

2. INFLUÈNCIA DE LES DROGUES MODERNES DAMUNT LA INFECCIÓ TUBERCULOSA

P. MARCH

Podem afirmar amb certesa que cap malaltia infecciosa no ha experimentat modificacions tan pregones en la seva dinàmica com la tuberculosi a causa del descobriment de les drogues modernes i les normes que regulen la quimioteràpia de la malaltia i de la infecció. Aquesta quimioteràpia és fonamentalment una conquesta de la ciència anglo-saxona, bé que en correspon una menció especial a l'escola de l'Institut Pasteur de París dirigida pel malaguanyat Canetti. Les normes que la regulen han estat elaborades en estudis cooperatius duts a terme pels Comitès de Terapèutica dels organismes més representatius; i, iniciades el 1950, han obtingut èxits tan espectaculars que, el 1962, el British Medical Research Council ja interrompé la investigació en els britànics nadius, per tal com havia estat assolit un règim que abastava el 100 % de recuperacions, i el 1972 la Veterans Administration¹ finalitzà, amb la 31.^a Conferència, les reunions anuals a causa de la manca de material clínic, la qual cosa indicava que havia estat obtingut un triomf en cadena que marcava el final d'una tasca ben feta; deia, a més, que el tuberculós havia d'ésser reintegrat a l'Hospital General. Dels 21 sanatoris existents el 1950, 9 havien estat tancats i 12 transformats en Hospitals Generals (dels quals, només 3 acollien tuberculosos).

La quimioteràpia no solament ha revolucionat la *terapèutica* de la tuberculosi, sinó que també n'ha modificat la *clínica* i, allò que encara és més important en una projecció de futur, ha provocat canvis dramàtics en l'*epidemiologia*, alguns dels quals eren sortosament imprevistos.

Clínica

Fins i tot amb una clínica inadequada —com desafortunadament sol practicar-se a les nostres comunitats—, la clàssica tríade simbòlica clínica-radiologia-bacteriologia ha experimentat transformacions tan radicals que hom pot dir que la tuberculosi és avui la «gran muda» de la medicina interna. Encara que no sigui assolida una recuperació definitiva del pacient, la quimioteràpia n'emascara i apaga els símptomes clínics generals i funcionals, en «blanqueja» la radiologia i en normalitza les constants analí-

tiques, i així deixa un pacient asimptomàtic que la societat tolera perquè l'ignora, i el pràctic el tracta subreptíciament.

La quimioteràpia ha modificat tan pregonament el quadre clínic de la tisi clàssica, que la investigació de l'antecedent de les drogues administrades constitueix l'eix fonamental per a valorar els símptomes i l'exploració estetoacústica i radiològica del malalt. El tuberculós sotmès a quimioteràpia, tret de fases molt avançades i terminals de la malaltia, no presenta cap simptomatologia general, i la funcional és mínima i dependent fonamentalment d'afeccions associades a la seva tuberculosi. L'exploració física més meticulosa pot no revelar l'existència de les seves greus, i a voltes extenses, lesions pulmonars. La tuberculosi laríngia i intestinal, que turmentava les fases terminals del tísic, avui són totalment desconegudes.

Cal atribuir a la quimioteràpia una nova configuració de la radiologia de la tuberculosi, per tal com, en accelerar la reabsorció de la reacció perifocal, disminueix les dimensions de les lesions recents, i també les de les fibrosis i de l'emfisema consecutius i, en reduir el gruix de les parets cavitàries i provocar modificacions en llur paret interna, origina l'anomenada caverna detergida i planteja el problema de la curació cavitària oberta, que, a la pràctica, ha d'ésser resolta sempre d'acord amb la correcció de la quimioteràpia rebuda realment pel malalt.

En conjunt podem afirmar que la quimioteràpia ha vingut a complicar d'una manera extraordinària la interpretació radiològica de les lesions de la tuberculosi pulmonar. L'única manera d'interpretar el quadre radiològic de molts malalts és la comparació de tota la sèrie evolutiva radiogràfica, especialment de la imatge inicial prèvia a la instauració del tractament.

