

# Tuberculosis Pulmonar

## Quimioterapia de corta duración

*Dr. Alvaro Moscoa Zuñiga\**

*Dr. Dimas Tagarro Fuster\*\**

### INTRODUCCION

La tuberculosis continúa representando un problema sanitario, no sólo en los países en desarrollo, sino también en los técnicamente avanzados. (Crónica de la O.M.S., 1972).

A pesar de los avances en el conocimiento de la profilaxis, diagnóstico y tratamiento, la tuberculosis sigue siendo una constante preocupación de salud pública.

Desde que en 1882, Roberto Koch descubriera el bacilo que lleva su nombre, y por lo tanto la etiología de la enfermedad, se emprendió un largo y difícil camino para combatirlo. Un paso significativo fue dado por P. Erlich en 1910 al iniciar la quimioterapia, pues sus conceptos originales aplicados a la tuberculosis rendirían sus frutos a partir de la mitad de este siglo.

La lucha contra la tuberculosis es también un poco la historia de los tuberculostáticos, pues es innegable que hasta ese entonces la terapéutica antituberculosa era casi nula o empírica. El advenimiento de estos agentes farmacológicos hizo presumir la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, el control y la erradicación de la tuberculosis no depende exclusivamente de los tuberculostáticos.

Como en otras enfermedades: no sólo con drogas se vencen. La prevención y la profilaxis de la enfermedad, la infraestructura sanitaria y la educación son armas que pesan igualmente sobre el resultado final.

### ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Si bien es cierto que los aspectos epidemiológicos de la tuberculosis son sumamente amplios, solamente mencionaremos lo referente a la magnitud del daño que causa esta enfermedad.

Los indicadores epidemiológicos frecuentemente utilizados para conocerla, son los índices de infección, de morbilidad y de mortalidad, difíciles de obtener con precisión. Por ello en los últimos años Styblo y cols. han comenzado a utilizar un indicador que, partiendo de la prevalencia de la infección, determina la incidencia anual de infección. Este estudio, realizado en forma periódica, nos permite reconocer los nuevos infectados en un período de un año y la tendencia de la enfermedad dentro de la comunidad. Es el denominado "riesgo anual de infección tuberculosa". (Cuadro 1). De acuerdo con este indicador se pueden dividir los países en 3 grupos.

Existen otros medios de conocer el daño, como puede ser la presencia de meningitis tuberculosa, especialmente por debajo de los cuatro años de edad.

El cuadro 2 muestra las enfermedades

\* Jefe de Clínica Servicio de Neumología, Sección de Medicina, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

\*\* Médico Asistente Especialista en Neumología. Hospital San Rafael, Alajuela. Caja Costarricense de Seguro Social.

consideradas por los gobiernos de América como problema de salud pública, donde puede observarse que hasta la década pasada la tuberculosis estaba ubicada como prioritaria.

Las medidas a tomar por un programa de control de la tuberculosis cambiaría sustancialmente el panorama epidemiológico actual y coadyuvarían al progreso y el bienestar de la comunidad.

Las expectativas en América Latina son de disminución del problema de tuberculosis,

aunque con cierta lentitud. En nuestro país, de acuerdo con la comunicación del Dr. John Marín Monge (Situación actual de la tuberculosis en Costa Rica, Vol. 21, No. 1, 1978 - 3-21), las actividades iniciadas en forma horizontal a partir del año de 1968 en cuanto a diagnóstico, tratamiento y prevención, con un excelente programa de vacunación BCG, han logrado variantes favorables en lo concerniente a las tasas de morbilidad, mortalidad e incidencia; se ha logrado además disminuir la tasa de mortalidad por meningitis tuberculosa. (Tabla I.).

