

¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis?

José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Observaciones epidemiológicas realizadas en la era prequimioterapia de la tuberculosis (TBC) evidenciaron que el mayor riesgo de padecer enfermedad entre los contactos de estos enfermos se producía en las semanas y meses siguientes a la infección¹, riesgo que disminuía claramente con el tiempo^{1,2}. Con el descubrimiento de fármacos que demostraban su eficacia en el tratamiento de la TBC, los estudios previamente expuestos llevaron a razonar la posibilidad de que interviniendo con estos fármacos en el colectivo de estos contactos se podría reducir ese riesgo. Es así como desde la década de los cincuenta comienzan a realizarse trabajos que trataban de disminuir la tasa de enfermedad en este grupo de personas recientemente infectadas, administrándoles una terapéutica cuando aún se encontraban sanos, motivo por el que se le denominó tratamiento preventivo o quimioprofilaxis, nombre que recientemente ha preferido cambiarse por el de tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL)³.

Entre estos primeros trabajos destaca el publicado por Ferebee en 1970², donde no sólo demostró el riesgo incrementado que tenían los convivientes de padecer TBC en las semanas y meses siguientes a la infección, sino que también evidenció que si a un grupo de estos contactos se les administraba isoniacida (INH) durante un tiempo prolongado, este incremento en el riesgo de padecer TBC prácticamente desaparecía y se igualaba al que tenían aquellas personas que hacía más de 5 años que se habían infectado. Este trabajo y los desarrollados por el mismo grupo en esquimales⁴ son los más ilustrativos de que este TITL es muy eficaz y de que aplicado adecuadamente como estrategia de intervención en la comunidad puede ser altamente efectivo.

Posteriormente, otros trabajos han demostrado que existen otros colectivos de riesgo de padecer TBC en los que el administrar un TITL disminuye notablemente la probabilidad de que estos infectados padecan la enfermedad^{5,6}. Sin embargo, en la evaluación de estos colectivos de riesgo susceptibles de beneficiarse de esta intervención, es donde surgen las grandes discrepancias entre autores o, más concretamente, entre corrientes de opinión. Así, mientras las recomendaciones provenientes de los Estados Unidos

–Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y American Thoracic Society (ATS)– le otorgan una gran importancia a este TITL para conseguir el control de la TBC y lo consideran un factor determinante para la eliminación de la misma^{3,7}, las que surgen de las sociedades europeas lo consideran un instrumento inadecuado para su uso indiscriminado, ya que consideran que tiene un impacto muy limitado en el control de la TBC⁸⁻¹¹. Por ello, en el primero de los casos los CDC y la ATS efectúan recomendaciones muy amplias de TITL, abarcando a la práctica totalidad de los grupos de riesgo de padecer TBC –e incluso hasta las últimas recomendaciones de 2000³, a población sana por debajo de una determinada edad^{6,12}–, mientras que las indicaciones recomendadas por las sociedades europeas son muy limitadas^{8-11,13}. Así, el Grupo de Trabajo europeo⁸ considera que el TITL no debe administrarse de manera indiscriminada, limitando sus indicaciones a convertores recientes, TBC residual inactiva no tratada y pacientes infectados por el VIH. En este mismo sentido, la British Thoracic Association¹¹, limita las indicaciones a contactos menores de 16 años no vacunados con BCG, convertores recientes e inmigrantes. Por su parte, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹³, aunque elabora unas recomendaciones algo más amplias, siguen siendo mucho más restrictivas que la de los americanos³.

En cualquier caso, es obvio que existe una amplia controversia con este atractivo tema –se ha escrito demasiado en comparación con los escasos trabajos bien diseñados que han probado su efectividad–, quizás fruto de que no se han evaluado detenidamente las diferentes connotaciones que conlleva recomendar TITL como una indicación individualizada en casos clínicos concretos, y aplicarlo de forma universal en determinados colectivos de riesgo, como estrategia de intervención dentro de las acciones de un programa de control de TBC (PCT). En este artículo se va a tratar de exponer las importantes diferencias que surgen al evaluar el TITL desde estos dos puntos de vista.

Diferentes razonamientos para la recomendación del TITL

Es necesario analizar que el TITL puede ser enfocado desde dos puntos de vista muy diferentes, cuando se indica a un paciente determinado y cuando se tienen que dar recomendaciones con el fin de que se apliquen de forma general, como estrategia de intervención, en determinados colectivos de la comunidad.

El TITL como intervención clínica individualizada.

Factores de riesgo de padecer tuberculosis

Desde este punto de vista, se hace necesario realizar, en cada caso concreto, una detenida evaluación entre los beneficios y los riesgos individuales de aplicar este tratamiento

Palabras clave: Tuberculosis. Quimioprofilaxis. Infección tuberculosa latente. Profilaxis. Tratamiento preventivo. Prevención. Control. Epidemiología.

Key words: Tuberculosis. Chemoprophylaxis. Latent tuberculosis infection. Prophylaxis. Preventive treatment. Prevention. Control. Epidemiology.

