

Hospital de Enfermedades del Tórax
Dr. Moliner. Porta Coeli (Valencia)
(Dir.: Dr. Luis de Velasco (+))

TRATAMIENTOS DISCONTINUOS EN TUBERCULOSIS PULMONAR: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS REGIMENES BI Y TRISEMANALES

J. Belenguer Aparicio, E. Hernández García, A. Ortega Calderón
y A. Ramis Martorell.

Introducción

Desde los primeros años de la utilización de la estreptomycin (SM), los tratamientos intermitentes ya fueron empleados: Tucker, Tempel, Deyke, James citados por Kreis¹, Lo mismo ocurrió con la introducción de las hidracidas (INH). El PAS no posee esta acción prolongada en dosis intermitentes, siendo ésta la razón de su fracaso en los tratamientos discontinuos².

Los primeros ensayos en Madras³, seguidos de otros innumerables, como los de Tripathy⁴ y Menon⁵, demostraron la eficacia de las dosis intermitentes comparadas con las diarias. Queremos señalar, a este respecto, la errónea interpretación que en nuestros medios se ha dado a estas experiencias, en el sentido de que las mismas estaban condicionadas por la escasez de plazas de hospitalización y circunstancias económicas desfavorables; todo esto, claro está, muy lejos de pretender ser una solución ideal.

Posteriormente, los estudios experimentales con combinación de drogas, así como la aparición del etambutol (EMB) y la rifampicina (R/AMP) eminentemente bactericidas, y la base previa de trabajos experimentales fundamentales como los de Grumbach y cols.⁶, Dickinson y Mitchison^{7,8} y Ver-

bist⁹, han hecho posible la correcta utilización clínica de los tratamientos discontinuos modernos.

El objeto de este trabajo, es comparar los resultados terapéuticos de las modalidades bi y trisemanal, con dosis de 600 mg de R/AMP, inferior a las que se venían utilizando de 900 y 1200 mg con numerosos efectos secundarios. Con ello no pretendemos establecer normas de quimioterapia estándar intermitente ambulatoria sin previa etapa sanatorial que, por otra parte, pueden tener cabida en nuestro país en el futuro.

Material y método

1. El número de enfermos sometidos a tratamiento discontinuo es actualmente de 150 aunque sólo un grupo de 82 llevarían como mínimo 12 meses de tratamiento. De estos se han valorado sólo 65 pacientes en el presente trabajo por haberse producido en 17 de ellos las siguientes circunstancias que motivaron abandono o sustitución del tratamiento.:

- 6 altas voluntarias
- 2 neuritis ópticas por EMB (informe oftalmológico)
- 2 intervenciones precoces (lobectomía y neurectomía)
- 2 casos de resistencias adquiridas: uno a INH-R/AMP y otro a SM-INH-EMB.
- 5 defunciones (enfermos con grave insuficiencia cardiorespiratoria).

2. Todos los 65 enfermos de este grupo controlado durante un año, eran portadores de micobacterias típicas humanas; el medio utilizado para su cultivo fue el de LOEWEN-

STEIN-JENSEN, practicándose los tests de resistencia por el método de las proporciones, con los siguientes resultados:

Resistencia primaria
a 1 droga: SM, 3 casos
EMB, 1
SM-INH, 1
INH-PAS, 1

Resistencia adquirida
a 1 droga: SM, 3
INH, 2
a 2 drogas: SM-INH, 5
INH-PAS, 1
a 3 drogas: SM-INH-PAS, 1

En el cuadro de resistencias primarias citado, queremos resaltar que la única fuente de información fue el interrogatorio del enfermo y por lo tanto expuesto a error y considerando que podrían tratarse de resistencias adquiridas.

En los casos de resistencias a la INH se practicó test de sensibilidad a la concentración de 10 mcg resultando que un 30 % eran resistentes y un 70 % sensibles.

Nuestro criterio cuando aparece resistencia a una droga en un enfermo con esquema quimioterápico triple es no cambiar la medicación, máxime cuando se trata de la INH y el test de 10 mcg ha resultado sensible.

3. En cuanto a las manifestaciones radiográficas se han agrupado a los pacientes según dos criterios (grado de lesión y grado de cavidad) reseñándose respectivamente los pertenecientes a cada uno de ellos:

Grado de lesión	N.º de pacientes
I	24
II	30
III	11
Grado de cavidad	N.º de pacientes
Unilateral mayor de 4 cms	14
Unilateral menor de 4 cms	39
Bilateral mayor de 4 cms	6
Bilateral menor de 4 cms	6



4. *Tratamiento anterior.* Treinta enfermos ya habían recibido quimioterapia y 35 no habían sido tratados anteriormente.