**Cuadro No. 1**  
**INDICACION DE RIESGO ANUAL DE INFECCION**

Grupo	Riesgo e incidencia	Desarrollo y recursos	Países
I	Menor de 0.5% baja incidencia	Elevados	EE.UU. - Canadá - Suecia - Inglaterra. Holanda - Dinamarca.
II	Entre 0.5 y 2% Moderada incidencia	Adecuados (con otros problemas)	España - Italia - Venezuela - México. Argentina
III	Mayor de 2% Alta incidencia	Menores	Africa - Asia y otros países de América Latina.

**Cuadro No. 2**  
**ENFERMEDADES CONSIDERADAS POR LOS GOBIERNOS DE AMERICA**  
**COMO PROBLEMAS DE SALUD PUBLICA. (O.M.S.-1973)**

Años de 1957 a 1960	Años de 1965 a 1968
Tuberculosis	Tuberculosis
Desnutrición	Parasitosis intestinal
Diarreas	Desnutrición
Parasitosis intestinal	Paludismo
Paludismo	Poliomielitis
Enf. venéreas	Accidentes (incl. violencia)
Poliomielitis	Enf. neurológicas
Lepa	Diarreas
Fiebre tifoidea	Tétanos
Tosferina	Enf. cardiovasculares

### TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

En el tratamiento o terapéutica antituberculosa, el trípode clásico estaba formado por los tratamientos del terreno, del germen y de la lesión. (Cuadro 3).

Como podrá observarse, desde las viejas curas de alimentación y reposo o de clima, pasando por las más recientes del reposo del órgano enfermo —ya sea por medio de la colapsoterapia gaseosa y/o quirúrgica— hasta la época actual en la era de los quimioantibióticos, la terapéutica de la tuberculosis sufrió variantes en el curso del tiempo.

Los puntos A y B del trípode han quedado rezagados ante el avance de la farmacología.

Según W. Fox (1970) el soporte actual del

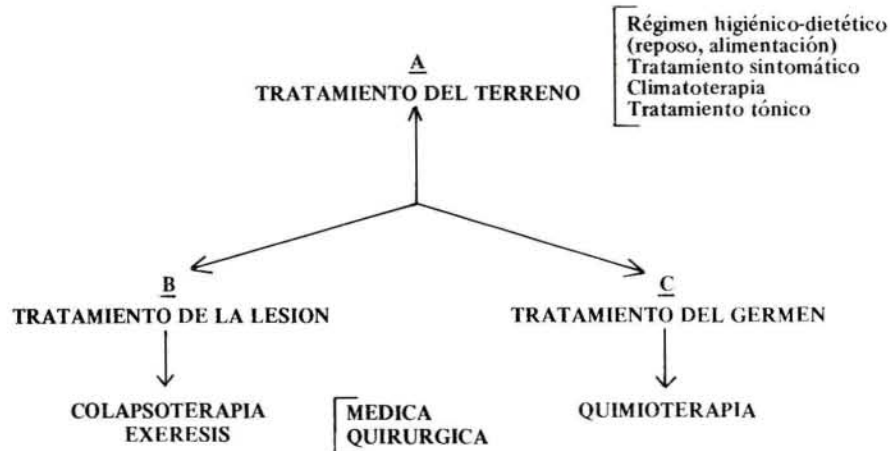
tratamiento antituberculoso está influenciado por diversos factores. (Tabla II).

Es decir, que van perdiendo significado factores que hasta hace muy poco tiempo gravitaban y en cambio aumenta la importancia de la condición del enfermo y de la quimioterapia.

Interesa conocer en primer término, qué se persigue con la drogoterapia antituberculosa, o de otra manera, qué se espera del empleo de estos agentes medicamentosos. Con ellos puede lograrse: (Cuadro 4):

1. Curación bacteriológica.
2. Curación clínica.
3. Curación anatomopatológica.

**Cuadro No. 3**  
**Esquema Básico del Tratamiento Antituberculoso**



**Tabla I**  
**SITUACION ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS EN COSTA RICA**  
**(1978 - Dr. John Marín)**