Correspondencia: Dr. J.A. Caminero Luna.
Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: jcaminer@separ.es

Recibido el 23-10-2000, aceptado para su publicación el 20-12-2000
Med Clin (Barc) 2001; 116: 223-229

a una persona sin enfermedad. O sea, poner en un lado de la balanza qué pacientes con infección tuberculosa tienen el mayor riesgo de desarrollar una TBC activa (infecciones recientes, edad menor de 5 años, infección por el VIH, TBC residual inactiva no tratada previamente [TBR], etc.), y en el otro qué factores aumentan el riesgo de toxicidad por el fármaco a administrar (edad mayor de 35 años, alcohol, otras enfermedades, etc.).

En esta valoración clínica individualizada sólo hay 3 colectivos en los que existen trabajos solventes que demuestran que la indicación de TITL no debe ser discutida, ya que los beneficios (reducción de la probabilidad de padecer TBC) superan claramente a los posibles riesgos. Estos colectivos son los infectados por *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH, los infectados recientes –sobre todo niños– y los portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TBR.

El colectivo en el que últimamente se han realizado mayor número de estudios adecuadamente diseñados con TITL ha sido el de los doblemente infectados por el VIH y *M. tuberculosis*, quizás porque es un grupo de enfermos en los que para demostrar la eficacia de este tratamiento no es necesario efectuar un seguimiento a muy largo plazo, como cuando se interviene sobre otros colectivos más inmunocompetentes. La gran mayoría de estos estudios han demostrado la eficacia de las diferentes pautas de TITL administradas^{6,14-18}, con diferentes grados de protección dependiendo del tratamiento administrado, de su duración y del lugar donde se realizó el estudio. Incluso algunos de estos trabajos han conseguido demostrar diferentes grados de protección con otras pautas alternativas –y de menor duración– a la INH^{6,15,17,18}. Sin embargo, y a pesar de esta amplia evidencia, es necesario destacar cómo en algunos de estos trabajos el grado de protección hallado con el TITL ha sido bajo¹⁵ y que en uno efectuado en Kenia¹⁹ la mayoría de los esquemas probados con INH no evidenciaron una protección significativa con respecto al grupo placebo. Por tanto, estamos ante un colectivo en el que no sólo se ha demostrado que es el de mayor riesgo de padecer TBC²⁰, sino que también existen trabajos suficientes como para no poner en duda que la intervención con TITL será altamente eficaz.

La gran mayoría de los estudios que inicialmente se desarrollaron en las décadas de los cincuenta-setenta para tratar de demostrar la eficacia y la efectividad del TITL incluyeron como grupos principales al de los convivientes de los enfermos con TBC y al de los recientemente infectados –la mayoría surgen del grupo de los contactos–. Todos ellos demostraron un grado importante de protección en el grupo en el que se intervino con INH^{2,4,21-23}, variando la efectividad de este TITL dependiendo del tiempo en que se recomendó este tratamiento y, sobre todo, de la cantidad total del fármaco ingerido, independientemente del tiempo en que se tomara. Éste es, pues, otro colectivo en el que está demostrado el riesgo de padecer TBC^{1,2,20} y la rentabilidad de administrar TITL, por lo que tampoco se debe poner en duda su indicación^{2,4,21-23}.

Por último, uno de los mejores estudios prospectivos que se han diseñado para tratar de demostrar la utilidad del TITL fue el realizado por la Unión Internacional contra la Tuberculosis (UICT)⁵ sobre 27.830 personas sanas portadoras de TBR. Este trabajo⁵ –del que se pueden extraer otras muchas conclusiones que posteriormente se analizarán–, al igual que otro realizado posteriormente²⁴, dejó bien claras la eficacia y la efectividad de la intervención con INH sobre este grupo. Es en el último colectivo donde coinciden las dos circunstancias, múltiples trabajos^{5,24,25} que lo identifican con un elevado riesgo de padecer TBC²⁰ y otros que evidencian la rentabilidad de la intervención con TITL.

Además, la gran mayoría de los trabajos realizados sobre TITL en los 3 grupos analizados previamente han evidenciado una baja toxicidad para la pauta farmacológica administrada, por lo que el balance entre los beneficios y los riesgos se decanta claramente por los primeros. Sin embargo, es necesario destacar que salvo en los infectados por el VIH, en los otros 2 grupos se está interviniendo sobre población sana y es lógico pensar que aquí la toxicidad farmacológica será mínima.

Sin embargo, en el resto de los grupos de riesgo de padecer TBC ([tabla 1](#))²⁰ este riesgo es variable, siendo muchos de ellos enfermos en los que la toxicidad farmacológica va a estar incrementada –existen otras enfermedades asociadas–, y, en la gran mayoría de estos colectivos, no existe ni un solo trabajo que haya tratado de demostrar la eficacia de este TITL.

El único de estos grupos en el que se han realizado estudios para tratar de demostrar la eficacia del TITL ha sido en el de los enfermos portadores de silicosis^{26,27}. Aunque sí existen trabajos que demuestran claramente que esta condición incrementa el riesgo de padecer TBC²⁸⁻³¹, tan sólo se han realizado 2 estudios con el objetivo de demostrar la eficacia del TITL en este grupo^{26,27}. Mientras uno de ellos²⁷ no evidencia protección al utilizar INH, rifampicina y pirazinamida durante 3 meses, el otro²⁶ tan sólo demuestra una ligera eficacia de las diferentes pautas de TITL ensayadas. Aunque los efectos adversos²⁶ no estuvieron incrementados, la evidencia expuesta puede considerarse insuficiente para poder incluir al grupo de los silicóticos en las recomendaciones sin discusión de TITL. Sobre todo si, como ha sido ampliamente demostrado, el riesgo de TBC en este grupo depende claramente de lo avanzado de la enfermedad –estadio de la silicosis– y del trabajo que la haya ocasionado^{30,31}. Según esto, dentro de este mismo colectivo habría que hacer subgrupos en los que el TITL estaría más justificado que en otros, y esto, además de que no ha sido demostrado en estudios clínicos, complica de tal modo esta intervención que le resta aplicabilidad.