5. *Modalidad de tratamiento.* En los 65 enfermos valorados, existió siempre una etapa previa mensual de tratamiento diario triple, hidracidas (5-10 mg/k), etambutol (25 mg/k) y rifampicina (600 mg/d).

Después siguieron la pauta bisemanal 32 enfermos, y la trisemanal los 33 restantes con las dosis siguientes:

INH 15 mg/k/d
 EMB 40-50 mg/k/d
 R/AMP 600 mg/d en ayunas

6. El tiempo medio de tratamiento de los 12 enfermos es actualmente de 15 meses con tiempos máximos de 18 y mínimos de 12 meses. Después de una etapa de quimioterapia triple, variable entre 6 y 10 meses y siempre con control de siembras negativas, se pasa a la etapa de consolidación con dos drogas (INH-EMB).

7. *Control de los enfermos:* Radiografía mensual, tomografías al desaparecer la cavidad en la radiografía simple, baciloscopia mensual y sucesivos cultivos. Los numerosos análisis de laboratorio que se practicaron rutinariamente, se han reducido a control de plaquetas y transaminasas cuando aparecen signos de intolerancia a la R/AMP.

Se solicitó informe oftalmológico cuando habían signos de neuritis óptica por EMB.

Una vez dados de alta sanatorial, los enfermos pasan revisiones cada dos meses en este centro, controlando así la evolución posterior.

Resultados

1. Bacteriológicos

Los 65 enfermos referidos están actualmente negativizados, con una media de 4 cultivos negativos por enfermo y con un plazo de aparición de la primera siembra negativa de 3,5 meses.

Los 3 casos que no se negativizaron y que fueron excluidos de este grupo valorable por no cumplir los requisitos eran:

- el primero con resistencia adquirida a INH-R/AMP
- el segundo con resistencia adquirida a SM-INH-EMB
- el tercero con un grave proceso de pulmón destruido, siéndole practicada neumonectomía posteriormente.

2. Radiológicos

Comprobados con estudio tomográfico y refiriéndose fundamentalmente a las modificaciones de las cavernas se obtuvieron los siguientes resultados:

- Cierre cavitario en 36 casos
- Cavidad transformada en 15 casos
- Reducción evidente en 12 casos
- Inmodificado en 2 casos.

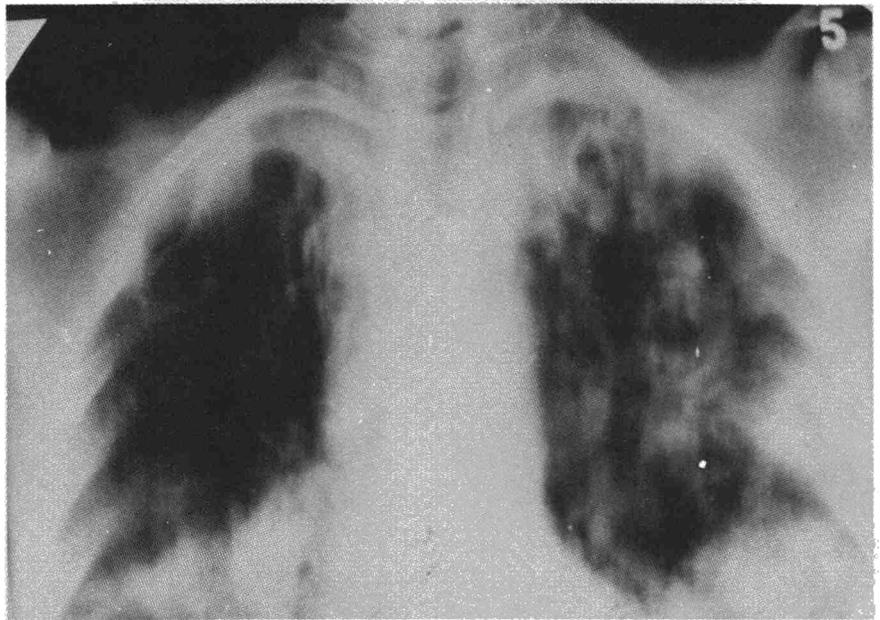


Fig. 1. Tomografía inicial.

Como ejemplo de las modificaciones radiográficas, exponemos los siguientes casos:

Caso 1: Varón, 38 años. Extensas lesiones destructivas en ambos lóbulos superiores, con focos exudativos de siembra bilateral. La tomografía, 6 meses después, indica cierre de las cavidades y reabsorción de la siembra; restos fibronodulares apicales. 3 siembras negativas (figs. 1 y 2).