Respecte a l'empremta de la quimioteràpia damunt el quadre analític del tuberculós, interessa de destacar que, si no es produeixen alteracions tòxiques per les drogues administrades o bé no hi concorren altres processos, la totalitat de les constants de laboratori —ja parcament alterades per la tuberculosi— es normalitzen amb tota certesa en poques setmanes de tractament.

A causa de l'ús rutinari i d'una deformació de conceptes en la pràctica diària, cal indicar que la VSG no serveix actualment de guia de l'evolució del tuberculós en tractament; manca de tot valor com a signe guia de l'activitat del procés, i menys encara serveix per a predir una recidiva, pel qual motiu el seu valor és molt limitat (British Medical Research Council, 1962²). La quiescència bacteriològica és compatible amb una VSG alta i, per contra, les exacerbacions poden no ésser revelades per l'elevació d'aquesta (Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madràs, 1959, 1961, 1963³). Podem afirmar que avui no n'està justificat l'ús rutinari.

En la bacteriologia és on s'han produït modificacions més transcendents, per tal com des de la quimioteràpia, amb la seva actuació directa damunt el germen agressor, tota la terapèutica és dirigida a la destrucció del microbacteri causal, i els resultats es valoren en funció de la conversió

de l'esput, en la tuberculosi pulmonar, i de l'orina, en la tuberculosi renal, objectius essencials i definitius de la terapèutica.

Tanmateix, paral·lelament s'han produït importants modificacions bacteriològiques. La quimioteràpia ha transformat el valor diagnòstic de la inoculació respecte al cultiu. Les modificacions que les drogues imprimeixen al bacil són causa d'un poder patogen reduït per al *Cavia*, que li permet supervivències gairebé il·limitades i només revela lesions macro i microscòpiques discretes i ben sovint de difícil interpretació.

D'altra part, la resistència bacillar és difícilment valorable en l'animal d'experimentació i només en rares ocasions revela una major incidència de resistència que no pas el cultiu (resistència oculta de Gierhake). Això indica que la viabilitat dels bacils sensibles és menor que la dels bacils resistents de l'inòcul.

Ambdues circumstàncies han invertit els valors i han fet que en la pràctica clínica fos abandonada la inoculació com a mètode de diagnòstic i que sigui emprat exclusivament el cultiu (Meissner, 1964⁴; Marks, 1972⁵).

Un altre fet nou provocat per la quimioteràpia, o almenys augmentat extraordinàriament en la seva freqüència, és la presència de bacils visibles al microscopi però no cultivables i incapaços de tuberculitzar el *Cavia* («smear-positive culture-negative») (American Trudeau Society, 1953⁶; Seri, 1964⁷; Jones i collab., 1966; Yager i collab., 1967⁸; American Thoracic Society, 1970⁹). És degut a la baixa viabilitat del bacil excretat pel tuberculós en tractament, i dificulta la interpretació i el significat de la en altre temps indiscutible activitat lesional del pacient. Es tracta de bacils de virulència reduïda o bé nulla, que plantegen problemes pronòstics i terapèutics, per tal com obliguen a considerar l'oportunitat o no d'una modificació en el règim quimioteràpic en curs. En general hom considera que llur presència manca de significat desfavorable (Canetti i collab., 1965¹⁰; March, 1968¹¹).

Una altra peculiaritat relativament freqüent de la quimioteràpia és la detecció de cultius positius aïllats durant el tractament. Solen sorgir en un de cada cinc pacients tractats, i és acceptat unànimement que no presagien recidiva (Tuberculosis Chemotherapy Centre, 1961, 1966¹²; Johnston i collab., 1968¹³; British Medical Research Council, 1962). Per a acceptar que hi ha una recidiva és necessària, per tant, la presència de dos cultius positius en el transcurs de sis mesos si hom duu a terme exàmens mensuals, o bé en el transcurs de tres mesos si els exàmens són trimestrals.