En las recientes recomendaciones de los CDC y la ATS³ se incluye como grupo de alto riesgo (el límite de positividad de la intradermorreacción tuberculínica se lo establecen en 5 mm) el de los pacientes que reciben más de 15 mg de prednisona durante más de un mes, recomendando en ellos TITL. Sin embargo, y a pesar de que estudios experimentales de laboratorio –modelos animales– han demostrado que este tratamiento en altas dosis reduce la resistencia natural frente a *M. tuberculosis*^{22,23}, la realidad es que la gran mayoría de los estudios y publicaciones sobre el tema

TABLA 1

Factores de riesgo de padecer enfermedad tuberculosa. Riesgo relativo comparado con población normal¹⁰

Sida	1.000
Infección por el VIH	50-100
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Neoplasia de cabeza y cuello	16
Hemodiálisis	10-15
Neoplasias hematológicas	4-15
Lesiones fibróticas	2-14
Fármacos inmunodepresores	2-12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	5
Diabetes mellitus	2-4
Fumadores	2-4
Población normal	1

constatan que este riesgo es mínimo, o prácticamente no existe³⁴⁻³⁸. Por supuesto que no existe ni un solo trabajo que haya demostrado que el TITL en este grupo disminuya el riesgo de TBC, ni que haya evaluado su posible toxicidad. Por tanto, y aunque éste ha sido siempre un grupo sobre el que se ha suscitado controversia, no existe ni siquiera evidencia suficiente como para poder incluirlo claramente entre los grupos de riesgo de padecer TBC, y mucho menos para indicar TITL.

Otro grupo de riesgo importante, por su prevalencia en la comunidad, es el de los diabéticos. A pesar de que este colectivo está aceptado como grupo de riesgo de TBC desde muy antiguo, son pocos los trabajos que han estudiado –con el suficiente número de enfermos– este aspecto³⁹⁻⁴² y, aunque todos ellos encontraron un riesgo entre 3 y 4 veces superior, todos ellos tienen la limitante metodológica de que no están ajustados con respecto a la prevalencia de la infección en la comunidad⁴³. Aunque este aspecto no invalida por completo los resultados, también existen otros trabajos que no demuestran este riesgo aumentado⁴⁴. En cualquier caso, lo que sí es cierto es que tampoco existe ni un solo trabajo que haya evaluado la eficacia ni la toxicidad de administrar TITL a este grupo, lo que, sumado a su relativo bajo riesgo de padecer TBC, lo convierte en un grupo en el que esta intervención preventiva no se encuentra justificada para su recomendación masiva.

Algo parecido ocurre con el resto de colectivos incluidos entre los que tienen un riesgo incrementado de padecer TBC (**tabla 1**)²⁰. En muchos de ellos se ha asumido este concepto de grupo de riesgo en función de muy escasos trabajos llevados a cabo sobre cada colectivo, la mayoría de ellos con muy pocos enfermos reportados. Esto ocurre, por ejemplo, con los drogadictos intravenosos VIH negativos^{45,46}, los individuos desnutridos⁴⁷, los afectados de insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis⁴⁸⁻⁵⁰, los sometidos a gastrectomía^{51,52}, los sujetos sometidos a un cortocircuito yeyunoileal⁵³⁻⁵⁵, los enfermos en los que se ha realizado un trasplante de órganos^{56,57} y los enfermos afectados de carcinoma de cabeza y cuello⁵⁸. Todos estos colectivos están incluidos entre los grupos de riesgo que reconocen la ATS y los CDC en sus recientes recomendaciones de abril de 2000³; según esta publicación, a todos ellos habría que administrarles TITL. Sin embargo, no existe ni un solo trabajo sobre estos posibles grupos de riesgo que haya demostrado que la intervención con cualquier pauta de TITL haya conferido protección frente a la TBC ni, por supuesto, haya evaluado la posible toxicidad de la misma –posiblemente aumentada–. Ello, unido a que han sido referidos como grupos de riesgo a partir de muy pocos casos referidos y a que muchos de estos trabajos tienen importantes deficiencias metodológicas⁴³, hace más que discutible esta recomendación de TITL en estos colectivos.

Al final, las recomendaciones de administrar TITL a estos grupos se basa sólo en que se ha demostrado un riesgo incrementado de padecer TBC entre ellos –existe poca evidencia en algunos de estos colectivos– y esto hace suponer que esta terapéutica preventiva hará desaparecer o disminuirá notablemente este riesgo. Por ello, indicar TITL en estos otros colectivos tiene que ser una decisión individualizada y suficientemente razonada por el médico que lo prescriba, que valore adecuadamente los beneficios y los riesgos expuestos y que al final decida, de forma personal, si debe o no administrar este tratamiento. En estos colectivos, que podríamos llamar de «menor riesgo», existen las mayores discrepancias entre la bibliografía americana y la europea, ya que esta última los excluye radicalmente de sus recomendaciones^{8,9,11}.