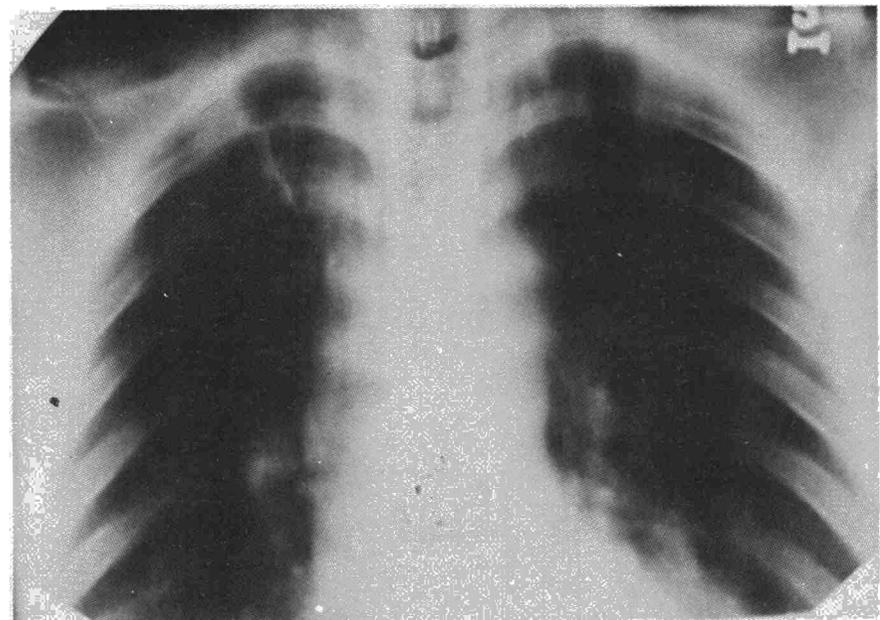
Caso 2: Mujer, 21 años. Proceso con lesiones destructivas lóbulos superiores. La tomografía, 7 meses después, indica cierre cavitario;

restos fibronodulares apicales. 5 siembras negativas (figs. 3 y 4).

Caso 3: Mujer, 16 años. Gran cavidad del lóbulo superior derecho, con focos nodulares de siembra homolateral. 7 meses después cierre de la cavidad; restos nodulares. 4 siembras negativas (figs. 5 y 6).

Caso 4: Varón, 42 años. Gran caverna del lóbulo superior izquierdo, con focos nodulares de siembra homolateral y discreta siembra contralateral. 2 meses después reducción acusada de la cavidad, comprobándose más tarde su cierre. 4 siembras negativas (figs. 7 y 8).

Fig. 2. Tomografía del plano 5 correspondiente al mismo enfermo de la fig. 1 a los seis meses de tratamiento.



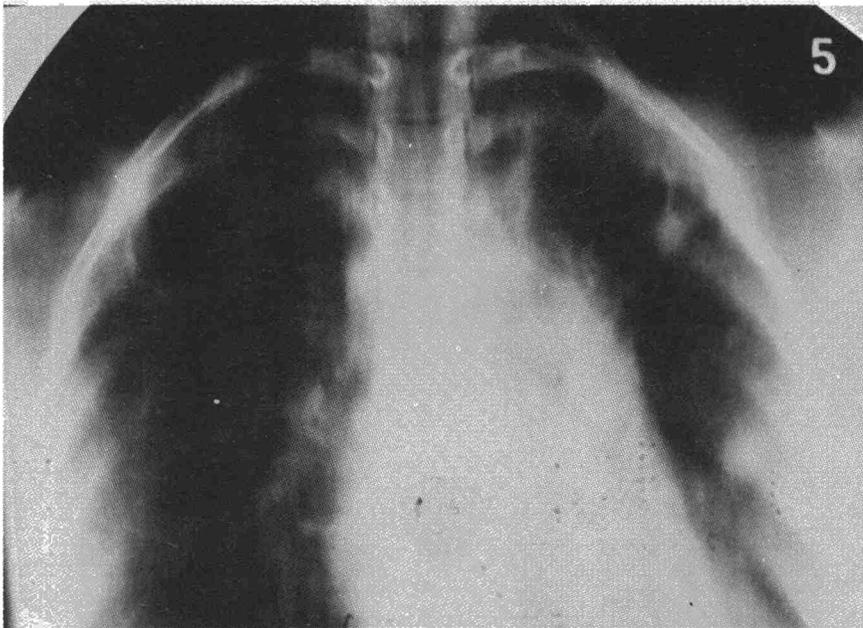


Fig. 3. Tomografía inicial.

