

Servicio de Bronconeumología
Clínica Torácica Victoria Eugenia
Madrid

TRATAMIENTOS CORTOS EN TUBERCULOSIS PULMONAR. LA EVOLUCION CONCEPTUAL DE LA TERAPEUTICA. 3 ENSAYOS CONTROLADOS.

F.J. Guerra Sanz, R. Rey Durán, J.J. Martínez Cuesta, F. Bachiller Cabezón, L. Muñoz Cabrera, R. Salama Benoliel, L. Lara García, J.J. Fernández Luceño y P. Martínez Larriba

Introducción

En las Instituciones que realizan un tratamiento y una vigilancia de la terapéutica adecuados, la Tuberculosis Pulmonar se cura definitivamente y al primer envite, en un porcentaje muy próximo al 100 % de los casos. Tanto que hay el criterio unánime de que no pasa lo mismo con los resultados en todo un país; pues entonces el rendimiento es mucho más bajo¹.

¿Por qué fallan en España y fuera de España los tratamientos? ¿Quiénes fallan, los medicamentos, los enfermos, o los propios médicos?

En 89 enfermos ingresados en nuestro Servicio, durante los últimos 3 años (1974-1975 y 1976), para ser sometidos a Retratamiento, se ha realizado una anamnesis metódica, con el fin de averiguar las peculiaridades de las intenciones terapéuticas anteriores. (Tabla I). Todos los enfermos tenían baciloscopia del esputo positiva a su ingreso, a pesar de haberse realizado uno o varios tratamientos previamente (como cifra media 3,5).

Del estudio de todos estos casos, se deduce en cuanto al primer tratamiento a que habían sido sometidos, que en el 28 % de los casos éste fue correcto, pero abandonado precozmente (menos de 6 meses de duración). Mientras el 49,5 % de los enfermos habían seguido un régimen ina-

decuado (asociación defectuosa, dosis bajas, monoterapia), y el 21 % eran incapaces de precisar las características de su primer tratamiento. Para explicar este elevado número de pacientes olvidadizos, hay que tener en cuenta que algunos de estos enfermos arrastran su tuberculosis desde hace más de seis años y de otra parte, que entre ellos abundan los individuos con una personalidad peculiar: volubles, inconstantes, irreflexivos, e incluso psicópatas.

Cuando se valoran globalmente las características de los tratamientos ulteriores, excluida la primera pauta terapéutica, parece como si el enfermo ya estuviera de alguna manera escarmentado, pues desciende el porcentaje de abandonos (12 %), y aumentan los atribuibles a una incorrecta prescripción de las drogas (84 %). Es decir, que entre los enfermos cronicados dentro de la colectividad que drena a nuestro Hospital, la causa principal del fracaso de la terapéutica es la administración de regímenes incorrectos (49 y 84 %, según se tome en cuenta el primer tratamiento o tratamientos ulteriores), seguido del abandono precoz y, o la toma irregular de la medicación (28 y 12 %). Mientras que la intolerancia medicamentosa (1 %) y la resistencia primaria (1 %), representan dos motivos meramente anecdóticos.

Si a estas cifras se les concede algún valor, tendremos que confesar que el talón de Aquiles de la terapéutica antibacilar, está hoy por hoy, y en gran

parte todavía, en manos de los médicos. Sobre todo, por una defectuosa información que les lleva a prescribir pautas anacrónicas, por lo general monoterapia real o encubierta.

Para luchar contra el empleo de tales regímenes incorrectos, hay un solo camino hace años inventado: Difundir a escala nacional los esquemas terapéuticos que proporcionan un 100 % de curaciones definitivas; sobre todo entre las nuevas generaciones médicas que carecen de prejuicios frente a la quimioterapia moderna.

Otro problema es el abandono precoz de la medicación o la toma irregular de la misma. En este caso, las responsabilidades se reparten, quizás, a partes iguales entre el médico y el propio enfermo. Por lo que se refiere al médico, no basta con recetar pautas terapéuticas correctas si después no averigua si el enfermo sigue al pie de la letra las instrucciones. Hay que reconocer que va en contra de nuestra propia naturaleza humana, aceptar como autómatas la ingestión disciplinada de fármacos durante una larga temporada (hasta hace poco, 18 meses era la duración media de un tratamiento); más aún, si quien debe soportarlo o padecerlo, no tiene clara conciencia de la necesidad de tal medida. No digamos si además está prácticamente asintomático, y aún hay otro argumento para aferrarse a su libre «albedrío»: cuando alguna de las drogas que toma, figura como potencialmente tóxica en el prospecto que acompaña al envase del medica-



mento. Por todos estos motivos, el médico tiene que completar la prescripción de un régimen terapéutica con una «motivación» adecuada del enfermo².

Ha de saber transferir una ciega confianza en la medicación, así como como el ánimo suficiente para perseverar sin pausas en el tratamiento. Y todo ello reiterativamente como una cantinela monótona y terca, que debe machaconamente salmodiar en todas y cada una de las entrevistas³.

Sin embargo, no en todas las ocasiones se consigue «atropellar» la personalidad del individuo, que puede oponer desde analfabetismo, incultura o una peculiar personalidad psíquica que son como una barrera infranqueable frente a la que tropiezan nuestros mejores deseos. Al médico, en estos casos, le quedan dos opciones: 1) Llevar al enfermo de la oreja a tomar la medicación, en un régimen intermitente, método que ha proporcionado grandes resultados sobre todo en los países subdesarrollados. 2) Buscar un esquema terapéutico que tenga tal actividad que sea capaz de curar al enfermo antes de que se canse de tomar los medicamentos.

Acortar la duración del tratamiento es la preocupación de esta década; una vez que se ha conseguido, mediante las asociaciones adecuadas, eludir la aparición de la Resistencia. En la búsqueda de estos nuevos regímenes ha jugado un papel particular la introducción de la Rifampicina (R/AMP).

Material y métodos

En octubre de 1971, se inició de una manera escalonada el acortamiento de la terapia medicamentosa en nuestros enfermos (que hasta entonces tenían una duración habitual de 18 meses), comenzando por reproducir los Estudios de Brouet y Roussel⁴. Desde entonces se han cubierto tres etapas:

1.ª etapa. *De aproximación a los tratamientos cortos*: octubre 1971 - junio de 1973

2.ª etapa. *Tratamientos cortos de 12, 9 y 6 meses*: junio 1973 - octubre de 1975

3.ª etapa. *Regímenes de 6 meses con pirazinamida (PZ)*: fecha de comienzo: octubre 1975

Todos los enfermos incluidos en estos tres Estudios son españoles, de raza blanca y edades comprendidas entre los 15 y 70 años, sin procesos extrapulmonares importantes. Se ha excluido con especial interés las hepatopatías, enfermedades oculares, renales y gástricas. En todos ellos, después de un interrogatorio minucioso, se ha elegido a aquellos que se supuso no habían tomado previamente ningún medicamento antibacilar. Además, todos los enfermos debían tener *Mycobacterium Tuberculosis* en el esputo al iniciar el tratamiento.

Desde marzo de 1974, los Dres. Grosset y Rist del Instituto Pasteur de París han tenido la generosidad de actuar para nosotros como Laboratorio de Referencia. Según sus resultados, nuestras tasas de Resistencia Primaria son del 12,9 %. Entre ellos hay dos casos, ma-

TABLA I

Motivos del fracaso de la quimioterapia (según la Historia de Drogas en una serie de 89 enfermos)

Causas del fracaso del 1.º tratamiento:	%
Abandono precoz del tratamiento (< 6 meses)	28,5
Regímenes incorrectos	49,5
Información insuficiente por parte del enfermo	21,0
Resistencia primaria	1,0
Causas del fracaso en los tratamientos ulteriores:	%
Abandono precoz del tratamiento (< 6 meses)	12
Regímenes incorrectos	84,0
Abandono precoz por intolerancia	1,0
Información insuficiente	3,0

rido y mujer, de Resistencia Primaria a la R/AMP, donde tras una historia detenida se ha podido comprobar se trataba de una infección casi experimental escalonada: la fuente de contagio fue una tuberculosa crónica, durante años únicamente tratada con Rifampicina, que contagiò primero al varón, que trabajaba en su casa como mayordomo, y este, después en una segunda etapa a su propia esposa.

De todos modos, estas tasas de resistencia acaso se deban valorar todavía con cierta prevención, puesto que la mayor proporción de pacientes con gérmenes resistentes eran mayores de 40 años (tabla II), en contraposición al propio Instituto Pasteur y a otras referencias de la literatura^{5,6} donde la incidencia es mayor en las gentes jóvenes. Lo cual crea la duda de si algunos de estos enfermos hubieran sido ya

tratados. Bien es cierto, que en estos casos han sido de nuevo reinterrogados detenidamente sin llegar a comprobarlo.

Los enfermos incluidos en este estudio, proceden del Servicio de Bronco-Neumología de la Clínica Torácica Victoria Eugenia y de otros dos Centros Sanitarios (Dispensario de la Línea de la Concepción y Hospital de Enfermedades del Tórax El Tomillar de Sevilla).

El reparto de los enfermos en los distintos regímenes terapéuticos, se ha realizado mediante randomización centralizada en nuestro Servicio. Por lo que se refiere a las formas anatómicas, el 71 % son avanzadas y el 29 % son moderadas (en total 389 pacientes).

Los enfermos han permanecido ingresados en el Hospital, de un mes a dos meses y medio y después han acudido mensualmente a revisión durante un año, y cada trimestre en los 18 meses siguientes.

La bacteriología del esputo, se ha estudiado en examen directo y mediante el cultivo en cada una de las revisiones. Igualmente se ha practicado un estudio analítico mensual de transaminasas y bilirrubinas. En el tercer estudio, en el cual se utilizaba la Pirazinamida, se ha incluido también la determinación del ácido úrico.

1.º estudio controlado. Aproximación a los tratamientos cortos

En octubre de 1971, se inició un Estudio Controlado de aproximación a los tratamientos cortos, siguiendo en líneas generales el Estudio, en aquel momento en curso, de los Dres. Brouet y Roussel, que trataba de comprobar la utilidad de los regímenes de R/AMP + INH de 12, 9 y 6 meses de duración de enfermos tuberculosos iniciales, los cuales durante los 3 primeros meses recibían también 1 gr diario de Estreptomina (SR). En nuestro caso se hicieron algunas modificaciones diferenciales del régimen francés: (tabla III).