Epidemiologia

De la moderna epidemiologia sorgida a partir de la quimioteràpia ha estat dit, no sense fonament, que exigeix una superació de conceptes (Danish Tuberculosis Index, 1969¹⁴). La quimioteràpia de la malaltia ha aconseguit el control de la tuberculosi a diversos països industrialitzats (Canadà, Estats Units, Holanda, Dinamarca, Suècia, Gran Bretanya, etc.) i únicament la quimioteràpia de la infecció permet de prendre en consideració el

somni d'eliminar (no eradicar) la tuberculosi als Estats Units en el transcurs de la generació present (Comstock i Edwards, 1975¹⁵).

La mortalitat, que durant molts anys va constituir l'índex més representatiu de l'impacte de la tuberculosi damunt una comunitat, des de la introducció de la quimioteràpia manca de significat epidemiomètric, per tal com el tuberculós que és tractat amb drogues no sol morir a causa de la seva tuberculosi, però sí amb la seva tuberculosi. Complica encara més el seu significat el fet que alguns tuberculosos només són diagnosticats en la necròpsia, i, d'altra part, són atribuïts a la tuberculosi òbits que no tenen cap relació amb la malaltia esmentada. Aquesta absència de representativitat assoleix els límits màxims en aquelles comunitats amb més utilització de les drogues, la qual cosa permet supervivències gairebé il·limitades.

Quant a la morbiditat, cal tenir en compte les dificultats insuperables en algunes comunitats per a llur recopilació, que exigeix una organització sanitària complexa. Un altre problema és el diagnòstic d'allò que cal entendre com a malalt tuberculós. L'únic criteri de certesa és la detecció del bacil; però fins i tot aquestes estadístiques són influïdes per la tècnica emprada.

La infecció és l'índex més fidel que actualment hom considera per a valorar el passat, el present i sobretot el futur de la tuberculosi en una comunitat. Les darreres etapes per a l'extinció de l'endèmia i el concepte d'allò que hom entén per eradicació només poden ésser definits i compresos en funció de la intensitat de la infecció (fase de venciment, control, eliminació i eradicació veritables¹⁶) (vegeu la figura 2-1).

L'epidemiologia moderna gira, doncs, al voltant de l'estudi de la transmissió del bacil tuberculós estimada a través dels índexs de la infecció revelada per la reacció tuberculínica. Mereix d'ésser remarcat especialment el nou índex introduït recentment per la Tuberculosis Surveillance Research Unit (branca de la Unió Internacional contra la Tuberculosi creada en col·laboració amb l'O. M. S.), el Risc Anual d'Infecció, que indica la proporció de la població que serà infectada o reinfectada pel bacil tuberculós en el transcurs d'un any. Facilita una mesura de l'impacte present i passat de la tuberculosi en la comunitat, i avalua la futura prevalença de la infecció i, en conseqüència, de la malaltia.

Relacionat estretament amb l'epidemiologia hi ha el problema de la transmissió de les soques resistents, excretades per tuberculosos crònics mal tractats, com a factor determinant de la resistència primària. Des de l'enquesta duta a terme per la Unió Internacional contra la Tuberculosi¹⁷ (1960), hom accepta que és conseqüència del contagi amb bacils resistents transmesos per tuberculosos amb resistència adquirida. Fox (1969¹⁸) estimà que en un país subdesenvolupat un bacillífer eliminant bacils resistents resulta de 10 a 20 vegades més perillós, en termes epidemiològics, que no pas un pacient que excreta bacils sensibles. Des d'aquella data, cap altre problema epidemiològic no ha plantejat tantes discrepàncies. Una revisió bibliogràfica demostra que són molt nombroses les crítiques al concepte de