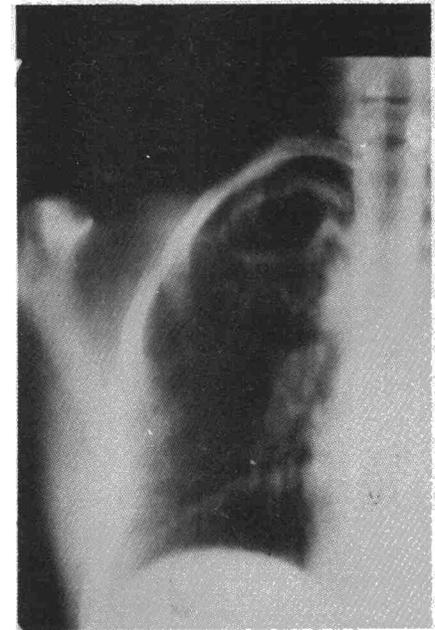


Fig. 5. Imagen radiográfica inicial

Efectos tóxicos

Según Zierski, las reacciones secundarias que aparecen en los tratamientos intermitentes con las combinaciones INH-EMB-R/AMP o INH-R/AMP o EMB-R/AMP, pueden calificarse en 5 apartados tal como se expresa a continuación:

1. Manifestaciones generales por hipersensibilidad (fiebre, escalofríos,

malester general, artromialgias, cefaleas, vértigo).

2. Manifestaciones generales con implicación hepática (náuseas, vómitos, pesadez postprandial, dolores abdominales, diarreas).

3. Síndrome anafilactiforme respiratorio (rinitis, dificultad respiratoria con broncoespasmo).

4. Manifestaciones hematológicas (equimosis, hemorragia, púrpura).

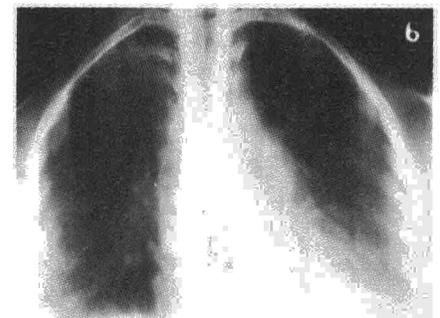


Fig. 6. La tomografía del mismo caso de la fig. 5 a los siete meses de tratamiento.

Fig. 4. Tomografía a los siete meses de tratamiento.

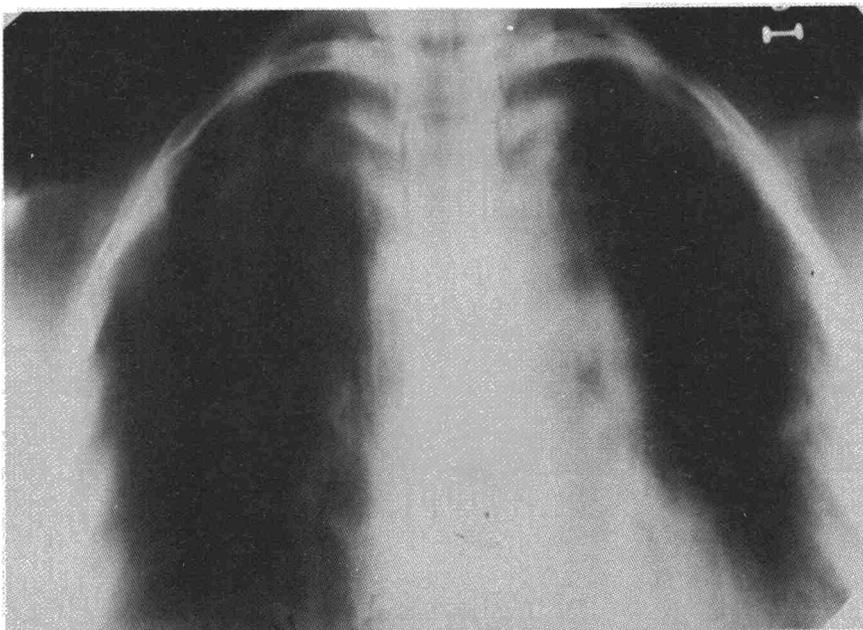


Fig. 7. Tomografía al inicio del tratamiento.