1. Se introduce un régimen control de 18 meses de Estreptomina + Hidracida + Ethambutol (SR + INH + EMB).

TABLA II:

Resistencia primaria, correlación con la edad y la nacionalidad (datos obtenidos en el Instituto Pasteur - Paris)

(años)	Francesa			Norte africana			Española		
	N.º total de pacientes	N.º de casos resistentes	%	N.º total de pacientes	N.º de casos resistentes	%	N.º total de pacientes	N.º de casos resistentes	%
15-39	4,303	460	10,6	897	116	14,0	100	8	8,0
> 39	5,193	414	7,9	233	22	9,0	87	16	18,4

TABLA III

Regímenes terapéuticos utilizados en el 1.º Estudio (99 enfermos incluidos desde Octubre de 1971 a Junio de 1973)

Régimen A ₁ (18 meses) «Control»	Estreptomina Isoniacida Ethambutol	(1 gr. diario) los 2 primeros meses. 300 mgrs. diarios, durante 18 meses. (25 mgrs./Kg. diarios, durante los 2 primeros meses; después 15 mg./Kg. diarios.
Régimen B ₁ (12 meses)	Estreptomina Rifampicina	(1 gr. diario) los 2 primeros meses. (600 mgrs.) + Isoniacida (300 mgrs.) diario en una toma durante 12 meses.
Régimen C ₁ (12 meses)	Estreptomina Rifampicina Isoniacida	(1 gr. diario) los 2 primeros meses. (600 mgrs.) + Isoniacida (300 mgrs.) diarios en una sola toma durante los primeros 9 meses. (450 mgrs.) diarios durante los últimos 3 meses.
Régimen D ₁ (12 meses)	Estreptomina Rifampicina Isoniacida	(1 gr. diario) los 2 primeros meses. (600 mgrs.) + Isoniacida (300 mgrs.) diarios en una sola toma durante los primeros 6 meses. (450 mgrs.) diarios durante los últimos 6 meses.

TABLA IV

Distribución de los enfermos incluidos en el 1.º Estudio; según el régimen terapéutico empleado; régimen A = régimen Control.

	Régimen A (28 pacientes)	Régimen B ₁ (18 pacientes)	Régimen C ₁ (16 pacientes)	Régimen D ₁ (23 pacientes)
N.º de enfermos que han terminado el tratamiento (1)	24	16	15	19
N.º de enfermos con un follow-up de				
6 meses	1		1	5
12 meses				
18 meses	1			1
24 meses	22	16	13	10
Total de enfermos con follow-up al final del 1.º Estudio	24	16	14	16

(1) Durante el follow-up en ningún caso ha habido recidivas. En 2 casos (Régimen A y D₁) ha habido un fracaso bacteriológico en el transcurso del tratamiento.

TABLA V

Resultados del cultivo, en los enfermos incluidos en el 1.º Estudio, basados en la determinación mensual; los resultados se dan en porcentaje.

	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Régimen A (control)	36	46	64	76	85	95	100	100	100	100	100	100
Régimen B-D (rifampicina)	44	71	91	100	100	100	100	100	100	100	100	100

TABLA VI

Regímenes terapéuticos utilizados en el 2.º Estudio (133 enfermos incluidos desde Junio de 1973 a Octubre de 1975).

Régimen A (18 meses) «Control»	Estreptomina Isoniacida Ethambutol	(1 gr. diario) los 2 primeros meses. (300 mgrs. diarios), durante 18 meses. (25 mgrs./Kg. diarios), durante los 2 primeros meses; después 15 mgrs./Kg. diarios.
Régimen B ₂	Estreptomina Rifampicina	(1 gr. diario), los 2 primeros meses. (600 mgrs.) + Isoniacida (300 mgrs.), diarios en una toma durante 12 meses.
Régimen C ₂ (9 meses)	Estreptomina Rifampicina	(600 mgrs.) + Isoniacida (300 mgrs.) diarios en una sola toma durante los primeros 9 meses.
Régimen D ₂ (6 meses)	Estreptomina Rifampicina	(1 gr. diario), los 2 primeros meses. (600 mgrs.) + Isoniacida (300 mgrs.) diarios en una sola toma durante los primeros 6 meses.

2. Se sigue un criterio prudente y conservador en las asociaciones con R/AMP, de duración menor al año. De tal manera que en los regímenes de 6 y 9 meses con esta droga, se completan los 12 meses de tratamiento con una dosis diaria de 450 mgrs de INH.

3. Se reduce a 2 meses solamente el tratamiento con SR, así como la INH se administra a la dosis de 300 mgrs diarios durante la etapa que se toma asociada a la R/AMP.

4. No se hace cambio alguno en la terapéutica, cualquiera que sea el resultado de los tests de resistencia. La única sustitución ha sido el varón en que se comprobó la resistencia primaria a la R/AMP que se le separó del estudio.

En junio de 1973 se finalizó la admisión de los enfermos. Hasta entonces habían sido incluidos 99 pacientes, 85 pertenecientes a la Clínica Torácica Victoria Eugenia y 13 a los otros dos Centros. Entre los enfermos de nuestro Servicio hubo 2 fracasos bacteriológicos en el transcurso del tratamiento (1 enfermo del régimen standard y otro del régimen D₁).

Dadas las dificultades de valoración del

follow-up de los enfermos de estos dos últimos Centros, el análisis actual se realiza exclusivamente en nuestros 85 casos (tabla IV). De ellos se han perdido 11 durante el tratamiento (alta voluntaria en 5 casos, intolerancia en 2 casos, mala selección en 3 casos, defunción por causa no tuberculosa en 1 caso). Además 4 enfermos no han vuelto más una vez finalizado el tratamiento y 7 han suspendido las revisiones voluntariamente después de 6 meses de follow-up; de todas las maneras se ha logrado seguir hasta completar los 24 meses de revisiones al 72 % de los que iniciaron el tratamiento y al 82 % de aquéllos que lo finalizaron.

Desde un punto de vista bacteriológico, hay un dato elocuente ya recogido en la literatura⁷, como la mayor precocidad de la conversión del cultivo en los regímenes con R/AMP –al final del 3.º mes– comparativamente a los regímenes standard SR + INH + EMB, lo cual se obtiene a los 6 meses. Fenómeno indudablemente atribuible a la suma del efecto de la R/AMP (tabla V).

Los resultados de la vigilancia periódica fi-

nalizado el tratamiento (follow-up), también ofrecen para nosotros algunas enseñanzas: la primera es constatar que los regímenes estándar de 18 meses de duración, si el enfermo toma los medicamentos, ofrece un 100 % de curaciones estables sin que se produzcan recidivas (sobre 22 enfermos revisados durante 24 meses, después de finalizar el tratamiento, no ha habido ninguna recaída), bien es cierto que el número de casos analizado es reducido, pero lo consideramos válido en cuanto que está avalado por otros estudios más numerosos⁸; en segundo término en los regímenes con R/AMP de 12, 9 y 6 meses completados con INH hasta finalizar el año, también hemos comprobado la falta de recidivas entre los enfermos que hemos podido seguir un follow-up de 2 años. Este resultado indudablemente ofrece una garantía para seguir sin titubeos en el camino de los Tratamientos Cortos.

2.º Estudio controlado. Tratamientos cortos (12, 9 y 6 meses)

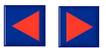
En junio de 1973, animados por los resultados que ya se conocía de otros Ensayos Controlados⁹⁻¹², así como los que se venían obteniendo en nuestro Primer Estudio de Aproximación a los Tratamientos Cortos, se decidió suspender la etapa de INH con que se completaba el año de terapéutica en los regímenes de 9 y 6 meses de R/AMP e INH. En octubre de 1975 se dio por finalizada la admisión de enfermos a este 2.º Estudio. En la tabla VI figuran recogidas las pautas terapéuticas.

Al comienzo, se siguió distribuyendo, durante la randomización enfermos a la variedad «control», pero cuando ya se contaba con 12 pacientes más, se pensó que era más razonable traspasar en el futuro al régimen de 6 meses todos aquellos casos que en el transcurso de la randomización correspondieran a la variedad de 18 meses. En total han sido incluidos 133 casos de los cuales 128 pertenecen a nuestro Servicio y 15 al Dispensario de la línea de la Concepción (Dr. F. Bachiller Cabezón). De todos estos enfermos se han perdido 21 durante la etapa de tratamiento (12 por abandono voluntario, 5 por intolerancia hepática, 3 por fracaso bacteriológico –2 en el régimen standard y otro en el régimen de 9 meses de duración–, y un caso por resistencia primaria a la R/AMP (Tabla VII). Terminaron el tratamiento 112 casos y entre ellos han sido separados 9 en el momento de iniciar el Follow-up (6 enfermos por carecer de cultivo positivo inicial; y en otros 3 enfermos, correspondientes a la variedad de 6 meses de terapéutica, porque habían seguido tomando INH de 4 a 6 meses más).

De los 103 casos válidos para el Follow-up, 8 casos no volverían a revisión una vez finalizado el tratamiento. De todos modos, el 89 % de los enfermos restantes ya han cubierto 12 meses de revisión periódica, el 75 % 18 meses, y 41 pacientes han alcanzado el plazo de 24 meses establecidos como tope de la supervisión a realizar en cada enfermo. En ningún caso se ha comprobado, hasta ahora, recidiva bacteriológica.

Los resultados obtenidos en la actualidad en este Estudio, tienen una utilidad limitada, y quizás dado el número reducido de casos una baja rentabilidad estadística: Todo lo que se puede afirmar, es que al cabo de un año de follow-up, los enfermos de este 2.º Estudio se comportan igual que los del primer Estudio, es decir, que no aparecen recidivas, por lo que se puede deducir con seguridad que no entraña un riesgo elevado de recidiva acortar los tratamientos de R/AMP e INH, a 9 a 6 meses de duración. Lo que queda por determinar, es cuál sería el porcentaje de fracasos, y si habría diferencias valorables dentro de nuestras series entre los regímenes de 6 y 9 meses de duración, si dichas series fueran más numerosas.

Los estudios de la British Thoracic and Tuberculosis Association¹³ y los de Brouet⁴ ya han



comprobado la eficacia de los regímenes de 9 meses de duración, cuyos enfermos cursan sin recidivas 36 meses después de terminar el tratamiento. También hoy se conoce la incidencia de recidivas en regímenes de 6 meses de R/AMP, e INH: oscilan entre 2 y 6 % dependiendo de cómo se asocie otra tercera droga¹⁵, con la peculiaridad, además, que la reaparición de los bacilos por recaída se produce en todos los casos en los 12 meses siguientes a la finalización del tratamiento^{15,16}; hecho sin embargo que no ha sido comprobado en el seguimiento del grupo francés¹⁷.

Si se tiene en cuenta que 26 enfermos que han seguido este régimen de 6 meses, ya han traspasado sin recidivas un año de follow-up, es de prever que el porcentaje de recaídas, si se producen, sea bajo y no alcance el 6 % que se ha encontrado como tasa más alta.

De todos modos y a pesar de la actual imprecisión de nuestros resultados, por el reducido número de enfermos que componen cada régimen terapéutico, queremos subrayar su gran utilidad para nosotros, pues nos van permitiendo adentrarnos en la Doctrina de los Tratamientos Cortos sin saltos en el vacío¹⁸.

