



*Clínica Torácica Victoria Eugenia.
Servicio de Bronco-Neumología.
Administración Institucional de
la Sanidad Nacional. Madrid.*

CRITERIOS Y NORMAS GENERALES SOBRE QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA. PAPEL DEL HOSPITAL EN EL TRATAMIENTO DEL ENFERMO TUBERCULOSO. PARTE I

F.J. Guerra Sanz y R. Rey Durán

Como homenaje a los Médicos-Tisiólogos españoles de la «vieja guardia», y de una manera concreta a dos amigos entrañables: Al desaparecido D. Luis de Velasco y a nuestro Maestro D. Francisco Blanco.

Parte I. Introducción. Los pilares del tratamiento: normas terapéuticas. Papel actual de la R/AMP. Ensayos Controlados

Introducción

Los conceptos sobre la terapia antibacilar continúan todavía evolucionando, pues no sólo se van cimentando cada vez con más firmeza las bases del tratamiento medicamentoso, sino que también se perfilan además nuevos criterios, que acaso puedan resultar «escandalosos» para quienes todavía ven la tuberculosis «con cierto talante inmovilista». Y afortunadamente con un carácter definitivo, se arrumban al «desván de los recuerdos» todo lo que durante décadas constituyó el armazón tradicional de esta terapéutica¹.

Quienes siguen día a día esta evolución conceptual en su doble calidad de espectadores y también como actores en la misma, puesto que participan diariamente en el tratamiento del enfermo tuberculoso, se hacen cons-

cientes del papel que juega tal evolución dentro de su propio ambiente, sobre todo por los cambios que ellos insensiblemente han ido introduciendo en la asistencia de sus enfermos.

En una publicación de uno de nosotros del año 1969² confesábamos ya nuestra «deslealtad» hacia la Tisiología Tradicional al repasar la cambiante conducta que habíamos seguido en el transcurso de 9 años (1960-1968) en el tratamiento de 869 enfermos cavitarios; describiendo entonces con cuanta inercia y cautela habíamos ido concediendo cada vez mayor importancia a los regímenes medicamentosos.

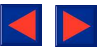
Desde aquel planteamiento todavía precavido, hasta ahora, nuestra conducta se ha radicalizado, convirtiéndonos por convicción en fieles seguidores de las líneas de acción más modernas. El principal motivo de nuestro decidido «aggiornamiento», procede de la seguridad que en la valoración de la eficacia real de algunos regímenes terapéuticos nos han proporcionado los Estudios Controlados³ que en colaboración de otros Sanatorios y Dispensarios del país iniciamos en el otoño de 1970 y cuyo desarrollo continuarlos con parecido entusiasmo. De estos Estudios, se ha finalizado el primero de ellos *Valoración de la eficacia de los re-*

gímenes intermitentes con R/AMP + EMB en enfermos cronificados^{4, 5, 6}, y siguiendo en desarrollo otros tres más: *-Tratamientos «Cortos» con R/AMP + INH en enfermos no tratados; comparación entre las dosis de EMB de 15 y 25 mg. Asociada a la R/AMP como retratamiento; eficacia de un régimen en ETH + R/AMP en enfermos polirresistentes-* y sensibles a estas drogas.

Pilares del tratamiento

La finalidad de este trabajo radica en mostrar de una manera general y sin entrar en demasiados pormenores estadísticos, las Normas y Criterios que se siguen en la Sección de Tuberculosis de la Clínica Torácica «Victoria Eugenia» de Madrid, sobre todo en aquellos enfermos «*virgenes a la medicación*», haciendo muy escasa referencia a los pacientes que requieren un Retratamiento, y pasando por alto deliberadamente la conducta a seguir entre los polirresistentes «*absolutos*», fruto por lo general de una terapéutica desafortunadamente planteada y mantenida.

Hay un principio fundamental que rige nuestra actuación clínica, que, lacónicamente expresado, es el siguiente:



Confianza absoluta en la medicación:
Los medicamentos no fallan, quienes fallan son los médicos o los enfermos

Normas Terapéuticas

Guiados por esta premisa previa, consideramos también que a su vez, dentro de las mismas normas terapéuticas existe un orden de prioridad riguroso:

1.^a Norma. — *Si confiamos en la eficacia de la medicación, el soporte principal del tratamiento, es asegurarnos que el enfermo toma la medicación a la dosis indicada y durante todo el tiempo que se le ordena.*

Hay dos maneras de intentar que cumpla esta norma:

a) *Administración controlada de la medicación*, es decir que el enfermo tome los medicamentos en presencia de la enfermera.

b) *«Adoctrinamiento» permanente del enfermo*, para transferirle la confianza en la medicación⁷.