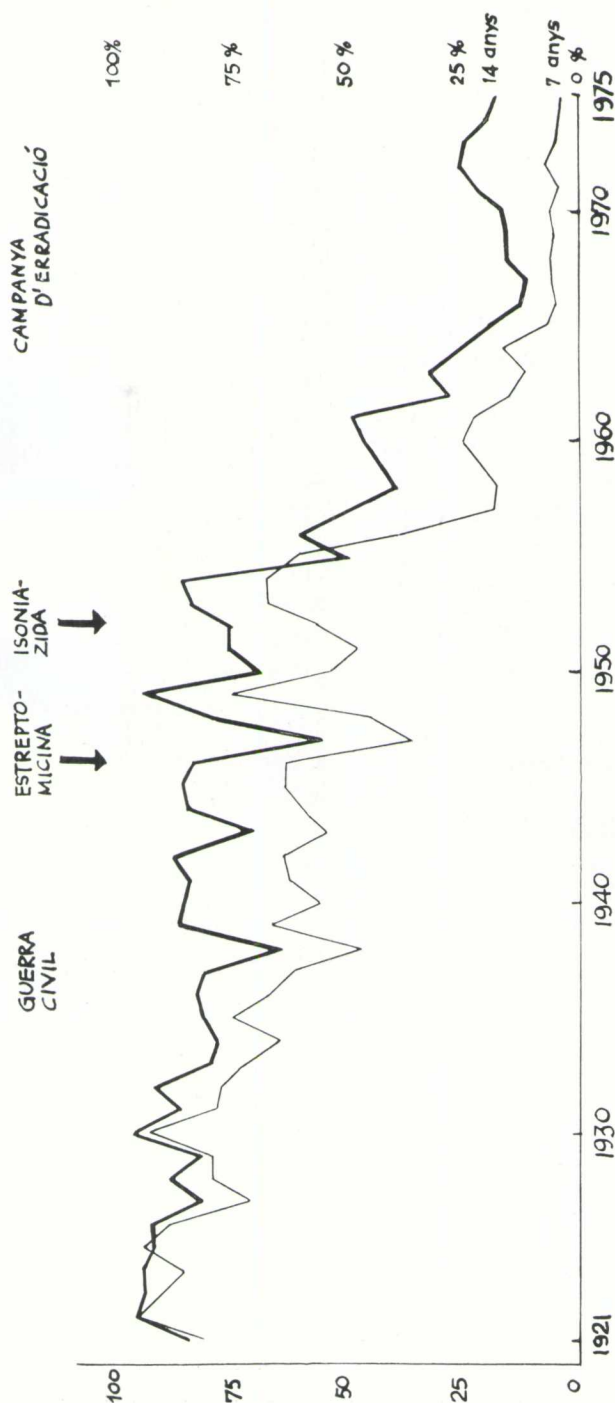


FIG. 2-1.—Evolució de la infecció tuberculosa a Barcelona, des de l'any 1921 fins al 1975, en dos grups de població de 7 i 14 anys d'edat, respectivament. Cal indicar que, gràcies a la labor de Sayé i Seix, Barcelona és la ciutat que té les dades més antigues i completes sobre la prevalença de la infecció tuberculosa, i és també una de les ciutats més ben documentades, en aquest aspecte, de tot el món. L'examen atent de la gràfica permet de deduir-ne conseqüències molt interessants que cal destacar: 1) la infecció tuberculosa hi declina d'una manera espontània i ininterrompuda des del començament; 2) la guerra civil accelerà paradoxalment la regressió de l'índex d'infecció com a conseqüència de la menor supervivència dels malalts tuberculosos, fet demostrat per un augment paral·lel de la mortalitat; 3) l'adveniment de la quimioteràpia moderna, i molt especialment el de la isoniazida, imprimí una acceleració inusitada al lent descens espontani; i 4) la desafortunada campanya d'erradicació de la tuberculosi, duta a terme entre 1964 i 1973, no modificà sensiblement la tendència regressiva espontània.

la transmissió d'organismes resistents: hi ha una manca de correlació entre resistència primària i adquirida, i no ha estat demostrat un increment de la resistència primària ni una major prevalença en els malalts joves respecte als adults infectats, en l'etapa prequimioteràpica. La resistència primària no supera en cap país el 20 %, i el seu temut increment no ha pogut ésser demostrat en cap nació. Als països sanitàriament desenvolupats, això és atribuït a la quimioteràpia correcta i a les mesures de profilaxi i d'aïllament. Als països infradotats, això és atribuït a la reduïda utilització de drogues i a l'establiment d'un balanç entre excretors de bacils sensibles i de resistents i l'eliminació de malalts d'ambdós grups per curació o per mort.