3.º estudio controlado. Regímenes de 6 meses de duración con PZ, versus EMB

En octubre de 1975, se comenzó la tercera fase de estos Estudios, basada en las siguientes premisas:

1. Aceptar la eficacia de los Tratamientos Cortos a pesar de que todavía se desconocía cuál era el régimen medicamentoso más ade-

cuado y el tiempo de duración más conveniente.

2. Intentar seguir con cierta cautela las corrientes científicas que pretenden llegar a los regímenes más breves posibles; pensando sobre todo en los beneficios que representa para el enfermo, que se pueda curar antes de que se canse de tomar los medicamentos.

3. Familiarizarse con el papel de la PZ en este tipo de tratamientos^{19,20}.

4. Evitar, si es posible, los regímenes intertentes con R/AMP²¹⁻²³. Dejándose llevar sobre todo por la idea simplista, en el caso de la R/AMP «de ponderar toda la carne en el asador»; y no por el temor a las reacciones inmunológicas que pueden evitarse con los regímenes 3 veces por semana.

Con estos propósitos se planteó un Estudio de 6 meses de terapéutica diaria, uno de los regímenes con R/AMP + INH + PZ, y otro con R/AMP + INH + EMB, en la dosis que figura en la tabla VIII, con el fin de valorar si la PZ introduce algún beneficio sobre todo en el porcentaje de recaídas, y cuál era la tolerancia y toxicidad de dicha droga.

Hasta el 31 de diciembre de 1977 se han aceptado 157 enfermos (140 de nuestro Servicio y 17 casos del Dispensario de La Línea). En la tabla IX aparece recogida la extensión anatómica. El 65 % son formas avanzadas.

De estos 157 casos, no han terminado el tratamiento 12 enfermos: 5 por intolerancia medicamentosa (en 1 atribuible al EMB, 1 a la PZ, y los 3 restantes a la R/AMP, coincidiendo en uno de ellos con que además tomaba PZ); 3 pacientes abandonaron el tratamiento volunta-

TABLA IX:

Extensión anatómica de la T.P. en los 157 enfermos admitidos hasta ahora al 3.º Estudio (31-XII-1977).

	Régimen E	Régimen F
Moderada	28	27
Avanzada	49	53
Total	77	80

TABLA X

Porcentaje de conversión del cultivo en el esputo. Se refiere a 113 enfermos del 3.º Estudio que han terminado el tratamiento.

	Meses					
	1	2	3	4	5	6
Régimen E	63	94	95	100	100	100
Régimen F	53	90	96	100	100	100

riamente; 2 fueron separados ya que se había realizado una mala selección previa; 1 enferma hizo un brote agudo de una miastenia que venía arrastrando, y el último enfermo por aislarse una Mycobacteria atípica.

El 31 de diciembre de 1977 hay 32 enfermos que siguen todavía el tratamiento; y ya le han terminado 113 pacientes. Entre estos últimos no ha habido diferencia bacteriológica apreciable de un régimen a otro, en cuanto al momento de la conversión del esputo. Más adelante habrá que hacer una nueva revisión de la tasa de conversión del cultivo, precisamente al 2.º mes, ya que aparece en exceso elevada (94 % en el régimen con EMB y 90 % con PZ), (tabla X).

Por lo que se refiere al follow-up, todavía es poco valorable; únicamente 62 enfermos han alcanzado la revisión de los 6 meses, y de entre ellos, 26 casos los 12 meses. Hasta ahora no ha habido recidivas. (tabla XI).

Intolerancia

La tolerancia gastro-intestinal, por lo general, ha sido bastante aceptable: han tenido molestias aisladas 8 casos en los regímenes con PZ y en 6 casos en los que llevan EMB. En todos ellos las molestias han mejorado con la medicación sintomática y sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

La toxicidad hepática ya es más manifiesta, al menos desde un punto de vista analítico. De todas maneras 3 enfermos han tenido que ser separados del estudio por elevación por encima de las 200 U.I. de las transaminasas, acompañado de trastornos digestivos y en 1 de los casos con presencia simultánea de ictericia.

En los tres casos se imputa el efecto tóxico a la R/AMP; coincidiendo con la ingestión de PZ en el enfermo que además tuvo ictericia. Cuando se analizan comparativamente las variaciones que sufren las transaminasas en el transcurso del tratamiento, se comprueba que se produce una alteración mucho más marcada en los enfermos que a la R/AMP se le asocia la PZ; en un grupo de 47 enfermos que siguen el régimen con PZ, 9 enfermos sufren un ascenso de las transaminasas entre 50 y 99 U.I. y otros 9 superan las 100 U.I.; en tanto que de 47 enfermos tratados con EMB, sólo 2 alcanzan entre 50 y 99 U.I., y 3 traspasan las 100 U.I. (Tabla XII).

Ha habido 2 casos con artalgias en las articulaciones de los pies y de las manos al 2.º y 3.º mes de tratamiento con PZ, coincidiendo con una elevación del ácido úrico a 10,6 y

TABLA VII

Situación actual (31-XII-1977) de los enfermos incluidos en el 2.º Estudio. 133 casos (C.T.V.E., 128 casos; C.º de la Línea, 15 casos)

	Régimen A (Standard)	Régimen B ₂ (12 meses)	Régimen C ₂ (9 meses)	Régimen D ₂ (6 meses)	Total
Iniciaron Trat. ^o	12	40	35	46	133
Casos Perdidos					21
Voluntaria		5	4	3	
Intol. hept.		1		4	
Res. R/AMP		1			
Fracaso bact.	2		1		
Terminaron Trat. ^o	10	33	30	39	112
Excluidos Follow-up					9
Abacilares cultivo inicial			3	3	
Trat. ^o prolongado involuntario				3	
FOLLOW-UP					103
No revisión < 6 meses	3	2	1	3	
12 meses		2	1	3 ≠ *	
18 meses		6	4	1	
24 meses	3 ≠ **	14	8	7	89 %
RECIDIVAS	4	9	14	19	
RECIDIVAS	0	0	0	0	

* 1 fallecido, se desconoce la causa.

** 1 fallecido por cáncer.

≠ Se consideran perdidos.

TABLA VIII

Régimen terapéutico utilizado en el 3.º Estudio. (Protocolo iniciado en Octubre de 1975 y todavía abierta la admisión de enfermos. El día 31-XII-1977 estaban incluidos 157 casos).

Régimen E (IRE)	Isoniacida Rifampicina Ethambutol	(300 mgrs.), después del desayuno. (600 mgrs.), media hora antes del desayuno. (25 mgs/Kg.), después del desayuno.
Régimen F (IRZ)	Isoniacida Rifampicina Pirazinamida	(300 mgrs.), después del desayuno. (600 mgrs.), media hora antes del desayuno. (30 mgs/Kg.), en 2 tomas, después del desayuno y de la cena.

12.2 mgrs % respectivamente. Además cuando se han analizado, en 47 enfermos que siguen el régimen con PZ, los perfiles mensuales de ácido úrico se ha comprobado una elevación durante la etapa terapéutica, que desciende a cifras normales una vez terminado el tratamiento. (Tabla XIII).

Por fin un enfermo ha tenido una neuritis retrobulbar atribuible al EMB, que motivó su separación de este estudio, los síntomas específicos (reducción del campo visual, escotomas centrales y trastornos de la percepción cromática), aparecieron a los 4 meses de tratamiento, recuperándose por completo la visión en otros 4 meses.

El comportamiento bacteriológico de los enfermos con Resistencia Primaria a las drogas

El grupo de trabajo del British Medical Research Council, junto con sus asociados, vienen reiteradamente insistiendo en el escaso papel que juegan los bacilos con resistencia primaria en el fracaso de la terapéutica. Por lo general conceden poco valor a la resistencia inicial a la SR., algún papel a la INH, y quizás más importancia a la resistencia asociada, (SR + INH)¹⁵.

De los enfermos que componen estos tres Estudios, sólo se cuenta con pruebas de resistencia «fiables» —realizadas en el Instituto Pasteur— en 50 enfermos del segundo estudio (7 casos con gérmenes resistentes) y de 78 casos del tercer Estudio (9 casos con bacilos resistentes) (Tabla XIV).

(Una norma que figura en los 3 protocolos, es que una vez incluido un enfermo en cualquiera de los 3 Estudios, dicho enfermo sigue su régimen terapéutico hasta el final, sin introducir modificación alguna, cualquiera que sea el resultado ulterior de las pruebas de resistencia. Esto no es válido, naturalmente, si reaparecen los bacilos o el régimen medicamentoso es incapaz de negativizar el esputo).

De los 16 enfermos con gérmenes resistentes, sólo en un enfermo se ha variado el tratamiento, al conocer que era resistente a la R/AMP. Este enfermo tenía programado un régimen de 9 meses (régimen C₂), que fue desviado al régimen «control» de 18 meses. Su mujer, contagiada por el enfermo, a pesar de descubrir más tarde que también tenía flora resistente a la R/AMP, no se le modificó el tratamiento. De los 15 enfermos con gérmenes resistentes, todos ellos han seguido una evo-

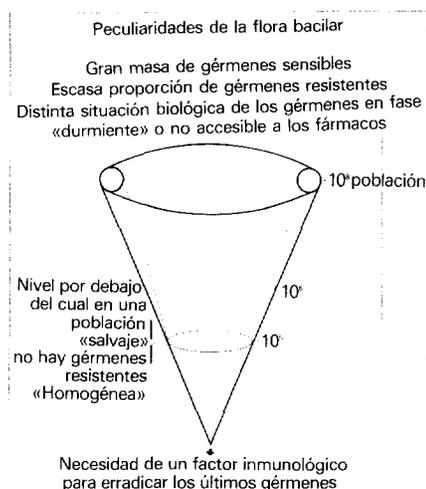


Fig. 1. Peculiaridades de la flora bacilar «salvaje»: El cono principal representa toda la población bacilar. Se genera de abajo a arriba, a partir de unos pocos bacilos. Inscritos dentro del cono principal hay otros conos más pequeños que proceden de los escasos gérmenes inicialmente resistentes. La Monoterapia elimina a todos los bacilos, salvo al cono de gérmenes resistentes al medicamento. Para eliminar a toda la población se necesitan desde el comienzo por lo menos 2 medicamentos. (Ver texto).

lución favorable sin ningún cambio en el tratamiento. De aquellos que pertenecen al 2.º estudio (SIESIR), 2 casos tienen un follow-up de 24 meses y los 4 restantes de 18 meses. Los que son del 3er Estudio (IRE-IRZ), 8 enfermos ya han hecho sin novedad un follow-up de 6 meses, y 1 solo se ha seguido hasta ahora durante 3 meses. Como comportamiento excepcional se puede señalar una conversión más tardía que lo habitual, al 6.º mes, en un enfermo que sigue un régimen con PZ; sin embargo el cultivo de los 3 meses siguientes —ya finalizado el tratamiento— han sido negativos. De todos los modos nuestro número de casos es tan reducido, que solo permiten insistir una vez más en la escasa significación de la Resistencia Primaria, más aún con regimenes ternarios que lleven R/AMP.

