

RECAIDAS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR. VALOR DEL INTERROGATORIO PARA LA SELECCION DEL ESQUEMA TERAPEUTICO ADECUADO

J. A. PILHEU, M.^a C. DE SALVO, V. GNECCO, J.
GIANNATTASIO y M. HÖFFMAN.

Hospital E. Tornú. Buenos Aires.

Introducción

Los pacientes tuberculosos sometidos a quimioterapia y que, por cualquier circunstancia, presentan más tarde una recaída bacteriológica, deben recibir un retratamiento con un esquema terapéutico variable; se acepta que la selección de las drogas eficaces para este nuevo episodio se haga en base al test de sensibilidad debido a que el *Mycobacterium tuberculosis* de estos pacientes puede haberse hecho resistente a una o más de las drogas recibidas con anterioridad. Esta resistencia bacteriana adquirida se presenta con una frecuencia variable¹ y parece relacionarse con las características del esquema recibido previamente²⁻⁵. Pero no siempre es posible efectuar el test de sensibilidad bacteriano y entonces es útil tratar de hallar un método que lo reemplace. Tal es el objetivo de este estudio, en el que hemos relacionado los resultados de los tests de sensibilidad efectuados en el episodio de la recaída con las características del tratamiento previo.

Material y métodos

Se incorporaron al estudio 200 pacientes con tuberculosis pulmonar, de ambos sexos, con una edad entre 15 y 75 años, ingresados al Hospital Tornú entre 1978 y 1980 y que habían recibido con anterioridad uno o varios tratamientos antituber-

culosos durante un lapso no menor de cuatro semanas. Entre el final del último tratamiento y el diagnóstico de la recaída actual debía existir un intervalo mayor de tres meses. Para admitir el diagnóstico de recaída bacteriológica se exigió la presencia de *Myco. tuberculosis* en el esputo, al examen directo y al cultivo. El interrogatorio sobre los tratamientos previos se hizo en forma detallada y repetida, tratando de obtener datos precisos; esta circunstancia se veía favorecida cuando el o los tratamientos previos se habían realizado en ambientes hospitalarios. Se documentó así la asociación de drogas recibidas la relación de la dosis con el peso del paciente, la duración de la quimioterapia, la regularidad en la toma de los medicamentos, el abandono simultáneo o sucesivo de los mismos. En muy pocos casos se contó con el antibiograma inicial. Para conocer la incidencia de la *resistencia primaria* en una población similar a la estudiada se seleccionaron al azar 243 pacientes tuberculosos de ambos sexos, entre 15 y 75 años de edad, ingresados al Hospital Tornú en la misma época, sin tratamiento previo y a quienes se les efectuó el test de sensibilidad bacteriana inicial. Para estos pacientes, al igual que para quienes presentaban recaídas, el estudio de la sensibilidad bacteriana se hizo siguiendo el método de las proporciones de Canetti y cols⁶. Se estudió la sensibilidad a isoniacida (INH), rifampicina (RAMF), estreptomycin (SM) y etambutol (EMB).

En base a los datos obtenidos por el interrogatorio se ubicó a los pacientes que debían recibir un retratamiento en tres grupos:

1. Regular: constituido por aquellos pacientes que efectuaron previamente uno o más tratamientos antituberculosos, que siempre recibieron esquemas asociados (con INH y SM como drogas básicas), en dosis adecuadas al peso, diario o intermitente, continuo, que lo terminaron espontáneamente (tratamiento incompleto) o por indicación médica (tratamiento completo) e interrumpieron todas las drogas simultáneamente.

2. Irregular; se incluyeron en este grupo a los pacientes que recibieron uno o más tratamientos antituberculosos, to-

Recibido el día 20 de octubre de 1981.

TABLA I

Sensibilidad a las drogas antituberculosas en 200 cultivos de esputos de pacientes previamente tratados y con recaídas bacteriológicas.