Aquestes circumstàncies, però, no ocorren a França, a Itàlia i a Espanya, on, malgrat que no hi és general la utilització correcta de la quimioteràpia i de l'administració de drogues sense limitacions econòmiques, tampoc no ha estat demostrat un increment en la taxa de resistència primària ¹⁹.

Aquest fet que no es produeixi un augment de la resistència primària en comunitats amb condicions òptimes per a una transmissió d'organismes resistents, només pot ésser atribuït a la circumstància que la capacitat d'infecció dels bacils amb resistència adquirida està disminuïda o bé no existeix. Afavoreixen aquest concepte les experiències clíniques dutes a terme per Riley i col·lab. (1962 ²⁰) i les publicacions epidemiològiques sobre els contactes de bacil·lífers isoniazido-resistents (Bierschenk, 1958 ²¹; Sherman, 1963 ²²; Murata, 1967 ²³). Hi ha nombroses publicacions que demostren que els bacil·lífers en tractament resulten molt poc contagiosos per a llurs contactes, segons observacions dutes a terme a Algèria (Levi-Valensi i col·lab, 1964 ²⁴) i a l'Índia (Tuberculosis Chemotherapy Centre, 1960, 1970). Treballs recents duts a terme als Estats Units confirmen que el màxim risc d'infecció per als convivents s'esdevenen abans del diagnòstic del contagi i durant els primers 15 dies de la quimioteràpia (Riley i col·lab., 1974 ²⁶; Brooks i col·lab., 1973 ²⁷; Gunnels i col·lab., 1974 ²⁸).

Aquesta reduïda capacitat de contagi dels bacil·lífers resistents, considerem que ha resultat capital en l'evolució de l'endèmia tuberculosa de les nostres comunitats. Bé que la nostra situació respecte a l'endèmia tuberculosa no és comparable a la dels països ben desenvolupats sanitàriament, si els excretors de bacils resistents conservaven tota llur capacitat de contagi (i tenint en compte llur elevada supervivència i llur bon estat general, que els converteix en vectors d'una gran capacitat de dispersió), podem assegurar que sofriríem una recrudescència especialment greu de la tuberculosi.

Tractament de la malaltia

La quimioteràpia ha transformat la terapèutica de la tuberculosi. Davant la seva ofensiva renovada sucumbiren la tríade clàssica repòs-aire-alimentació que havia sobreviscut al naufragi de tanta medicació inútil, la

collapsoteràpia (malgrat les reticències mèdiques a acceptar-ho) i, finalment, la cirurgia directa sobre les lesions tuberculoses. Si en les lesions pulmonars ja hi ha una tendència a batre's en retirada per part dels cirurgians del tòrax, és encara molt lamentable l'abús quirúrgic que hom duu a terme en les localitzacions extrapulmonars, especialment uro-genitals i òsteo-articulars.

Hom pot afirmar rotundament que, mitjançant una utilització correcta de la quimioteràpia, no hi ha altres indicacions quirúrgiques sinó les derivades dels estadis seqüeles de la curació de la tuberculosi (lesions cicatrials complicades, infeccions inespecífiques), els defectes mecànics (ortopèdia) o bé els derivats de problemes diagnòstics (tumoracions).