Discusión

El análisis doctrinal de estos tratamientos cortos, tiene un atractivo particular, sobre todo si se hace con una pretensión integradora. A la postre abreviar la duración de la terapéutica representa, por el momento, sólo el último eslabón de una cadena bien engarzada, que recorre todo el camino que la quimioterapia moderna ha descubierto en los últimos 20 años.

Para dar a este análisis una mayor coherencia, merece la pena recordar, aunque sea con un deliberado esquematismo, algunas de las peculiaridades de la población bacilar de la cavidad tuberculosa, en un enfermo reciente y todavía no sometido a tratamiento: A partir de uno de estos pocos gérmenes anclados en el parén-

TABLA XI

Situación actual (31-XII-1977) de los enfermos incluidos en el 3.º Estudio. 157 casos. (C.T.V.E., 140 casos; Dº de La Linea, 17 casos)

	Régimen E IRE	Régimen F IRZ	Total
Hasta ahora han iniciado Tratº.	77	80	157
Casos Perdidos			12
Voluntaria	1	3	
Int. R/AMP	2	1 (icter.)	
Int. EMB	1		
Int. PZ		1	
Miastenia, brote	1		
Mala selección	1	1	
Myc. atípica			1
Continúan todavía Tratº.	16	16	32
Han terminado Tratº.	55	58	113
Excluidos del Follow-up			13
Abacilares cultivo inicial	5	3	
Tratº. prolongado involuntario	3	2	
FOLLOW-UP	47	53	100
No revisión		2	
6 meses	14	8	
9 meses	5	9	62 %
12 meses	13	13	
RECIDIVAS	0	0	

IRE - INH + R/AMP + EMB
IRZ - INH + R/AMP + PZ

TABLA XII

Determinación de Transaminasas en enfermos incluidos en el 3.º Estudio (G.O.T. y G.P.T.)

Regimen	Enfermos con 50 U. l o más	Transaminasas (U.L.)	Distribución mensual						Nº total de casos valorados	
			Nº de casos cada mes							
			0	1	2	3	4	5	6	
IRE	100 o más	50-99	1	0	0	0	1	0	0	47
			0	2	0	0	0	0	1	
IRZ	100 o más	50-99	0	3	2	0	1	1	2	47
			0	2	2	3	2	0	0	

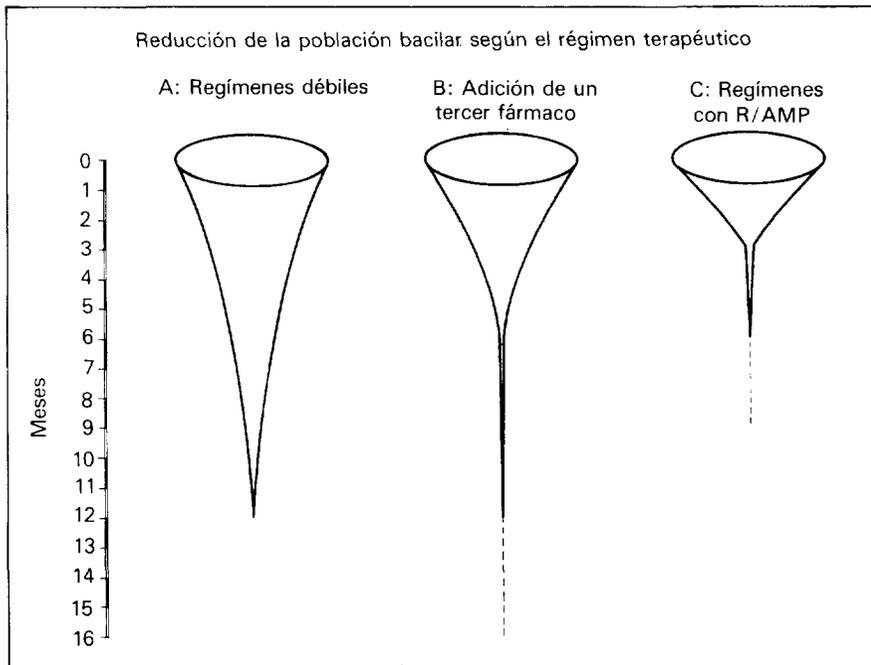


Fig. 2. Interpretación gráfica de la eliminación de la flora bacilar por distintos regímenes: A. Regímenes Binarios débiles (INH + PAS, o INH + Thioacetazona). La reducción es lenta. Algunos bac. resistentes pueden escapar a la acción de las drogas, por que el régimen no está bien equilibrado. B. Adición de una 3.ª droga en los 2 ó 3 meses iniciales. Hay una abrupta caída inicial que anula además la proliferación de los bac. resistentes. C. Regímenes con R/AMP. Eliminación rápida de la población bacilar. Conversión del esputo en 3 ó 4 meses.

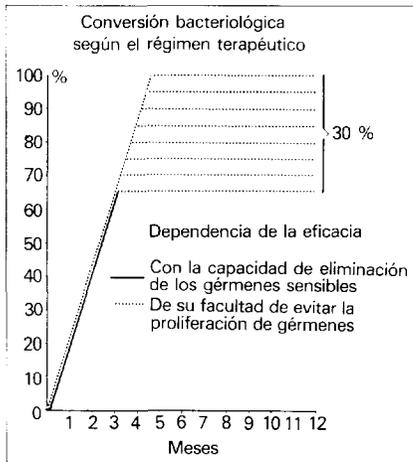


Fig. 3. Representación gráfica del efecto de diversos regímenes sobre la masa bacilar sensible (tiempo de conversión del esputo) y sobre los gérmenes inicialmente resistentes (porcentaje de fracasos en el tratamiento).

quima pulmonar se produce, cuando coinciden unas condiciones biológicas adecuadas, el desarrollo vivaz de una flora que es homogénea, es decir, sus gérmenes tienen todos la misma sensibilidad frente a las drogas, en tanto que no rebasen en su crecimiento un número determinado de bacilos. En cambio cuando se traspasa esa cifra, diferente para cada droga, aparecen espontáneamente mutaciones que en

tabilizados tanto los bacilos sensibles como los resistentes²⁴.

1 La mayor parte de la masa bacilar está compuesta por gérmenes sensibles.

2 Una pequeña fracción está formada por gérmenes resistentes.

3 Por último, alguno de los bacilos independientemente de su carácter bacteriológico, de comportarse como sensibles o resistentes, son temporalmente inaccesibles o refractarios a la acción de las drogas. Estos últimos bacilos conocidos como persistentes, también serán mencionados como remanente bacilar.

Conviene anticipar que este remanente bacilar puede terminar por sucumbir bien por influencia de la misma terapéutica (sólo basta con perseverar en el tratamiento hasta que desaparezca la inaccesibilidad o el estado refractario) o por la intervención de los mecanismos inmunológicos del individuo, que son, a la postre, quienes se encargan de la eliminación de los últimos supervivientes.

Con el paso de los años se van conociendo y perfeccionando cada vez más la actuación terapéutica sobre cada uno de estos tres sectores de la población bacilar; cuya eliminación rápida, total y definitiva constituye el objetivo real de la quimioterapia. Los Ensayos Controlados²⁵, son un buen instrumento de trabajo, para seguir de cerca estas innovaciones: La rapidez en la conversión del esputo (influencia sobre la masa bacilar sensible), el porcentaje de fracasos bac-

su desarrollo ulterior van a originar subpoblaciones de bacilos resistentes, habitualmente a una droga (fig. 1). Se estiman que la población bacilar dentro de una caverna de tamaño medio oscila alrededor de 100 millones de gérmenes (10^8), en donde están con-

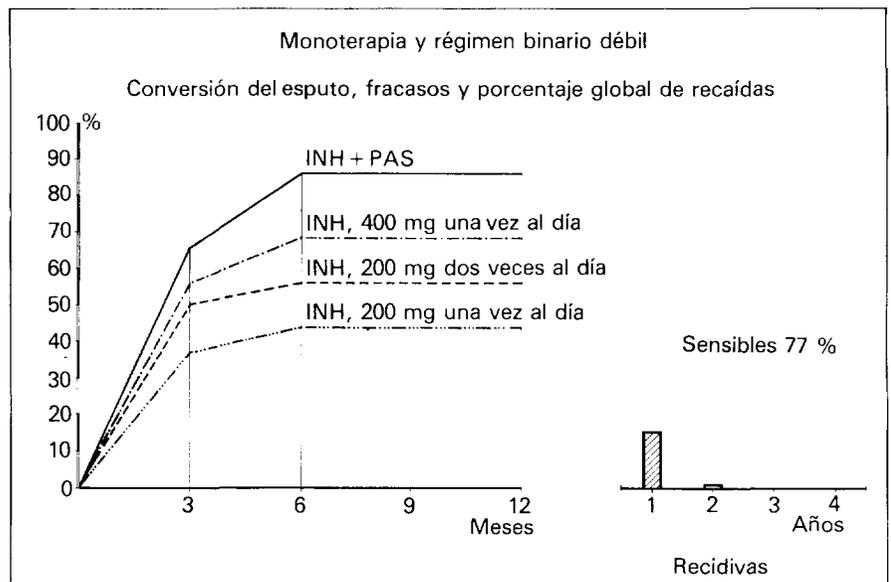


Fig. 4. Influencia de Monoterapia y los Regímenes Binarios Débiles. La tasa de conversión depende de la dosis, del ritmo, y del régimen. Globalmente hay un 40 % de fracasos, todos ellos en bac. resistentes. En el 1.º año hay un 15 % de recaídas, sólo el 25 % con bac. resistentes.

teriológicos en el transcurso del tratamiento (inhibición o proliferación de los gérmenes inicialmente resistentes), y la incidencia de recaídas una vez finalizada la terapéutica (destino de los gérmenes persistentes), son datos muy simples que permiten valorar, sin embargo, el impacto del régimen terapéutico sobre la población bacilar de un grupo de enfermos.

La gran masa bacilar sensible y la rapidez en la conversión del esputo.