CULTIVOS	TRATAMIENTO PREVIO						TOTAL	
	REGULAR NUM.	%	IRREGULAR NUM.	%	DESCONOCIDO NUM.	%	NUM.	%
Sensibles	139	90,2	2	7,6	5	25	146	73
Resistentes	15	9,7	24	92,3	15	75	54	27
Total	154	77,0	26	13	20	10	200	100
Resistentes a la droga:								
INH	9	5,8	5	19,2	5	25	19	9,5
SM	2	1,3	2	7,7	2	10	6	3
EMB	—	—	1	3,8	—	—	1	0,5
Total	11	7,1	8	30,7	7	35	26	13
Resistentes a dos drogas:								
INH-SM	2	1,3	4	15,3	3	15	9	4,5
INH-EMB	—	—	—	—	1	5	1	0,5
EMB-RAP	—	—	—	—	1	5	1	0,5
INH-RAMP	1	0,6	—	—	—	—	1	0,5
Total	3	1,9	4	15,3	5	25	12	6
Resistentes a tres drogas:								
INH-SM-EMB	1	0,6	2	7,7	2	10	5	2,5
INH-SM-RAMP	—	—	5	19,2	—	—	5	2,5
INH-EMB-RAMP	—	—	2	7,7	—	—	2	1
Total	1	0,6	9	34,6	2	10	12	6
Resistentes a cuadro drogas:								
INH-SM-RAMP-EMB	—	—	3	11,5	1	5	4	2

Abreviaturas: INH = Isoniacida; SM = estreptomicina; EMB = ethambutol; RAMP = rifampicina.

dos ellos con esquemas asociados diarios o intermitentes, completos o incompletos, pero con dosis inadecuadas, o con una o varias interrupciones, o con abandono de las drogas en forma sucesiva.

3. Desconocido: en este grupo se incluyeron los pacientes en quienes no fue posible obtener datos seguros sobre las drogas recibidas, dosis, duración del tratamiento, forma de abandono.

Resultados

Del total de los 200 pacientes estudiados, la distribución en los tres grupos fue la siguiente: 154 regulares (77 %), 26 irregulares (13 %) y 20 desconocidos (10 %). La mayoría, 176 pacientes (88 %), habían recibido un solo tratamiento previo, y 24 (12 %), más de uno. Entre los regulares, 15 casos recibieron dos tratamientos. Entre los irregulares, tres casos recibieron dos tratamientos y un caso, tres. Entre los desconocidos, cuatro casos recibieron dos tratamientos y un caso seis.

Había 146 casos (73 %) en quienes los bacilos eran sensibles a INH, RAMP, SM y EMB, y 54 casos (27 %) con gérmenes resistentes a una o más drogas. De los 154 casos regulares, 139 (90,2) presentaban *Myco. tuberculosis* sensibles a las cuatro drogas, mientras que los 15 restantes (9,7 %) tenían bacilos resistentes. En los 26 pacientes irregulares había 2 (7,6 %) con gérmenes sensibles y 24 (92,3 %) con bacilos resistentes a las drogas. De los 20 desconocidos, 5 (25 %) tenían gérmenes sensibles y 15 (75 %) tenían baci-

los resistentes. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La resistencia a una sola droga se observó en 26 casos (13 %) del total de 200: 11 casos (7,1 %) correspondían a los del grupo regular, 8 (30,7 %) a los irregulares y 7 (35 %) a los desconocidos. En los tres grupos predominó la resistencia a la INH, que se comprobó en 19 casos (9,5 %), mientras que hubo seis casos (3 %) con resistencia predominio de la asociación INH-SM; la distribución de esos 12 casos en los tres grupos regular, irregular y desconocido fue de 3 (1,9 %), 4 (15,3 %) y 5 (25 %), respectivamente. En 12 pacientes había resistencia bacteriana a tres drogas; de ellos, 1 correspondía al grupo regular (0,6 %), 9 al grupo irregular (34,6 %) y 2 al desconocido (10 %). En 4 casos había resistencia a cuatro drogas, y de ellos, 3 eran del grupo irregular y 1 del desconocido. La resistencia total para cada una de las drogas fue la siguiente: 45 casos para INH (22,5 %), 28 casos para SM (14 %), 13 casos para EMB (6,5 %) y 13 casos para RAMP (6,5 %) (tabla I). En cuanto a la resistencia primaria, de los 243 pacientes sin tratamiento previo el estudio de la sensibilidad bacteriana mostró la presencia de gérmenes resistentes en 17 casos (7 %); la edad media de estos pacientes fue de 32,3 años, con un rango de 18-44 años; hubo 11 casos con bacilos de Koch resistentes a SM (4,5 %), 3 con bacilos resistentes a INH (1,2 %) y 3 con bacilos resistentes a INH y SM (1,2 %).

