

TUBERCULOSIS PULMONAR: RETRATAMIENTO

A. ESPINAR MARTIN, J.M.^a PINA GUTIERREZ
y P. MIRET CUADRAS

Hospital de Enfermedades del Tórax.
Terrassa.

Introducción

Cuando hablamos de retratamiento en tuberculosis pulmonar, obviamente nos estamos refiriendo a una situación concreta, la del enfermo portador de una tuberculosis previamente tratada.

Este hecho no debería darse en nuestro medio, o al menos debería ser excepcional, si tenemos en cuenta por un lado el formidable arsenal terapéutico de que disponemos actualmente y por otro que las normas a seguir en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar inicial están plenamente establecidas¹⁻⁴. Sin embargo, en nuestro quehacer clínico diario tenemos que enfrentarnos con estas situaciones (según unos datos recientes el 22,9 %)⁵ por tratamientos incorrectamente aplicados o seguidos, siendo la responsabilidad de que tal hecho suceda, unas veces del profesional que instaura la terapéutica y otras del paciente que debe someterse a ella, dándose simultáneamente ambas situaciones, en no pocos casos⁶.

Fracaso terapéutico y recidiva del enfermo tuberculoso. Sus causas e implicaciones

Antes de nada procede separar conceptualmente los términos fracaso y recidiva.

Por *fracaso* entendemos las dos situaciones siguientes:⁷

a) Persistencia de la positividad bacteriana en la expectoración del enfermo que está siendo sometido a tratamiento específico.

Más del 90 % de los enfermos en quienes se logra la curación con el tratamiento standard, tienen el cultivo del esputo negativo al sexto mes de iniciada la terapéutica. De ahí la importancia pronóstica de este dato. No obstante, en algunos casos que también van a evolucionar favorablemente, el cultivo del esputo puede negativizar algún tiempo después de los seis meses de tratamiento. Estas consideraciones son válidas para la quimioterapia de corta duración, habida cuenta, de que con estas pautas (que incluyen la rifampicina) se consigue la negativización del esputo antes que con la quimioterapia convencional. Según recomendaciones de la UICT la eficacia en el tratamiento standard se juzga según el resultado bacteriológico de la expectoración del enfermo obtenida al 5.º, 6.º, 9.º y 12.º mes de tratamiento, y en la quimioterapia de corta duración de la obtenida entre el 4.º y 6.º mes del tratamiento y a su finalización⁷⁻⁹.

b) *Fall and rise* (caída y elevación)^{2, 7, 10}: Esta situación se caracteriza por la disminución o desaparición de la positividad bacilar en la expectoración del enfermo, seguida por el aumento o la aparición de dicha positividad que, a su vez, se hace persistente. Constituye la situación más evidente de fracaso.

La *recidiva* consiste en que tras un período de aparente quiescencia bacteriológica consecutiva a un curso terapéutico previo, se vuelve a constatar

Recibido el día 8 de septiembre de 1983.

que el enfermo es portador de una tuberculosis bacteriológicamente activa⁷. Conviene que la constancia bacteriológica no se base en un examen positivo aislado y que la recidiva se confirme por otras muestras y otros signos de agravación⁷, pues parece haberse comprobado, que algunos pacientes que han presentado una muestra aislada positiva tras un curso terapéutico correcto no han tenido más probabilidad de presentar otros cultivos positivos o deterioro clínico, que aquellos otros que también después de un tratamiento correcto, han mostrado cultivos negativos del esputo de un modo persistente¹¹. La positividad bacteriológica ha de basarse no sólo en la baciloscopia del esputo sino también en el cultivo¹¹.

Se considera que las siguientes causas pueden dar lugar a la ineficacia de la terapéutica específica^{2, 3, 7, 12}.

1) *Regímenes terapéuticos incorrectos*: Aquellos que no cumplen las condiciones de los esquemas de tratamiento comprobados con éxito en estudios controlados, en cuanto a asociación medicamentosa, posología, ritmo de administración y duración del tratamiento.

2) *Irregularidad en la toma o administración de las drogas*, sin respetar la asociación de la pauta medicamentosa establecida.

3) *Cese prematuro en la toma de la medicación o duración insuficiente de la quimioterapia*.

Cada una de las tres circunstancias descritas pueden dar lugar al fracaso terapéutico o a la recaída.

Los regímenes incorrectos, según estadísticas inglesas de hace años, fueron responsables del fallo terapéutico en un 30 %². En nuestro medio y según estadísticas recientes lo fueron en un 57 %⁶. En estudios realizados en USA, el régimen terapéutico específico fue incorrecto en un 56 %¹³. La falta de colaboración del paciente reflejada por los fallos en la automedicación o por el abandono prematuro de la misma, se dio en nuestro medio en un 65 %⁶, siendo el porcentaje observado en Inglaterra a este respecto del 70 %². Estos datos son concordantes con la aseveración de que la deficiente colaboración del paciente es responsable de la mayoría de los fracasos⁷. Sin embargo, se ha matizado recientemente que al fallo médico activo, por prescribir un régimen incorrecto, habría que añadir el fallo médico pasivo o por omisión, pues en bastantes ocasiones el enfermo no es suficientemente motivado, para que siga fielmente la medicación preescrita².

Se han señalado como factores que pueden llevar al paciente a irregularidades o al abandono de la pauta terapéutica, los siguientes:^{7, 14, 15}.

— La larga duración del tratamiento.

— El hecho de tener que utilizarse varios fármacos, lo cual puede llevar al enfermo o la omisión consciente o inconsciente de la toma de alguno de los que componen la pauta.

— La deficiente colaboración del personal auxiliar encargado de la administración o supervisión de la terapéutica.

— El abandono voluntario de la medicación por parte del enfermo al encontrarse libre de síntomas, que en no pocas ocasiones puede ocurrir a escaso tiempo de comenzar el tratamiento específico.

— Que frente a los posibles efectos secundarios de los fármacos (toxicidad, intolerancia, hipersensibilidad) no se acierte a tomar las medidas adecuadas con el negativo resultado de irregularidades o abandonos.

— Otros factores negativos son el elevado coste de la medicación, los trastornos de la personalidad o psíquicos del paciente y ciertos hábitos como el alcoholismo^{7, 14, 15}.

Existen otras causas más raras de fracaso y que análogamente a lo que ocurre cuando el enfermo no toma la medicación, ésta, no llega a la población bacilar por las siguientes razones: asimilación defectuosa del fármaco por el paciente (causa extremadamente rara)⁷ o bien por fallo de penetración del fármaco en determinadas lesiones específicas, debido a alteraciones de la irrigación sanguínea. Algunos investigadores habían observado dificultades para que los fármacos pudieran alcanzar las paredes engrosadas de las cavernas crónicas, bronquio de drenaje, caseum y tejidos linfáticos alterados. En este sentido se ha señalado que la estreptomina, kanamicina y capreomicina no siempre alcanzarían las lesiones fibro-cavitarias mientras que sí lo logran la rifampicina, el etambutol y la protionamida. Sin embargo, en investigaciones realizadas en piezas de exéresis, se constató que los fármacos están realmente presentes, comprobándose que el porcentaje de cultivos positivos en éstas piezas, era tanto mayor cuanto más corto había sido el tratamiento médico, no encontrándose ningún cultivo positivo en pacientes que habían realizado una quimioterapia de 18 meses, cualquiera que hubiera sido el tipo de lesión existente^{2, 7}.