5. Fallo renal agudo (oligo-anuria).

En los 65 enfermos reseñados no han habido intolerancias, recalando que la dosis de R/AMP ha sido de 600 mg/d.

No obstante debe señalarse que en el resto del grupo de 150 enfermos



sometidos actualmente a tratamiento discontinuo, todavía en estudio, se han detectado 2 intolerancias: una correspondiente al grupo I de la clasificación de Zierski, y la otra al grupo II. Estas, estaban condicionadas de manera evidente con la administración de la R/AMP:

Caso 1: Varón, 48 años. T.P. nodular bilateral abierta. A los 8 meses de tratamiento bisemanal con INH-EMB-R/AMP; a las 2 horas de la toma de R/AMP en ayunas (600 mg) cuadro de fiebre, cefalea intensa, artromialgias de 3-5 horas de duración; el cuadro repite en tres ocasiones al reanudar la toma de R/AMP. Sigue tratamiento con INH-EMB ya con siembras negativas.

Caso 2: Mujer, 22 años. Infiltrado ulcerado con siembra. Al mes de tratamiento bisemanal con INH-EMB-R/AMP; a las 2 horas de la toma de R/AMP en ayunas cuadro de mareos, náuseas y dolor abdominal difuso; plaquetas normales; bilirrubina alta de 5,20 mg en cada toma; al llegar a la dosis de 600 mg repite el cuadro; sigue con 450 mg de R/AMP con buena tolerancia.

En lo referente al etambutol hemos tenido dos casos de neuritis óptica confirmadas por oftalmólogo. Con la suspensión de la droga, desaparecieron los síntomas. Estos dos enfermos se excluyeron posteriormente del trabajo por no reunir los requisitos base.

Con la INH no hemos detectado ninguna intolerancia significativa.

Discusión

El problema de la quimioterapia

Cualesquiera que sean las condiciones socioeconómicas de un país, uno de los mayores problemas de las quimioterapias es la toma de drogas por parte del enfermo; en este sentido, Fox¹⁰ dice que el éxito de la terapéutica depende más de la toma de la medicación que de las resistencias bacterianas. La experiencia nos demuestra que un tratamiento cotidiano y prolongado es mal aceptado por el enfermo. En nuestro sanatorio se confirmó que una proporción importante no tomaba la medicación, como puso de manifiesto el método de Eidus para las INH (35 % de absentistas para esta droga) en 1968.

Si, a esto, añadimos las intolerancias muchas veces supervaloradas por el médico, y el gran número de enfermos «asociales y no colaboradores», el problema es mayor.

Otra vertiente del problema se refiere a la prescripción de regímenes medicamentosos inadecuados, en calidad y duración, olvidando las más elementales normas de quimioterapia. En el año 1970, todavía constatamos un 50 % de tratamientos incorrectos en los enfermos que ingresaban en el sanatorio.

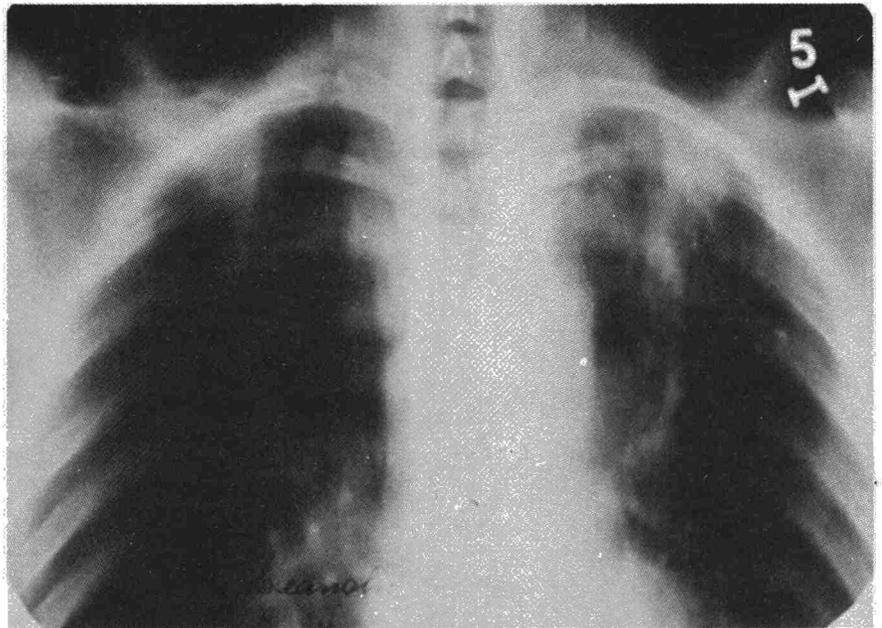


Fig. 8. La imagen radiográfica a los seis meses del tratamiento.