Discusión

Los pacientes con tuberculosis pulmonar que reciben esquemas terapéuticos eficaces durante un lapso suficiente, curan en su totalidad y una muy pequeña proporción sufre recaídas bacteriológicas. Pero el número de recaídas es mayor entre quienes recibían años atrás esquemas que eran menos activos, así como entre quienes, en la actualidad, no completan su tratamiento. El tratamiento y la curación de las recaídas plantean problemas siempre más difíciles que los de los enfermos tratados por primera vez, y en ello intervienen múltiples factores tales como la posible resistencia bacteriana adquirida a una o más drogas, la cronicidad de las lesiones, etc. La resistencia bacteriana adquirida, consecuencia de un tratamiento previo mal realizado, puede ser un factor negativo importante en el camino para conseguir la curación. Se detecta mediante los tests de sensibilidad bacteriana, que requieren además de varias semanas de tiempo con los métodos empleados en nuestro medio, una técnica depurada para su confiabilidad. La experiencia recogida a lo largo de muchos años de asistir a las recaídas bacteriológicas de los tuberculosos fue mostrando que, cuando el o los tratamientos previos se habían realizado cumpliendo ciertos requisitos, las recaídas se producían muy a menudo con gérmenes sensibles a las drogas que había recibido⁷. Esto significa una gran ventaja, pues en esos enfermos con gérmenes sensibles, se puede efectuar el retratamiento con las mismas drogas previamente empleadas. Algunos trabajos⁸⁻¹⁰ documentaron este concepto, pero los mismos no tuvieron la trascendencia suficiente y por ello se ha seguido admitiendo que el test de sensibilidad bacteriano es imprescindible para hacer un buen retratamiento. Se ha publicado también², que dos factores vinculados con el primer tratamiento influyen en la aparición de la resistencia bacteriana: si se ha hecho monoterapia o si la duración de la quimioterapia ha sido menor de un mes. La monoterapia es hoy excepcional en tuberculosis, salvo por error, pues la asociación de drogas es un concepto universalmente aceptado. En cuanto a los tratamientos de menos de un mes, con una o varias drogas, se sabe que no provocan la aparición de resistencia bacteriana¹¹.

El análisis de los 200 casos estudiados nos ha mostrado que aquellos conceptos sobre la necesidad del test de sensibilidad para efectuar un retratamiento pueden modificarse en el sentido de la simplificación y que, en un grupo grande de pacientes con recaídas se puede, en base a un interrogatorio bien hecho, suministrar un esquema terapéutico que llevará a la curación, prescindiendo del test de sensibilidad. Cuando los pacientes han recibido uno o más tratamientos previos y las características de los mismos permiten

ubicarlos en el grupo regular, las recaídas han sido, en el 90,2 % de los casos, con gérmenes sensibles. En 15 casos de un total de 154 había gérmenes resistentes y predominaba en ellos la resistencia a una droga: 9 casos a la INH y 2 casos a SM. De modo que, un interrogatorio detallado permitió ubicar a estos pacientes en el grupo regular e iniciar desde el primer día un esquema terapéutico eficaz sin necesidad de esperar el resultado del test de sensibilidad. Este esquema deberá ajustarse a ciertas normas que son las que rigen en la actualidad la quimioterapia de la tuberculosis: asociación de las cuatro drogas más activas (INH, RAMP, PZ, SM) y eventualmente, el agregado de EMB como quinta droga^{12,13}. Si el interrogatorio nos ubica al paciente en los grupos irregular o desconocido, la situación es completamente diferente; en estos dos grupos hemos encontrado una tasa muy elevada de resistencia bacteriana (92,3 % y 75 %), por lo que resulta arriesgado en estos enfermos suministrar un retratamiento sin el test de sensibilidad. En el grupo irregular, de un total de 26 casos, 24 tenían gérmenes resistentes: ocho lo eran a una sola droga, cuatro a dos drogas, nueve a tres drogas. De los 20 pacientes del grupo desconocido, 15 tenían bacilos resistentes: siete a una sola droga, cinco a dos drogas, dos a tres drogas y uno a cuatro drogas (tabla I).