Cada vez se acorta más el tiempo en que se obtiene la conversión del esputo, es decir, la etapa en que se elimina la flora sensible y accesible a las drogas. Todo ello se debe a que las asociaciones medicamentosas cada vez se las elige más bactericidas. La figura 2, es una representación gráfica de la reducción de la población bacilar por efecto de los diversos regímenes, comenzando por los esquemas binarios débiles (INH + PAS; INH + THC)²⁶⁻³¹ siguiendo por asociación temporal de una tercera droga, por lo general la SR^{8, 32-34}, hasta los regímenes actuales con R/AMP, donde se obtiene la conversión del esputo en tres o cuatro meses^{7, 35, 36}. A este respecto conviene señalar que en la clasificación actual de las drogas se estiman como de acción bactericida intra y extracelular, la R/AMP y la INH; de acción preferentemente extracelular, la SR; y de efecto intracelular fundamental la PZ, con una acción sobre todo en medio ácido¹⁵. Todas las demás drogas van a engrosar el grupo de las bacteriostáticas.

La pequeña fracción bacilar inicialmente resistente y los fracasos bacteriológicos durante el tratamiento.

El futuro de esta pequeña población de gérmenes inicialmente resistentes –su proliferación o no, según la calidad del régimen empleado– se valora sobre todo por la incidencia de fracasos bacteriológicos durante el tratamiento, que por lo general se acompaña de la presencia reiterada de gérmenes resistentes en el esputo.

En una gráfica (fig. 3) que recoge el porcentaje de conversiones mensuales, es posible deslindar estos dos aspectos de la terapéutica: Hay una primera porción con un ascenso rápido del porcentaje de conversiones que corresponden al efecto germicida, y una segunda parte de la curva de descenso más lento o más bien de

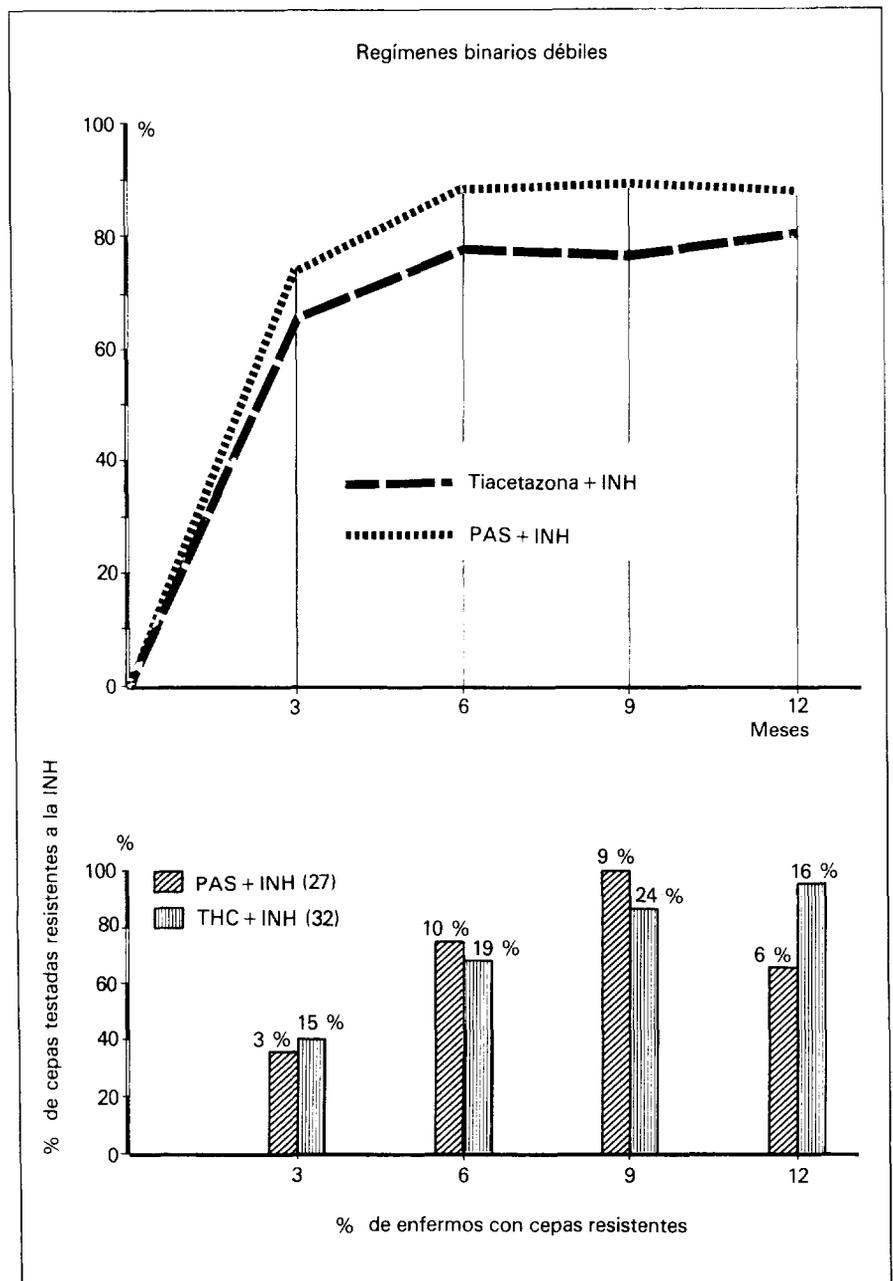


Fig. 5. Asociaciones Binarias débiles. Procento de conversiones y fracasos. Objetivación de la proliferación de gérmenes resistentes.

TABLA XIII:

Concentraciones séricas de ácido úrico en 45 enfermos del 3.º Estudio tratado con el régimen F (INH + R/AMP + PZ)

meses	Concentraciones séricas de Acido Úrico		n.º casos valorados
	Media (mg/100 ml.)	Desviación Standard	
0	4.16	1.80	(35)
1	7.16	1.44	(41)
2	7.50	1.41	(35)
3	7.36	1.43	(38)
4	6.67	1.31	(28)
5	7.33	1.91	(29)
6	6.15	1.72	(29)

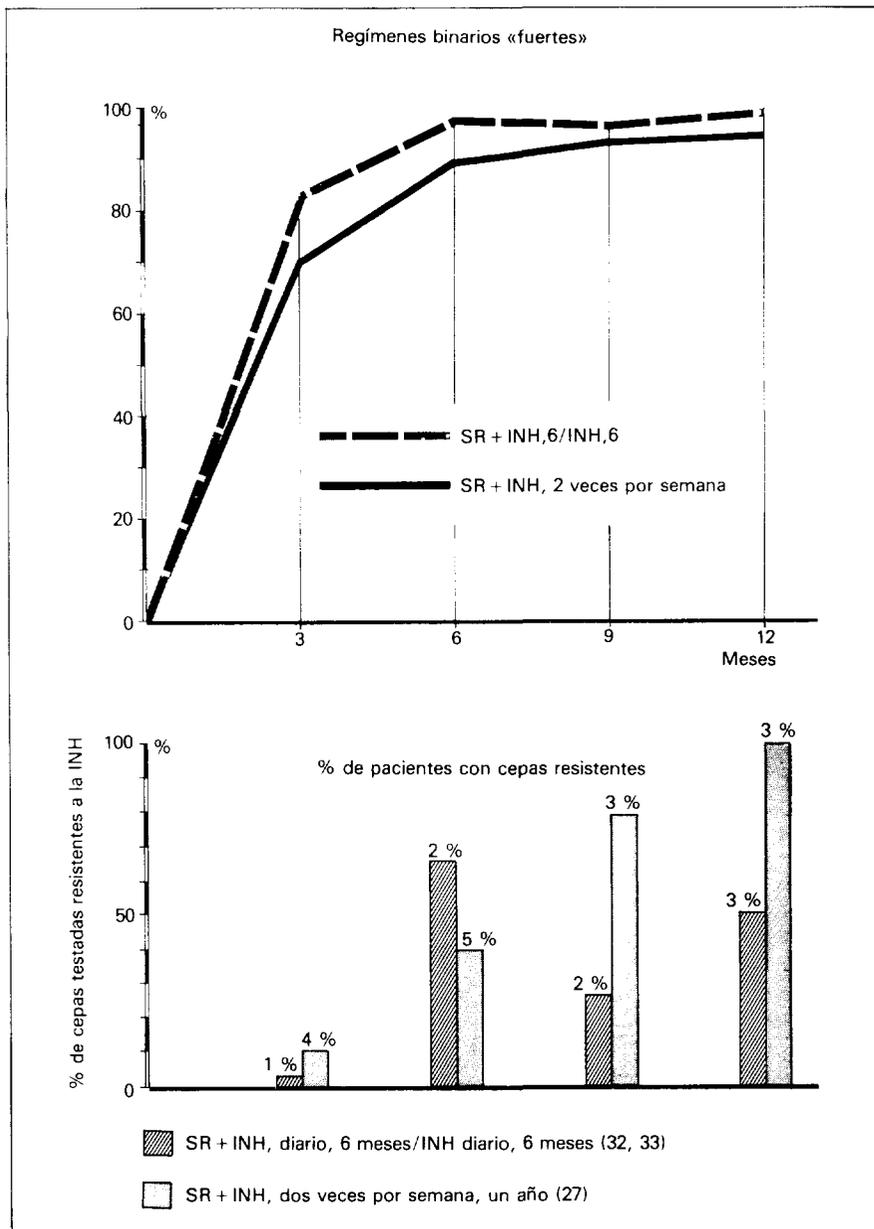


Fig. 6. Asociaciones Binarias fuertes, correctamente administradas. Retraso en la aparición de bac. resistentes, y bajo porcentaje de eliminadores.

TABLA XIV:

Respuesta Bacteriológica al Tratamiento en enfermos con Resistencia Primaria. 15 casos procedentes de los 3 Estudios

Regimen	Nº de casos	Resistencia Primaria				Respuesta	
		INH	SR	INH + SR	R/AMP	buena	mala
SIE	1	1				1	
SIR	5	2		3		5	
IRE	6	2	4			6	
IRZ	3	2			1	3	
Total	15	7	4	3	1	15	

SIE - SR + INH + EMB
 SIR - SR + INH + R/AMP
 IRE - INH + R/AMP + EMB
 IRZ - INH + R/AMP + PZ

tendencia a la horizontalización, que señala indirectamente la proliferación de bacilos resistentes. Esta porción horizontal arranca a distinta altura, según cual sea el poder de eliminación de los bacilos resistentes de cada régimen.

El ascenso de la primera porción de la curva es más escarpada cuanto más eficaz sea el régimen empleado, pero a su vez también es más intenso su efecto sobre la eliminación de los gérmenes inicialmente resistentes. De tal manera, que acción germicida o inhibición de la proliferación de los gérmenes resistentes tienen cierto paralelismo, y no sólo en las asociaciones medicamentosas, sino también —aunque a menos escala— cuando se utiliza un sólo medicamento, dependiendo de la dosis; como es el caso de la INH, donde hay una eliminación de bacilos resistentes en el 43 % de los casos, si se utiliza a la dosis de 400 mgrs. diarios en una sola toma y del 68 % cuando sólo se dan 200 mgrs diarios^{26, 27} (fig. 4).

