/9S ₂ H ₂ (x) | 0 | 4(5 %) | |
| 157(*) | 4SHRZ | 0 | 4(3 %) | |
| 136(*) | 4S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ | 0 | 3(2 %) | |
| 166(*) | 6S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ (x) | 0 | 8(5 %) | |
| 212(**) | 1HR/5H ₂ R ₂ | 1(0,5 %) | 5(2,4 %) | |

(*) Estudios de Hong Kong;

(**) Estudios de Arkansas;

(i) Grupo control estudiado en Hong Kong;

(1) Porcentajes en que se reducen aquellos casos que previsiblemente van a evolucionar de modo desfavorable, si no son sometidos a tratamiento;

(2) Porcentaje en que se reduce (1)

(3) Porcentaje de reducción estimado para Arkansas, basado en las predicciones que al respecto existen en ese medio.

(x) Pautas eficaces en el tratamiento de enfermos con baciloscopia positiva.



(3 SHP/9 S₂ H₂) (tabla IV). En los enfermos con resistencias iniciales se obtuvieron resultados prácticamente análogos^{87,90,91}.

Tal como se ha señalado, los enfermos con baciloscopia y cultivo negativos que iniciaron tratamiento con 2 SHRZ, 3 SHRZ y 3 SHP/9 S₂ H₂ cuando fueron diagnosticados, lo finalizaron todos con éxito y sólo después de la quimioterapia, en 31 se constató evolución desfavorable. Estos 31 casos son pues, conceptualmente recaídas detectadas durante un seguimiento de 5 años. Con las mismas pautas e idéntica duración del seguimiento, entre los enfermos con baciloscopia negativa pero cultivo positivo, el número de recaídas fue de 43, incluidos los enfermos sin y con resistencias iniciales. Vale la pena matizar que tras un año de seguimiento, en los enfermos con baciloscopia y cultivo negativos, el número de recaídas fue de cinco (el 16 % de las detectadas a los 5 años) y en los que la baciloscopia era negativa y el cultivo positivo de 20 (el 47 % de las observadas durante 5 años)^{87,91}. Resalta por tanto que en esta clase de enfermos, con baciloscopia negativa y cultivo negativo o positivo, las recaídas se producen más tardíamente que en los que presentan baciloscopia positiva. En estos últimos a los 12 meses ya se habían producido del 84 % al 93 %^{13,17,19-25,29-34}. Este hecho se ha atribuido a que el enfermo con baciloscopia negativa es portador de lesiones de pequeño tamaño y reducida población bacilar, con una proporción importante de gérmenes de limitada actividad metabólica (bacilos semidurmientes) que requieren un tiempo prolongado para su posible reactivación. Esta probabilidad de recaídas tardías en los enfermos con baciloscopia negativa justifica que deba mantenerse el seguimiento largo tiempo al menos 5 años^{91,94}.

A los 12 meses de este estudio y ciñéndonos a las pautas de 2 y 3 meses, en los enfermos con baciloscopia y cultivo negativos, las recaídas fueron dos (1 %) con 2 SHRZ y tres (2 %) con 3 SHRZ; estos resultados se consideraron entonces prometedores. Sin embargo, no ocurrió lo mismo con los que presentaban baciloscopia negativa y cultivo positivo, pues en ellos las recaídas ascendían a 12 (16 %) con 2 SHRZ y cinco (7 %) con 3 SHRZ, por lo que estas pautas ya se etiquetaron como inaceptables para el tratamiento de este tipo de pacientes^{87,94}. A los 30 meses, las recaídas entre los pacientes con baciloscopia y cultivo negativos tratados con 2 SHRZ y 3 SHRZ se habían elevado a 12 (7 %) y siete (4 %), respectivamente y en los que la baciloscopia era negativa y el cultivo positivo a 16 (22 %) y ocho (12 %)⁹⁰.

Por las mismas fechas que se conocieron los datos correspondientes a los 12 meses de seguimiento de este estudio, se tuvo información de los resultados preliminares, pero ya satisfactorios, de un ensayo terapéutico que se había llevado a cabo también en Hong-Kong, en enfermos con baciloscopia positiva, con pautas en las que intervenían SHR y Z, que fueron administradas durante los 6 meses de tratamiento, en régimen intermitente desde su comienzo (6 S₃ H₃ R₃ Z₃). Ello condujo a que se diseñara asimismo en

Hong-Kong un segundo estudio en enfermos con baciloscopia negativa, en el que fueron utilizados esquemas intermitentes aunque de duración inferior a 6 meses⁸⁸.