Dentro del Servicio de Neumología de esta Clínica, y en el Sector dedicado a hospitalización de enfermos tuberculosos, se intenta entreverar lo más posible estos dos sistemas. En lo que se refiere a la *administración controlada*, durante la hospitalización, los enfermos toman los medicamentos siempre en presencia de la enfermera, y a ser posible en una sola toma. En aquellos casos que han seguido a la salida del Centro un régimen intermitente, se les insta a que vuelvan por el Servicio a cumplir el mismo rito, con una periodicidad de una o dos veces por semana hasta la finalización del tratamiento.

A propósito del *adoctrinamiento permanente* anticiparemos que una nueva peculiaridad seguimos en el tratamiento del enfermo tuberculoso, es tender a una hospitalización abreviada: entre 3 y 4 meses de duración^{8,9}. Por esta razón, de poco valdrían nuestros esfuerzos de controlar la toma de la medicación durante la breve estancia del enfermo en la Unidad Clínica para tuberculosos, si a su salida el paciente no estuviera «sicológicamente preparado» para continuarla. Para evitar este grave inconveniente, el enfermo desde su ingreso está sometido a tal «adoctrinamiento permanente» por el personal médico y auxiliar sanitario que le atiende, así como indirectamente por el resto de los enfermos ya aleccionados.

En la tabla I figuran las líneas generales de adoctrinamiento.

TABLA I
Adoctrinamiento permanente

<p>1) <i>Casos no tratados</i></p> <p>a. Durante el primer examen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Transferirle la confianza en la curación. ● Anticiparle su futuro inmediato <ul style="list-style-type: none"> Hospitalización alrededor de tres meses Reincorporación precoz al trabajo Comportamiento posterior como hombre sano ● Recalcar y remachar que su curación depende sólo de la medicación (18 meses). <p>b. Paso al régimen ambulatorio.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Entrevista con el enfermo y familiares motivándoles de lo «importante que es la medicación». <p>c. Revisiones.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Insistir en la importancia de la medicación. <p>2) <i>Retratamiento</i></p> <p>El mismo criterio reiterativo sobre la medicación. Actitud más reservada y prudente sobre el futuro del enfermo.</p>

El empeño primordial, es la *captación sicológica del enfermo* por el equipo médico. Esto exige lógicamente, conceder un especial valor a la «primera entrevista personal», una vez registrado todos los datos valorables del enfermo, lo cual cumple dos misiones: ganarnos la confianza del enfermo, transferirle nuestra fe en la medicación. Esta entrevista, a ser posible debe ser realizada por las personas más cualificadas y persuasivas del Servicio, en cuyo momento ha de hacerse un balance veraz de su enfermedad actual y programarle con la mayor franqueza cual va a ser su futuro.

Se sigue habitualmente este orden:

a) Se trata con la mayor firmeza de frenarle su ansiedad, asegurándole que su nueva e inopinada enfermedad se va a *curar sin mayores problemas*. El argumento de más valor es decirle que entre 100 enfermos en situación parecida a la suya, 95 se curan al primer golpe, sin más recaídas, únicamente si siguen nuestros consejos.

b) Que muy pronto volverá a su casa (unos 3 meses) y que se reincorporará a su puesto de trabajo poco tiempo más tarde.

c) Que una vez que abandone el Sanatorio, el futuro con referencia a la enfermedad que padece, sólo depende de él: *si toma la medicación todos los días y todo el tiempo que se le indica, se curará*, pues todo lo demás no importa, ni el reposo, ni la sobrealimentación, ni tampoco permanecer sin trabajar. Recalcando una y otra vez que la medicación es su única salvaguarda.

d) A partir de esta primera entrevista, la «cantinela» continuará aprovechada todas las ocasiones, haciendo

siempre hincapié en la seguridad de su curación, y en la necesidad de que tome todos los días los medicamentos. e) En el momento de su salida, se remachará con particular terquedad sobre los mismos puntos, señalándole además que por nuestra parte quisiéramos seguir vigilándole hasta completar su curación, por lo cual nos gustaría que volviera mensualmente a revisión, trayendo esputos cada vez para su análisis en nuestro Laboratorio.

Cuando se trata de enfermos con recaídas, *retratamientos*, seguimos parecido criterio, pero sin enfatizar tanto sobre nuestra seguridad en la curación.