	Año	Tasa / 100.000 hab.
Morbilidad . . . . .	1950	86.6 / 100.000
	1977	16.3 / 100.000
Mortalidad . . . . .	1941	80. / 100.000
	1977	3.4 / 100.000
Incidencia . . . . .	1970	28.5 / 100.000
	1977	16.3 / 100.000
Def. x meningitis tb.	1960	1.0 / 100.000 (13)
	1977	0.10 / 100.000 ( 4)

**Tabla II**  
**FACTORES QUE INFLUENCIA EL SOPORTE ACTUAL DEL**  
**TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO**

Factores	Cualidades
1 Poco importantes	Reposo. Cuidados dietéticos. Comodidad. Enfermería. Cura de clima. Factores psicológicos. Tratamientos quirúrgicos.
2 Relativamente importantes	Severidad de la enfermedad. Condiciones del terreno (del enfermo).
3 Muy importantes	Quimioterapia eficaz. Cooperación del paciente.

**Cuadro No. 4**  
**OBJETIVOS DE LA DROGOTERAPIA ANTITUBERCULOSA**

CURACION BACTERIOLOGICA:	Negativización del esputo en corto tiempo.
CURACION CLINICA:	Desaparición de los síntomas.
CURACION ANATOMOPATOLOGICA:	Regresión de las lesiones orgánicas y funcionales. Rehabilitación.

Los tres importantes objetivos anotados no suelen ser cumplidos en su totalidad por muchas y variadas razones. (Cuadro 5).

**Cuadro No. 5**

1. Desarrollo de resistencia microbacteriana a los tuberculostáticos conocidos. (resistencia primaria y/o secundaria).
2. Aparición de fenómenos de intolerancia a toxicidad de las drogas usadas.
3. Falta de infraestructura sanitaria.

#### **TUBERCULOSTATICOS**

Se denominan tuberculostáticos los fármacos que se oponen al crecimiento y desarrollo del bacilo de Koch y son empleados en la quimioterapia tuberculosa.

Se puede considerar que un tuberculostático para ser empleado en el hombre debe

reunir determinadas condiciones. (Cuadro 6).

Como podrá observarse, las exigencias son de tal carácter que ninguno de los agentes quimioantibióticos para el tratamiento de la tuberculosis puede ser considerado ideal. Algunos se acercan bastante a lo señalado, que en última instancia puede ser resumido en dos grandes requisitos:

- a. Actividad experimental (farmacología experimental)
- b. Actividad clínica (farmacología clínica).

CANETTI divide y clasifica a los tuberculostáticos teniendo en cuenta su acción bactericida-bacteriostática y la penetración celular (Tablas III y IV).

De acuerdo con lo anterior se puede afirmar que las drogas más importantes en el tratamiento de la tuberculosis son la Isoniacida (INH) y la Rifampicina (RAMP) por su acción bactericida. El Etambutol (EMB) y

la Estreptomina (EM) ocupan un lugar preferente dentro del contexto terapéutico.

#### QUIMIOTERAPIA DE CORTA DURACION

Hacia la mitad de la década de los años 50, el tratamiento con estreptomina, PAS e Isoniacida, era altamente efectivo. Había comenzado la era de la llamada "terapia cien por ciento exitosa". Sin embargo: (Cuadro 7).

#### Cuadro No. 6 CONDICIONES DE LOS TUBERCULOSTATICOS PARA PODER SER EMPLEADOS EN EL HOMBRE

1. Tener marcada acción bacteriostática y/o bactericida en los cultivos del bacilo de Koch.
2. Tener actividad para inhibir la tuberculosis experimental en animales de laboratorio.
3. No poseer toxicidad aguda ni crónica.
4. No engendrar acción teratogénica.
5. Influir en forma rápida y favorable en la tuberculosis humana.
6. Ser bien tolerado.
7. No engendrar resistencia microbacteriana.