Una bibliografia internacional ingent evidencia que es pot obtenir i que cal obtenir, mitjançant una quimioteràpia correcta, el 100 % de recuperacions del tuberculós, siguin els que siguin la localització de la malaltia (pulmonar o extrapulmonar), l'extensió lesional o la destrucció tissular, els factors genotípics o fenotípics, l'existència d'afeccions intercurrents o associades, per sintròpiques que siguin respecte a la tuberculosi, i les característiques econòmico-socials i psíquiques, sempre que no interfereixin amb la col·laboració del malalt en l'automedicació. Des de l'any 1958 hi ha 18 publicacions controlades amb observacions de malalts a llarg terme (entre 5 i 10 anys post-quimioteràpia) que demostren l'absència pràctica de recidiva (0 a 2 %). Un cop transcorreguts 5 anys, el risc de recidiva és estimat només en un 1 per 1.000 (Grzybowski i col·lab., 1966 ²⁹; D'Esopo, 1970 ³⁰; Springett, 1971 ³¹; March, 1972 ³² i 1975 ³³).

La potència extraordinària de la quimioteràpia fou evidenciada especialment per les experiències del Tuberculosis Chemotherapy Centre de Madràs (1959-1966 ³⁴), en obtenir resultats terapèutics idèntics comparant malalts tuberculosos pulmonars que reberen el màxim d'atencions sanatorials, amb indigents indis tractats ambulatoriament. En 1967, Tuli ³⁵ i col·lab. repetiren aquestes experiències en tuberculosos vertebrals, i demostraren que la quimioteràpia en règim ambulatori i conservador, àdhuc amb la tremenda indigència del medi, proporciona resultats comparables als controls tractats mitjançant cirurgia radical en un medi sanatorial òptim. Posteriorment, el British Medical Research Council (1973 ³⁶) ha dut a terme a Pusan (Corea) estudis comparatius de tractament ambulatori amb ortopèdia o sense (cotilla de guix) en nens, amb resultats idèntics. A Masan (1973) demostrà també que el repòs hospitalari inicial no proporciona beneficis si es compara amb els malalts totalment ambulatoris. Els assaigs a Nigèria (Konstam i Blevoski, 1962 ³⁷) i als Estats Units (Chofnas i col·lab., 1964 ³⁸) en adults, havien indicat ja aquest camí. Actualment hom duu a terme estudis a Hong Kong, Àfrica del Sud, Corea i Rodèsia, cercant la confirmació d'això en treballs comparatius, realment espectaculars, sobre la encara insuficientment apreciada potència de la quimioteràpia.

Tenint en compte que tots els fracassos de la quimioteràpia són deguts al desenvolupament de la resistència del bacil a les drogues administrades,

i que aquesta resistència presenta unes característiques peculiars que la diferencien en la pràctica dels altres tipus de resistència, sembla que és important de fer un breu resum dels mecanismes que la produeixen.

En les infeccions causades per bacteris, la resistència té gairebé sempre l'origen en una recombinació genètica, mitjançant transferència lliure (transformació), a través d'un bacteriòfag (transducció) o bé per conjugació dels factors R de resistència. Aquest mecanisme justifica la possibilitat de resistències múltiples i simultànies per a diverses drogues, com també la seva brusca aparició; allò que és més important, però, és que aquests factors R tendeixen també a perdre's espontàniament en cada pas generacional i en proporcions que a voltes assoleixen el 25 % per pas (Sabath, 1970³⁹). Això explica l'observació feta recentment a Mèxic, on, mentre que l'any 1973 el 90 % de les salmonelles aïllades eren resistents al cloramfenicol, el 1975 i d'una manera espontània només ho eren el 10 % (Gilman i collab., 1975⁴⁰).

En els micobacteris, l'únic mecanisme de resistència reconegut és el de la mutació genètica espontània, amb selecció posterior dels mutants resistents. Aquest concepte presenta els problemes següents: 1) implica la impossibilitat pràctica de reversió a l'estat de sensibilitat inicial, fet confirmat per la clínica, i per això la resistència en el micobacteri tuberculós és total i definitiva; i 2) exigeix l'associació de tres drogues que actuïn damunt diferents sistemes enzimàtics del bacil, per tal que cadascuna impedeixi la selecció dels mutants resistents a cadascuna de les altres drogues.