Por último, queremos también hacer referencia a la falta de una correcta organización y relación de los sanatorios con los servicios médicos exteriores: los enfermos llegan al sanatorio sin informes de su quimioterapia anterior, con cambios inexplicables de la medicación que se estableció al darles de alta en el sanatorio y con una errónea primacía del criterio radiológico sobre el bacteriológico. En este sentido, nuestra actitud es seguir ambulatoriamente a los enfermos con revisiones periódicas en nuestro centro.

Terapéutica intermitente

En este estado de cosas, ¿qué lugar tiene la quimioterapia intermitente en nuestros medios?: por supuesto no es tratamiento, actualmente, para ser «standarizado», y en este sentido aceptamos «el nuevo peligro» a que se refiere March Ayuela¹¹, mientras no se cumplan los requisitos de control, organización y normas de quimioterapia, que creemos pueden solucionar o por lo menos paliar los defectos antes reseñados (Larbaqui¹², Fox¹³).

Consideramos, por nuestra parte, que los tratamientos discontinuos, actualmente, deben administrarse en régimen sanatorial o por lo menos establecerse en dos etapas:

a) Etapa sanatorial en la que el enfermo toma conciencia de su enfermedad y de la necesidad de su trata-

miento, lo cual permite además realizar los tests bacteriológicos fundamentales de siembras y resistencias bacterianas.

b) Tras 6 ó 10 meses, según evoluciones, pasa a la etapa ambulatoria después de constatar siembras negativas, pudiendo entonces seguir el enfermo con dos drogas. Generalmente, establecemos el pase del régimen INH-EMB-R/AMP a INH-EMB en esta etapa ambulatoria.

Discusión de los resultados

Muchas experiencias extranjeras hacen referencia a los tratamientos intermitentes con las drogas clásicas (SM-INH-PAS), comparándolos con los tratamientos diarios, señalando resultados similares, con la ventaja además de que junto a la economía de la medicación existe una menor incidencia de fenómenos tóxicos: Tripathy⁴, Menon⁵, W.H.O. Praga¹⁴, Larbaqui y cols.^{12,15}, Sbarbard¹⁶ y Poële.

Posteriormente, el advenimiento del EMB y la R/AMP, junto con las INH que conservan toda su vigencia, han modificado más favorablemente los resultados de los tratamientos discontinuos. Así por ejemplo, Dickinson y Mitchison^{7,8}, expresan así su criterio: «El EMB se adapta muy bien a la quimioterapia intermitente» y «los beneficios con la R/AMP en dosis discontinuas son superiores que

con las diarias». De la misma manera, Verbist⁹ afirma: «una sólo dosis de R/AMP, semanal, ofrece más efectividad y menores posibilidades de aparición de cepas resistentes».

En el grupo de estos 65 enfermos no hemos constatado ninguna resistencia adquirida a la R/AMP; el único caso, excluido del trabajo, vino ya tratado con R/AMP en monoterapia.

Junto a estas bases experimentales, existen numerosas experiencias clínicas que demuestran la eficacia de referencia fundamentalmente a los resultados bacteriológicos con control de siembras y con cifras de conversión del esputo del 95-100 %¹⁸⁻²⁵. En estas experiencias se emplearon dosis altas de R/AMP entre 900 y 1800 mg y muchas de ellas con dos drogas: INH-R/AMP o EMB-R/AMP en modalidades uno o bisemanal; nosotros siempre hemos utilizado quimioterapia triple con INH-EMB-R/AMP.

Al lado de estos ensayos comportando dosis altas de R/AMP, queremos resaltar las primeras experiencias con dosis bajas de R/AMP y efectos terapéuticos similares²⁶⁻²⁸.

En el grupo referido de 65 enfermos hemos obtenido un 100 % de conversión del esputo, con una media de 4 cultivos negativos por enfermo y con un tiempo medio de aparición de la primera siembra negativa de 3,5 meses, empleando la dosis de 600 mg de R/AMP.

No obstante, considerando los 3 casos citados anteriormente y excluidos del trabajo por no cumplir los requisitos de base, la conversión del esputo quedaría reducida al 96 %.

Como podemos observar los efectos terapéuticos son similares con las dosis de 600 mg últimamente utilizadas.

La modalidad de tratamiento bisemanal no ha mostrado diferencias terapéuticas con la trisemanal.