En la población bacilar del enfermo tuberculoso, se da un hecho cual es el de la *resistencia bacteriana a las drogas*, que puede ser modificada cuando el paciente recibe fármacos antituberculosos. Este fenómeno de la resistencia se conoció poco después de que se utilizara la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar¹⁶. Los enfermos que seguían tratamiento con estreptomina como única droga, evolucionaban favorablemente al comienzo, disminuyendo el número de bacilos que se eliminaban con la expectoración, pero al cabo de cierto tiempo se observaba una involución del estado del paciente y un aumento del número de bacilos que se eliminaban en el esputo y que a su vez eran resistentes a la estreptomina. También se observó que cuando los bacilos procedentes del esputo de enfermos a los que nunca se les había administrado estreptomina, se cultiva-



ban en diversos medios con distintas concentraciones de esta droga, se desarrollaban algunas colonias, en aquéllos, en los que existía una concentración del fármaco de carácter inhibitorio. Asimismo se observó que a mayor población bacteriana correspondía una mayor probabilidad de encontrar bacilos resistentes y que cuando estos enfermos se trataban con estreptomina aumentaba el número de aquéllos a lo largo del tratamiento. Es decir, que la resistencia bacteriana es un hecho que se da en la población bacilar aún cuando no haya estado en contacto previo con la droga, existiendo una mayor probabilidad de bacilos resistentes cuanto más numerosa sea la población bacteriana. Estos bacilos resistentes aparecen por mutación genética a partir de una población que es numéricamente distinta para cada una de las drogas. Parece también que por el mismo mecanismo puedan aparecer mutantes resistentes a dos drogas cuando la población bacilar alcance un número tal que sea el resultado de multiplicar las poblaciones a partir de las cuales aparezcan mutantes para cada una de ellas^{2, 16-19}. En estos hechos se basa la necesidad de utilizar los fármacos antituberculosos en régimen de asociación de tal manera que se consiga una acción cruzada y simultánea. El tratamiento con una sola droga sería eficaz exclusivamente sobre una población bacilar en la que no existieran mutantes resistentes (por no haber alcanzado esta población la cuantía numérica suficiente para que aparecieran dichas mutantes a la droga utilizada). Si la población bacteriana es de la suficiente cuantía como para que en ella existan mutantes resistentes a la droga que se va a utilizar, la monoterapia con esta droga sólo actuaría sobre los gérmenes sensibles pero no sobre los resistentes, que a lo largo del tiempo de actuación de esta droga se harían predominantes, es decir, se habría hecho una selección de mutantes resistentes. Si las mutantes resistentes que pudieran existir en la población bacilar son de carácter simple, es decir, a una sola droga, será necesario la utilización de dos fármacos para que mediante la acción cruzada de cada uno de ellos sobre los resistentes al otro y ejercida, a su vez, simultáneamente se consiga eliminar tanto los gérmenes sensibles como los resistentes. Esto es especialmente cierto cuando los fármacos tienen efecto bactericida, pero si la asociación está formada por un bactericida y un bacteriostático, sucede que sobre las mutantes resistentes al bactericida, esta droga no actúa, pero sí el bacteriostático, el cual por su característico mecanismo de acción no las eliminaría, sino que solamente frenaría su desarrollo; no pudiéndose excluir por ello la posibilidad de un fracaso o recidiva por gérmenes precisamente resistentes al bactericida. La asociación binaria de carácter bactericida más eficaz es la formada por rifampicina e isoniazida, la cual además de requerir una elevadísima población bacteriana para que existan mutantes resistentes a estas dos

drogas (mutantes de carácter doble) ejerce también su acción sobre determinados tipos de población bacilar, como son la intracelular de crecimiento lento y la de crecimiento intermitente situada dentro de los focos caseosos sólidos. Cuando la población es cuantitativamente tan alta que permite la existencia de mutantes dobles, no es suficiente la actuación terapéutica con dos drogas, debiéndose entonces utilizar un esquema con tres fármacos que es el único que puede dominar esta situación.

Por otra parte si las pautas terapéuticas son utilizadas sin respetar la asociación medicamentosa establecida, se les priva de la condición de simultaneidad necesaria, para que su potencial acción cruzada sea eficaz, no sólo para reducir la población bacteriana sino también para prevenir la selección de mutantes resistentes^{2, 16-22}. Estos hechos se han comprobado en la práctica clínica. Así en una larga serie de enfermos subsidiarios de retratamiento, se halló que un 60 % de los que tenían antecedentes de monoterapia, presentaban gérmenes resistentes en la expectoración, siendo este porcentaje del 33 % entre aquellos cuyos antecedentes terapéuticos eran de seguimiento irregular de la asociación medicamentosa²². En el caso de las pautas binarias se observó, fallo terapéutico con gérmenes resistentes a los dos fármacos en un 10-20 % (estas pautas no incluían asociadas la rifampicina y la isoniazida)⁷. Cuando la asociación de dos fármacos está formada por un bactericida y un bacteriostático (rifampicina o isoniazida más etambutol o PAS) se ha informado de fracasos en un 13 % y de recidivas en un 9 %, con gérmenes resistentes al bactericida²¹.

En el caso del cese prematuro en la toma de la medicación o cuando la duración de la quimioterapia es insuficiente pero dándose las circunstancias de seguimiento regular de una pauta correcta, ocurre que si la duración es muy corta se puede producir la situación de fracaso, pero si es intermedia se puede llegar a negativizar la expectoración, pudiendo aparecer posteriormente una recidiva⁷. En ambos casos y siempre que la pauta haya sido correcta en cuanto a asociación medicamentosa y seguimiento, no dará lugar a resistencias bacterianas, ya que no habrá habido selección de mutantes por haberse mantenido la acción esterilizante, cruzada y simultánea^{2, 19} como se ha comprobado en los estudios controlados de quimioterapia de corta duración^{21, 22}.

La resistencia que presentan los bacilos eliminados en la expectoración de los enfermos que han sido previamente tratados de un modo incorrecto, frente a alguno o algunos de los fármacos utilizados se denomina *resistencia adquirida*. Sin embargo, existen pacientes de tuberculosis pulmonar que eliminan bacilos resistentes a uno o más fármacos, con los que nunca han sido tratados anteriormente, denominándose, esta resistencia *resistencia primaria*¹⁹. La resistencia primaria es poco fre-

cuenta, sobre todo en los países desarrollados y puede serlo a uno, dos o más productos, aunque estas dos últimas circunstancias son muy raras, dentro de la poca frecuencia de la resistencia primaria^{7, 19, 23}. La responsabilidad de la resistencia primaria en el fracaso del tratamiento, aunque real, es escasa y dependiente de su frecuencia. En un estudio controlado se observó que entre pacientes con una tasa de resistencia primaria del 5 % se dieron un 6,1 % de fracasos, mientras que entre aquellos cuya tasa de resistencia primaria era nula (0 %) el porcentaje de fracasos fue del 5,2 %; es decir, que de aquel 6,1% sólo el 0,9 % era atribuible a la resistencia primaria, comprobándose que el resto del porcentaje así como el correspondiente a los fracasos de los enfermos con tasa de resistencia primaria nula, se debieron a irregularidades del tratamiento, poniéndose de manifiesto una vez más que la causa más importante de fracaso es la incorrección en el seguimiento de la terapéutica^{4, 7, 23, 24}. Los fracasos debidos a la resistencia primaria se han considerado que constituyen un 0,9 %, un 1,7 %, un 3,4 % y un 5 % para tasas de resistencia primaria del 5 %, 10 %, 20 % y del 30 % respectivamente. En los países desarrollados la tasa de resistencia primaria se considera que es de 5 % y en los países en desarrollo del 10 %, 20 % y hasta del 30 %²³.