Finalment, un altre factor diferencial del micobacteri tuberculós és el lent cicle evolutiu, puix que, mentre que els bacteris solen dividir-se en el transcurs de pocs minuts (de 10 a 30), el bacil tuberculós tarda de 24 a 28 hores a dividir-se, i es caracteritza, a més, per l'adopció d'un estat particular de persistència o estat dorment, durant el qual és extraordinàriament refractari a l'acció de les drogues antituberculoses. Per això, únicament els tractaments prolongats durant 18-24 mesos han demostrat, en la clínica, que eliminaven el risc de recidiva.

El British Medical Research Centre inicià el 1971⁴¹ en negres africans, en indis, en malais i en xinesos, unes experiències en curs sobre la possibilitat d'escurçar la quimioteràpia basant-se en l'administració d'una associació que conté dues o tres drogues bactericides, sobre el micobacteri tuberculós. Bé que també a França (Brouet i Roussel, 1974⁴²) i Gran Bretanya (British Thoracic Tuberculosis Association, 1975⁴³) han estat publicats assaigs que fins ara presten suport a la possibilitat de reduir el temps de tractament, cal tenir en compte que no és menys certa la possibilitat de plantejar-se greus problemes ètics referents a l'oportunitat que, havent-hi la certesa d'una recuperació definitiva mitjançant un tractament de 18-24 mesos, siguin dutes a terme aquestes experiències en comunitats el nivell sanitari, econòmic i cultural de les quals no justifica de fer córrer aquest risc a llurs conciutadans.

Tractament de la infecció (Quimioprofilaxi de la malaltia)

Les peculiaritats de la tuberculosi obliguen a indicar que no pot ésser eradicada mentre hi hagi persones infectades en la comunitat. No menys del 5 % dels infectats desenvolupen la malaltia (Myers i col·lab., 1959 al 1968 ⁴⁴; Danish Tuberculosis Index, 1968, 1969; U. S. Public Health Service, 1962 ⁴⁵; Tuberculosis Surveillance Research Unit, 1971), i poden, per tant, restablir el cicle epidemiològic, tot originant noves infeccions abans d'ésser tractats (Grzybowski i col·lab., 1971 ⁴⁷).

Per tal de lluitar contra aquest rics, variable, però que persisteix durant pràcticament tota la vida de l'infectat, no hi havia cap procediment estimable fins a l'adveniment de la quimioteràpia. La posada a punt i la utilització d'aquesta és considerat l'únic mètode per tal de prevenir el desenvolupament de la malaltia desencadenada per reactivació endògena. La incidència de nous casos de tuberculosi per reactivació dels infectats només declina molt lentament en els països més avançat (Estats Units, Canadà, Holanda, Gran Bretanya) (British Thoracic and Tuberculosis Association, 1973), tot i que quasi han desaparegut els casos deguts a superinfecció exògena gràcies a la quimioteràpia correcta dels malalts.

Hom considera que, per tal de poder accelerar l'eliminació de la tuberculosi, és absolutament indispensable d'estendre les indicacions d'aquesta quimioteràpia, des dels ja actualment indiscutibles casos de noves positivitats a la tuberculina, contactes i nens (a més de tots els infectats amb factors associats d'alt risc), fins a incloure tots els adults infectats menors de 20 anys, tal com és indicat a l'informe redactat l'any 1971 per la Joint Statement of the American Thoracic Society ⁴⁹.

Tanmateix, el darrer informe d'aquesta Associació, redactat l'any 1974 ⁵⁰, estén aquestes indicacions a tots els adults reactius menors de 35 anys, límit que encara Comstock i Edwards (1975 ⁵¹) amplien fins als 45 anys, tot estimant fora de raó que el temor de l'hepatitis pugui invalidar totalment aquest potent mitjà de profilaxi de la tuberculosi que és la quimioteràpia.