2.^a Norma. — *Confiamos más en la «táctica y dinámica» de la terapéutica que en los caracteres particulares de los medicamentos que compongan la pauta terapéutica.*

Estimamos como bases de esta táctica y dinámica terapéutica que el tratamiento sea:

- 1) Asociado
- 2) Largo
- 3) A dosis suficiente
- 4) Con medicamentos no utilizados.

1) *Asociado*. Necesidad al menos de dos drogas. Por la presencia de mutantes resistentes en una cepa «salvaje» (no tratada) a todos y cada uno de los medicamentos conocidos^{10,11}.

Conveniencia del empleo de tres drogas.

a) Por mayor margen de «seguridad» ante la posibilidad de que existan resistencias «primarias».

b) Cuando frente a las drogas que se utilizan (Cs, ETH, etc.) existen dentro

de una población «salvaje» un número elevado de mutantes resistentes: 10⁶.

Dependencia del número de drogas a utilizar según la cuantía de la población bacilar:

El empleo de dos o tres drogas eficaces entre 1 y 3 meses de tratamiento, se acompaña de un descenso brusco «armónico» de la población bacilar (es decir, sin proliferación de gérmenes resistentes). En esta situación se puede continuar el tratamiento con dos e incluso una droga, sin temor al fracaso. Lo mismo sucede cuando este aligeramiento del tratamiento se hace a expensas de pasar a un régimen intermitente¹².

2) Largo.

La biología bacilar impone este tributo. Los gérmenes en el animal, así como en el hombre, tienen un crecimiento lento, y sólo son sensibles en la etapa de desarrollo logarítmico; en el resto del tiempo biológico, tienen tendencia a persistir a pesar de que continúan siendo sensibles a la medicación.

En el ratón, un tratamiento con Sr + INH ha esterilizado a los 18 meses en el 100 % de los animales, tanto sus pulmones como el bazo. Si se compara este régimen con otro que contenga R/AMP + INH, se comprueba que esta última pauta es capaz de provocar una esterilización mucho más rápida, puesto que se produce ya a los 6 meses y de otra parte, también es más estable¹³.

En el hombre, los ensayos controlados muestran que en 18 meses se obtiene el mayor número de conversiones estables (del 95 al 100 %) cuando se utiliza la SR, el PAS y la INH⁴.

Otra peculiaridad vista en las piezas de resección es que estas drogas tienen la capacidad de esterilizar los focos tuberculoso¹⁴.

3) A dosis suficiente.

La acción bacteriológica del medicamento depende que los niveles que se obtengan en la sangre y líquidos tisulares, sean superiores a la Concentración Mínima Inhibitoria que necesita el *Mycobacterium*¹⁵.

Si la dosis es insuficiente, los gérmenes no son atacados por la droga. Se puede producir un fenómeno de «monoterapia encubierta» si se han utilizado sólo dos medicamentos. Al producirse la recidiva bacteriológica, los gérmenes son «resistentes» a la droga que fue administrada en dosis suficientes, y sin embargo son «sensibles» a aquella otra que se dio en dosis baja¹⁶.

Por lo que se refiere a la administración, se consiguen mejores resultados si la misma dosis se da en una toma única, entonces se obtienen niveles más altos y más prolongados de los medicamentos en la sangre y líquidos orgánicos que son capaces de inhibir el crecimiento por más tiempo. En el hombre se ha demostrado, que con 400 mg de INH de un golpe se obtienen 70 % de negativizaciones, mientras que si se reparte esta misma dosis en dos tomas, únicamente se alcanza 50 % de negativizaciones.

4) Con medicamentos no utilizados.

Ya que es la mejor manera, sin necesidad de recurrir a las pruebas de resistencia de eludir un fracaso bacteriológico².

3.^a Norma.—Selección de la medicación más eficaz y menos tóxica. (Se po-

dría añadir a nivel de «Salud Pública» también la *menos onerosa*).

En la elección de los regímenes terapéuticos iniciales, como en los re-tratamientos, no es válido apoyarse en opiniones o preferencias personales si no están fundadas en una sólida base estadística que sólo la tienen los *Ensayos Controlados*, realizados por instituciones de reconocida solvencia (Veterans Administration, British Medical Research, Unión Internacional Contra la Tuberculosis, citados por orden cronológico de comienzo de sus estudios).

En el momento actual se aceptan con un gran margen de fiabilidad que cada uno de los regímenes incluidos en la tabla II dan estos índices de conversión estables (insistimos si se elude el fantasma de que el enfermo no tome la medicación).