El TITL como estrategia de intervención en un programa de control de la tuberculosis. Factores condicionantes de su efectividad

Una perspectiva completamente diferente se tiene que realizar cuando el TITL se enfoca como estrategia de intervención en la comunidad. Será necesario evaluar, en condiciones de un programa de control de la tuberculosis (PCT), los beneficios que tendrá la comunidad al aplicar masivamente esta medida en los grupos seleccionados, así como los costes derivados de esta intervención, no sólo en cuanto al precio de los medicamentos, sino también del establecimiento de una infraestructura sanitaria que garantice su aplicación y de la elaboración de una campaña de formación y educación absolutamente necesaria si se quiere instaurar bien esta terapéutica. Aquí, evaluar los beneficios se torna más complejo y giraría en torno a cuántos infectados habría que administrar TITL para prevenir un caso de TBC potencialmente contagioso. Esto va a depender del riesgo de padecer TBC en el colectivo a intervenir, de la eficacia farmacológica de la pauta empleada y de la adherencia a este largo TITL. Dependiendo de estos tres factores, la efectividad operacional del TITL va a variar enormemente, de tal manera que en algunos casos lo justificará plenamente, y en otros no. Así, si el riesgo de padecer TBC del grupo de infectados es bajo (5%) y se prevé una adhesión a este TITL también baja (30%), aunque la eficacia de la pauta farmacológica sea elevada (80%), la efectividad operacional será baja, y para prevenir un caso de TBC será necesario administrar TITL a muchos infectados (más de 100) de este colectivo de riesgo. En este supuesto se podrían encontrar la gran mayoría de los colectivos que previamente hemos denominado de «menor riesgo» de padecer TBC. En el polo opuesto se situarían aquellos colectivos de infectados con elevado riesgo de padecer TBC (30%) en los que sí se consigue mejorar algo la adhesión (50%), con la misma eficacia del tratamiento utilizado (80%), la efectividad operacional se dispara y tan sólo será necesario administrar TITL a muy pocos infectados (menos de 10) para evitar un caso de TBC entre ellos. En este otro supuesto se sitúan los colectivos de riesgo anteriormente analizados en los que la indicación de TITL no debe ser discutida, como son los doblemente infectados por el VIH y *M. tuberculosis*, los infectados recientes (conversión tuberculínica) y los pacientes con TBR. Es necesario recordar que, aunque el mayor riesgo de padecer TBC corresponde al primero de estos grupos (infectados por el VIH), desde el punto de vista de la comunidad el mayor número de casos los proporciona el de los infectados recientes (contactos), por lo que, realmente, es este colectivo sobre el que hay que potenciar la intervención con TITL en un PCT. El abordaje de los doblemente infectados por el VIH y *M. tuberculosis* y el de los pacientes con TBR es clínico e individualizado, con menores repercusiones epidemiológicas que el de los contactos y convivientes de los enfermos con TBC, grupos de los que salen la gran mayoría de los infectados recientes.

Eficacia de la pauta de TITL como condicionante de efectividad operacional. Cuando el TITL se enfoca como una estrategia de intervención de un PCT, su efectividad operacional depende de tres importantes factores, de los que uno de ellos es muy estable, la eficacia de la pauta farmacológica empleada. Hasta el advenimiento de la epidemia de VIH y de los múltiples estudios sobre TITL realizados sobre este colectivo, este tratamiento preventivo sólo había utilizado INH durante diferentes períodos de administración. Sin embargo, en los últimos años, trabajos realizados sobre pacien-

tes doblemente infectados por el VIH y *M. tuberculosis* han demostrado que otras pautas terapéuticas con otros fármacos pueden ser igual de eficaces^{3,6,15,17,18}, con la importante ventaja de que se puede reducir el tiempo de tratamiento –supuestamente ayudará a mejorar la adherencia–, aunque queda por demostrar si estas pautas son también válidas para las personas inmunocompetentes. No hay que olvidar que en los sujetos con una inmunidad relativamente conservada *M. tuberculosis* suele estar en condiciones dormientes o de escasa actividad metabólica⁵⁹ y que, en estas circunstancias, son escasamente susceptibles a la acción de los antibióticos⁶⁰. Ello ha justificado siempre la mayor eficacia de las pautas más prolongadas de INH^{4,5}. Estas circunstancias es probable que se mantengan para otros fármacos como rifampicina y pirazinamida (a pesar de su mayor acción esterilizante), por lo que queda por demostrar si pautas de 2 o 3 meses con estos fármacos son eficaces para los inmunocompetentes (convivientes y convertores sanos) o para otros grupos en los que su inmunodeficiencia no sea tan importante como los infectados por el VIH. En este último grupo está más justificada la eficacia de pautas más cortas porque, por su intensa inmunodeficiencia, hay que presumir que los bacilos pueden tener mayor actividad metabólica (facilitan la acción de los antibióticos, aun en períodos más cortos) y se encuentran, en menor proporción, en estado dormiente.