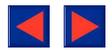
Cuando se planificó este estudio ya se conocía que las pautas de 2 y 3 meses no habían resultado eficaces para el tratamiento de los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo, y en estos pacientes se prologó el tratamiento con SHRZ hasta 4 meses, en un grupo en régimen diario (4 SHRZ) y en otro alterno (4 S₃ H₃ R₃ Z₃). Además, el que se constituyó como testigo para valorar la respuesta a las pautas anteriores fue tratado, no con un régimen de 12 meses, sino con el de 6 intermitente (6 S₃ H₃ R₃ Z₃), el cual ya había demostrado su eficacia en pacientes con baciloscopia positiva³³⁻³⁵.

En el grupo con baciloscopia y cultivo negativos se siguieron utilizando esquemas de 3 meses con las drogas anteriores, con el fin de confirmar los resultados obtenidos al cabo de 1 año y que entonces se consideraron esperanzadores. En esta ocasión se investigó su rendimiento cuando la administración era intermitente. Así pues se utilizaron estos esquemas: 3 SHRZ y 3 S₃ H₃ R₃ Z₃. Finalmente, para valorar la aportación que supondría prolongar a 4 meses el tratamiento, se ensayó también una pauta en la que se administraban las drogas anteriores en régimen intermitente con esta duración (4 S₃ H₃ R₃ Z₃)⁸⁸.

En 1989 fueron publicados los resultados de este segundo estudio tras 5 años de seguimiento (tabla IV). Con los esquemas citados, fueron tratados 1.710 enfermos de 15 a 75 años de edad, sin antecedentes de tratamiento y con diagnóstico clínico-radiológico de tuberculosis pulmonar activa y baciloscopia de esputo negativa (4 muestras)⁸⁸. En 1.118 (65 %) también fueron negativos los cultivos de todas las muestras y en 592 (35 %) el cultivo de alguna o algunas resultó positivo. En este último grupo se constató una tasa de resistencias iniciales del 15 % (a H y/o R)⁸⁸.

En los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo negativo, en forma aleatoria se inició tratamiento en 389 con 3 SHRZ, en 370 con 3 S₃ H₃ R₃ Z₃ y en 359 con 4 S₃ H₃ R₃ Z₃. A los 5 años de seguimiento habían sido controlados 365 (94 %), 345 (93 %) y 325 (91 %), respectivamente. Todos ellos al finalizar la terapéutica mostraron una respuesta favorable, pero su evolución post-quimioterapia no fue así en 21 (3 SHRZ), 27 (3 S₃ H₃ R₃ Z₃) y 12 (4 S₃ H₃ R₃ Z₃). La bacteriología se positivizó en siete (3 SHRZ), 10 (3 S₃ H₃ R₃ Z₃) y cuatro (4 S₃ H₃ R₃ Z₃). En el resto sólo se objetivó deterioro clínico-radiológico⁸⁸.

Con la pauta 4 S₃ H₃ R₃ Z₃ se consiguieron los mejores resultados, pues con ella se redujeron en un 93 % (tabla IV) los casos que presumiblemente iban a tener una mala evolución sin tratamiento en función de lo observado en el grupo control del primer estudio⁸⁷. En este segundo no se constituyó ningún grupo para observar su evolución sin quimioterapia. Sin embargo, hay que subrayar que los enfermos con baciloscopia y cultivo negativos de este estudio, mostraban características similares a los del anterior. En



efecto, las imágenes radiológicas lesionales con una extensión entre 15 cm² y el área correspondiente al lóbulo superior derecho, constituían el 36 % y la cavitación el 1 %, en los enfermos de este segundo estudio. Mientras que estos porcentajes eran del 40 % y también del 1 % en el primero. Además, la respuesta al tratamiento con la pauta 3 SHRZ, fue análoga en los dos grupos de enfermos (7 % de casos con evolución desfavorable en el primer estudio y 6 % en el segundo). Estos hechos contribuyen a que los dos grupos de pacientes puedan ser considerados equiparables. Por otra parte, esta clase de enfermos formaban el 64 % del total en el primer estudio y el 65 % en el segundo^{87,88,90,91}.