Actualmente, los tratamientos antituberculosos de corta duración, intensivos, iniciados con tres o cuatro drogas, se han difundido rápidamente debido a sus buenos resultados terapéuticos¹⁴, a su buena tolerancia^{15,16} y a la baja incidencia de recaídas. Cuando las recaídas se producen, lo hacen a las pocas semanas o meses de suspender la quimioterapia y casi siempre, con bacilos sensibles a las drogas que recibieron^{7,17}. En los ensayos de Hong Kong¹⁸ y de East Africa^{3,5,18} las recaídas (10 % y 9 %) de los pacientes tratados, fueron retratadas 12 meses con las mismas drogas que habían recibido previamente y obtuvieron cultivos negativos en el 100 % y 80 % de los casos, respectivamente. Los esquemas iniciales intensivos con cuatro drogas, que se emplean en los últimos años^{19,20}, tienen un número menor de recaídas y son siempre con gérmenes sensibles.

Las cifras de resistencia primaria desempeñan un papel importante para la evaluación de los enfermos con recaídas^{1,21}. En ellos, a los valores de la resistencia bacteriana adquirida hallados (27 % en nuestro estudio) se les debe restar la cifra de resistencia primaria existente en el medio en que se actúa. De los 243 pacientes no tratados, que ingresaron al hospital simultáneamente con los que presentaban recaídas, la resistencia primaria fue del 7 %. Si restamos esta cifra a la de la resistencia adquirida hallada en los enfermos con recaídas (27 %), queda un 20 % como

índice de la resistencia adquirida por defectos del tratamiento. La situación es muy diferente en los tres grupos. En los regulares, la diferencia entre la resistencia hallada (9,7 %) y la resistencia primaria (7 %) es muy baja, 2,7 %. Por eso, los pacientes de este grupo podrán ser tratados exactamente igual a los vírgenes de tratamiento, y un esquema inicial intensivo, con cuatro drogas y de corta duración permitirá obtener excelentes resultados, independientemente del test de sensibilidad. En los pacientes de los grupos irregular y desconocido, la situación es diferente, ya que los altos índices de resistencia hallados, no solamente a una droga sino a varias, obligan a esperar el resultado del test de sensibilidad y adecuar el tratamiento al mismo.

Los tests de sensibilidad bacteriana para todos los enfermos tuberculosos, tanto para los no tratados como para los que presentan recaídas, constituyen un factor de gran valor desde el punto de vista individual y epidemiológico y por ello se los debe efectuar en todo centro capacitado. Sus resultados ayudan a tratar eficazmente al enfermo y orientan al epidemiólogo en la lucha contra la enfermedad. Pero hay muchos países o regiones y algunas veces, poco confiables. En estas circunstancias, el interrogatorio detallado a quienes se presentan con una recaída bacteriológica permite ubicar al paciente en uno de los tres grupos descritos. Todos aquellos incluidos en el grupo regular podrán iniciar el inmediato un esquema terapéutico con cuatro drogas (INH, RAMP, PZ, SM) en la seguridad de que, si lo cumplen, obtendrán la curación definitiva. El agregado de una quinta droga (EMB) durante las primeras semanas daría más seguridad al esquema, sin aumentar las reacciones adversas¹²; la experiencia con cinco drogas es aún escasa, pero merece que se la continúe. Los pacientes que, a través del interrogatorio, se incluyen en los grupos irregular o desconocido, requerirán imprescindiblemente un test de sensibilidad previo al tratamiento y por ello serán derivados siempre a los centros que posean laboratorios confiables.