En cada uno de los regímenes cuando son ternarios, la tendencia es que con arreglo al principio de Canetti¹⁷, una vez que se ha reducido la cuantía de la población bacilar, se puede aliviar el tratamiento, de tal manera que la SR se da únicamente durante 2 meses y a un ritmo diario, continuando después con dos medicamentos (bien sea INH + EMB, INH + PAS, INH + Tiazetona). La norma general de otra parte, es que tales regímenes se suspendan definitivamente a los 18 meses.

Papel actual de la Rifampicina

El impacto de la R/AMP en el tratamiento actual de la tuberculosis

Las peculiaridades fármaco-cinéticas de la R/AMP así como sus condiciones de actuación sobre el M. Tuberculosis confieren a esta droga un papel muy preeminente dentro del arsenal terapéutico contra la tuberculosis, si bien todavía es el momento que desconocemos sus reales posibilidades.

¿Es una droga más, aunque sea más activa, para encastrar únicamente dentro de los esquemas terapéuticos y que no modifica para nada los principios fundamentales hasta ahora reseñados; o realmente, de alguna manera altera la sistemática actual?

Como datos más sobresalientes de la R/AMP se pueden anotar los siguientes:

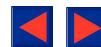
1. Gradiente muy marcado (de 100 a 1) entre los niveles que a las dosis habituales se obtienen en la sangre y la concentración mínima inhibitoria

TABLA II

Enseñanzas obtenidas mediante los ensayos controlados en el tratamiento de la T.P.

1. — Inutilidad del reposo	
2. — Pautas	
«Monoterapia» con INH - 200 mg 2 veces/día	50 % conversiones
400 mg una toma/día	70 % conversiones
«Regímenes binarios» INH (300 mg) + PAS (12 gr)	85 % conversiones
INH (300 mg) + Tiazetona (150 mg)	85 % conversiones
«Regímenes del 100 % de negativizaciones»: (18 meses de tratamiento)	
— Diarios:	
SR (2 meses) + INH (300 mg) + PAS (10 a 12 gr)	100 % conversiones
SR + INH + Tiazetona (150 mg)	100 % conversiones
SR + INH + EMB (25 mg)	100 % conversiones
R/AMP (600 mg) + INH (300 mg)	100 % conversiones
R/AMP + EMB (25 mg/kg de peso)	100 % conversiones
— Intermitentes	
SR + INH (300 mg) 60 días,	
después 2 días en semana: SR + INH (14 mg/Kg)	100 % conversiones

Normas en la actualidad sometidas a estudio. - La duración de la Terapéutica (¡6 meses!).



sobre el bacilo, de tal manera, que en todo momento está asegurado en las horas siguientes a la ingestión de la droga la acción bactericida sobre una cepa «salvaje». Desnivel, de otra parte, superior del que existe con la INH (50 a 1) o con la SR (30 a 1).

2. En una cepa bacilar «salvaje», existe frente a esta droga el índice más bajo de mutantes resistentes (un bacilo de una población de 10^8). Lo cual explicaría la gran eficacia de la medicación¹⁸.

3. En los estudios *in vitro*, Mitchison muestra que es la droga con más posibilidades para los tratamientos intermitentes¹⁹.

4. En los estudios experimentales en el ratón, se obtiene con la R/AMP resultados verdaderamente sorprendentes que no se habían obtenido con otras drogas:

a) Tratando a los animales por monoterapia con este medicamento, a los 6 meses en el 50 % de los casos, tanto el pulmón como el bazo sembrado totalmente en los medios de cultivo, muestran que eran estériles¹³.

b) Con una asociación binaria R/AMP + INH, a los 6 meses las vísceras de todos los animales son estériles. Otro dato muy significativo es que, una vez suspendido este régimen binario, en los cuatro meses siguientes, únicamente hay una reaparición de los bacilos en el 20 % de los animales, se asocie o no cortisona, en tanto que en el régimen de SR + INH se produce esta reviviscencia entre el 75 y el 80 % de los casos¹³.