En el caso de los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo, sin resistencias iniciales, fueron tratados (aleatoriamente) 172 con 4 SHRZ, 153 con 4 S₃ H₃ R₃ Z₃ y 177 con 6 S₃ H₃ R₃ Z₃. A los 5 años constaba la evolución de 157 (91 %), 136 (89 %) y 166 (94 %), respectivamente. No hubieron fracasos con ninguna pauta y las recaídas fueron cuatro (4 SHRZ), tres (4 S₃ H₃ R₃ Z₃) y ocho (6 S₃ H₃ R₃ Z₃) (tabla IV). En los enfermos con resistencias iniciales a H y/o S, aunque no hubieron fracasos, las recaídas fueron el 7 % (4 SHRZ) y 10 % (4 S₃ H₃ R₃ Z₃). En tres enfermos con resistencia inicial a R (1 con resistencia también a H y S) tratados, dos con 4 S₃ H₃ R₃ Z₃ y uno con 4 SHRZ, tampoco hubieran fracasos, pero sí una recaída (4 SHRZ)⁸⁸. Se puede concluir que la pauta de 4 meses con S, H, R, Z, tanto en administración diaria como intermitente es superior a la de 3 meses para el tratamiento de los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo. No obstante, en este estudio no fue ensayado ningún esquema terapéutico de 3 meses con S, H, R y Z, pues como en el caso de los pacientes con baciloscopia y cultivo negativos, también son comparables los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo pertenecientes al primero y segundo estudio. Así, el 59 % de los del primer estudio mostraban lesiones radiológicas con una extensión entre 15 cm² y el área del lóbulo superior derecho, frente al 57 % del segundo y existía cavitación en el 2 % en el primero y en el 3 % en el segundo. Respecto a los cultivos, en el primero fueron positivos en el 46 %, 24 %, 16 % y 7 %, de 1, 2, 3 y 4 muestras, respectivamente y en el segundo en el 47 %, 31 %, 13 % y 8 %. Este tipo de pacientes (baciloscopia negativa, cultivo positivo) constituían el 36 % en el primer estudio y el 35 % en el segundo^{87,88,90,91}.

De este estudio se deduce que la pauta de 4 meses de duración, en la que intervienen S, H, R y Z en régimen intermitente o diario desde su comienzo, puede ser aceptada para el tratamiento de enfermos con tuberculosis pulmonar y baciloscopia del esputo negativa con cultivo negativo o positivo, porque en cuanto a efectividad, reduce en un 93 % el número de casos que iban a evolucionar desfavorablemente en el grupo de enfermos con cultivo negativo y, en los pacientes con cultivo positivo, los porcentajes de recaídas se sitúan entre el 2 % y 3 %, equiparables al obtenido con la pauta de 6 meses aceptada como

eficaz en el tratamiento de los enfermos con baciloscopia positiva. Su tolerabilidad es aceptable, pues no tuvo que ser modificada por efectos adversos en un porcentaje superior al 4 %⁸⁸.

Estos ensayos han determinado la política de tratamiento de la tuberculosis en Hong-Kong, donde la duración de la quimioterapia está condicionada por el resultado de la baciloscopia: si es positiva, la administración trisemanal de S, H, R y Z se mantiene durante 6 meses, mientras que este período es de 4 meses si la baciloscopia es negativa (cultivo positivo o negativo)⁸⁸.

Por otra parte, como el esquema 6 S₃ H₃ R₃ Z₃ se ha mostrado claramente eficaz para el tratamiento de la tuberculosis, al igual que el formado por 2 SHRZ/4 HR, se está investigando éste último pero con sólo 4 meses de duración (2 SHRZ/2 HR) para el tratamiento de los enfermos con baciloscopia negativa.

En Arkansas, donde el nivel de resistencias primarias es muy bajo y el esquema utilizado para el tratamiento de la tuberculosis consiste en administrar durante 9 meses H y R, el primer mes en régimen diario y después bisemanal (1HR/8H₂ R₂)⁹⁵, también se ha investigado si en los enfermos con baciloscopia negativa, el tiempo de tratamiento podría ser más corto que en los que la presentaban positiva⁹⁶⁻⁹⁸.