Características de algunos fármacos que intervienen en el retratamiento

Cualquier fármaco antituberculoso puede ser utilizado en el retratamiento, pero en este apartado no nos ocuparemos de aquellas drogas como la estreptomina, isoniazida, pirazinamida, PAS, etambutol y rifampicina, que habitualmente han sido o son empleadas en los tratamientos iniciales.

Los fármacos antituberculosos se pueden agrupar según sean antibióticos o compuestos sintéticos²⁵.

Entre los antibióticos, además de la estreptomina y de la rifampicina, se encuentran los siguientes:

— Kanamicina que es un aminoglucósido y la Capreomicina que es un péptido-cíclico²⁵. El mecanismo de acción de ambos consiste en la inhibición de la síntesis proteica por afectación de los ribosomas (subunidades 30 S en el caso de la kanamicina y subunidades 30 S y 50 S en el de la capreomicina)²⁵. Ambos antibióticos son bactericidas y actúan sobre la misma población bacilar, que la estreptomina, es decir, sobre la de crecimiento rápido, extracelular y situada en un medio de pH neutro o ligeramente alcalino^{25, 27, 28}. Se administran por vía intramuscular a las dosis de 15 mg/kg/día (de 0,75 a 1 g habitualmente)²⁵⁻²⁸ llegando a alcanzar un nivel plasmático que se ha cifrado en diez veces la concentración inhibitoria mínima (CIM) «in

vitro»², si bien algunos autores admiten que este nivel en el caso de la capreomicina sería²⁷ sólo de 5-8 veces, por lo que su eficacia clínica se podría considerar inferior a la de la kanamicina²⁷. Ambas drogas presentan toxicidad frente al VIII par y el riñón, así como fenómenos de hipersensibilidad y acción curare-like²⁵⁻²⁸. En el caso de la kanamicina también se han descrito reacciones hematológicas y en el de la capreomicina trastornos del metabolismo del calcio y del potasio (hipokalemia)^{25, 26}. La Viomicina es como la capreomicina un antibiótico péptido-cíclico y como ella tiene el mismo mecanismo de acción, se usa por la misma vía y a las mismas dosis, siendo tóxica también sobre el VIII par y el riñón, presentando como efecto colateral importante, pérdidas de electrolitos (Na, K, P, Cl, Ca) con notable repercusión metabólica; su eficacia clínica es reducida²⁵⁻²⁷.

— Cicloserina: es un antibiótico cuya estructura química se asemeja a la del aminoácido D-alanina. Su mecanismo de acción sería la inhibición de la acción de las enzimas-D alaninas, dando lugar a un defecto de la pared celular, por lo que actuaría como un bactericida. Este modo de acción, que por otra parte parece bien estudiado, se produciría en el caso de las bacterias gram-positivas. Pero no se conoce bien su explicación en el caso de las micobacterias, cuya pared celular presenta importantes diferencias respecto a la de las bacterias gram-positivas²⁵. Quizá por esto y aunque se ha considerado bactericida² algunos autores sólo le atribuyen actividad bacteriostática²⁸, con acción sobre los bacilos intra y extracelulares²⁸. Se administra a dosis de 15 mg/kg/día por vía oral, alcanzando un nivel plasmático de cuatro veces su CIM por lo que su eficacia clínica es baja². Presenta importante toxicidad a nivel del sistema nervioso central (córtez motor y lóbulo frontal) pudiendo dar lugar a convulsiones y alteraciones psíquicas (comportamiento psicótico, confusión mental, depresión, suicidio). Se puede considerar contraindicado en enfermos con constitución emocional inestable, antecedentes de psicosis, con tendencias autolíticas e historia de convulsiones^{1, 2, 27}.

Los compuestos sintéticos de que disponemos, además de la isoniazida, pirazinamida, PAS y etambutol, son los siguientes:

— Etionamida: Como la isoniazida actuaría afectando la síntesis del ácido micólico por el bacilo de Koch (BK), así como su actividad deshidrogenasa²⁵. Su acción la ejercería tanto sobre los bacilos intracelulares como extracelulares^{2, 28}. Para algunos autores su acción sería bactericida, con pérdida de la ácido-resistencia del BK^{2, 25} mientras que para otros sería bacteriostática, aunque parece que actuaría como bactericida si se emplea en dosis altas, que habitualmente no son bien toleradas²⁹. Se administra por vía oral, a dosis de 15 mg/kg/día, se absorbe fácilmente por el tubo digestivo, alcanzando un nivel plasmático que puede oscilar según

la dosis empleada de 5-10 veces su CIM^{2, 25, 26, 28}. Presenta importantes y numerosos efectos colaterales, destacando los de origen digestivo como, anorexia, salivación excesiva, sabor metálico, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal y diarrea^{1, 2, 26-28}. También presenta toxicidad hepática^{1, 2, 26-28} y efectos sobre el sistema nervioso central análogos a los de la cicloserina (comportamiento psicótico, depresión, convulsiones)^{1, 2, 26, 27} y sobre el sistema nervioso periférico como neuritis^{26, 27}. Otros efectos colaterales hallados son acné, alopecia, reacciones alérgicas, dermatitis (incluyendo fotodermatitis), sordera, diplopia, ginecomastia, trastornos menstruales, impotencia, hipotensión e hipoglucemia^{26, 28}. Se cree existen diferencias raciales en su tolerancia (los europeos la toleran peor que los africanos y los de raza amarilla)²⁶. Hay que usarla con precauciones en pacientes con depresión o enfermedad psíquica, epilepsia, alcoholismo y dificulta el control de la diabetes^{26, 27}.

— Protionamida (2-propilisonicotínico):²⁶ Es análoga en cuanto a su mecanismo de acción, dosis y efectos colaterales a la etionamida, aunque estos últimos parecen mejor tolerados en el caso de la protionamida²⁶. Este hecho no está del todo comprobado^{1, 2, 26}.