5. En el hombre:

a) Los ensayos controlados realizados tanto en la asociación R/AMP + INH como R/AMP + EMB muestran que es capaz de convertir bacteriológicamente alrededor del 100 % de los casos^{6, 20, 21}.

b) También se asegura que se obtiene con *Mayor rapidez* la negativización del esputo sobre todo en el medio de cultivo que cualquier otro de los regímenes estándar²¹.

c) No obstante la sugerencia de más valor es la aportada por los investigadores del grupo Pasteur que estiman que a la vista de los resultados experimentales, excepcionalmente favorables, obtenidos en el ratón, junto a la temprana esterilización que han comprobado de algunas piezas en el hombre, tratados con R/AMP, incitan estudiar a nivel de ensayos controlados tratamientos abreviados

con R/AMP + INH de 6 meses de duración.

d) Por último queda por señalar la gran similitud de resultados favorables bacteriológicos que se obtienen cuando la R/AMP en asociación con otra medicación eficaz se administra en regímenes intermitentes, con la particularidad de ser útil en un régimen «unisemanal» lo cual no sucedía utilizando SR + INH^{6, 24}.

En el capítulo de *desventajas*, figura su precio, muy superior al resto de las drogas antibacilares. Así como las intolerancias de tipo inmunológico que por el momento representan una inquietud en cuanto se trata de dar difusión a nivel práctico de tales regímenes intermitentes^{5, 6, 25, 26}.

Lugar de la R/AMP en el tratamiento de la tuberculosis

Recapitulando todos los datos sobre R/AMP, ¿cuál es a nuestro juicio el lugar preciso de este medicamento en el tratamiento de la tuberculosis?

En primer término debemos señalar que nuestra respuesta será diferente si nos referimos al *tratamiento individual* del tuberculoso, o bien planificamos el tratamiento a nivel de «*Salud Pública*».

Con lo que conocemos hoy a «ciencia cierta» sobre este medicamento, es decir sin tener en cuenta todavía lo que está en etapa de experimentación, como son los tratamientos *abreviados*, que indudablemente representarán un avance extraordinario en el cuidado de los tuberculosos, creemos:

a) Que a nivel de *tratamiento individual* en manos de los médicos que conocen la mecánica «del tratamiento de la tuberculosis», la pauta más *precavida* reminiscente de la fisiología tradicional, es aquel régimen ternario, diario (R/AMP «A») con R/AMP 600 mg, INH 300 mg y una tercera droga (en menores de 45 años la SR, o en otro caso el EMB 25 mg/Kg de peso) durante 3 meses, para continuar después con R/AMP + INH, hasta completar los 18 meses de tratamiento, período que es posible que en un futuro próximo, y bajo una firme base experimental pueda ser acortado.

b) Como planteamiento de *Salud Pública* debemos confesar que a nuestro juicio, es difícil hacer la elección de una pauta que tenga el mayor número de posibilidades de ser la más equilibrada.

En la tabla III figuran los tres esmas que consideramos dentro de los

encuadres clásicos de la terapéutica y que pueden ser sometidos a discusión.

Los tres regímenes tienen 18 meses de duración, son de administración diaria, y en todos ellos hay una etapa inicial «intensiva» de tratamiento ternario durante 3 meses.

La primera pauta -R/AMP «A»- es una pauta como decimos, «muy precavida», económicamente cara, como régimen programado para una colectividad. Su precio total no se puede compensar en eficacia terapéutica, pues insistimos en que un régimen clásico confeccionado con SR + PAS + INH, o SR + EMB + INH, en un mismo plazo de tiempo de 18 meses, también proporciona alrededor de un 100 % de conversiones.

En el régimen -R/AMP «B»- hay una reducción en el tiempo del empleo de la R/AMP a 12 meses, permaneciendo invariable la estructura de la etapa intensiva, y aliviando los últimos 6 meses de tratamiento en que se administra la INH asociada en esta ocasión al EMB a la dosis de 15 mg/kg de peso. En líneas generales este régimen aunque de una manera menos llamativa, es muy posible que también siga pecando de ser un exceso precavido, y continua siendo desde un punto de vista económico poco propicio.

Por último el régimen -R/AMP «C»- en que sólo se utiliza esta droga durante 3 meses de terapia intensiva, es el que nos parece que se acomoda a las necesidades de una pauta médicamente proyectada para una colectividad, es además la menos cara de las tres variedades, y seguramente la R/AMP introduce una mayor seguridad dentro de la eficacia reconocida de los regímenes ternarios básicos.

Ensayos controlados

Antes de finalizar estas consideraciones sobre el empleo que debemos dar a la R/AMP, en la práctica diaria, conviene subrayar con cuanto interés debemos seguir todos los Ensayos Clínicos que distintos grupos actualmente realizan con el fin de estudiar la posibilidad de acortar el tratamiento, centrando el interés sobre todo en regímenes abreviados de R/AMP + INH durante 6 meses, de donde es muy posible que surja la terapéutica del futuro de la tuberculosis «no tratada».