#### Cuadro No. 7 ERA DE TERAPIA CIEN POR CIENTO EXITOSA

1. La duración de los regímenes era de 2 años o más.
2. Las dosis se dividían en 2 a 4 al día.
3. Se consideraba esencial el tratamiento sanatorial, reposo y dieta.
4. Se practicaban Rx. mensuales y se hacían tomografías.
5. Se hacían exámenes directos y cultivos de esputo mensualmente.
6. Se recomendaban de rutina estudios de sensibilidad, etc.
7. Se practicaba cirugía de resección.
8. Se hacían controles regulares, mensuales, post-tratamiento y luego con intervalos de 3 a 6 meses, durante varios años.

De esta manera, el tratamiento exigía un gran esfuerzo no sólo al paciente y a su familia, sino también al equipo de supervisión y a los servicios de salud. La tuberculosis era una de las enfermedades más

Tabla III  
CLASIFICACION DE TUBERCULOSTATICOS  
(Canetti)

Grupos	Bactericidas		Bacteriostática
	Penetración celular		
	Perfecta	Imperfecta	
I	INH RAMP		
II	EMB ETM PTM	EM	
III	CS    MZA TZ PZA	KM    CM	PAS  TB 1
IV		VM	DACT

**Tabla IV**

INH.	— Hidracida	Drogas principales
RAMP.	— Rifampicina	
EMB.	— Etambutol	
EM.*	— Estreptomina	
PAS.	— Acido paraaminosalicílico	Drogas Subsidiarias
ETM.	— Etionamida	
PTM.	— Protionamida	
KM.	— Kanamicina	
CM.	— Capreomicina	
CS.	— Cicloserina	
TZ.	— Terizidona	
PZA.	— Pirazinamida	
MZA.	— Marfazinamida	
TB. 1	— Tiacetonas y tiosemicarbazonas	Drogas de uso restringido
VM.	— Viomicina	

caras de tratar. Sin embargo, las necesidades apremiantes de los países en desarrollo, exigieron una continua búsqueda de regímenes que fueran más simples y más fáciles de aplicar.

En la década de 1960 se hizo evidente que en los países en desarrollo, la quimioterapia de larga duración, con los regímenes llamados cien por ciento eficaces, tenía un éxito de sólo 50% aproximadamente, cuando se aplicaba en condiciones de programa.

Había alguna evidencia experimental de que los regímenes de 6 meses podían ser eficaces y no sólo aquéllos basados en la isoniacida y la rifampicina, sino que también los que combinaban pirazinamida con estreptomina e isoniacida. Había llegado el momento de explorar los regímenes de corta duración. Esto llevó al British and East

African Medical Research Councils conjuntamente a iniciar el primer estudio controlado de quimioterapia de corta duración. Las bases experimentales derivan de los estudios de Mc.Dermontt y cols. en 1956 y de Grumbach y Rost en 1967 (in vivo). Mc.Dermontt y col. usando isoniacida y pirazinamida, demostraron la posibilidad de la esterilización de la tuberculosis en el ratón en un lapso de 90 días. Pero después de 3 meses de haber terminado el tratamiento, un tercio de los animales recayó, por persistencia bacilar en ratones aparentemente curados.

Grumbach y Rist usaron isoniacida + rifampicina, logrando la cura aparente de la tuberculosis experimental del ratón a los 4 meses de tratamiento. (Cuadro 8).

**Cuadro No. 8**  
**EXPERIENCIAS FUNDAMENTALES DE QUIMIOTERAPIA DE CORTA DURACION**  
**(in vivo)**

Autor	Droga	Respuesta	Recaída
Mc.Dermott y col.	INH + PZA	Esterilización en 90 días.	A los 3 meses
Grumbach y Rist.	INH + RAMP.	Cura a los 4 meses	

Las experiencias "in vitro" han sido efectuadas para evaluar la actividad de las drogas antituberculosas en los esquemas de corta duración.