— Tioacetazona: Es una tiosemicarbazona, que muestra una actividad bacteriostática frente al BK. Su mecanismo de acción no es bien conocido. Posiblemente está en relación con los complejos de cobre que fácilmente formaría²⁵. Se administra por vía oral a dosis de 2 mg/kg/día aunque se suele usar en dosis standard de 150 mg/d. El pico plasmático se alcanza a las cuatro horas de su administración, se elimina por la orina y se considera que tiene una vida media de 8-12 horas²⁶. Entre sus efectos colaterales destacan alteraciones sanguíneas (anemia hemolítica, agranulocitosis), edema cerebral, eritema multiforme y alteración hepática. Otros efectos colaterales son anorexia, vómitos, dolor abdominal, cefalea, vértigo, visión borrosa, conjuntivitis, urticaria y dermatitis alérgica. La tioacetazona puede interferir con la excreción renal de la estreptomina, aumentando el riesgo de ototoxicidad²⁶. Parece haber una distribución racial o geográfica de su tolerancia (es peor tolerada por la población china y mejor soportada en los países del Africa Oriental)^{1, 26}.

Entre algunos fármacos antituberculosos se da un fenómeno que se denomina *resistencia cruzada*. Determinados agentes terapéuticos actúan sobre el bacilo tuberculoso interfiriendo los mismos mecanismos. Por consiguiente las cepas resistentes a cualquiera de tales agentes, pueden presentar resistencia cruzada a otros con los que nunca tuvieron contacto. Los fármacos implicados en éste fenómeno suelen tener una estructura química semejante, pero no siempre es así².

Existe una resistencia cruzada en doble dirección entre la estreptomina y la dihidroestreptomi-

cina, entre la isoniazida y todos sus derivados (hidrazona, hidracida del ácido cianecético) entre la pirazinamida y la morfozinamida y entre la etionamida y la protionamida.

Se ha venido aceptando que existía una resistencia cruzada en una sola dirección entre los fármacos siguientes y en la dirección indicada: estreptomina → capreomicina → kanamicina → viomicina. Según este criterio no debían ser utilizadas en dirección contraria a la expuesta. Sin embargo algunos autores admiten resistencia cruzada entre la capreomicina, kanamicina y viomicina pero no entre la capreomicina y la estreptomina. En otros trabajos se informa que cepas con resistencia adquirida a la capreomicina lo son para la viomicina, pero no frente a la kanamicina. Otros autores sólo admiten resistencia cruzada entre la capreomicina y la viomicina y que la resistencia entre la kanamicina y la estreptomina, sería la excepción más que la regla^{2, 19, 25, 26, 29}.

Las resistencias cruzadas complejas son las que se dan entre drogas que tienen como grupo activo un radical azufrado como en el caso de la etionamida (protionamida) y de la tioacetazona. La resistencia entre estos fármacos es cruzada en ambas direcciones y casi total. En la mayoría de los casos con resistencia adquirida a la tioacetazona, existiría también resistencia a la etionamida¹. En el caso contrario, es decir, con resistencia adquirida a la etionamida, siempre existiría resistencia cruzada a la tioacetazona³⁰.

A pesar de la similitud química entre la etionamida, isoniazida y pirazinamida no existe resistencia cruzada entre ellas¹.

Elaboración de la pauta medicamentosa a utilizar en el retratamiento

Para realizar el retratamiento es necesario conocer de qué drogas disponemos, ya que por tratarse de enfermos a quienes anteriormente se han administrado fármacos antituberculosos mientras eran portadores de una población bacilar, en dicha población se pueden haber seleccionado mutantes resistentes a la droga o drogas administradas.

Por ello parece lógico que sea necesario descubrir a través de un interrogatorio riguroso, qué régimen o regímenes anteriores ha realizado el paciente para averiguar qué drogas o asociación de las mismas se han utilizado, las dosis y la regularidad en su administración, así como el tiempo de su mantenimiento. Al resultado obtenido con este tipo de interrogatorio se le denomina *historia terapéutica*.

La importancia de la historia terapéutica reside en que puede poner de manifiesto circunstancias de los tratamientos anteriores del paciente como son la monoterapia o la politerapia correcta o no, cuyas consecuencias sobre la población bacilar han



sido comprobadas por la experimentación y por la clínica^{2, 16, 18, 19, 21, 22}.

Así pues, los objetivos que se deben alcanzar con la historia terapéutica son conocer:

1. Las drogas que se le han administrado al paciente en
 - monoterapia o
 - en politerapia, y si ésta consistía en una asociación correcta y seguida con regularidad o no.
2. El tiempo durante el cual fueron administradas las drogas en cada una de las situaciones anteriores, y
3. Los fármacos antituberculosos nunca administrados al enfermo.

La *monoterapia* es una circunstancia que es de sumo interés aclarar con la anamnesis. Teóricamente se ha dicho que es suficiente una monoterapia de 15 días de duración para que en una población bacteriana se seleccionen mutantes resistentes de un modo significativo (siempre que esta población sea de la cuantía suficiente para que en ella haya surgido la primera mutación y que ésta sea resistente al fármaco utilizado en monoterapia)^{2, 19}. En un estudio clínico²² se halló que el 60 % de más de 1.000 enfermos bacilíferos, con antecedentes de monoterapia, eliminaban en su esputo bacilos resistentes. La importancia del tiempo de mantenimiento de la monoterapia también es puesta de manifiesto en este estudio. El 26 % de los enfermos que tenían como antecedente una monoterapia con isoniazida que no sobrepasaba los quince días de duración, eliminaban en su esputo gérmenes resistentes a esta droga; aumentando esta frecuencia en relación directa con la duración de la monoterapia previa. Así entre los enfermos con antecedentes de una monoterapia de quince días a un mes con isoniazida, la frecuencia con que se hallaron gérmenes resistentes fue del 48 % y del 64 % o 68 % si la duración de la monoterapia previa era de uno a seis meses o de siete a doce meses respectivamente. De tal manera que probablemente se podría concluir que a mayor duración de la monoterapia más probabilidad de resistencia; recíprocamente a menor duración de la monoterapia más probabilidad puede existir de que la droga siga siendo válida, en especial cuando la duración es inferior a 15 días.

Además de este tipo de monoterapia, denominada real, existe otra que se llama encubierta y que consiste en la administración de una droga, no en forma aislada, sino acompañada de otra u otras ya invalidadas, o en dosis insuficiente (pues si la dosis utilizada no es la terapéutica, la acción de la droga es nula, es decir, como si no se administrara). La monoterapia encubierta selecciona mutantes al igual que la real, siendo por tanto su detección igualmente importante^{7, 31}.

En este mismo estudio²² se observó que también eliminaban bacilos resistentes el 33 % de más de

2.500 enfermos bacilíferos que no tenían antecedentes de monoterapia pero sí de tratamientos con dos o tres (politerapia) de las drogas siguientes: isoniazida, estreptomina o PAS; sin que existiera constancia de seguimiento regular de la pauta terapéutica. La frecuencia de enfermos con bacilos resistentes para cada una de las drogas aumenta con el tiempo de mantenimiento de la terapia previa, siendo esta relación significativa, al igual que ocurre cuando el antecedente no es de politerapia, sino de monoterapia. Pero así como con esta última circunstancia la frecuencia de enfermos con bacilos resistentes era del 26 %, para un tiempo de monoterapia previa con isoniazida inferior a quince días, en los casos con antecedentes de este tipo de politerapia, el tiempo de su mantenimiento debía ser de uno a seis meses para que se alcanzara el 22 %, el 14 % y el 10 % de enfermos con resistencia a la isoniazida, estreptomina y PAS respectivamente. Esta frecuencia, cuando el tiempo de terapia previa era de siete a doce meses, alcanzaba el 48 %, el 27 % y el 14 %, para cada una de las tres drogas citadas y por el mismo orden (es posible que aún cuando la acción cruzada que se da en estas situaciones de politerapia fuera insuficiente para prevenir la selección de mutantes resistentes, pueda, no obstante, enlentecerla en relación a lo que ocurre con la monoterapia). Según lo expuesto probablemente es útil considerar que cuando de la anamnesis se deduce no la existencia de una monoterapia, sino de una politerapia de la que no consta un seguimiento regular, la resistencia a los fármacos implicados será probable cuando esta situación se haya mantenido más de un mes, aumentando esta probabilidad con el tiempo de mantenimiento. También y a la inversa, la probabilidad de que los fármacos sigan siendo válidos será mayor cuanto menor (en especial menos de un mes) sea la duración de la politerapia (supuestamente irregular) previa.