Con el citado esquema de H y R, el 68 % de los enfermos que en el momento del diagnóstico presentaban baciloscopia positiva, negativizaban el 2.º mes el cultivo del esputo⁹⁷. En África del Este, también a los 2 meses lo negativizaron el 64 % de la misma clase de enfermos tratados asimismo con H y R¹⁷. En Arkansas, sin embargo, se observó que si se trataba de pacientes, que a su diagnóstico sólo presentaban positivo el cultivo, la negativización de éste al 2.º mes acaecía en el 93 %⁹⁷. Este hecho fue atribuido a que la población bacilar de los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo era menor que la de los que presentaban positiva la baciloscopia. Con esta hipótesis, a partir de 1980 fue iniciado un estudio con la pauta habitualmente utilizada en Arkansas, pero de sólo 6 meses de duración (1 HR/5 H₂ R₂) para el tratamiento de enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo. Los resultados de este estudio, tras nueve años de experiencia, han sido publicados en 1990⁹⁷. Con ella se inició el tratamiento en 286 pacientes con baciloscopia negativa (4 muestras) y cultivo positivo (al menos de una de las 4 muestras) de los cuales completaron la terapéutica 212 (74 %). Se constató un fracaso (0,5 %) y tras un seguimiento de 3 meses a 9 años, se objetivaron cinco recaídas (2,4 %); estas cifras de fracasos y recaídas suponen una eficacia de la pauta 1 HR/5 H₂ R₂ en los enfermos con baciloscopia negativa y cultivo positivo del 97 % no significativamente distinta a la obtenida con 1 HR/8 H₂ R₂ utilizada en pacientes con baciloscopia positiva⁹⁷. La toxicidad de la pauta de 6 meses fue del 2,8 %⁹⁷.

La asociación H y R administrada durante 6 meses también ha sido ensayada con éxito en los enfermos con pleuritis tuberculosa sin afectación parenquima-



tosa, en régimen intermitente en Arkansas⁹⁶ y en régimen diario en un estudio llevado a cabo en nuestro país⁹⁹.

En los enfermos que además de la baciloscopia tenían negativo el cultivo, la pauta fue reducida de 6 a 4 meses. Este estudio se comenzó, al igual que el anterior, a partir de 1980^{98,100}. Sus resultados tras 8 años de observación fueron publicados en 1989¹⁰⁰. Con la pauta 1 HR/3 H₂ R₂ fueron tratados 452 pacientes (controlados 414; 92 %). Se trataba de enfermos con clínica y radiología de tórax compatibles con tuberculosis pulmonar, en los que la baciloscopia y el cultivo fueron negativos (de 3 a 5 muestras). Por otra parte, una investigación exhaustiva (broncoscopia, punción pulmonar, serología, etc) había descartado otras patologías. Asimismo, también fueron descartados los portadores asintomáticos de imágenes radiológicas de aspecto fibrótico y estables con Mantoux positivo, subsidiarios de quimioprofilaxis. Al finalizar el tratamiento se constató mejoría clínico-radiológica en 126 (30 %), respuesta terapéutica sugerente que el proceso patológico poseía actividad, a pesar del resultado negativo del estudio bacteriológico. Tras un seguimiento de 3 meses a 7 años, fueron detectadas cinco recaídas (1,2 %), tres entre los 126 que habían mostrado respuesta al tratamiento y dos en los 288 que no la presentaron; la diferencia no fue significativa. La tasa de recaídas resulta comparable a la de los enfermos con baciloscopia positiva tratados con esta misma pauta, pero durante 9 meses. La toxicidad de esta pauta de 4 meses fue del 4,7 %¹⁰⁰.

En este ensayo terapéutico, realizado en enfermos con baciloscopia y cultivo negativos, no existió grupo control sin tratamiento, pero basándose en las predicciones de los autores correspondientes a su medio, se puede estimar que con esta actuación terapéutica se redujeron en un 92 % los casos que hubieran evolucionado desfavorablemente si aquella no se hubiera llevado a cabo¹⁰⁰.