1. La isoniacida y la rifampicina son las dos drogas en las cuales la "concentración mínima inhibitoria" (C.M.I.) necesarias para impedir el desarrollo del bacilo tuberculoso en los cultivos, era la menor de todas, comparativamente a la "concentración sérica media" (C.S.M.) que alcanza la droga en la sangre a las dosis terapéuticas habituales al cabo de un lapso determinado (3 horas). Esta concentración es 50 a 100 veces superior

a la "concentración mínima inhibitoria". De este hecho se deduce que estas dos drogas son las que tienen más enérgica acción bactericida.

2. La estreptomycinina es sólo activa en medio alcalino o neutro, e inactiva en medio ácido; es decir, actúa sobre los bacilos extracelulares. En cambio, la pirazinamida es sólo activa en medio ácido, con acción electiva sobre los bacilos intracelulares a los cuales se les atribuye la persistencia bacilar y las recaídas que siguen a la interrupción de la quimioterapia. (Cuadro 9 y 10).

**Cuadro No. 9**  
**INFORMACION PROPORCIONADA POR ESQUEMAS "IN VITRO"**

Droga	C M I	C S M	Cualidad
INH	↓	> 50 - 100 x	Bactericida ++ Esterilizante++
RAMP	↓	> 50 - 100 x	Bactericida ++ Esterilizante++

**Cuadro No. 10**  
**INFORMACION PROPORCIONADA POR ESQUEMAS "IN VITRO"**

Droga	pH	Actividad	Cualidad
PZA	Acido	Bacilos intracelulares	Bactericida + Esterilizante ++
SM	Alcalino o neutro	Bacilos extracelulares	Bactericida + Esterilizante ++

En la quimioterapia acertada, hay por lo tanto, dos acciones importantes de las drogas. La primera es la acción bactericida, o sea, de destrucción de bacilos en división; la mayoría de las drogas antituberculosas son bactericidas. La segunda acción es la de esterilización, o sea la destrucción de los llamados "persistentes".

#### **DURACION DE LA QUIMIOTERAPIA ACORTADA**

El último progreso científico en la quimioterapia de la tuberculosis es el descubrimiento

de que puede obtenerse la curación en un lapso menor de 12 meses.

El punto clave de la quimioterapia acortada es determinar la duración mínima que permita obtener regímenes altamente exitosos, o, incluso, uniformemente exitosos, o sea, sin fallas bacteriológicas al fin de la quimioterapia, ni recaídas bacteriológicas después de su interrupción. Para tal efecto se han efectuado varios estudios clínicos controlados, aparte de numerosas experiencias individuales.

**El primer estudio clínico controlado se**

efectuó en Africa Oriental y Zambia en cooperación con el Consejo Británico de Investigaciones Médicas. Se estudiaron 1.100 enfermos. Se aplicaron cuatro regímenes de 6 meses, teniendo como testigo el régimen standar de 18 meses de duración.

Este estudio demuestra que en la quimioterapia de 6 meses es indispensable agregar rifampicina al régimen standar para garantizar la solidez de los resultados. Sigue luego la pirazinamida. Los regímenes que contienen sólo estreptomycinina e isoniacida no sirven para tratamientos cortos. Pero el régimen usado era diario durante 6 meses y empleando rifampicina. Todo esto dificulta su aplicabilidad y aumenta su costo, por lo que este progreso científico no es aplicable en el tratamiento ambulatorio ni a nivel de programas.

#### Segundo estudio controlado del Africa Oriental.

En este estudio se emplearon cuatro regímenes:

1. Se repitió el régimen estreptomycinina +

isoniacida + rifampicina usado en el estudio anterior, de eficacia y solidez ya comprobada, para que sirviera de testigo a los demás regímenes que iban a usarse.