Si el antecedente es de biterapia con dos fármacos bactericidas, mantenida con regularidad, es probable que no se seleccionen mutantes resistentes. Pero, en todo caso, hay que tener en cuenta la posibilidad de que debido a la cuantía de la población bacilar puedan existir mutantes resistentes de carácter doble, pues entonces sí que podrían ser seleccionadas. La población bacilar ha de ser muy elevada para que existan mutantes resistentes de carácter doble para la rifampicina e isoniazida, así como para la estreptomina e isoniazida^{2, 19, 21}. Cuando la biterapia está formada por un bactericida y un bacteriostático se tendrá en cuenta la posibilidad de fracaso o recidiva con gérmenes resistentes al bactericida²¹.

En el caso de que la anamnesis revele que el *tratamiento* fue *establecido y seguido correctamente*, no se habrá producido selección de mutantes resistentes^{2, 19, 21, 22}.

En cuanto a las *drogas nunca administradas* al enfermo, se considerarán válidas, pues no se

habrán seleccionado mutantes resistentes a ellas^{2, 19}.

Así pues, la información que nos puede dar la historia es de gran valor para la elaboración de la pauta medicamentosa. Por ello es necesario resaltar que la anamnesis debe ser exhaustiva y detallada. Con este fin conviene mostrar al paciente los envases y preparados comerciales de los fármacos antituberculosos para confirmación, recuerdo o reconocimiento de los que le han sido administrados o no, así como contactar con sus familiares o allegados, recabando su información al respecto y la de los centros o facultativos que le han atendido. El inconveniente de la anamnesis reside por un lado en la ocasional dificultad para realizarla y por otro en la colaboración del enfermo o en el conocimiento que éste tenga de sus pautas anteriores. Una ventaja adicional de la historia terapéutica es que el mismo tiempo que se lleva a cabo, se está transmitiendo al paciente, como un mensaje subliminal, la necesidad de un correcto seguimiento de la terapia que posteriormente se le va a instaurar.

En el laboratorio se pueden realizar tests de sensibilidad a los fármacos antituberculosos a partir del cultivo del esputo. Son los llamados *estudios de resistencias*, sobre los que se pueden hacer las siguientes consideraciones:

a) Estos tests son técnicamente complejos, en ocasiones difíciles de interpretar y expuestos a errores^{2, 19}. Todo ello ha dado lugar a discordancias en los resultados obtenidos en laboratorios distintos³², por lo que se ha desaconsejado su realización si éstos no alcanzan un determinado nivel técnico. Se recomienda que estos estudios se concentren en determinados laboratorios especialmente dotados^{33, 34}.

b) La muestra bacilar sobre la que se realiza el estudio de resistencias puede no ser representativa de toda la población del paciente. En el caso del tuberculoso que ha sido incorrectamente tratado, su población bacilar, está compuesta por gérmenes sensibles y resistentes y aunque estos últimos se encuentren en elevada o mayoritaria proporción, parece que, ésta, no tiene porqué ser la misma en las diversas lesiones, ya que se admite, que dentro de ciertos límites, cada lesión se comporta como una colonia bacilar independiente y como la resistencia es un problema de proporción de bacilos sensibles y resistentes, la sensibilidad de las poblaciones bacilares puede diferir en las distintas lesiones del enfermo^{2, 19}.

c) Los resultados del estudio de resistencias, se refieren a cada fármaco por separado no valorando la acción conjunta de las drogas asociadas. Esto puede ser causa de ciertas discordancias clínico-bacteriológicas observadas. Es decir, en el caso de resistencia a varios fármacos (polirresistencias) si son debidas a mutantes resistentes a una sola droga, el tratamiento con pautas que incluyan los fármacos para los que se han encontrado resistencias,

puede ser eficaz debido a la acción cruzada de cada fármaco sobre los resistentes a los otros, lo cual no ocurriría si las mutantes resistentes fueran de carácter doble o múltiple, en cuyo caso sólo podría alcanzarse el éxito terapéutico con la administración de drogas nuevas, es decir, no previamente utilizadas por el enfermo^{2, 19}.

d) Otro inconveniente es que estas pruebas requieren un largo período de tiempo para conocer sus resultados. Por ello se han desarrollado métodos, con intención de reducir la espera. Entre éstos se encuentra el radiométrico, que mide la liberación por el cultivo bacilar (si no es inhibido por la droga que se estudia) de 14 CO_2 , a partir de un sustrato del medio marcado con 14 C y aunque los resultados son alentadores, un estudio reciente que compara este método con el convencional, concluye que es necesario perfeccionarlo para que sea utilizable en la práctica clínica habitual. Se reconoce, no obstante, su capacidad para detectar la resistencia a la rifampicina, aunque su valor es inferior para el resto de las drogas^{35, 36}. Otros estudios, sin embargo, le son más favorables³⁷. También se ha desarrollado un test de sensibilidad con cultivo en lámina (laminocultivo) considerado como prometededor y que puede dar los resultados en un corto período de tiempo³⁸.

Una vez conocidas las drogas que pueden ser útiles para el enfermo, estaremos en condiciones de elaborar la pauta específica, que deberá estar compuesta al menos por tres fármacos, no implicados en fenómenos de resistencia cruzada, dosificados suficientemente y con la intervención si es posible, de una o mejor de dos drogas de acción bactericida. Tras realizar una primera fase intensiva, con el fin de reducir de un modo importante la población bacilar, se continuará después con dos drogas hasta el final del tratamiento.

Si tras realizar la historia terapéutica, se llega a la conclusión de que existe un número suficiente de drogas válidas para elaborar un esquema terapéutico eficaz con tres de ellas, se podrá instaurar la pauta. En muchas ocasiones, para completar el esquema terapéutico más conveniente al enfermo, será necesario o imprescindible recurrir a las drogas previamente administradas a éste. En estas situaciones pueden ser útiles los estudios de resistencias, para seleccionar aquellos fármacos que se juzgan más adecuados para completar la pauta terapéutica. Sin embargo, es necesario remarcar que esta selección no debe apoyarse sólo en el resultado de las pruebas de resistencia, toda vez que los antecedentes terapéuticos concretos no pueden ser ignorados a la hora de valorar la probabilidad de resistencias.