Por lo que se refiere a la incidencia de los fracasos bacteriológicos, su tasa ha caído desde 68 % que se obtiene en el Estudio de Madras con 200 mgrs. diarios de hidrácidas, citado más arriba, al 0 % de fracasos con los regímenes actuales. De tal manera que el problema de la Resistencia ha pasado de representar de una amenaza constante en los comienzos de la Quimioterapia de la Tuberculosis a quedar ahora casi reducido a un recuerdo histórico.

La monoterapia, es decir, la utilización aislada de un medicamento, ofrece la mejor oportunidad para que se rehaga, a partir del sector de gérmenes inicialmente resistentes a ese fármaco, una nueva población bacilar que se perpetua en la caverna si se sigue insistiendo en la toma del mismo medicamento. La suerte está que este fenómeno no es de obligada aparición^{37, 38}. Repetidamente se comprueba en la Clínica que a veces los enfermos llegan a curarse en contra de sus propios médicos, es decir, a pesar de sus descabellados tratamientos. De tal manera que la monoterapia elimina la población sensible al medicamento utilizado; en tanto, que la población resistente, bien puede proliferar, abocando al fracaso del tratamiento, o puede llegar a ser eliminada por los mecanismos inmunitarios del enfermo, hasta conseguir la curación definitiva (fig. 4).

Las asociaciones binarias, representan el primer paso en firme para tratar de curar al tuberculoso, sin

tener que confiar demasiado en las defensas del individuo²⁶⁻³¹. En teoría estas asociaciones binarias son capaces de eliminar a toda la población. En la práctica sin embargo, proporciona un número de fracasos no despreciables, sobre todo si tales asociaciones están formadas con medicamentos de un poder bactericida bajo, o su acción no está bien equilibrada: así sucede si la asociación la compone una droga bactericida y otra bacteriostática, como en los regímenes con PAS e INH o Thioacetazona e Hidracia (fig. 5); o bien aún siendo las dos bactericidas, (fig. 6) si una de ellas la toma el enfermo a dosis insuficiente.

En estos regímenes binarios la «adición de una 3.ª droga en los primeros meses del tratamiento, introduce un factor de corrección y de estabilidad que enmienda las potenciales deficiencias que pueda tener la pauta binaria empleada^{8, 32-34}. Imprime más celeridad a la eliminación de la población tanto sensible como resistente, y sobre todo contribuye a que dicha eliminación sea más armónica. De tal manera que en el transcurso de la reducción del número de bacilos por efecto del régimen ternario —es decir, al desandar toda la fase de desarrollo vivaz que originó la populosa flora intracavitaria— se vuelve a traspasar la barrera a partir de la cual la población residual es homogénea, sensible a todos los medicamentos (fig. 7); eludiendo de esta forma la proliferación de gérmenes resistentes y su consecuencia clínica, el fracaso bacteriológico de la terapéutica²⁴.

En estos últimos años el empleo habitual de asociaciones bactericidas potentes (INH + R/AMP), con gran capacidad de eliminación de los gérmenes sensibles a cada una de ellas, ha despejado aún más el horizonte y ha

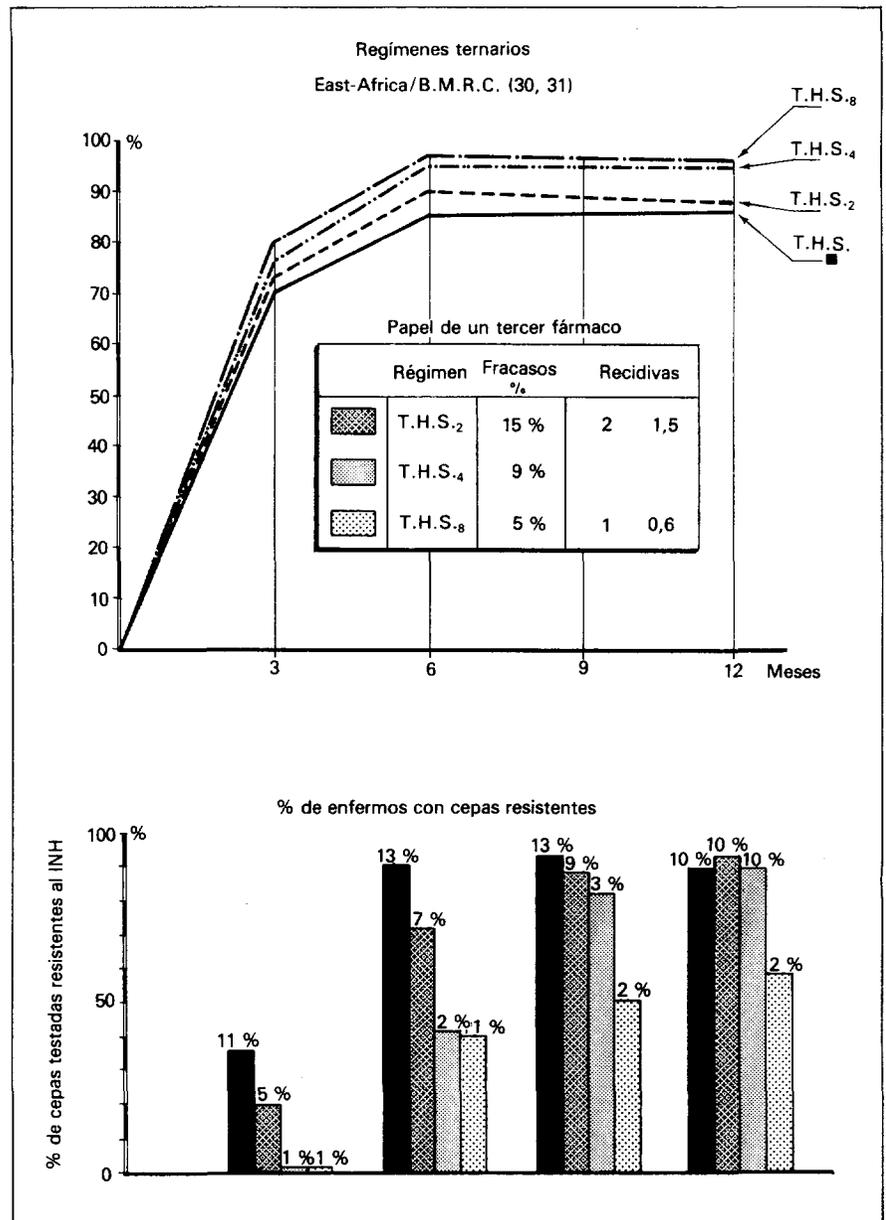


Fig. 7. Asociaciones Ternarias, papel de la adición de una 3.ª droga al comienzo del tratamiento (SR. 2, 4, u 8 semanas). Influida favorable la duración del empleo de la 3.ª droga. Conversión más rápida. Más retraso en la aparición y menor porcentaje de eliminadores de bacilos resistentes al final.

TABLA XV:

Recidiva Bacteriológica según el régimen terapéutico. 1.º Estudio East/British Medical Research Council. 6 meses de tratamiento, 36 meses de follow-up.

Régimen	n.º de enfermos valorados al final del tratamiento	recidivas	
		n.º	%
SR + INH + R/AMP	112	2	2
SR + INH + PZ	112	12	11
SR + INH + Thiacetazona	104	23	22
SR + INH	112	33	29

sido la puntilla para este problema de las resistencias en los tratamientos iniciales^{10-13, 15}. Ahora es excepcional que fracase el tratamiento y aún cuando se siguen comenzando con un régimen ternario, se duda mucho si en estos casos la tercera droga realmente aporta algún beneficio^{10-12, 15}.

El remanente bacilar persistente y las recidivas

Una vez finalizado el tratamiento el porcentaje de recidivas, ilustra re-

trospectivamente sobre el tercer carácter que define a un régimen terapéutico: La accesibilidad de la asociación medicamentosa en el transcurso del tratamiento, sobre los gérmenes potencialmente persistentes.

Los bacilos que se alojan en una lesión tuberculosa, cuando se enfrentan con las drogas, no tienen el mismo comportamiento que «in vitro», en un medio de cultivo; entonces la esterilización es rápida, en tanto que en el seno de un foco tuberculoso es mu-

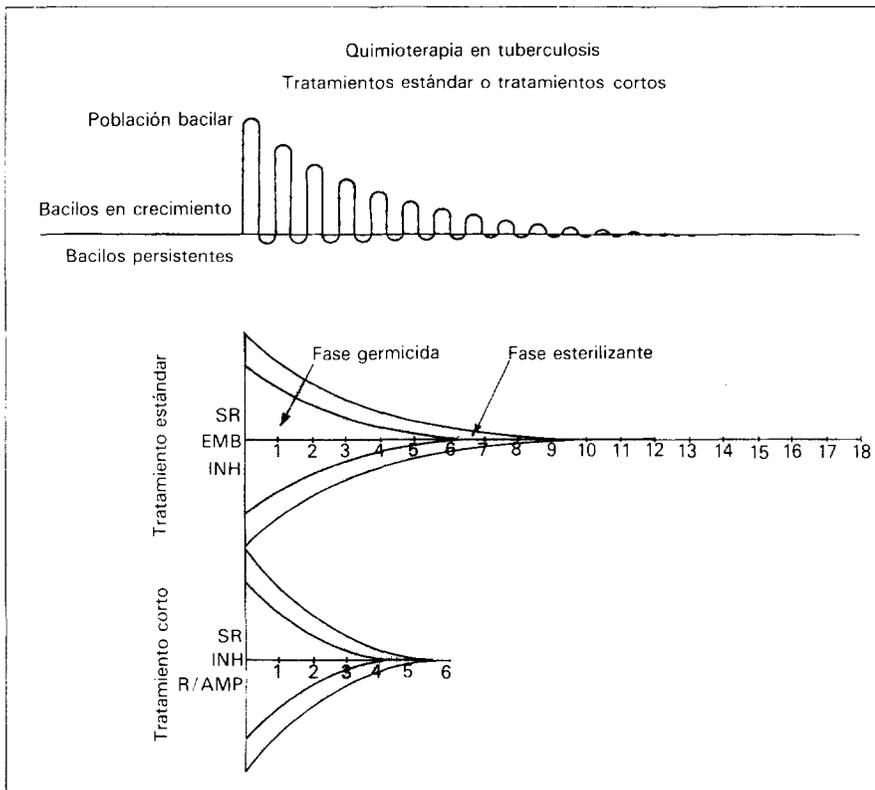


Fig. 8 Efecto germicida y esterilizante de los regímenes Standard y Tratamientos Cortos. (Ver texto).

cho más lenta. Un sector de la población bacilar, en este último caso, escapa temporalmente a la acción de los medicamentos, bien por que las circunstancias son poco favorables a la difusión de las drogas (bacilos intracelulares), o porque las condiciones biológicas del propio germen no son las más apropiadas: en ese momento se encuentra en «fase de reposo». Todos los regímenes terapéuticos en general ejercen una acción letal aceptable sobre la población accesible, compuesta seguramente por los bacilos extracelulares y en fase de crecimiento logarítmico; pero producen una eliminación más lenta y perezosa, sobre los que componen el «remanente bacilar persistente», de tal manera que cuando ya prácticamente se ha eliminado toda la población extracelular —fase germicida— la última misión que han de cumplir las drogas es la eliminación de los bacilos persistentes —fase esterilizante—. Según cuál sea la eficacia de un régimen sobre este remanente bacilar, son más o menos frecuentes las recidivas una vez terminado el tratamiento.