En cualquier caso, se ha discutido mucho sobre el tiempo ideal durante el que se debe administrar el TITL para conseguir su mayor efectividad. Las recomendaciones de los CDC y la ATS, que eran firmes en 1974 sobre la necesidad de recomendar 12 meses de INH¹², fueron cambiando a lo largo de los años –sin evidencias que lo justificaran⁶¹⁻⁶⁴– hasta llegar a inclinarse por la duración de 6 meses, ya que «existían buenas evidencias que sugerían que un período de 6 meses confería un grado de protección cercano al de 12 meses»⁶³. Sin embargo, en sus recientes recomendaciones de abril de 2000 se decantan por un período de 9 meses, quizás el tiempo más racional según los trabajos que han estudiado este tema^{2,4,5,23}, muy bien comentados por Comstock en su editorial de 1999⁶⁵.

Lo que sí dejó claro el trabajo de la UICT⁵ es que entre los pacientes que seguían todo el TITL, la protección otorgada durante un período de 6 meses de INH (69%) era claramente inferior a la que conferían 12 meses (93%). Ésta es la eficacia real de estas diferentes pautas de tratamiento, muy distinta de la efectividad operacional de la misma (términos frecuentemente confundidos en muchas publicaciones), en la que influyen otros factores, sobre todo la adhesión a la terapéutica. En este mismo trabajo⁵ se demostró que cuando se analizaban todos los enfermos incluidos inicialmente en el trabajo (cumplidores y no cumplidores), la protección que confiere este tratamiento durante un período de 6 meses de INH (65%) era cercana a la de 12 meses (75%), sin que existiese significación estadística entre esta diferencia. Ésta sería la efectividad operacional para este trabajo concreto en las condiciones en que se realizó, que seguro eran bien diferentes a las que se pueden presentar en la intervención sobre otros factores de riesgo. Sin embargo, según estos resultados ha existido una tendencia a recomendar 6 meses de INH como TITL en aquellos grupos poblacionales en los que se va a intervenir en condiciones de PCT (sobre todo contactos y convertores, buscando efectividad), mientras que en aquellos colectivos con un mayor riesgo de padecer TBC y en los que se iba a derivar un manejo clínico individualizado del enfermo se tendía a recomendar la pauta de 12 meses (se asumía una mejor adhesión al ser enfermos con otras enfermedades), buscando la mayor eficacia.

Sin embargo, tal como expone Comstock⁶⁵, de los datos disponibles hasta la fecha^{2,4,5,23}, quizás la mejor protección la otorguen 9-10 meses de INH, quedando por demostrar si las pautas más cortas, que han evidenciado eficacia en enfermos con infectados por el VIH, protegen igualmente a la comunidad de inmunocompetentes.

Riesgo de padecer tuberculosis como condicionante de efectividad operacional del TITL. Otro de los factores de los que depende la efectividad operacional del TITL es el riesgo de padecer TBC de los diferentes colectivos. Éste, tal como se ha expuesto previamente (**tabla 1**), puede ser estimado, y en función de ello definir grupos de muy alto riesgo donde no deberían existir dudas en intervenir –ya definidos–, y grupos de menor riesgo, donde la indicación de TITL puede ser muy discutida y muy difícilmente asumida como recomendación general de un programa de control. En cualquier caso, debe ser una decisión consensuada por la comunidad respectiva.

De los 3 colectivos expuestos en los que no existe duda en intervenir, es necesario realizar una reflexión sobre el más importante de ellos desde el punto de vista de la explicación de un PCT, que es el de los convivientes de pacientes con TBC y convertores recientes. La efectividad operacional de actuar sobre este grupo está claramente influenciada por la edad que tenga el contacto y por la prevalencia de la infección en los diferentes segmentos etáreos. No es lo mismo un contacto menor de 5-10 años en un país desarrollado –la prevalencia de infección en este grupo de edad en la comunidad es inferior al 1%– que un adulto de 50 años en un país pobre –la prevalencia de infección será superior al 75%–. En el primero de los casos un infectado prácticamente siempre es un convertor reciente y no existirá duda de la eficacia del TITL. Sin embargo, en el segundo supuesto lo más probable es que la infección se haya producido de forma previa al contacto actual y, por tanto, la eficacia de este TITL será prácticamente nula. Por ello, según la prevalencia de la infección en los diferentes segmentos etáreos se debería evaluar por debajo de qué determinada edad se tiene que recomendar TITL a los contactos. Éste es un tema que han abordado muy pocas sociedades científicas¹¹.

La adhesión al TITL como condicionante de efectividad operacional. En el tercero de los factores condicionantes de la efectividad operacional del TITL, la adhesión al tratamiento, es en el que quizás más se puede trabajar en las acciones de un PCT para mejorar la rentabilidad de esta estrategia de intervención. No hay que olvidar que si el abandono del tratamiento en los enfermos con TBC es el principal obstáculo con que se encuentran los PCT, es obvio que este abandono se multiplicará en los infectados, porque estamos actuando sobre población sana, donde es necesario mantener un tratamiento durante más tiempo incluso que sobre los enfermos. Son múltiples los estudios que han evidenciado una mínima adhesión a este tratamiento⁶⁶⁻⁶⁸, aunque hay trabajos que han demostrado que la adhesión en sí no es tan importante como que el enfermo tome el número de pastillas recomendadas, aunque sea en un tiempo superior al prescrito^{2,4,23}. Por todo ello, la formación y capacitación del personal sanitario, junto con otras importantes medidas³, son fundamentales si se decide aplicar esta estrategia. En este contexto, es necesario recordar que algunos programas, como el de Cuba o el de Nueva York, ya han introducido el TITL directamente supervisado. Aunque esto mejorará claramente la adhesión e incrementará notablemente la efectividad operacional de esta intervención, es necesario realizar estudios de coste-eficacia para poder extraer con-

clusiones certeras respecto a su rentabilidad. Probablemente la inversión sea demasiado elevada en relación con los logros que se pueden obtener desde el punto de vista comunitario.