Si la historia sugiere que todas las drogas conocidas han sido previamente administradas, el nuevo esquema terapéutico será meditado y habrá de elaborarse valorando conjuntamente el estudio de las resistencias y la historia terapéutica.



Si se ha solicitado un estudio de resistencias, con el fin de tener más elementos de juicio para elaborar el esquema terapéutico, no es lógico iniciar ningún tipo de tratamiento hasta conocer su resultado. Es igualmente ilógico realizar monoterapia con isoniazida durante este período de espera. Es evidente, no obstante, que pueden darse situaciones en las que la gravedad del enfermo hace preocupante esta espera. Estas situaciones deben ser resueltas individualizadamente.

Ocioso es decir que la presunta eficacia de las pautas terapéuticas citadas es bien diferente. Es fácil comprender que las que ofrecen más garantía, son las constituidas por fármacos nunca administrados al paciente, así como las compuestas por drogas que aun habiéndolo sido, lo fueron en asociación y mantenimiento correcto. Por otra parte, puede ser de utilidad el empleo de esquemas compuestos en su totalidad por drogas que incluso habiendo sido administradas previamente de un modo irregular, lo fueron en régimen de asociación, por un tiempo inferior a un mes y siempre que se puedan descartar fases de monoterapia superiores a 15 días y si el paciente no es portador de una tuberculosis especialmente grave²². En estos casos y ante la alta probabilidad de que las drogas sean válidas, aunque se solicite un estudio de resistencias antes de iniciar el tratamiento, se comenzará éste, sin esperar a conocer sus resultados, tras cuyo conocimiento y evolución bacteriológica del paciente se obrará en consecuencia. También, puede ser razonable, solicitar un estudio de resistencias cuando se vaya a realizar tratamiento con pautas que incluyan exclusivamente drogas administradas previamente en asociación y seguimiento correcto pero no se esperará a su resultado para iniciarlo, ya que la probabilidad de que las drogas sigan siendo válidas es casi absoluta, pues frente a la remota posibilidad de la existencia de una resistencia primaria, se encuentra la duración insuficiente del tratamiento como causa más común de fracaso, cuando el régimen terapéutico ha sido establecido y seguido correctamente.

Cuando, según la anamnesis, el paciente ha utilizado la totalidad de las drogas de una manera irregular y el esquema terapéutico sólo puede ser elaborado de acuerdo fundamentalmente con la información que proporcionan las pruebas de resistencia, los resultados terapéuticos son francamente pobres.

Aun con los riesgos que tiene toda afirmación generalizadora, es razonable sugerir las ventajas que tiene, en cuanto a eficacia y menor toxicidad, la utilización de drogas de primera línea: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, estreptomycin. Es por ello que la anamnesis terapéutica debe ser concienzuda con objeto de «repescarlas» para el retratamiento. Piénsese en la menor eficacia de las drogas de segunda línea (cicloserina, protionamida, capreomicina...) en su mayor toxicidad motivada

por el estrecho margen que presentan entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica; en su menor aceptabilidad por el enfermo; en su menor aplicabilidad, etc.

Mantenimiento y supervisión del retratamiento

Se ha recomendado que la duración óptima del retratamiento ha de ser de 18 a 24 meses^{19, 28, 31}. No obstante, en la literatura se refieren resultados también satisfactorios si esta duración es de 12 meses³⁹. Cuando, por ser válidas, pueden ser utilizadas en el retratamiento la rifampicina y la isoniazida a lo largo de todo el ciclo terapéutico, su tiempo de mantenimiento estará de acuerdo con las especiales características terapéuticas de esta asociación²⁸⁻³¹. Por otra parte, si la pauta ha de estar compuesta exclusivamente por bacteriostáticos, su duración no será inferior a 24 meses²⁸. La duración de la primera fase o intensiva del tratamiento se ha establecido en 3-4 meses, no sobrepasándose los tres si la rifampicina interviene en el esquema terapéutico³⁹.

El control de la eficacia del retratamiento se basa en el resultado bacteriológico, fundamentalmente cultivo de esputo, aunque la objetivación de la baciloscopia también resulta válida. Los controles pueden ser realizados en los mismos períodos de tiempo indicados para el tratamiento inicial standard. Sin embargo, en los retratamientos se ha recomendado que el control bacteriológico sea mensual durante toda la etapa terapéutica, para continuar después en forma trimestral a lo largo de un seguimiento de dos años³¹. En los retratamientos, es posible que, en relación con el esquema empleado, la población bacteriana descienda con más lentitud que en los tratamientos iniciales, por lo que con una cierta frecuencia se puede prolongar la positividad del cultivo del esputo más allá de los 6 meses de terapia³¹. Los conceptos de fracaso y recidiva son los mismos que los indicados con anterioridad. Una precaución que conviene tener en cuenta es la de no realizar estudios de resistencias con motivo de los cultivos de control que se realicen en los primeros meses del ciclo terapéutico, por cuanto pueden ser engañosos, ya que los resultados obtenidos pueden reflejar el fenómeno denominado «resistencia transicional», la cual suele aparecer poco antes de la negativización de la baciloscopia del esputo y en algunos casos después. Este fenómeno consiste en la aparición en el cultivo de unas pocas colonias de gérmenes resistentes a algunos de los fármacos que está recibiendo el paciente. Se acepta como explicación que al haber descendido la mayoría de la población sensible a las drogas que componen el esquema terapéutico, persisten aquellos gérmenes resistentes a algunos de los productos usados. Estos gérmenes tardan más tiempo en ser eliminados, al tener que serlo, no por todos los fármacos, sino, solamente por

aquellos a los que son sensibles. Este fenómeno se suele presentar casi al final de la primera fase del tratamiento, que es cuando se suele haber producido el descenso masivo de la población bacilar. Tampoco son útiles los estudios de resistencias durante el curso terapéutico, de aquellos enfermos en los que se observa una progresiva disminución del número de gérmenes en baciloscopias y cultivos sucesivos^{18, 40}.

Un aspecto importante en la supervisión del retratamiento es el control de que la medicación sea administrada correctamente al enfermo, tanto en dosis como en asociación. Para ello se intentará conseguir la colaboración del paciente y la del personal de enfermería durante el período de hospitalización (que es prácticamente necesario en todos los casos), así como la de sus familiares en el período de tratamiento en régimen ambulatorio. Para esta colaboración será necesario explicar al paciente y en su caso también a los familiares en qué consiste y el porqué de la terapéutica y también de las perspectivas que puedan existir si ésta, fracasa. Todo ello con el suficiente tacto para evitar situaciones de rechazo o ambientes hostiles para el enfermo. Existen métodos para determinar la presencia de drogas antituberculosas en la orina (isoniazida, etambutol, rifampicina, etionamida, cicloserina, pirazinamida)⁴¹, que se han usado con el fin de detectar la deficiente colaboración del paciente. Este procedimiento aunque sea útil, no es superior a la consecución de un compromiso en su curación por parte del paciente, pero no obstante complementa así la supervisión de la terapéutica.