Si se repasa algunos de los Ensayos Controlados clásicos se puede considerar que este remanente baci-

lar persistente reúne estas características:

1. Parece que el remanente bacilar que queda al final del tratamiento una vez que se ha obtenido una conversión estable del esputo, es mayor cuando más débil es la composición del régimen terapéutico. Por lo menos así pueden deducirse analizando la incidencia de recidivas en el 1.º Ensayo Controlado, de 6 meses de duración del East Africa/British Medical Research Council^{10,12} recogido en la tabla XV.

2. Para el mismo tratamiento, el número de bacilos persistentes debe ser más numeroso cuanto menos tiempo dure el tratamiento. Son referencias muy elocuentes: el estudio reciente de Hong-Kong, en donde 3 regímenes de SR+INH+PZ, (diario, 3 veces por semana y bisemanal), si se prolonga de 6 a 9 meses, las recaídas descenden del 21 al 6 %³⁹; la falta de recidivas en el régimen francés de 9 meses; así como el estudio experimental de Grumbach y Grosset, en el ratón en que llegan en el caso concreto de la PZ a las mismas conclusiones⁴⁰.

3. El remanente bacilar, no es obligadamente un residuo de gérmenes resistentes, que queda como supervi-

vientes finales a la acción de las drogas, sino más bien una «muestra» de los bacilos que en el transcurso del tratamiento han permanecido al margen de su campo de acción, independientemente de su grado de sensibilidad. De tal manera que las recidivas en los regímenes más débiles, sólo en el 25 % de los casos elimina bacilos resistentes^{26, 37}. En tanto, que en los que tienen como carácter eludir la resistencia no tienen nada de particular que los bacilos sean entonces sensibles a los medicamentos utilizados.

4. De otra parte un régimen terapéutico por ser capaz de evitar la proliferación de la subpoblación de gérmenes inicialmente resistente, no obligadamente ha de ser un buen régimen esterilizante. A este respecto se puede señalar que las pautas standard suplen sus deficiencias en su acción sobre el remanente bacilar a expensas de que se prolongue la duración del tratamiento.

5. Mientras que los regímenes altamente germicidas, suelen coincidir con que son a la vez buenos pautas esterilizantes. Donde es posible reducir la duración del tratamiento sin que se acompañe de un aumento ostensible de las recidivas.

6. Por último, la recidiva bacilar es generalmente precoz, como muestra de la inestabilidad del remanente bacilar que ha sido incapaz de dominar los sistemas inmunitarios del individuo.

El último eslabón de la Quimioterapia Antituberculosa —los Tratamientos Cortos— se apoyan y se benefician de la poderosa acción de los regímenes modernos sobre estos 3 sectores bacilares, antes mencionados. La figura 8, recoge nuestra interpretación gráfica del efecto germicida y esterilizante de los dos últimos eslabones terapéuticos en la T.P.: el régimen standard y las asociaciones con R/AMP+INH, los cuales sólo tienen en común su buena capacidad para eliminar la subpoblación inicialmente resistente. (En la parte superior de la figura se ha intentado reflejar —haciendo abstracción del tipo de terapéutica— el distinto ritmo con que se produce la eliminación de la flora según sean los bacilos: vulnerables, a las drogas o persistentes).

Con el régimen standard (SR+INH+PAS o SR+INH+EMB), la fase germicida transcurre con cierta lentitud, de tal manera que en los 34 enfermos que han terminado el régimen «control» en nuestros dos

primeros Estudios, no se obtiene la conversión del esputo en el 100 % de los casos hasta pasados 6 meses de tratamiento. Con mayor torpor todavía debe cubrirse la fase esterilizante; aunque lo único que se puede afirmar en esta casuística, es que al final de los 18 meses el remanente bacilar ya es inofensivo. (Como si después de una paciente y prolongada caza a la espera, la asociación INH+EMB hubiera conseguido eliminar la mayoría de los bacilos bien a la salida o a los agazapados todavía en sus madrigueras biológicas; evitando, así, de paso la aparición de futuras recaídas).

En los regímenes con R/AMP se precipitan todos estos acontecimientos: se acorta la fase bactericida a una duración media de 3 meses, y al igual sucede con la fase esterilizante, que para la mayor parte de los enfermos se ha completado en un plazo aproximado de otro trimestre más. El remanente bacilar debe salir muy empobrecido de la fase germicida por el efecto tanto extracelular como intracelular de la asociación R/AMP+INH; drogas que a partir de ese momento juegan sobre todo un útil papel esterilizante.

Dentro de nuestros primeros Estudios, en 22 pacientes se ha ido recortando, poco a poco, la intensidad y la duración de la terapéutica, desde 12 a 6 meses; a través de una serie de alternativas intermedias, con la pretensión de ajustar la terapéutica a la medida de las verdaderas necesidades bacteriológicas de la enfermedad. Entre los 27 enfermos del 2.º Estudio que han recibido un tratamiento de R/AMP+INH durante 6 meses y tienen un follow-up de 12 meses, no ha habido recidiva alguna. Así, que se puede deducir, utilizando un simil corseteril que a ninguno de estos enfermos el modelo terapéutico «le ha venido estrecho». Sin embargo, como se comenta más arriba, en series de enfermos más numerosas que ha hecho tratamientos de 6 meses, hay una incidencia de recidivas entre el 2 y 6 %, que no aparece si el modelo se le hace más holgado, ampliándole a 9 meses de duración.

Entre el 6.º y el 9.º mes debe de estar el punto sin retorno —el punto, sin retorno a la enfermedad— a partir del cual el remanente bacilar cae por debajo de unos niveles que le convierten en buena presa para los sistemas inmunitarios de cualquier individuo. Por cierto, que esto debe suceder, si se recuerda el alto porcentaje de formas avanzadas de nuestra casuística,

cualquiera que sea la población bacilar de un enfermo que hace un régimen con R/AMP+INH, habitualmente complementado con una tercera droga.

Las preocupaciones actuales se centran, sobre todo, en concretar lo más posible ese punto sin retorno (¿al 7.º, 8.º ó 9.º mes?), y en segundo término, si se puede acortar aún más el tratamiento con el empleo de otras drogas. En este sentido, parece que el punto débil de la quimioterapia en tuberculosis se encuentra en la supervivencia de los gérmenes persistentes. De tal manera que una vía a seguir explorando es la acción de la PZ sobre el remanente bacilar, teniendo en cuenta que esta droga actúa sobre los bacilos con bajo metabolismo y que se encuentran en medio intracelular ácido^{15, 18}. Nuestro 3.º Estudio pretende estudiar precisamente este último aspecto de los Tratamientos Cortos. Sin embargo, 2 años después de su inicio, no se puede anticipar datos valorables, a no ser los referentes a la toxicidad de la PZ, que muestra una discutible tolerancia. La PZ estará justificando seguir utilizada, únicamente, si gracias a ella podemos tener la garantía de que los regímenes de 6 meses producen menos recidivas, y sobre todo, si más adelante nos permitiera introducir todavía nuevos recortes terapéuticos.

Conclusiones

Para en el porvenir poder hacer más breve el tratamiento de los enfermos impacientes, los médicos, sin embargo, hemos de saber esperar sin impacientarnos. A este respecto, los autores de este trabajo consideran conveniente añadir esta POSTDATA:

Una apostilla final u de orden práctico merecen todavía nuestros resultados, que no son nada más que una larga y paciente investigación clínica como guía a la hora de hacer un planteamiento terapéutico. Las únicas conclusiones prácticas que por el momento se pueden extraer, es que estamos en el camino de poder abreviar los tratamientos en la T.P.: pero todavía desconocemos cual es la pauta terapéutica más adecuada y cual será el límite mínimo de duración del tratamiento.

El médico práctico, por lo que se refiere a la Tuberculosis, no se debe dejar llevar ni por su espíritu en exceso novedoso, ni reminisciente de los tiempos clásicos. Su principal preocupación ha de ser, sobre todo, *respetar* con la mayor rigidez las normas de

juego que hoy son válidas en Tuberculosis.

1. No utilizar medicación antibacilar si no se tiene la garantía habitualmente bacteriológica, de que existe una tuberculosis en actividad.

2. Emplear la medicación sólo cuando está verdaderamente indicada y entonces, siempre asociada a la dosis suficiente, pero no excesiva. Evitar a toda costa la monoterapia real o encubierta. (está excluida de estos comentarios la conducta a seguir en los virajes tuberculínicos).

3. Adoctrinamiento intensivo y terco del paciente sobre la necesidad de no suspender voluntariamente la medicación.

4. Utilizar la Bacteriología como único control de la eficacia de la medicación. Análisis mensual en un laboratorio de garantía.

5. Por el momento, en los enfermos previamente «no tratados», si se utiliza un régimen que contenga R/AMP e INH, conformarse con acortar el tratamiento a 9 meses. En el resto de los regímenes sigue siendo necesario prolongar la medicación durante 18 meses. Si se trata de Retratamientos más vale llegar a los 24 meses con drogas hasta entonces no utilizadas.

Resumen

En Tuberculosis, hoy se trata de utilizar un régimen terapéutico tan eficaz que sea capaz de curar al enfermo antes de que se canse de tomar la medicación. Los Tratamientos Cortos con Rifampicina e Hidracida, complementados con una tercera droga, son el motivo de este trabajo. Se ha realizado un Estudio Controlado en 3 fases: 1.º Estudio, de «Aproximación a los Tratamientos Cortos» de 12 meses de duración, (99 casos) en donde se ha ido acortando el tiempo de administración de la Rifampicina (12,9 y 6 meses), pero manteniendo en todos los casos la Hidracida hasta completar el año de tratamiento. 2.º Estudio, con pautas abreviadas de duración real de 12, 9 y 6 meses (133 pacientes) y 3.º Estudio, todavía en fase de admisión de enfermos; donde se pretende conocer qué papel juega la Pirazinamida sobre la recidiva, y cual es su tolerancia. Hasta ahora cuenta con 157 casos.