De acuerdo con estos estudios, la política de tratamiento preconizada en Arkansas consistió en una pauta de 9 meses (1 HR/8 H₂ R₂) para enfermos con baciloscopia positiva, de 6 meses (1 HR/5 H₂ R₂) para los que presentan baciloscopia negativa y cultivo positivo y de cuatro (1 HR/3 H₂ R₂) para el grupo con baciloscopia negativa y cultivo negativo¹⁰⁰.

Como consideración final, nos parece oportuno repetir una vez más, la incuestionable relación del tratamiento del paciente tuberculoso, con su situación bacteriológica: a/baciloscopia positiva y b/baciloscopia negativa.

El tratamiento de los enfermos del primer grupo tiene, obviamente, absoluta prioridad por su decisiva importancia en la cadena epidemiológica. Por ello no puede extrañarnos que haya sido recientemente resaltado por Murray, Styblo y Rouillon en una "Revisión sobre las prioridades del sector salud" auspiciada por el Banco Mundial (estudio llevado a cabo en la Universidad de Harvard). Estos autores resaltan la excelente relación costo-eficacia de la quimioterapia, en especial la de corta duración, para el control de la

tuberculosis, por cuanto constituye una muy rentable inversión si se compara con cualquier otra medida sanitaria¹⁰¹.

La conducta terapéutica del segundo grupo, en especial cuando coexiste con cultivo negativo, ha sido en cambio cuestionada⁸⁴, toda vez que se ha considerado que bastantes de estos pacientes serían seguramente innecesariamente tratados. De todos modos, los ya citados estudios de Hong Kong y Arkansas^{87,88,90,91,96-98,100} han contribuido a facilitar la decisión terapéutica en este grupo de enfermos. Conviene recordar la doctrina mantenida por Sbarbaro en un reciente editorial¹⁰², en el que apunta que, con la situación epidemiológica en el mundo actual, cómo no actuar sobre este contingente de enfermos (baciloscopia negativa y cultivo negativo) si aceptamos que constituyen reservorios de bacilos tuberculosos y asimismo, potenciales generadores de más reservorios. Naturalmente ha de entenderse que la actuación sobre estos enfermos supone una adecuada utilización de los medios diagnósticos para tratar de obtener confirmación bacteriológica, sin que ello permita olvidar que ha constituido una práctica habitual en medicina la instauración de un tratamiento a partir de un juicio diagnóstico elaborado con el solo apoyo clínico.

En el caso de los pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo, conviene ser más precavido en cuanto al tratamiento a utilizar, toda vez que su frontera con los enfermos cuya baciloscopia es positiva, es de una amplitud variable e imprecisa. Tal como hemos señalado anteriormente, para una concentración de entre 5.000 y 10.000 bacilos por cc, la probabilidad de que la baciloscopia sea negativa se sitúa en el 50 % y el mismo tanto por ciento para que sea positiva. En otras palabras, con la concentración bacilar citada, las probabilidades de que el enfermo presente baciloscopia negativa o positiva se reparten al 50 %.

De ahí el formidable estímulo que debe suponer el correcto estudio bacteriológico de los enfermos tuberculosos por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que de él se derivan.

Agradecimiento

Agradecemos a la Srta. Rosa Amenós su colaboración en el mecanografiado del original.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toman K. Quel est le mecanisme biologique de la chimiothérapie? Depistage et chimiotherapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson 1980: 81-84.
2. Pérez-Stable EJ, Hopewell Phc. Current tuberculosis treatment regimens. Clin Chest Med 1989; 10: 323-339.
3. Grosset J. Bacteriologics basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. Clin Chest Med, 1980; 1: 231-241.
4. Toman K. Qu'entend-on par chimiothérapie intermittenet et sur quelles bases scientifiques repse-t-elle? Depistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980; 141-145.