La supervisión en el retratamiento también tiene por objeto el control de los posibles efectos secundarios de los fármacos empleados, que en ocasiones pueden poner en peligro la correcta realización del retratamiento. En este sentido conviene explicar al paciente en qué consisten estos fenómenos y cuáles son sus primeros signos y síntomas, con el fin de detectarlos en su comienzo y evitar, lo más precozmente posible, el daño inherente a ellos, así como que el enfermo suprima equivocadamente algún fármaco que él crea responsable con sus consecuencias negativas. Es por ello asimismo conveniente alertar al paciente de lo peligroso que puede resultar que la pauta impuesta no se realice según el régimen de asociación de drogas recomendado y que en última instancia es preferible suspender de un modo total el esquema terapéutico a modificarlo arbitrariamente.

En cuanto a intolerancia, nos podemos encontrar frente a la de origen digestiva que puede presentar la etionamida que en casos extremos hace necesaria la sustitución de este fármaco. Este hecho se dio en nuestra casuística en un 7,7 %⁴². No obstante, existen medidas para actuar frente a esta intolerancia, como es la de fraccionar la dosis. Algunos autores recomiendan empezar con dosis

crecientes a partir de 250 mg, hasta alcanzar la máxima dosis tolerada que no suele ser superior a 1 g, que a su vez se puede fraccionar en dos tomas. La dosis mejor tolerada es la de 500 mg, pero es la que ofrece menos garantías en enfermos de peso medio¹. Para contrarrestar su intolerancia también se puede administrar la etionamida por la noche en su dosis total, pero precedida de un hipnótico suave, con lo que se puede conseguir que el paciente duerma durante la fase en que los síntomas de intolerancia son más intensos²⁶. Para las náuseas y vómitos puede ser útil la administración previa de antieméticos. Las artralgias que puedan aparecer en el tratamiento con pirazinamida ceden con antiálgicos^{1, 25, 26, 31}.

Cuando se utiliza la kanamicina o la capreomicina conviene cambiar con frecuencia el lugar de la inyección por el peligro de que se produzcan abscesos fríos^{25, 27}.

En cuanto a la toxicidad hay que vigilar la neurológica central de cicloserina y etionamida y la periférica de la etionamida, en la que puede ser útil la administración de vitamina B₆²⁵⁻²⁷.

La etionamida y la pirazinamida, pueden presentar toxicidad hepática. A este respecto hay que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una elevación transitoria de las transaminasas, la cual regresa sin modificar el tratamiento. En estos casos las cifras alcanzadas no suelen ser superiores al doble o triple de su valor normal y no se acompañan de ningún otro síntoma o signo hepático. Cuando existe verdadera toxicidad hepática, las transaminasas, en general, se elevan por encima de los límites citados y suelen estar presentes síntomas y signos tales, como anorexia, náuseas, vómitos, disconfort abdominal o ictericia junto con datos de laboratorio de fallo hepático (elevación de la bilirrubina directa, descenso del tiempo de protrombina...). La frecuencia con que hemos observado elevaciones transitorias de transaminasas es del 20-40 % y en cuanto a franca toxicidad la cifra es un 3,8 %. Estos datos se refieren a pacientes que seguían pautas con etionamida y/o pirazinamida más otras drogas. Considerando las diversas pautas por separado, en el caso de la asociación de rifampicina y etionamida la toxicidad es de 6 %; si es la pirazinamida la que acompaña a la rifampicina la toxicidad es del 2-3 %, mientras que sin rifampicina pero sí con etionamida y/o la pirazinamida la frecuencia es del 1,2 %. Por otra parte, en el caso de pautas a base de rifampicina más otras drogas no hepatotóxicas (capreomicina, kenamicina, etambutol, cicloserina) la toxicidad es nula (0 %). Por ello cuando se observa toxicidad con la asociación etionamida y/o pirazinamida más rifampicina, al sustituir aquellas drogas por otras no hepatotóxicas, conservando la rifampicina, se consigue la desaparición de los signos de toxicidad. Este hecho es alentador, pues al persistir la rifampicina en el esquema terapéutico, éste, sigue teniendo

un valor importante. Lo anterior es concordante con lo referido en la literatura, en el sentido de la prácticamente nula hepatotoxicidad de las pautas que incluyen rifampicina más otras drogas no hepatotóxicas^{1, 15, 42, 44}.

Durante el tratamiento con etambutol, es necesario el control oftalmológico para detectar su posible toxicidad sobre todo en los casos en que se administra a dosis de 25 mg/kg/día (dosificación necesaria durante todo el curso terapéutico, cuando en la pauta no está incluido ningún bactericida²⁸.

Cuando se utiliza la kanamicina o la capreomicina es necesario realizar control de la función renal y ótica. El control de la toxicidad renal se basará en las cifras sanguíneas de urea y creatinina, no siendo valorables discretas albuminurias o alteraciones del sedimento, que sin embargo pueden preceder a la verdadera toxicidad renal^{1, 25-27}.

En el caso de que el paciente sea portador de una insuficiencia renal es necesario adaptar a esta situación las dosis de kanamicina, capreomicina, etambutol y cicloserina. Estas dos últimas drogas no son nefrotóxicas, pero por ser su eliminación preferentemente renal, si esta función está alterada y no son suficientemente eliminadas, aumentará la toxicidad que le es propia a cada una de ellas⁴⁵.

Otro problema son los fenómenos de hipersensibilidad que se pueden observar en el curso del tratamiento y que pueden consistir principalmente en erupción, prurito, fiebre y más raramente en adenomegalia, esplenomegalia y hepatomegalia. En los casos que se presente hipersensibilidad se retirará toda la medicación y se reintroducirá uno a uno los fármacos a dosis pequeñas, tanto más pequeñas cuanto más importantes hayan sido los fenómenos de hipersensibilidad y comenzando por el que no se considere responsable. Una vez localizado el fármaco causal de la hipersensibilidad, se puede intentar la desensibilización, pero se debe procurar realizarla en un plazo no superior a 3-7 días⁴⁶.

En general el empleo de la medicación de 2.^a línea exige una vigilancia médica estrecha, al menos en la primera etapa, sólo posible en régimen hospitalario, donde el enfermo está atendido por personal experto que además de controlar la ingesta de las drogas puede identificar prontamente cualquier tipo de reacción adversa que se produzca. Este control llevado con un criterio inteligente y hábil supone una ayuda inestimable para el enfermo muchas veces psicológicamente inestable y que tiende a abandonar la medicación ante cualquier intolerancia real o supuesta.

BIBLIOGRAFIA

1. Toman K: Quell est l'action thérapeutique et quelle est la toxicité des médicaments antituberculeux? En *Depistage et Chimiothérapie de la Tuberculose*. Ed Masson 1980; 106-117.
2. March P de: *Terapéutica moderna de la tuberculosis*. En

Avances en Terapéutica. Universidad Autónoma de Barcelona, Salvat 1978; 9: 48-86.

3. Guerra Sanz F: Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. La nueva imagen de esta enfermedad. *Información Terap de la SS* 1978; 10: 177-191.

4. Fox W: Manejo y tratamientos modernos de la tuberculosis pulmonar. *Boletín de la UICT* 1977; 52: 27-32.

5. Miret P, Pina JM: Comunicación presentada en la Reunión Anual de la Sección de Tisiología de SEPAR, Salamanca 1982.

6. Bravo H, Pina JM, Espinar A: Algunas consideraciones epidemiológicas sobre la recaída del enfermo tuberculoso. Comunicación al XII Congreso de la SEPAR, Valladolid 1980.