Resumen

Se estudiaron 200 pacientes con una recaída de su tuberculosis pulmonar y se relacionaron las características de su primer tratamiento con la sensibilidad bacteriana en el momento de la recaída. Fueron clasificados como regulares los pacientes que habían recibido tratamientos asociados, en dosis adecuadas al peso, diario o intermitente, continuo, que lo terminaron espontáneamente (tratamiento incompleto) o por indicación médica (tratamiento completo) e interrumpieron todas las drogas simultáneamente. Se consideraron irregulares a quienes recibieron tratamientos aso-

ciados, diarios o intermitentes, completos o incompletos, pero con dosis inadecuadas o con interrupciones o con abandono sucesivo de las drogas. En el grupo desconocido se incluyeron los pacientes en quienes no fue posible obtener datos seguros sobre las drogas recibidas, dosis, duración, forma de abandono. Del total de los 200 pacientes, 146 (73 %) tenían *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a isoniacida (INH), rifampicina (RAMP), estreptomycin (SM) y ethambutol (EMB), y los 54 restantes (27 %) tenían gérmenes resistentes a una o más drogas. De los 154 regulares, 139 (90,2) presentaban gérmenes sensibles a INH, RAMP, SM y EMB, mientras que de 26 irregulares y 20 desconocidos, sólo dos (7,6 %) y cinco (25 %) pacientes presentaban gérmenes sensibles a las cuatro drogas. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Entre los pacientes con gérmenes resistentes había 26 (13 %) que lo eran a una sola droga (con franco predominio de la INH), 12 (6 %) a dos drogas, 12 (6 %) a tres drogas y 4 (2 %) a cuatro drogas. La resistencia primaria, estudiada en un grupo de 243 pacientes con tuberculosis pulmonar, no tratados que ingresaron al hospital simultáneamente con los que presentaban recaídas, fue del 7 % (4,5 % a SM, 1,2 % a INH, (1,2 % a SM e INH). La resistencia adquirida (27 %), menos la resistencia primaria (7 %), indicaba la verdadera resistencia debida a la irregularidad de los tratamientos. En el grupo regular, esa diferencia resultó ser 2,7 % (9,7 %-7), lo que permitía, a los pacientes de este grupo iniciar su tratamiento con un esquema intensivo (con 4 ó 5 drogas) sin esperar el resultado del test de sensibilidad. Aquellos pacientes incluidos en los grupos irregular y desconocido debían, por el contrario, esperar el resultado del test y adecuar el esquema terapéutico al mismo.

Los resultados de este estudio sugieren que, a los pacientes con recaída bacteriológica de su tuberculosis pulmonar, un interrogatorio detallado permite su agrupación en regulares, irregulares y desconocidos, y a los del primer grupo se les pueda iniciar un retratamiento con muchas posibilidades de éxito sin esperar el resultado del test de sensibilidad.

Summary

PULMONARY TUBERCULOSIS RELAPSES. THE VALUE OF DETAILED QUESTIONING OF THE PATIENT FOR INCLUSION IN AN ADEQUATE TREATMENT REGIME

The relapses of 200 tuberculous patients were studied and the characteristics of their first treatment correlated with the bacteriological sensitivity in the relapse. The patients that had received

associated treatments, in adequate dosage to their weight, daily or intermittent, continue, that had finished spontaneously (incomplete treatment) or by medical indication (complete treatment) and had withdrawn all the drugs simultaneously were classified as Regulars. Those who received associate treatments, daily or intermittent, complete or incomplete, but with inadequate dosage or with interruptions or with successive abandon of the drugs were considered Irregulars. The patients without positive data about the given drugs, dosage, duration and form of abandon were included in the Unknown group. Out of 200 patients, 146 (73 %) had sensitive *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid (INH), rifampicin (RAMP), streptomycin (SM) and ethambutol (EMB) and the remaining 54 patients (27 %) had resistant bacilli to one or more drugs. From the 154 Regulars, 139 (90.2 %) had sensitive germs to INH, RAMP, SM and EMB, while from 26 Irregulars and 20 Unknowns, only 2 (7.6 %) and 5 (25 %) patients presented sensitive bacilli to the 4 drugs. The difference is statistically significant ($p < 0,001$). Out of 54 patients with resistant germs, 26 (13 %) had resistance to one drug, 12 to two drugs, 12 to three drugs and four to four drugs. The primary resistance, studied in a group of 243 patients with pulmonary tuberculosis, not treated, that arrived to the hospital simultaneously with those who presented relapses, was 7 % (4,5 % to SM, 1,2 % to INH, 1,2 % to SM and INH). The secondary resistance (27 %) minus the primary resistance (7 %) indicated the true resistance due to the irregularity of the treatments. In the Regular group that difference was 2,7 % (9,7 %-7 %), and this permitted the patients from this group to start retreatment with an intensive therapeutic regimen (with 4 or 5 drugs) without waiting the result of the sensitivity test. Those patients included in the Irregular and Unknown groups had on the contrary to wait the result of the tests in order to receive a favorable therapeutic regimen.