5. Girling DJ. The chemotherapy of tuberculosis. The biology of the mycobacteria. Vol 3. Clinical aspects of mycobacterial disease. London: Academic Press. 1989; 285-323.
6. Fox W, Mitchinson DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 325-353.
7. Mitchinson DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-225.
8. Grosset J. Present status of chemotherapy for tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (suppl. 2): s347-s352.
9. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchinson DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-948.
10. Dickinson JM, Mitchinson DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 367-371.
11. Steele MA, Desprez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988; 94: 845-850.
12. D'Esopo NA. Clinical trials in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 85-93.
13. East African/British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1972; 1:1.079-1.085.
14. East African/British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Lancet* 1973; 1:1.331-1.338.
15. East African/British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet* 1974; 2:237-240.
16. Toman K. Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie de courte-durée et que l'est son avenir? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980: 194-212.
17. Second East African/British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1974; 2:1.100-1.106.
18. Toman K. Quel est le but de la phase intensive initiale dans la chimiothérapie en deux phases? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980; 154-156.
19. Second East African/British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 471-475.
20. Third East African/British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 39-48.
21. Third East African/British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Tubercle* 1980; 61: 59-69.
22. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Councils. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 579-585.
23. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Councils. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. The results up to 30 months. *Tubercle* 1981; 62: 95-10.
24. East and Central African/British Medical Research Councils. Fifth collaborative study. Controlled trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. First report. *Tubercle* 1983; 6: 153-166.
25. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 374-378.
26. American Thoracic Society. Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 611-614.
27. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Long term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 779-783.
28. Singapor Tuberculosis Service/British Research Council. Five year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1.147-1.150.
29. Hong Kong Tuberculosis Treatment Service/British Medical Research Councils. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle* 1975; 56: 81-96.
30. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 727-735.
31. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 219-227.
32. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. The results up to 24 months. *Tubercle* 1979; 60: 201-202.
33. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981; 1:171-174.
34. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 4 three times weekly regimens and daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report. The results up to 24 months. *Tubercle* 1982; 63: 89-98.
35. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.339-1.342.
36. Grosset J, Truffot-Pernot CH, Poggi S, Lecoecur H, Chastang CL. Prevention de la resistance a la rifampicine par la pyrazinamide dans la tuberculose experimentale de la souris. *Rev Mal Resp* 1984; 2.205-208.
37. Chaulet P, Boulahbal F, Khaled Ait N, El Awadi Z, Tazir M. Comparisson de trois regimens de chimiothérapie de 6 mois dans la tuberculose pulmonaire on pratique de routine a Alger. *Rev Fr Mal Resp* 1983; 11: 667-676.
38. Mazouni L, Tazir M, Boulahbal F, Chaulet P. Enquet controlée comparant trois regimens de chimiothérapie quotidienne de six mois dans la tuberculose pulmonaire en pratique de routine a Alger. Results au 30 mois. *Rev Mal Resp* 1985; 2: 209-214.
39. Mitchinson DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
40. Toman K. Dans quelle mesure la resistance initial aux medicaments et les tests de sensibilité avant traitement ont-ils de l'interet pour le choix des regimens thérapeutiques? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980; 177-183.
41. Angel JH. British Thoracic Association. Short-course chemotherapy. *Chest* 1981; 80: 722-724.
42. British Thoracic Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1980; 1:1.182-1.183.
43. Roussel G. Resultats lointains d'un essai de chimiothérapie de courte-durée. L'enquet française 6.9.12. *Rev Fr Mal Resp* 1983; 11: 847-857.
44. Rey Duran R, Guerra Sanz FJ. Clinical trial of short-course chemotherapy regimens (6-month) in patients with newly detected pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1979; 54: 30-31.
45. Carreras J, Ramos A, Rey R. Tratamientos cortos en tuberculosis inicial (6 meses). Resultados a los 10 años de seguimiento. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 35.
46. Miret P, Balada E. Six month treatment of pulmonary tuberculosis by a combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Bull IUAT* 1979; 54: 1: 11-12.
47. Miret P, Balada E. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar con una asociación de isoniazida y rifampicina más pirazinamida, durante seis meses. *Rev Enf Tórax* 1979; 109: 28-32.
48. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report. Results



during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 460-462.

49. Algerian Work Group/British Medical Research Council. Cooperative study. Controlled clinical trial comparing a 6-month and 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 921-928.

50. Snider D, Long M, Zierski M, Rogowski J, Bek E. Preliminary results of six month regimens studied in the United States and in Poland. *Chest* 1981; 80, 6: 727-729.

51. Snider D, Lolng M, Cross F, Farer LS. Six months isoniazid-rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. Report of a USPHS cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 573-579.

52. Geiter LJ, O'Brien RJ, Snider S. Short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Preliminary results of USPHS therapy, trial 21. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 (part 2 of 2 parts): A 205.