En un régimen estándar, que sirve como control la conversión del esputo se consigue al final del 6.º mes; en tanto que los que contienen R/AMP lo consiguen al 3.º mes. Entre 245 enfermos ha habido 5 fracasos bacteriológicos en el transcurso del trata-



miento (2 %). 3 con el régimen standard (8,5 %) y 2 con los regímenes que llevan R/AMP (1 %). Hasta ahora no ha habido recidiva alguna, incluso en los regímenes de 6 meses de duración, bien es cierto que el número de casos es todavía reducido para poder extraer conclusiones que tengan valor estadístico. Todavía es temprano para valorar los datos del 3.º Estudio; sólo es destacable la toxicidad a la PZ que no es despreciable, pero que podría aceptarse si esta droga fuera capaz de reducir las recidivas y recortar aún más el tratamiento.

Se hacen unas consideraciones sobre los tres sectores que componen la población bacilar de una cavidad «no tratada»: La masa bacilar sensible, los gérmenes inicialmente resistentes, y los bacilos persistentes. Se concluye que los Tratamientos Cortos actúan con eficacia sobre estas 3 subpoblaciones bacilares.

Por publicarse este trabajo en una Revista de amplia difusión entre los neumólogos españoles, gran parte de los cuales viven alejados del problema de la Tuberculosis, se intercalan más comentarios de tipo práctico de los debidos.

Summary

SHORT TERM TREATMENTS FOR PULMONARY TUBERCULOSIS.

In Tuberculosis, today one tries to use a therapeutical regimen so effective

that it is capable of curing the patient before he tires of taking the medication. Short term treatments with Rifampicine and Hidracide, completed with a third drug are the motive of this paper. The authors have carried out a Controlled Study in 3 phases: *1st Study*, of «Approximation to Short Term Treatments: 12 months long, (99 cases) where the length of time of administration of Rifampicine was shortened 12, 9 and 6 months), but maintaining in all the cases Hidracide until completing the year of treatment. *2nd Study*, with abbreviated guides of real duration of 12, 9 and 6 months (133 patients). *3rd Study*, still in the phase of admission of patients; where the authors pretend to learn the role of Pirazinamide on relapse, and what is its tolerance. To date, the authors count with 157 cases.

In a standard regimen, that serves as control, the conversion of sputum was achieved at the end of the 6th month; whereas those that contain R/AMP achieve this conversion in the third month. Out of a group of 245 patients there were 5 bacteriological failures during the course of treatment (5 %); 3 with the standard regimen (8,5 %) and 2 with the regimens that include R/AMP (1 %). Up to now there has been no relapse, including the regimens of 6 months of duration. However, it is true that the number of cases is still too small to be able to offer conclusions with

a statistical value. It is still early to evaluate the data of the 3rd Study; although the toxicity of PZ is worthy of note, as it is not contemptible, but could be accepted if this drug were capable of reducing the number of relapses and shortening the treatment even more.

The authors then comment on the three sectors that compose the bacillary population of an «untreated» cavity: the sensitive bacillary mass, initially resistant germs, and persistent bacilli. The authors come to the conclusion that the Short Term Treatments act effectively on these 3 bacillary subpopulations.

Finally the author add appropriate commentaries of a practical type as this paper is published in a journal of wide distribution among Spanish pneumologists, many of whom do not live the problem of Tuberculosis closely.

AGRADECIMIENTO

Los autores de este trabajo se sienten obligados a expresar públicamente su agradecimiento a los Drs. Rist, Grosset David y Meyer del Instituto Pasteur de París, por la generosa y desinteresada ayuda que nos han ofrecido durante 4 años (1974-1977) permitiéndonos estudiar mejor a nuestros enfermos tuberculosos y poder confiar de una vez en las Pruebas de Resistencia.

Igualmente agradecemos al Dr. Wallace Fox, del British Medical Research Council, la meticulosa lectura y crítica del borrador de este trabajo y sus valiosos comentarios y correcciones.

BIBLIOGRAFIA

1. FOX, W.: Considerations generales sur le choix et manient des regiments therapeutiques dans la Tuberculose Pulmonaire. *Bull. Un. Intern. Con. Tub.*, 47:51, 1972.
2. ROUILION, A.: Motivation. *Bull. Un. Intern. Tub.*, 47: 72, 1972.
3. GUERRA SANZ, F.J. y REY DURAN, F.: Criterios y normas generales sobre Quimioterapia Antituberculosa. Papel del Hospital en el tratamiento del enfermo tuberculoso. *Arch. BroncoNeumol.*, 11: 91, 1975.
4. BROUET, G.: Collaborative study of the short-term antibacillary treatment in 14 centers. *Bull. Un. Intern. Con. Tub.*, 49: 369, 1974.
5. CANETTI, G., GAY, Ph., y Le LIRZIN, M.: Trends in the prevalence of primary resistance in pulmonary tuberculosis in France from 1962 to 1970: a national survey. *Tubercle*, 53: 57, 1972.
6. DOSTER, B., CARAS, G.J. y SNIDER, D.E.: A continuing survey of primary resistance in tuberculosis. 1961 to 1968. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 113: 419, 1976.
7. GYSELEN, A., VERBIST, L., SIMONPOUTHIER, F. y BRABANDRE, A.: La ri-

fampicina dans le traitement d'attaque de la tuberculose Pulmonaire. *Rev. Tuberc. Pneum.*, 33: 133, 1969.

8. FIRST INTERNATIONAL TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY STUDY IN CZECHOSLOVAKIA.: A comparative study of daily and twice weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatments. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 45: 573, 1971.
9. POPPE DE FIGUEIREDO, F., ALVES BRITO, A., LABORNE VALLE, J.H., MARTIN TAVARES, P. y LINHARES TRANNIN, P.: Short duration chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A pilot trial. *Bull. Un. Int. Con. Tub.*, 49: 382, 1974.
10. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1, 1081, 1972.
11. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Lancet*, 1, 1331, 1973.
12. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*, 2, 237, 1974.
13. BRITISH THORACIC AND TUBERCULOSIS ASSOCIATION.: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1, 1.119, 1975.
14. FOX, W. y MITCHISON, D.A.: Chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115: 717, 1977.
15. FOX, W. y MITCHISON, D.A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111: 325, 1975.
16. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILSTUDY.: Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 116: 3, 1977.
17. BROUET, G. y ROUSSEL, G.: Rapport general. Essai 6.9.12. Méthodologie globale et synthèse des resultats. *Rev. Fran. Mal. Resp.*, Supl., 1, 6: 5, 1977.
18. GUERRA SANZ, F.J., REY DURAN, R., MARTINEZ CUESTA, J.J., LARA GARCIA, L., MUÑOZ CABRERA, L., SALAMA BENO-



LIEL, R. y MARTINEZ de la RIVA.: clinical approach to short-treatment in pulmonary tuberculosis. *Excerpta Medica*. En prensa.

19. HONG KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle*, 57: 81, 1976.

20. ELIARD, G.A. y HASLAM, R.M.: Observations on the reduction of the renal elimination of urate in man caused by administration of pyrazinamide. *Tubercle*, 57: 97, 1976.

21. GUERRA SANZ, F.J.: Side effects during intermittent rifampicin and ethambutol treatment. A preliminary report. *Scand. J. Resp. Dis.*, Suppl. 84: 160, 1973.

22. GUERRA SANZ, F.J. y MARTINEZ CUESTA, J.J.: A preliminary report of the results and side effects obtained during retreatment of pulmonary tuberculosis with intermittent rifampicin and ethambutol regimens. In: *Rifampicin*. Editor: J.M. Dickinson, Excerpta Medica, (1974), Amsterdam, pág. 56

23. REGLI FERNANDEZ, E., BACHILLER CABEZON, F., SANTOS DE COSSIO, LOPEZ SENDON, J.L., GATON ROSON, A., MARTINEZ CUERVO, A., GALLEGU GONZALEZ, E., REY DURAN, R. y GUERRA SANZ, F.J. Intolerancias en el curso de un tratamiento con rifampicina y ethambutol. En: *Symposium Mediterraneo de Tisiologia*, pág. 93. Lepetit. Madrid (1974).

24. CANETTI, G.: Present aspect of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 92: 687, 1965.

25. FOX, W.: The scope of controlled clinical trial, illustrated by studies of pulmonary tuberculosis. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 45: 559, 1971.

26. EVANS, C., FOX, W., GANGADHARAN, P.R.S., MENON, N.K., RAMAKRISH-

NAN, S., STOTT, H., y VELU, S.: A 5 year study of patients treated at home in a controlled comparison of isoniazid plus Pas with 3 regimens of isoniazid alone. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 11: 1, 1969.

27. MADRAS TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE.: A current comparison of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin-an daily isoniazid plus Pas in domiciliary treatment. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 31: 247, 1964.

28. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL.: Comparative trial of isoniazid alone in low and high dose, and isoniazid plus Pas in the treatment of acute Pulmonary Tuberculosis in East Africans. *Tubercle*, 41: 83, 1960.

29. MADRAS TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE.: Isoniazid plus thiacetazone compared with two regimens of isoniazid plus Pas in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in south patients. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 34: 483, 1966.

30. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Isoniazid with thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. Fifth investigation. Second report. *Tubercle*, 51: 353, 1970.

31. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Isoniazid with thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. Fifth Investigation. Third report. *Tubercle*, 54: 169, 1973.

32. SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICES/BROMPTON HOSPITAL/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION. A controlled clinical trial of the role of thiacetazone containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore. *Tubercle*, 52: 88, 1971.

33. SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICES/BROMPTON HOSPITAL/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGA-

TION.: A controlled clinical trial of the role of thiacetazone containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore. Second report. *Tubercle*, 55: 251, 1974.

34. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. *Tubercle*, 43: 201, 1962.

35. NITTI, V., CATENA, E., DELLI VENERI, F., DE MICHELE, G. y MARRA, A.: Rifampicin in association with isoniazid, streptomycin and ethambutol, respectively, in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 103: 329, 1971.

36. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS.: Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, Pas, and isoniazid and three alternative regimen of chemotherapy in Britain. *Tubercle*, 54: 99, 1973.

37. SELKON, J.B., DEVADATTA, S., KUL KARNI, K.G., MITCHISON, D.A., NARAYAMA, A.S.L. y RAMACHANDRAN, K.: The emergence of isoniazid-resistant cultures in patients with pulmonary tuberculosis during treatment with isoniazid alone or isoniazid plus Pas. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 31: 273, 1964.

38. GUERRA SANZ, F.J.: Tratamiento actual de la Tuberculosis Pulmonar Abierta. Editor: Publicaciones Lederle. Madrid. 1969.

39. HONG KONG CHEST SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL.: Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 month. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115: 3, 1977.

40. GRUMBACH, F. y GROSSET, J.: La pirazinamide dans le traitement de courte durée de la tuberculose murine. *Rev. Fr. Mal. Resp.*, 3: 5, 1975.