The results of this study suggest that the patients with bacteriological relapses of their pulmonary tuberculosis can be classified as Regulars, Irregulars or Unknowns due to their history, and to those of the first group a retreatment can be given, with many possibilities of success, without waiting the result of the sensitivity test.

BIBLIOGRAFIA

1. Amadio G: Estado actual de la resistencia bacteriana en la Argentina. Actas XV Cong Arg Tisiol Neum 1975; 65-76.
2. Costello H, Caras G, Snider D: Drug resistance among

previously treated tuberculosis patients; a brief report. Amer Rev Respir Dis 1980; 121:313-316.

3. East African Brit Med Res Council: Controlled clinical trial of shortcourse (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet 1972; 1:1079.

4. East African/Brit Med Res Council: Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet 1973; 1:1331.

5. East African/Brit Med Res Council: Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet 1974; 2:237.

6. Canetti G, Rist N, Grosset J: Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Rev Tuberc Pneumol 1963; 27:217.

7. Fox W, Mitchison DA: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Amer Rev Respir Dis 1975; 111:325-353.

8. Medical Research Council/Tuberc Chemoth Trial Com: Long term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. Tubercle 1962; 43:201.

9. Santha T, Radhakrishna S, Ramakrishna CW, Tripathy S: Retreatment of drug sensitive relapses of pulmonary tuberculosis following chemotherapy with standard drugs. Tubercle 1976; 57:177-180.

10. Secondi MR, De Salvo MC, Poggi SE, Villar BN: Resultado del estudio de la sensibilidad bacteriana en pacientes tuberculosos retratados. XVII Cong Arg-Tisiol Neumon. Actas 1979; 632-634.

11. Kreis B: Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médications antibacillaires. Masson et Cie Ed., Paris 1966; p 139-143.

12. Hong Kong Service/Brit Med Res Council: A service program of antituberculosis chemotherapy with five drugs for 4 months in the treatment of drug addicts and prisoners with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Amer Rev Respir Dis 1980; 122:417-424.

13. Barbaoui D, Lamrani Z, Boulahbal M, et al: Tolérance et toxicité des regimens «lourds» comportant le Pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune. Le Pyrazinamide 25 ans apres, Alger 1979; 137-145.

14. Pilheu JA: Short duration treatment of pulmonary tuberculosis. Chest 1977; 71:583.

15. Pilheu JA, De Salvo MC, Barcat JA: Acción de los esquemas con isoniacida y rifampicina sobre el hígado de enfermos tuberculosos. Medicina (Buenos Aires) 1979; 39:298-304.

16. Pilheu JA, De Salvo MC, Koch O: Esquemas terapéuticos con pirazinamida. Su acción sobre el hígado. Arch Arg Tisiol Neumon 1980; 49, 1-4:11-20.

17. Second East Africa/Brit Med Res Council. Controlled clinical trial of four six month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Amer Rev Resp Dis 1976; 114:471-475.

18. Hong Kong Tuberc Treat Serv/East African/Brit Med Res Council: First line chemotherapy in the treatment of bacteriological relapses of pulmonary tuberculosis following a short-course regimen. Lancet 1976; 1:162.

19. East African/Brit Med Res Council: Cuarto estudio de la quimioterapia acortada de la tuberculosis. Bol Un Int Tuberc 1978; 53:4,248-251.

20. Singapore Tuberculosis Service/Brit Med Res Council: Clinical trial of six month and four month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Amer Rev Resp Dis 1979; 119:579-585.

21. Porven G, Piccolo R, Padin L: Resistencia primaria observada en 974 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aislados de enfermos pulmonares adultos. Medicina (Buenos Aires) 1978; 38:497-501.