BIBLIOGRAFIA

1. Veterans Administration, Arm and Forces. 31th Conference, 1972. Tucker, W. B., *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 106:139. 1972.
2. British Medical Research Council. *Tubercle*, 43:201. 1962.
3. Tuberculosis Chemotherapy Centre. Madras. *Bull. OMS*, 1959, 21:51, 1961; 24:149, 1966, 34:517.
4. MEISSNER, G.: *Praxis Pneumol.*, 22:427. 1969.
5. MARKS, J.: *Tubercle*, 53:31. 1972.
6. American Trudeau Society. *Amer. Rev. Tuberc.*, 68:477. 1953.
7. SERI, I.: *Beit Klin Tuberk*, 129:141. 1964.
8. YEAGER, H., i col·lab: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 95:998. 1967.
9. American Thoracic Society. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 102:470. 1970.

10. CANETTI, G., i col·lab.: *Rev. Tuberc. Pneum.*, 29:916. 1965.
11. MARCH, P. DE: *An. Med. Cir.*, 48:231. 1968.
12. Tuberculosis Chemotherapy Centre. Madras. Bull. OMS, 25:409. 1961 i Id. 34:533. 1966.
13. JOHNSTON, J., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98:127. 1968.
14. Danish Tuberculosis Index. Bull. OMS, 41:95. 1969.
15. COMSTOCK, G. W., i EDWARDS, PH. Q.: Editorial *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 111:573. 1975.
16. MARCH, P. DE: *An. Med. Cir.*, 54:255. 1974.
17. RIST, N., i CROFTON, J.: *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 30:2. 1960.
18. FOX, W.: *Tubercle*, 50, Supp. 55. 1969.
19. MARCH, P. DE: Pendent de publicació.
20. RILEY, R. L.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 85:511. 1962.
21. BIERSENK, H.: *Ztschr. Tuberk.*, 111:159. 1958.
22. SHERMAN, A.: *Sh. Excerpta Dis. Chest*, 17:970. 1964.
23. MURATA, A.: Id. 21:2415. 1968.
24. LEVI-VALENSI, A., i col·lab.: *Presse Médicale*, 66:341. 1958.
25. Tuberculosis Chemotherapy Centre. Madras. Bull. OMS, 23:463. 1960 i Id. 42:337. 1970.
26. RILEY, R. L., i MOODIE, A. S.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 110:810. 1974.
27. BROOKS, S. M., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 108:799. 1973.
28. GUNNELS, J. J., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 109:323. 1974.
29. GRZYBOWSKI, S., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 93:352. 1966.
30. D'ESOP, N. D.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 107:787. 1970.
31. SPRINGETT, V. H.: *Tubercle*, 52:73. 1971.
32. MARCH, P. DE: *Enf. Torax*, 21:431. 1972.
33. MARCH, P. DE: *Chest*, 68:800. 1975.
34. Tuberculosis Chemotherapy Centre. Madras. Bull. OMS, 21:51. 1959 i Id. 34:533. 1966.
35. TULL, S. M., i col·lab.: *Clin. Orthop.*, 81:56. 1971.
36. British Medical Research Council. *Tubercle*, 54:261. 1973.
37. KONSTAM, P. C., i BLEVOSCKI, A.: *Brit. J. Surg.*, 50:26. 1962.
38. CHOFNAS, J., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 93:816. 1966.
39. SABATH, L. D.: *New England J. Med.*, 4:17, 1970. Ed. Esp.
40. GILMAN, T. W., i col·lab.: *Lancet*, 1:1213. 1975.
41. East African/British Medical Research Council. *Lancet*, 2:237. 1974.
42. BROUET, G., i ROUSSELL, G.: XVIII Congrès National Tuberculose et Maladies Respiratoires. París, 1974.
43. British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet*, 11:119. 1975.
44. MYERS, A., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 87:354, 1963; 90:359, 1964; 91:896, 1965; *Dis. Chest*, 50:120, 1966; 53:687, 1968.
45. U. S. Public Health Service. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 85:490. 1962.
46. BARNETT, G. D., i col·lab.: *Selected Papers*, 14:51. 1971.
47. GRZYBOWSKI, S., i col·lab.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 104:605. 1971.
48. British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle*, 54:309. 1973.
49. American Thoracic Society. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 104:460. 1971.
50. Id. 110:371. 1974.