En lo referente a los fenómenos tóxicos las diferencias entre los regímenes comportando dosis altas de R/AMP (900-1800 mg) y los de dosis menores (600 mg), si son altamente significativas:

A) Con dosis altas de R/AMP (900-1800 mg):

a) Accidentes generales tipo I de Zierski:

- Decroix ²⁹	2 %
- Sors ³⁰	1 %
- Nosotros ³¹	4 %
- Zierski ³²	14 %
- Poole ³³	16 %
- Eule ²³	30 %
- Farga ³⁴	42 %

b) Púrpuras trombocitopénicas:

- Nosotros, 8 %
- Zierski, 3 %
(1 muerto por hemorragia cerebral)
- Poole, 2 %
- Eule, 3 %
- Farga, 6 %
(1 muerto por hemorragia cerebral).

B) Con dosis bajas de R/AMP (600 mg) bi o trisemanal, utilizadas en el presente estudio, sólo aparecieron:

En accidentes generales tipo I de Zierski = 1 caso (1,5 %).

En accidentes generales tipo II de Zierski = 1 caso (1,5 %).

En Púrpuras trombocitopénicas = ningún caso.

Como se observa por estos datos citados la incidencia de efectos tóxicos es significativamente menor con la dosis de 600 mg; lo más destacable, por ser un efecto grave, es la ausencia de púrpuras trombocitopénicas con esta dosis.

Conclusiones

Generales de los tratamientos intermitentes:

a) Eficacia similar a los tratamientos diarios.

b) Economía de medicamento.

c) Más valorizados por el enfermo y mejor controlables.

d) La incidencia de fenómenos tóxicos es mayor con las dosis altas de R/AMP.

Particulares del objeto del presente trabajo:

a) Los resultados terapéuticos son similares en las dos modalidades de administración bi o trisemanal.

b) La dosis de 600 mg de R/AMP se ha mostrado con resultados iguales a las dosis mayores antes utilizadas y la incidencia de fenómenos tóxicos es significativamente menor, sobre todo en lo referente a la aparición de púrpuras trombocitopénicas de las que no se ha producido ningún caso.

Resumen

Los autores experimentan diversos regímenes antituberculosos basados en la acción de la rifampicina.

De acuerdo con la experiencia obtenida los regímenes bisemanales son tan eficaces como los diarios y la incidencia de fenómenos tóxicos es semejante. No existen diferencias en la eficacia terapéutica de los regímenes con drogas similares realizadas dos o tres veces por semana.

Los autores han empleado como drogas: hidracidas, rifampicina y etambutol.

Summary

DISCONTINUOUS TREATMENTS OF PULMONARY TUBERCULOSIS: COMPARATIVE STUDY OF BI- AND TRIVALENT REGIMENS

The authors have experimented with various anti-tuberculosis regimens based on the action of rifampicin.

According to their obtained experience, biweekly regimens are as effective as daily regimens and the incidence of toxic phenomena is similar. There are no differences in the therapeutic effectiveness of regimens with similar drugs carried out two or three times weekly.

The authors have used as drugs: hydracids, rifampicin and ethambutol.

BIBLIOGRAFIA

1. KREIS, B.: Traitements intermittents. XVI Congrès National de la Tuberculose et des maladies respiratoires. Ed. Masson, p. 228.
2. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL, MADRAS: Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Brit. med. J.*, 1: 435, 1955.

3. TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE, MADRAS: A concurrent comparison of intermittent (Twice-Weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull. Wld. Hlth. Og.*, 31: 274, 1964.
4. TRIPATHY, S.P.: L'étude de Madras sur la chimiothérapie orale intermittente. XXI Conférence Internationale de la Tuberculose. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 47: 32, 1972.

5. MENON, N.K.: Madras study of two once weekly regimes. Clinical aspects. XX Conference internationale de la Tuberculose. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 43: 271, 1970.
6. GRUMBACH, M.: Further experiments on long-term chemotherapy of advanced murine tuberculosis, with emphasis on intermittent regimes. *Tubercle (Edinb.)*, 45: 125, 1964.
7. DICKINSON, J.M., ELLARD, G.A. y MITCHISON, D.A.: Suitability of isoniazid and