53. Combi DL, O'Brien RJ, Snider D. USPHS tuberculosis therapy, trial 21. Results at two years of follow-up. *Am Rev Respir Dis* 1989; 134 (part 2 of 2 parts): A 315.

54. Debra L, Combs MPH, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS, trial 21: Effectiveness, toxicity and acceptability. The report of final result. *Ann Intern Med* 1990; 112,5: 397-406.

55. Zierski M, Bek E, Long M, Snider D. Short-course (6 month). Cooperative tuberculosis study in Poland. Results 30 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 249-251.

56. Snider D, Rogowski J, Zierski M, Bek E, Long M. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: A cooperative study in Poland. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 265-267.

57. Snider D, Graczyk J, Bek E, Rogowski J. Supervised six months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampicin and pyrazinamide, with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1.091-1.094.

58. Castelo A, Golhman S, Dalbon MA, Jardim JRB, Kalckman AS, Da Silva EA. Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1989; 2:18: 1.173-1.176.

59. Prabhakar H. Tuberculosis Research Centre. Madras. Regimenes completamente intermitentes contra la tuberculosis pulmonar en el sur de la India. *Bol VICTER* 1987; 62: 3: 24-26.

60. Eule H, Beck H, Evers. Daily and intermittent short-course chemotherapy using for drugs in recently detected bacillary pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1982; 52: 63.

61. Recomendaciones de la Comisión de Tratamiento (UICTER). Regimenes de quimioterapia antituberculosa. *Bol UICTER* 1988; 63: 2: 64-69.

62. Martínez de Salinas JL, Lacasa C, Etura J, Laparra J, Aguirre I. Tratamiento breve de la tuberculosis pulmonar. Estudio de cien casos. *Arch Bronconeumol* 1987; 23 (supl): 37.

63. Vidal R, De Gracia J, Fité E, Ruiz J, Vizcaya M, Riba A. Comparación entre 2 pautas de 6 y 9 meses en el tratamiento inicial de 569 Tbc respiratorias. *Arch Bronconeumol* 1986; (supl. 1): 52.

64. Sauret J, Heredia JL, Cornudella R. Resultados de dos pautas de 6 meses en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 177-179.

65. González F, Pérez JA, Dolz F, Pellicer C, Navarro R, Perales A. Estudio de 1.100 casos de tratamientos cortos de seis meses en tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1989; 25 (supl. 1): 35.

66. Romanillos T, Casagrán A, Barbeta E et al. Tuberculosis pulmonar: eficacia y tolerancia de la pauta de tratamiento de seis meses con cuatro fármacos. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 116-118.

67. Farga V, Valenzuela P, Yáñez A et al. Short-course chemotherapy of tuberculosis. A 7-month regimen with an initial intensive phase of one month. *Am Rev Respir Dis* 1984 (part of 2 parts): A 185.

68. Kreis B, Pretet S. Deux traitements de trois mois pour des tuberculeux pulmonaires. Proceedings of the XXIIIrd International Tuberculosis Conference, México, 1975. *Bull IUAT* 1976; 51: 75-79.

69. Tuberculosis Research Centre, Madras and National Tuberculosis Institute, Bangalore. A controlled clinical trial of 3-and-5 month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South-India. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 27-33.

70. Mehrotra ML, Gautam KD, Chaube CK. Shortest possible acceptable effective ambulatory chemotherapy in pulmonary tuberculosis: Preliminary report I. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 239-244.

71. Mehrotra ML, Gautam KD, Chaube CK. Shortest possible

acceptable, effective chemotherapy in ambulatory patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1.016-1.017.

72. East African and British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. *Lancet* 1978; 2:12: 334-338.

73. East African and British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 165-170.

74. Pretet S, Grosset J, Perdrizet S. Evaluación de un tratamiento de 18 semanas que incluye la pirazinamida (resultados preliminares). *Bol de la UICT* 1978; 53: 252-253.

75. Pretet S. Chimiothérapie de courte-durée de la tuberculose. Essai coopératif française. *Rev Fr Mal Resp* 1983; 11: 859-866.

76. González Montaner LJ, Palma Beltrán OR, Abbate EH et al. Ultra-short course treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129 (part 2 of 2 parts): A 201.