7. Crofton J: Fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Causas posibles y cómo evitarlas. *Boletín de la UICT* 1980; 55: 93-100.

8. Toman K: Comment peut-on suivre les effets du traitement et évaluer le resultat final? En *Depistage et Chimiothérapie de la tuberculose*. Ed Masson 1980; 189-193.

9. Commission de traitement UICT: Recommendations sur les examens pour prescrire, arreter ou changer le traitement dans la tuberculose pulmonaire 2 project, 1979.

10. Toman K: Quelle est la signification du phénomène «Fall and rise» (chute et remonte du nombre des bacilles)? En *Depistage et chimiothérapie de la tuberculose*. Ed Masson 1980; 95-96.

11. Farer LS, Long MW: Snider de Zierskim. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 657.

12. Toman K: Quelles sont les raisons les plus communes de l'échec de la chimiothérapie? En *Depistage et chimiothérapie de la tuberculose*. Ed Masson 1980; 187-188.

13. Sbarbaro JA: Tuberculosis. Public health management. En *Current Pulmonology*. Simmons PH, ed Houghton 1979; 204.

14. Toman K: Quelle est l'importance et quelles sont les conséquences de la «defaillance» (non observation par le malade du traitement prescrit) en matière de chimiothérapie de la tuberculose? En *Depistage et chimiothérapie de la tuberculose*. Ed Masson 1980; 226-231.

15. Pina JM, Colomer T, Bravo H, Tarrago J, Subirá N, Miret P, Espinar A: Tuberculosis e ingesta alcohólica elevada. Revisión de 691 enfermos. Comunicación XIII Congreso de SEPAR. Santiago 1982.

16. Toman K: Comment la resistance aux médicaments se produit-elle? En *Depistage et chimiothérapie de la tuberculose*. Ed Masson 1980; 88-90.

17. Toman K: Combien de bacilles tuberculeux résistants peut-on trouver dans l'expectoration des malades qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie antituberculeuse? En *Depistage et chimiothérapie de la Tuberculose*. Ed Masson 1980; 97-100.

18. David HL: Drug resistance in *M. tuberculosis* and other Mycobacteria. *Clin Chest Medicin* 1980; 2: 227-230.

19. March Ayuela P: Resistencia primaria y secundaria a las drogas antituberculosas. *Rev Ibys* 1970; 137-169.

20. Toman K: Qu'entend-on par chimiothérapie en deux phases et traitement «efficace a 100 per cent»? En *Depistage et Chimiothérapie de la Tuberculose*. Ed Masson 1980; 138-140.

21. Grosset J: Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Medicin* 1980; 2: 231-241.

22. Costello H, Gus J, Caras Snider D: Drug resistance among previously treated tuberculosis patients a brief report. *Am Rev Respir Dis* 1980; 2: 313-316.

23. Toman K: Dans quell mesure la résistance initiale aux médicament et les tests de sensibilité avant traitement ont-ils de l'interet pour le choix des regimes thérapeutiques? En *Depistage et chimiothérapie de la tuberculose*. Ed Masson 1980; 177-182.

24. Grosset J: Es necesario hacer estudio de sensibilidad en todo caso nuevo de tuberculosis? *Boletín de la UICT* 1978; 53: 209-210.

25. Doubl M: The chemical structures properties and mechanisms of action of antituberculous drues. En *Youmans: Tuberculosis*. Ed Saunders Co, 1979; 435-456.

26. Martindale A: Tuberculostatic and tuberculocidal agents en *TE Pharmacopeia*. Ed Pharmaceutical Press 1977; 1581-1603.

27. Hinshaw HC: Treatment of tuberculosis. En Youmans Tuberculosis. Saunders Co 1979; 457-488.
28. Dutt A, Stead W: Chemoterapy of tuberculosis for the 1980's in clinics in chest. Clin Chest Medicine 1980; 2: 243-252.
29. Grosset J: Comunicación personal, 1982.
30. Crofton J, Douglas A: Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. En Enfermedades Respiratorias. Ed Marín 1971, 215-238.
31. Rey Duran R: Conducta terapéutica en la tuberculosis pulmonar. Enfermos en retratamiento. Arch Bronconeumol 1979; 15: 88-91.
32. Toman K: Dans quell mesure peut-on se fier aux tests de sensibilité en pratique quotidienne? En Depistage et chimiotherapie ue la tuberculose. Ed Masson 1980; 183-185.
33. Mitchinson DA: Organización de los servicios de laboratorio para tuberculosos en países en vias de desarrollo. Boletín de la UICT 1982, 52: 142-149.
34. Gangadharam PRJ: Drug resistance and drug susceptibility tests. Am Rev Respir Dis 1980, 122: 660-661.
35. Kertcher J, Chen M, Charechep Hwangbo RE, McIntre P, Wagner H: Rapid radiometric susceptibility testing of MBA. Am Rev Respir Dis 1980; 117: 631-637.
36. Snider D, Good R, Kaburn J, Lasrowski L, Lusk R, Mark J, Reggiardo Z, Middlebrook G: Rapid durg susceptibility testing of MBA. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 402-408.
37. Laszlo A, Michaud R: Aislamiento, identificación y sensibilidad a los medicamentos del *M. tuberculosis* por un método radiométrico rápido. Comunicación a la XXV Conferencia Mundial de la UICT. Buenos Aires 1982.
38. Dickinson JM, Mitchinson DA: Nuevos tests de sensibilidad con cultivo sobre lámina. Comunicación a la XXV Conferencia Mundial de la UICT. Buenos Aires 1982.
39. Toman K: De quels regimes de reserue dispose-t-on, et quell es leur dans les programmes de lutte antituberculeusse? En Depistage et chimiotherapie de la tuberculose. Ed Masson 1980, 172-175.
40. Toman K: Qu'entend-on par resistance transitoire aux medicaments? En Depistage et chimiotherapie de la tuberculose. Ed. Masson 1980, 93-94.
41. Valero J, Pastor JE: Métodos químicos para la determinación de tuberculostáticos en orina y otros líquidos corporales. Arch Bronconeumol 1981; 17: 83-85.
42. Pina JM, Espinar A, López Sanmartín JL, Bravo H, Miret P: Revisión de la asociación rifampicina-protionamida en el retratamiento de la tuberculosis pulmonar. Comunicación al XII Congreso de SEPAR. Valladolid 1980.
43. Miret P, Balada E, Pina JM^a: Etude retrospective de l'utilisation du pyrazinamide. Comunicación presentada al Simposium le Pyrazinamide 25 ans après. Argel 1979.
44. Girling DJ: The heJatic toxicity of antituberculosis regimens containg isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Tubercle 1978; 59: 13-32.
45. Revert L: Riñón y fármacos. Inform Terap SS. 1978; 9: 157-159.
46. Toman K: Quels sont les signes les plus habituels de l'hypersensibilité aux medicaments et quels sont les procedes de desensibilisation? En Depistage et chimiotherapie de la tuberculose. Ed Masson 1980, 220-222.