Canetti, Brouet y Rousset²⁷ iniciaron en septiembre de 1969 una valoración comparativa de la eficacia de tres regímenes con R/AMP 600 mg + INH 450 mg + SR diaria, (SR durante los

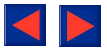


TABLA III
Tratamientos formas iniciales (no tratados). Regímenes con Rifampicina

Régimen R/AMP «A»	
3 meses:	SR (o EMB) + R/AMP + INH
15 meses:	R/AMP + INH
Régimen R/AMP «B»	
3 meses:	SR (o EMB) + R/AMP + INH
9 meses:	R/AMP + INH
6 meses:	INH + EMB
Régimen R/AMP «C»	
3 meses:	SR (o EMB) + R/AMP + INH
15 meses:	INH + EMB
Dosificación de cada una de las drogas	
EMB	25 mg/kg de peso los 3 primeros meses de tratamiento, después 15 mg/kg
INH	300 mg
R/AMP	600 mg
Sr	1 gramo intramuscular

TABLA IV
(East African y British Medical Research Council) Ensayos controlados sobre «tratamientos cortos»

	N.º de casos	Recidivas %
Regímenes de 6 meses de duración		
SR + INH + R/AMP	97	2
SR + INH + PZA	97	10
SR + INH + THZ	99	22
SR + INH	95	27
Régimen «control» 18 meses de duración		
SR + INH + THZ	95	3
Dosificaciones de cada una de las drogas		
SR	1 gr diario	
INH	300 mg	
R/AMP	600 mg	
PZA	2 gr	
THZ	150 mg	

90 primeros días solamente), que se diferenciaba únicamente por la duración global del tratamiento, 6, 9 y 12 meses respectivamente. En este ensayo controlado francés, cuando 177 enfermos ya han cubierto 3 años de observación desde el comienzo del tratamiento, ha encontrado una cifra reducida de recidivas bacteriológicas, 4 en total, pero si bien con la peculiaridad, en apariencia significativa, de haberse producido todas ellas en el grupo del tratamiento más corto, de 6 meses (entre 49 enfermos), en tanto que no han tenido recidiva alguna en aquellos que siguen el régimen de

9 meses (54 pacientes) o de un año (40 enfermos).

Poppe de Figueredo^{29, 30}, trató un grupo de enfermos durante 6 meses con R/AMP (600 mg) + INH (500 mg) + EMB (1.200 mg). En 124 casos a los 2 años de haber finalizado el tratamiento, únicamente había tenido 5 recidivas bacteriológicas. El East African y el British Medical Research Council^{31, 32} han realizado un estudio muy ambicioso comparando la eficacia de 4 regímenes terapéuticos de 6 meses de duración y de otros regímenes, tomando como control uno de 18 meses de duración: en la tabla IV están sintetizadas las peculiaridades de cada uno de los regímenes y resultados, donde puede comprobarse que el número más bajo de recidivas corresponde al esquema terapéutico SR + INH + R/AMP.

A nivel nacional, juntamente con los Drs. Martínez Cuesta, Regli Fernández, Bachiller Cabezón, Escobar Delmá y Guzmán Blanco, iniciamos en octubre de 1971 un ensayo clínico controlado y cooperativo en algunos aspectos similar al francés, de 6, 9 y 12 meses de tratamiento, con R/AMP + INH.

Entre otras diferencias, nuestro Estudio cuenta con un régimen estándar (SR + INH + EMB) de 18 meses de duración que cumple el papel de régimen «control». Además se ha abreviado la administración de la SR a 60 días en todas las pautas terapéuticas. Pero la variación más importante, es que llevados de nuestro espíritu, todavía prudente y precavido, en las dos pautas más cortas de R/AMP + INH de 9 y 6 meses, se ha añadido una coetilla de «monoterapia» de 450 mg de INH para completar un año de tratamiento. A partir de junio de 1973 se ha prescindido de tal «coetilla» de se-

guridad, en primer término, al ir conociendo los resultados de los estudios iniciados más precozmente; y en segundo lugar, a la vista de la impresión favorable de nuestros propios datos.

Al cumplirse tres años (octubre de 1974) desde el comienzo de nuestro Estudio, figuran incluidos en el mismo 163 pacientes, de los cuales 109, corresponden a las pautas *originales* (con «coetilla» de INH), y 54 a las pautas *acortadas* (sin tal «coetilla»).