2. Se empleó el régimen isoniacida + rifampicina, sin estreptomycinina para averiguar si podía suprimirse esta droga sin alterar la eficacia y solidez del esquema.
3. Se investigó si con un régimen potentemente bactericida con cuatro drogas diarias, durante 2 meses, usando estreptomycinina, isoniacida, rifampicina y pirazinamida, se podría luego seguir 4 meses más sólo con isoniacida y thiacetazona.
4. Se investigó si después del mismo régimen diario con cuatro drogas se podría usar durante los otros cuatro meses, un régimen intermitente 2 veces por semana sin rifampicina, aplicando estreptomycinina, isoniacida y pirazinamida.

Los resultados fueron los siguientes :  
(Cuadro No. 12):

**Cuadro No. 11**  
**Consejo Británico de Investigaciones Médicas.**  
**Africa Oriental**  
**ESTUDIO CONTROLADO SOBRE QUIMIOTERAPIA DE CORTA DURACION**

			% recaídas - 3 años
6 S H R	Estreptomycinina Isoniacida Rifampicina	1 gr. 300 mg. 450-600 mg.	2%
6 S H Z	Estreptomycinina Isoniacida Pirazinamida	1 gr. 300 mg. 2 gr.	11%
6 S H T	Estreptomycinina Isoniacida Thiacetazona	1 gr. 300 mg. 150 mg.	22%
6 S H	Estreptomycinina Isoniacida	1 gr. 300 mg.	29%
STH/TH	Estreptomycinina Isoniacida Thiacetazona	1 gr. 300 mg. 150 mg.	+ 2 meses ++ 16 meses
+++			



**Cuadro No. 12**  
**REGIMENES Y EFICACIA DEL SEGUNDO ESTUDIO CONTROLADO DE**  
**AFRICA ORIENTAL**

Meses	0		1		2		3		4		6	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
S R H	181	4	161	34	169	70	177	95	177	98	177	97
H R	183	3	159	23	173	64	175	96	176	97	179	99
SHRZ/TH	191	2	170	37	178	83	185	94	185	97	187	99
SHRZ/S2H2Z2	179	3	162	33	169	80	169	93	172	97	176	98

No.: total de pacientes.

% : porcentaje de negativización en cultivos.

Este cuadro demuestra lo siguiente:

Durante los primeros dos meses, los regímenes con cuatro drogas actuaron más rápido y eficazmente sobre la población bacilar; al final del segundo mes habían producido la negativización en cultivos en 83% y 80% de los casos, contra 70% y 64% en los otros dos regímenes. A partir del

tercer mes los porcentajes de negativización siempre muy altos, eran semejantes en los cuatro regímenes.

Las recaídas bacteriológicas hasta 24 meses en este segundo estudio de Africa Oriental, se muestran en el siguiente cuadro. (No. 13).

**Cuadro No. 13**  
**RECAIDAS BACTERIOLOGICAS HASTA 24 MESES**  
**SEGUNDO ESTUDIO AFRICA ORIENTAL - 1974**

Esquema	# Pac.	Recaídas		Sensibles a SHR
		No.	%	
6 S H R	165	4	2	4
6 H R	170	11	6	10
2 SHRZ/4 TH	174	12	7	12
2 SHRZ/4 S2H2Z2	265	7	4	7

Este cuadro demuestra:

1. Se comprobó la extraordinaria solidez del régimen estreptomycin + isoniacida + rifampicina, que sólo dio un 2% de recaídas.
2. Suprimiendo la estreptomycin y

usando sólo isoniacida + rifampicina el porcentaje de recaídas fue del 6%; diferencia contra 2% es poco significativa.

3. Quedó demostrado que con un régimen inicial de cuatro drogas durante dos

meses se podía luego continuar el tratamiento con buenos resultados, usando sólo thiacina (TH) durante los 4 meses restantes.

4. Se demostró, por primera vez, que la quimioterapia de corta duración era eficaz en forma intermitente, con una fase inicial de 2 meses que incluya rifampicina, pero sin ella en la fase intermitente de continuación.