77. González Montaner LJ, Palma Beltrán OR, Dambrosi A, Leonardo M, Mosca C, Bence C. Four drugs, 18-week pulmonary tuberculosis treatment. Results after two years follow-up. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(part 2 or 2 parts): A 137.

78. Tripathy SP. Quimioterapia de corta duración de la tuberculosis. Investigación de Madras. *Bol de la UICT* 1979; 54: 30-32.

79. Tuberculosis Research Centre, Madras. Study of chemotherapy regimens of 5 and 7 months' duration and the role of corticosteroids in the treatment of sputum-positive patients with pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle* 1983; 64: 73-91.

80. Santha T, Nazareth O, Krishnamurthy MS et al. Tuberculosis Research Centre. Madras. Treatment of pulmonary tuberculosis with short-course chemotherapy in South-India. 5 year follow-up. *Tubercle* 1989; 70: 229-234.

81. Farga V, Valenzuela P, Valenzuela MT et al. Quimioterapia abreviada de tuberculosis con esquemas de 5 meses de duración con y sin pirazinamida en la segunda fase (Ta-82). *Rev Med Chile* 1986; 114: 701-706.

82. Toman K. Combien y a-t-il de bacilles dans un échantillon de crachats dont le est positif à l'examen direct? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980: 6-8.

83. Toman K. Dans quelle mesure peut-on se fier à la microscopie directe? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980; 14-22.

84. Anónimo. Smear-negative pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1980; 61: 113-115.

85. Toman K. Quel rendement supplementaire obtient-on lorsqu'on répète les examens des crachats para microscopie directe et par culture? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980; 40-50.

86. Sommers HM. The laboratory diagnosis of mycobacterial disease. *Tuberculosis, Youmans GP*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co, 1974; 404-424.

87. Hong Kong Chest Service. Tuberculosis Research Centre, Madras and British Medical Research Council. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy. *Lancet* 1979; 1:1.361-1.363.

88. Hong Kong Chest Service. Tuberculosis Research Centre, Madras. British Medical Research Council. A controlled trial of 3-month, 4 month and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 871-876.

89. Toman K. Quelle est la signification clinique et épidémiologique d'une négativité persistante des frottis chez les sujets dont les cultures seules sont positives? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York, Barcelonne, Milan: Ed. Masson, 1980; 51-57.

90. Hong Kong Chest Service. Tuberculosis Research Centre, Madras. British Medical Research Council. A controlled trial of 2-month, 3-month and 12 month regimens of chemotherapy for smear-negative pulmonary tuberculosis: The results at 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 138-142.

91. Hong Kong Chest Service. Tuberculosis Research Centre, Madras. British Medical Research Council. A controlled trial of 2-month, 3-month and 12 month regimens of chemotherapy of sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 60 months. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 23-28.



92. Fox W. The chemotherapy of pulmonary tuberculosis. A review. *Chest* 1979; S 76: 785-796.
93. Toman K. Qu'entend-on par chimiothérapie en deux phases et traitement "efficace à 100 p. cent"? Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Paris, New York: Ed. Masson 1980.
94. Fox W. A dónde va la quimioterapia de corta duración. *Bol de la UICT* 1981; 56: 147-170.
95. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin: Community physicians seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* 1984; 77: 233-242.
96. Dutt AK, Moers D, Thomas C, Stead WW. Short-course chemotherapy for six months in smear-negative pulmonary and pleural tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (part 2 of 2 parts): 192.
97. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis. Six-month chemotherapy with isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.232-1.236.
98. Dutt AK, Moers D, Stead WW, Alvin C. Smear and culture negative tuberculosis: can the duration of therapy be shortened? *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(part 2 of 2 parts): A 137.
99. Granados A, Manresa F, Galarza I, Estopá R. Pleuritis tuberculosa. Tratamiento con INH-RIF durante 6 meses. Primeros resultados. *Arch Bronconeumol* 1988; 24 (supl. 1): 12.
100. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear-and-culture-negative pulmonary tuberculosis. Four month short-course chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 867-870.
101. Murray CJ L, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis en los países en desarrollo, magnitud, intervenciones y costos. *Bol UIC-TER* 1990; 65: 6-26.
102. Sbarbaro J. To treat or not to treat, that was the question. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 865-866.