Si se limita el análisis al grupo de los enfermos que siguen el régimen ORIGINAL, puesto que son en estos momentos los únicos que permiten una valoración de las revisiones efectuadas, con alguna perspectiva, todo lo que por el momento se puede afirmar, es que hasta ahora *no ha habido recidiva alguna* entre los 95 enfermos que terminaron el tratamiento, y de los cuales 75 % se han seguido y al menos durante 6 meses, el 50 % 12 meses, y solo un 20 % el follow-up es de 18 meses (tabla V).

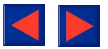
En ningún caso ha habido todavía recidiva bacteriológica una vez terminado el tratamiento.

Del examen de todos estos resultados y sobre todo de los que aportan los Estudios Controlados extranjeros, parece deducirse ya una impresión muy alentadora sobre su eficacia, aun cuando la prudencia aconseje todavía, antes de que se difunda a la práctica diaria, ampliar tales estudios a un número mayor de casos y espera a la vez a que transcurra un período de observación más prolongado. La presencia de 4 recidivas bacteriológicas entre los 49 enfermos que seguían el régimen «francés» de 6 meses de tratamiento, es sólido argumento en favor de que este problema de las recidivas se debe estudiar sobre una base numérica más extensa que la

TABLA V
Revisiones practicadas en enfermos sometidos a la pauta original

Régimen	N.º de casos al comienzo del tratamiento	N.º de casos que finalizaron el tratamiento	Revisiones			
			> 6 meses	> 12 meses	> 18 meses	> 24 meses
Control	39	31	21	13	4	
II	24	22	18	14	7	1
III	23	23	18	11	7	2
IV	23	19	16	8	3	2
Total	109	95	73	46	21	5

Régimen II, 12 meses INH + R/AMP
Régimen III, 9 meses INH + R/AMP, 3 meses INH
Régimen IV, 6 meses INH + R/AMP 6 meses INH



actual, sobre todo si consideramos las ventajas que para el individuo y para la misma sociedad tendrá conocer a ciencia cierta si es posible acortar en todos los casos a 6 meses el tratamiento de la tuberculosis.

Indudablemente si todo el cuerpo de doctrina que ahora está en pleno desarrollo se confirma, a partir del momento que para curar a un tuberculoso sólo sea necesario llevar a cabo un tratamiento asociado con R/AMP durante 6 meses; los reparos de orden económico que podrían atribuirse a esta pauta en un plan nacional de tratamiento, carecerían segu-

ramente de valor, aún en nuestro momento económico.

Señalábamos al principio de este trabajo que la mayor dificultad que se opone a que se cure un tuberculoso es que éste, con una reacción muy humana, se cansa de tomar las medicinas. Entre tomar la medicación 6 meses a tenerla que continuar durante 18, no sólo es 3 veces más difícil, sino que el esfuerzo que se necesita es mucho más considerable.

Con los esquemas clásicos, sin acudir a la R/AMP, todos los enfermos deberían curarse (dando al significado «todos» un valor aproxima-