#### LA ELECCION DE REGIMENES PARA QUIMIOTERAPIA DE CORTA DURACION.

A raíz de la comunicación de los primeros estudios, han seguido otros, de no menor valía, que han hecho que la elección de los diferentes regímenes, tenga una amplia base de sustentación, sobre todo cuando se toman en cuenta los factores que influyen la decisión sobre cuáles regímenes aplicar bajo condiciones de programa.

El cuadro No. 14 nos indica la eficacia potencial de varios regímenes de corta duración en tuberculosis sensibles a las drogas y positivas al examen directo.

**Cuadro No. 14**  
**EFICACIA POTENCIAL DE VARIOS REGIMENES DE CORTA DURACION**

Estudio	Regímenes	Duración (meses)		
		9 %	8 %	6 %
BTTA*	2 ERH/RH	100		95
Francés	2 SHR/RH	100		95
Singapur	2 SRHZ/RH			99
Africa Este	RH	100		95
Africa Este	2 SRHZ/TH		100	90
Africa Este	2 SRHZ/S2H2Z2		100	95
Madrás	2 SRHZ/S2H2Z2		100**	95
Africa Este	1 SRHZ/S2H2Z2		98	90
Africa Este	1 SRHZ/ TH		90	80
Hong Kong	4 S3R3H3Z3/S2H2Z2		99	95
Hong Kong	9 S3H3Z3	95		75

\*\*BTTA = Asociación Británica de Tórax y Tuberculosis

\*\* = Duración de 7 meses en Madrás.

Lo anterior se basa principalmente en regímenes de estudios efectuados que reúnen los criterios de cantidades de informes y períodos adecuados de observación.

Cada país debe decidir su propia política quimioterápica bajo condiciones de programa. La mejor adopción suele ser el adoptar

dos regímenes, uno totalmente supervisado para las áreas urbanas y otro adecuado para autoadministración, de especial importancia en las áreas rurales.

En el primer caso, la mejor alternativa es la adopción, por ejemplo, de un régimen que tenga una fase intensiva de 2 meses ó de

1 mes, o el empleo de regímenes intermitentes desde el comienzo.

En los países que emplean quimioterapia no supervisada (los técnicamente avanzados) y que desean alcanzar 100% de éxitos, se podrán elegir regímenes de 9 meses de rifampicina más isoniacida diariamente durante todo el período.

Estos países "técnicamente avanzados" deben forzosamente adoptar el régimen standard de 9 meses; el que no lo emplee, debería dar las razones por las cuales no lo hace. Los países intermedios, ni "técnicamente avanzados", ni en la escala más pobre de los países "en desarrollo", están intentando, algunos de ellos, introducir la quimioterapia acortada bajo condiciones de programa.

¿Qué podemos decir de los países en desarrollo más pobres? (subdesarrollados). Las ventajas del tratamiento acortado, los deben incentivar para iniciar proyectos piloto, para hacer conocer este importante avance de la profesión médica.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- East African. British Medical Research Council. American Review of Respiratory Disease. 116:3 (1977).
- 2.- FOX, W. Manejo y tratamiento modernos de la tuberculosis pulmonar. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, 52: 27 (1977).
- 3.- FOX, W. Estado actual de la quimioterapia acortada de la tuberculosis. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, 53, No. 4, 278 (1978).
- 4.- GONZALEZ, M.L. y col. Tratamiento de la Tuberculosis.
- 5.- GROSSET, J. El valor esterilizante de la pirazinamida en la quimioterapia experimental de corta duración. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, 53: 5 (1978).
- 6.- ITURBE, P. El progreso más reciente: la quimioterapia de corta duración. Revista Argentina de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares, Vol.XL, No. 2 (1978).
- 7.- MARIN, M.J. Situación actual de la Tuberculosis en Costa Rica, 1978, Act. Méd. Cost, Vol. 21, No. 1, 1978.
- 8.- Second East African. British Medical Research Council Study. American Review of Respiratory Disease. 114: 471 (1978).
- 9.- STYBLO, K. Epidemiología de la Tuberculosis. Boletín de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, Vol. 53, No. 3 (1978).