Otros condicionantes de la efectividad operacional del TITL. Otros aspectos, como las características del sistema sanitario y del individuo en cuestión, son también importantes y pueden condicionar la idoneidad de recomendar el TITL, sobre todo porque establecerán un mayor o menor grado de dificultad para realizar un diagnóstico precoz de la TBC en el caso de enfermar. Hay que valorar si el sistema sanitario y las características del individuo permiten un diagnóstico precoz de la TB si se produce la enfermedad. Probablemente, en este caso el TITL sólo podría conllevar beneficios individuales, pero no para la comunidad. En este planteamiento también adquiere importancia el diferente riesgo que pueden tener los convivientes y la comunidad que vive en contacto con el posible sujeto con TBC en el futuro (en el caso de decidirse por no administrar TITL). Es decir, sería necesario analizar las características y circunstancias de los individuos potencialmente expuestos, ya que no es lo mismo que éstos sean niños de guarderías, reclusos, ancianos en una residencia o, por el contrario, sólo personas adultas sin factores de riesgo. Este diferente riesgo comunitario es el que ha llevado a incluir a los primeros en las recomendaciones de TITL de los CDC y la ATS³.

Por último, no puede pasarse por alto otro importante factor, y es que para indicar este TITL se necesita demostrar que el sujeto susceptible de recibirla está infectado por *M. tuberculosis*. Como es bien sabido, el único método disponible que existe para demostrar esta infección es la prueba de la tuberculina⁶⁹, técnica diagnóstica con importantes limitaciones, sobre todo en cuanto a conservación de la tuberculina, aplicación y lectura de la prueba, falsos positivos y falsos negativos –es muy importante el período ventana en los infectados recientes y contactos–. Este tema, que excede del objetivo de este artículo, debe ser tenido muy en cuenta a la hora de decidir esta intervención en la comunidad.

Como se puede apreciar, esta visión de la estrategia es completamente diferente y depende de múltiples y complejos factores, que varían de forma notable entre los diferentes países, entre distintas regiones de un mismo país, según los logros y motivación del PCT de la zona y, sobre todo, entre cada grupo de riesgo. Por ello, desde este enfoque comunitario del problema, el interés principal debería ser la inversión de recursos –si ello se justifica previamente al haber conseguido elevadas tasas de detección y curación de casos– en el manejo de los contactos, convivientes y convertores recientes.

Importancia del TITL dentro de las estrategias de un programa de control de tuberculosis

El TITL analizado como estrategia de intervención no puede, bajo ningún concepto, compararse con la adecuada quimioterapia y la curación de los casos de TBC. Es necesario recordar que la eficacia de un buen tratamiento de la TBC se acerca al 100% y que su efectividad operacional es muy superior, sobre todo porque esta medida sí que elimina las fuentes de infección (el TITL sólo las evita en algunos casos concretos) y, por tanto, de su adecuada aplicabilidad se beneficia no sólo el que sigue la terapéutica (beneficio individual al conseguir su curación y evitar la posibilidad de muerte) sino toda la comunidad, al desaparecer la fuente de infección (este beneficio es muy dudoso en el TITL). Por ello, un programa de control de TBC no debería emplear

ningún recurso en TITL sin que previamente se haya conseguido trabajar bien en la detección de casos y se hayan logrado tasas de curación elevadas, superiores al 85-90%^{70,71}. Sin embargo, son muchas las zonas del mundo –sobre todo de países con recursos económicos medios y altos– donde el TITL ha sido una preocupación constante a lo largo de las últimas décadas, muchas de las veces con escasa motivación por conseguir elevadas tasas de curación de casos. Muchas zonas de España han vivido, desafortunadamente, esta errónea situación.