do, biológico y no matemático); el único problema es que tenemos que «motivarles» permanentemente. En el momento en que la terapéutica antibacilar se pueda limitar su duración a seis meses, seguramente la «motivación» ya no fuera tan necesaria. Nuestra población, afortunadamente ha dejado de ser tan analfabeta y de otra parte tiene una alta confianza en las «medicinas», y es posible que el individuo, solo por el impacto del diagnóstico inicial de su tuberculosis, acumule reservas anímicas suficientes para cubrir con holgura un semestre de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. BLANCO RODRIGUEZ, F.: Orientaciones acerca del tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. *Bol. Cons. Col. Med. Esp.*, 83: 25, 1954.
2. GUERRA SANZ, F.J.: Tratamiento actual de la Tuberculosis Pulmonar Abierta. *Publicaciones Lederle*. Madrid 1969.
3. WALLACE FOX, J.: The scope of the controlled clinical trial, illustrated by studies of Pulmonary Tuberculosis. *Bull. World. Health. Org.* 45: 559, 1971.
4. GUERRA SANZ, F.J.: Side effects during intermittent Rifampicin and Ethambutol Treatment. A preliminary report. - *Scand. Jour. Resp. Dis. Suppl.* 84: 160, 1973.
5. REGLI FERNANDEZ, E. y BACHILLER CABEZON: Intolerancias en el curso de un tratamiento controlado con Rifampicina y Ethambutol. «*Symposium Mediterraneo de Tisiología*» Barcelona 12 Diciembre 1973.
6. 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. Reports on Rifampin presented at the XXII International Tuberculosis Conference. Tokio. September 1973. *Excerpta Medica*, 1974.
7. ROUILLON, A.: Comment motiver les malades a entreprendre et a poursuivre leur traitement. *Bull. Un. Int. Cont. Tub.*, 42: 173, 1969.
8. GUERRA SANZ, F.J. y REY DURAN, R.: Criterios y Normas Generales sobre Quimioterapia antituberculosa. Parte II, en preparación.
9. JOHNSTON, F.R. y WILDRICK, H.K.: The impact of chemotherapy on the case of patients with Tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 636, 1974.
10. VELASCO, L. DE y ORTEGA, A.: Resistencia Bacteriana primaria en la Tuberculosis del adulto. *Med. Clin.*, 60: 459, 1973.
11. MARCH AYUELA, P.: Resistencias Primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Rev. Ibyss*, 25: 137, 1970.
12. GRUMBACH, F. CANETTI, G. GROSSET, J., LE LIRZIN, M.: Late results of Long-term intermittent chemotherapy of advanced murine tuberculosis: Limits of the murine model. *Tubercle*, 48: 11, 1967.
13. CRUMBACH, F., CANETTI, G. y LE LIRZIN, M.: Caractere durable de la sterilization de la tuberculose experimentale de la souris par l'association rifampicine-isoniazide. Epreuve de la cortisone. *Rev. Tuberc. Pneumol.*, 34: 311, 1970.
14. CANETTI, G. GROSSET, J. y LE LIRZIN M.: La sterilisation des lesions tuberculeuses sous chimiotherapie chez l'homme. *Bull Un. Int. Cont. Tub.*, 43: 347, 1970.
15. CANETTI, G.: Host factors and Chemotherapy of tuberculosis. V. C. Barry - Chemotherapy of Tuberculosis. Butterworth. Londres 1963.
16. RIST, N.: Origine et developpement de la resistance du bacille de Koch aux medicaments. La Tuberculose. Collection Lepetit. Paris 1971.
17. CANETTI, G.: Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 92: 687, 1965.
18. GRUMBACH, F. y RIST, N.: Activite antitubercleuse de la Rifampicine, derive de la Rifamycine S. V. - *Rev. Tub. Pneum.* 31: 749, 1967.
19. MITCHINSON, D. A.: Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bull. Un. Int. Con. Tub.* 43: 322, 1970.
20. NITTI, V.: Antituberculosis Activity of Rifampin. *Chest*. 61: 589, 1972.
21. GYSELEN, A. y VERBIST, J.: A cooperative study on rifampicin in original treatment of advanced pulmonary tuberculosis. *Act. Tub. Pneum. Belg.*, 60: 563, 1969.
24. VERBIST, J.: Intermittent therapy with Rifampin once a week in advanced Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 61: 555, 1972.
25. ZIERSKI, M.: Effects secondaires observes sous traitement intermitten par la Rifampicine. *Revue generale. Bull. Un. Int. Cont. Tub.*, 48: 128, 1973.
26. AQUINAS, M.: A controlled clinical trial of small doses of Rifampicin in the prevention of adverse reaction to the drug a once weekly regimen of chemotherapy in Hong-kong. Reports on Rifampicin. Presented at the XXII International Tuberculosis Conference. Tokio September 1973. *Excerpta Medica*, 1974.
27. BROUET, G.: Estudio cooperativo de tratamientos antibacilares de corta duración en 14 Centros franceses. *Symposium del Mediterraneo*. Barcelona. Diciembre 1973.
28. POPPE DE FIGUEREDO, F.: Chimotherapie de courte durée dans la tuberculose pulmonaire jamais tratée (bilan an 20-7-1972). *Bull Un. Int. Con. Tuberc.*, 48: 150, 1973.
29. POPPE DE FIGUEREDO, F.: Short duration chemotherapy of pulmonary tuberculosis: A pilot trial. Reports on Rifampicin. Presented at the XXII International Tuberculosis Conference. Tokio September 1973. *Excerpta Medica*. 1974.
30. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL: Controlled Clinical Trial of four short-course (6 months) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1: 1.332, 1973.
31. EAST AFRICAN TUBERCULOSIS INVESTIGATION CENTER: Short course (6 monthsh) treatment of pulmonary tuberculosis. Reports on Rifampicin. Presented at the XXII International Tuberculosis Conference. Tokio. September 1973. *Excerpta Medica*. 1974.