- ethambutol for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. *Tubercle (Edinb.)*, 49: 351, 1968.
8. DICKINSON, S. y MITCHINSON, D.: Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. *Tubercle (Edinb.)*, 51: 80, 1970.
9. VERBIST, L.: Experimentelle Grundlage der Intermitterenden Behandlung. Neue Wege der Tuberkulosetherapie. Vienna, 1970. *Pneumol. suppl.*, 31, 1970.
10. FOX, W.: The John Barnwell lecture. Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 97: 767, 1968.
11. MARCH AYUELA, J.: Resultados lejanos de la quimioterapia estandar. Revisión de 194 enfermos observados entre cinco y nueve años. *Enferm. Tórax*, 83: 431, 1972.
12. LARBAQUI, D. y ABDERRAHIM, K.: Le traitement bihebdomadaire de la tuberculose pulmonaire par isoniazide et streptomycine avec ou sans phase continue initiale. Résultats obtenus a Alger. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 32: 393, 1968.
13. FOX, W.: Considérations générales sur le choix et le manientement des régimes thérapeutiques dans la tuberculose pulmonaire. XXI Conférence Internationale de la Tuberculose. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 47: 51, 1972.
14. A comparative study of daily and twice-weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatment: first report: the results at 12 months. WHO collaborating centre tuberculosis chemotherapy (Prague). *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 45: 573, 1971.
15. LARBAQUI, S.: Etude contrôlée d'un traitement bihebdomadaire par isoniazide et ethionamide. XX Conférence Internationale de la Tuberculose. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 43: 282, 1970.
16. SBARBARO, L.: Tuberculous chemotherapy for recalcitrant outpatients administered directly twice weekly. *Am. Rev. Res. Dis.*, 97: 895, 1968.
17. POOLE, M. y STRANDLING, P.: Intermittent chemotherapy for tuberculosis in an urban community. *Brit. med. J.*, 1: 82, 1969.
18. LARBAQUI, L.: Retreatment of pulmonary tuberculosis with intermittent regimes of rifampicin and ethambutol. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 62: 326, 1971.
19. ZIERSKI, M.: Retreatment of chronic pulmonary tuberculosis with intermittent rifampicin-combined regimes. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 62: 320, 1971.
20. ZIERSKI, M.: Intermitterende Chemotherapie der Lungentuberkulose. *Prax. pneumol.*, 28: 263, 1974.
21. DOYLE, S.: Primary treatment of pulmonary tuberculosis with rifampicin. *Acta tuberc. pneumol. belg.*, 62: 323, 1971.
22. VERBIST, L. y GYSELEN, P.: Intermittent therapy with rifampicin once a week in advanced pulmonary tuberculosis. *Acta. Pneumol. belg.*, 62: 324, 1971.
23. EULE, H.: Bacteriologic results and side-effects of a once weekly regimen containing rifampicin and isoniazid in high dosage. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 62: 325, 1971.
24. PILHEU, D.: Tratamiento intermitente de la tuberculosis pulmonar inicial con ethambutol-isoniazida. *Rev. argent. tuberc.*, 33: 11, 1972.
25. BELENGUER, J., HERNANDEZ, E. y ORTEGA, A.: Los regimenes discontinuos en la terapéutica de la tuberculosis pulmonar abierta del adulto. *Enferm. Tórax*, 86: 305, 1973.
26. DUBRA, F.: Essai thérapeutique contrôlé avec l'association rifampicine-isoniazide administrée pendant six mois chez les tuberculeux pulmonaires non traités auparavant. XXI Conférence Internationale de la Tuberculose. *Bull. Un. int. tuberc.*, 43: 39, 1972.
27. GOMI, J.: Intermittent rifampicin regimens in retreatment of pulmonary tuberculosis. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 313: 1971.
28. SILVEIRA, M.: Intermittent treatment with rifampicin and isoniazid in pulmonary tuberculosis. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 314: 1971.
29. DECROIX, G. y PUJET, L.: Effects collatéraux systemiques des traitements anti-tuberculeux intermittents par la rifampicine. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 35: 733, 1971.
30. SORS, A., SARRAZIN, S. y HOMBERG, M.: Accidents hemolytiques récidivants d'origine immuno-allergique au cours d'un traitement intermittent par la rifampicine. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 36: 405, 1972.
31. ORTEGA, A., BELENGUER, J. y HERNANDEZ, E.: Efectos tóxicos de la rifampicina en la politerapia de la tuberculosis pulmonar abierta del adulto. *Enferm. Tórax*, 83: 383, 1972.
32. ZIERSKI, M.: Systemic side-effects under continuing intermittent treatment rifampicin. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 62: 321, 1971.
33. POOLE, M., STRADLING, P. y WORLEDGE, G.: Side-effects on intermittent treatment with rifampicin. *Acta. tuberc. pneumol. belg.*, 62: 320, 1971.
34. FARGA, J.: Comunicación personal.