Si dividimos el mundo de acuerdo a su situación epidemiológica de TBC, a los recursos disponibles y a lo adecuado de las luchas antituberculosas llevadas a cabo en el pasado, podríamos diferenciar claramente tres grandes bloques. El primero de ellos es el de los países con escasos recursos económicos, con una situación claramente desfavorable de su endemia y donde escasamente se han aplicado medidas adecuadas de control de la TBC. No hay duda de que en este grupo de países, que incluiría a la gran mayoría de las naciones de África y Asia –también algunas zonas de América Latina– y en el que se estima que está el 80% de los casos de TBC del mundo⁷², todos los recursos se deben invertir en conseguir tratamientos adecuados y en garantizar una infraestructura que permita ejecutar el tratamiento directamente supervisado y la detección de casos mediante baciloscopía. En estos países, además, como se vacuna masivamente con BCG a la población infantil (todavía en extensas zonas se revacuna en edad escolar) y en los centros sanitarios periféricos no existen condiciones para conservar la tuberculina, el uso de esta prueba para la detección de los infectados está invalidada. Por todo ello, el TITL sólo puede estar indicado, de forma masiva, en los contactos de casos con baciloscopía positiva y de pacientes menores de 5 años^{70,71}, pero sobre todo para tratar de disminuir la mortalidad por TBC en este segmento de la población –muy susceptible de presentar formas graves de la enfermedad–. Otro importante segmento de la población mundial es el de aquellos países con recursos económicos medios, en los que las tasas de TBC son elevadas pero no tanto como en las naciones más pobres, y en los que aunque tienen PCT establecidos desde hace años, éstos han logrado un impacto muy escaso. En este grupo, que incluirían la gran mayoría de países de América Latina y de la Europa del este y algunos de Asia, se encuentra el 15-18% de los casos de TBC a escala mundial. En ellos se sigue vacunando masivamente con BCG y no existen condiciones que garanticen una buena conservación de la tuberculina en los centros sanitarios periféricos. Sin embargo, disponen de más recursos y de una mejor infraestructura sanitaria. Por ello, en este grupo de naciones la prioridad seguirá siendo invertir en detección y curación de casos^{70,71}, aunque cuando se empiecen a conseguir logros en este aspecto, se podría valorar el TITL selectivo a pacientes concretos –sobre todo infectados por el VIH– y administrarla de forma masiva en los contactos de casos con baciloscopía positiva –sin prueba de la tuberculina–, valorando el ascenso de la edad de estos contactos hasta los 10-15 años.

Por último, está el grupo de naciones desarrolladas, con elevados recursos económicos, bajas tasas de TBC y buenos PCT aplicados desde hace décadas. Salvo excepciones, como España⁷³, la gran mayoría de estos países ya consiguen desde hace años los objetivos prioritarios expuestos respecto a la detección y curación de casos, además de que muchos de ellos no vacunan y sí que tienen condiciones para conservar la tuberculina en todos los centros sanitarios. Por ello, en estos países representa una importante estrategia intervenir sobre el reservorio endógeno de la en-

fermedad y se debe valorar la introducción de este TITL como una medida a aplicar dentro de los programas de control. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el impacto epidemiológico de esta medida es muy escaso^{67,74} y supone consumir importantes recursos, por lo que habría que evaluar concienzudamente sobre qué grupos de riesgo se debería intervenir y cómo hacerlo, ya sea de forma individualizada o de manera universal, para conseguir un impacto comunitario.

Conclusiones

Por lo anteriormente mencionado, el TITL analizado desde el punto de vista del beneficio individual de un paciente infectado determinado necesita una evaluación detenida de cada caso concreto, valorando los beneficios y la toxicidad expuestos previamente. Sin embargo, cuando este TITL se analiza como estrategia de intervención de un programa de control de TBC en una comunidad se torna mucho más complejo. En este contexto de efectividad operativa –beneficios y costes comunitarios–, de todos los aspectos analizados en este artículo, al final quedaría la lógica pregunta: ¿tratamiento preventivo de la infección tuberculosa hoy o diagnóstico precoz y tratamiento curativo de la enfermedad mañana? De lo expuesto en esta visión crítica del tema se podría concluir que existen 3 colectivos en los que no se puede poner en duda que los beneficios superan a los inconvenientes y en los que se debería indicar siempre TITL. Dos de estos 3 grupos, los doblemente infectados por el VIH y *M. tuberculosis* y los pacientes con TBR, en realidad requieren una atención individualizada de cada caso, la gran mayoría de ellos en centros hospitalarios. Por el contrario, la actitud con los contactos de los casos con TBC (principal fuente donde se pueden detectar los infectados recientes), el colectivo donde una intervención puede beneficiar más a la comunidad, siempre debe efectuarse dentro de las acciones a ejecutar por un PCT, lo que obliga a una evaluación operativa previa que analice los beneficios posibles, la infraestructura y personal existente para poder llevar a cabo esta medida y una organización y campañas de educación que son absolutamente necesarias. La intervención sobre el resto de los grupos de riesgo de TBC debe ser siempre una decisión individualizada del sanitario que se enfrenta al problema, pero teniendo en cuenta que existe amplia controversia sobre si en la gran mayoría de estos grupos los beneficios de un TITL pueden superar a los problemas que puede generar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle* 1948; 29: 245-251.
- Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106.
- American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
- Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 935-943.
- International Union against Tuberculosis. Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-564.
- Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Horn DL, Huebner R, Mugenyi P et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-808.
- Advisory Council on the Elimination of Tuberculosis. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. *MMWR* 1999; 48 (N.º RR-9): 1-13.
- Clancy L, Rieder H, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1288-1295.
- Harding M. Control and prevention of tuberculosis in UK. *Thorax* 1995; 50: 916-917.
- March P. En busca de la oportunidad perdida: prioridades en el control de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 55-57.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 1994. *Thorax* 1994; 49: 1193-1200.
- American Thoracic Society, American Lung Association, Centers for Disease Control. Preventive therapy of tuberculosis infection. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 371-373.
- March P, Espinar A, Gatón A, Pina JM, Rey R, Vidal R. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 270-278.
- Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268-272.
- Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Fausett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12: 2447-2457.
- Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 315-320.
- Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH et al. Rifampin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-1 infected persons: an international randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 786-792.
- Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, De Lourde García M, Hafner R et al. An international, randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-1 infected persons. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.
- Hawken MP, Memu HK, Elliot LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA et al. Isoniazid preventive for tuberculosis in HIV-1 infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; 11: 875-882.
- Rieder HL, Caughen GM, Comstock GW, Snider DE Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989; 11: 79-98.
- Ferree SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-521.
- Comstock GW, Ferree SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 780-782.
- Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel Isoniazid Studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 827-830.
- Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration cooperative study XII. *Chest* 1978; 73: 44-48.
- Edwards LB, Doster B, Livesay VT, Ferree SH. Risk of tuberculosis among persons with «not active - not treated» lesions. *Bull Int Union Tuberc* 1972; 47: 151-156.
- Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
- Cowie RL. Short course chemoprophylaxis with rifampin, isoniazid and pyrazinamide for tuberculosis evaluated in gold miners with chronic silicosis: a double-blind placebo controlled trial. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 239-243.
- Paul R. Silicosis in northern Rhodesia coppers miners. *Arch Environ Health* 1961; 2: 96-109.
- Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Sebelberg I. Silicosis and risk lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986; 339-350.
- Cowir RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1460-1462.
- Kleinschmidt I, Churchyard G. Varairion in incidence or tuberculosis in subgroups of South African gold miners. *Occup Environ Med* 1997; 54: 636-641.
- Lurie MB. Role of adrenal cortex in native resistance. En: Lurie MB, editor. *Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defense mechanisms* (1.ª ed.). Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1964; 244-264.
- Youmans GP, Youmans AS. The effect of hormonal preparations on the survival of mice injected intravenously with virulent, attenuated, and avirulent mycobacteria. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 790-796.
- Horne NW. A critical evaluation of corticosteroids in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1966; 15: 1-54.
- Haanes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 294-297.
- Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976; 84: 261-265.
- Smylie HC, Connolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. A retrospective survey of patients at Brompton Hospital. *Thorax* 1968; 23: 571-581.
- Andonopoulos AP, Safridi C, Karokis D, Bounas A. Is a purified derivative skin test and subsequent antituberculous chemoprophylaxis really necessary in systemic rheumatic disease patients receiving corticosteroids? *Clin Rheumatol* 1998; 17: 181-185.

39. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia survey. Am Rev Tuberc 1952; 65: 1-50.
40. Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county (I). Incidence of diabetes mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. Acta Med Scand 1958; 161 (Supl 335): 5-22.
41. Oscarsson PN, Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county (II). Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Search among diabetics in the county of Kristianstad. Acta Med Scand 1958; 161 (Supl 335): 23-48.
42. Opsahl R, Riddervold HO, Wessel Aas T. Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. Acta Tuberc Scand 1961; 40: 290-296.
43. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control (1.^a ed.). París: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
44. Hernández P, Martínez F, Cayuelas T. PPD y quimioprofilaxis en la diabetes mellitus. Aten Primaria 1992; 9: 106-108.
45. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. Arch Intern Med 1979; 139: 337-339.
46. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989; 320: 545-550.
47. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. Am Rev Tuberc 1957; 76: 517-539.
48. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. Am J Med 1979; 67: 597-602.
49. Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 989-991.
50. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. Am J Med 1980; 68: 59-65.
51. Snider DE, Jr. Tuberculosis and gastrectomy. Chest 1985; 87: 414-415.
52. Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. Br Med J 1956; 1: 603-608.
53. Snider DR, Jr. Jejunoileal bypass for obesity. A risk factor for tuberculosis. Chest 1982; 81: 531-532.
54. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunoileal bypass. J Am Med Assoc 1975; 234: 744.
55. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunointestinal bypass for obesity. Ann Intern Med 1977; 87: 574-576.
56. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infection in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1983; 5: 216-226.
57. Muñoz P, Palomo J, Muñoz M, Rodríguez-Creixéms M, Peláez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. Clin Infect Dis 1995; 21: 398-402.
58. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacterial in patients with malignant disease. Arch Intern Med 1976; 136: 67-70.
59. Bishai WR, Chaisson RE. Short-course chemoprophylaxis for tuberculosis. Clin Chest Med 1997; 18: 115-122.
60. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercl 1985; 66: 219-225.
61. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 790-796.
62. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 355-363.
63. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of tuberculosis in correctional facilities: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR 1996; 45 (RR-8): 1-27.
65. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 847-850.
66. Aisu T, Ravilione MC, van Praag E, Eriki P, Narain JP, Barugahare L et al. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. AIDS 1995; 9: 267-273.
67. Enarson DA, Grosset J, Mwinga A, Herhfield ES, O'Brien R, Reichman L. The challenge of tuberculosis statements on global control and prevention. Lancet 1995; 346: 809-817.
68. Nazar V, Oberle M, Nolan C. Results of a directly-observed, intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 438.
69. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Normativa SEPAR sobre Diagnóstico de la Tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99.
70. Caminero JA. Medidas básicas para el control de la tuberculosis en una comunidad. Med Clin (Barc) 1994; 102: 67-73.
71. Enarson DA. Principios de los programas de control de la tuberculosis en colaboración con la UICTER. Bol Union Int Tuberc Enf Resp 1991; 66: 215-220.
72. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2000. Ginebra: World Health Organization, 2000.
73. Caminero JA. Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España. Med Clin (Barc) 1998; 110: 25-31.
74. Styblo K. Impact of chemoprophylaxis and BCG vaccination on the overall tuberculosis situation. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 410.