

Estreptomina en la tuberculosis pulmonar. Lo clásico (2006) de un clásico (1948)

Medical Research Council

Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ. 1948;2:769-82.

Marco

En Salud Pública, la era infecciosa duró desde 1890 a 1949. Fue un tiempo noble, comparado con la era de los factores de riesgo que le siguió (de 1950 a 1999), en la que hubo epidemiólogos que se dedicaron a la búsqueda heroica de novísimos factores de riesgo, como “terapia ocupacional”, cuyas consecuencias todavía hoy nos agobian (1). Fue un tiempo noble, en que se logró el cambio del perfil epidemiológico al decrecer la mortalidad predominante por enfermedades agudas infecciosas. Fue un tiempo noble, de médicos clínicos especialistas en tuberculosis a los que Archie Cochrane no tuvo dudas en premiar con la medalla de oro de práctica clínica basada en pruebas. Fueron nobles y caballeros aquellos que lideraron el fin de la era infecciosa, no sólo con antibióticos, sino con buena práctica clínica y mejor organización (y la ayuda extra de condiciones socio-económicas más favorables, y la reducción del tamaño de las familias). Lo explica muy bien uno de los participantes en el clásico estudio sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con estreptomina, J. Crofton (2).

El clásico

Para responder a la pregunta: “¿Es eficaz la estreptomina en la tuberculosis pulmonar?” se diseñó un ensayo clínico basado en las ideas previas de A. Bradford Hill, expuestas en una serie de artículos en el *Lancet* y publicadas posteriormente en un libro (3). Se distribuyeron al azar, por sexos y centros hospitalarios, 107 pacientes con tuberculosis pulmonar aguda, bien al grupo control (terapia habitual de reposo absoluto en cama seis meses, higiene y buena alimentación, y según necesidad, neumotórax terapéutico) bien al grupo experimental (reposo absoluto en cama seis meses y tratamiento durante cuatro meses con inyecciones cada seis horas de medio gramo de estreptomina). Al cabo de seis meses se comparó exhaustivamente la evolución radiológica y clínica, y la resistencia bacteriana a la estreptomina. Al año del año se hizo una valoración final. Hubo 12 (22%) muertos en el grupo experimental, y 24 (46%) en el grupo control. Entre los 41 casos experimentales en que se pudo estudiar la sensibilidad bacteriana a la estreptomina, se desarrolló resistencia en 35 (85%). Hubo efectos adversos frecuentes como vértigo y mareos (66%) y nistagmus; algunos quedaron con ataxia grave de por vida.

COMENTARIO

Se puede leer este clásico trabajo en una re-edición de artículos fundamentales en farmacoterapia (4). Sorprende por la inteligencia que destila el análisis de los datos, por el rigor en su desarrollo, y por la honradez en las conclusiones (por ejemplo, no hay miedo de llamar la atención sobre el problema de salud pública que pueden provocar los pacientes que se vuelven resistentes al antibiótico). Es un texto tan transparente que deja claro muchos defectos, sin insistir en ellos. Así, por ejemplo, que se excluyeron los dos pacientes muertos después de su selección, pero antes de la aleatorización. Por ejemplo, que sobre la marcha se cambió la definición de “caso” al comprobar que con la definición inicial la captación era muy lenta. En otro ejemplo, que se modificó la duración del tratamiento en el curso del ensayo, desde los seis meses previstos a los cuatro reales (fue evidente que la mejoría inicial declinaba a partir del segundo mes, sin que mejorasen los efectos adversos).

¿Qué añade J. Crofton (2006) al original (1948)? Su visión clínica ayuda a entender cuestiones fundamentales en dicho trabajo. Por ejemplo, señala claramente las tres personas claves en lo científico (Daniels, D’Arcy y Hill), y da el nombre de la encargada de la intendencia (Mrs Charlene Agnew, cuyo nombre no consta en el original, ni siquiera en “agradecimientos”, aunque uno ya sabe que en aquellos tiempos siempre había una mujer detrás, o debajo, de un gran hombre). En otro ejemplo, deja claro que los pacientes no tenían ni idea de estar sometidos a un ensayo clínico (no hubo “consentimiento informado” ni en pintura). No termina de dar las claves sobre cómo se seleccionaban los pacientes, pese a ser este proceso el talón de Aquiles de los ensayos clínicos (5). Añade valor al trabajo al informar de que el enmascaramiento no sólo se hizo con la lectura de las radiografías sino también con los análisis bacteriológicos (tinción,

cultivo y resistencia); de lo segundo no se dice nada en el original. Enfatiza que el motor para el ensayo clínico no fue tanto el coste prohibitivo de la estreptomina como el problema ético de no comprobar con ciencia el valor de la estreptomina en una enfermedad de evolución muy variable (tan variable que podía llevar a aceptar alegremente un medicamento muy costoso, o a rechazar imprudentemente un medicamento muy eficaz). Además, el texto de J. Crofton cuenta honradamente porqué terminó él mismo en dicho estudio (relaciones personales), y cómo le ayudó en su propia carrera profesional. También demuestra efectos inesperados inteligentes, como el empleo de antihistamínicos para combatir el vértigo (lo que llevó posteriormente al desarrollo de medicamentos para la cinetosis). Y no se deja deslumbrar: “Los ensayos clínicos de este estilo son de gran importancia práctica para desarrollar estrategias terapéuticas eficientes, pero no tienen atractivo intelectual. El verdadero desafío en la investigación sobre tuberculosis fue la identificación de las causas que explicaran el fracaso terapéutico”.

Juan Gérvas

Médico de Canencia de la Sierra
Equipo CESCA, Madrid

(1) Beglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary Heart disease: occupational therapy treatment for epidemiologists? *Internat J Epidemiol.* 2002;31:1117-22.

(2) Crofton J. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. *J R Soc Med.* 2006;99:531-4.

(3) Hill AB. Principles of medical statistics. London: *Lancet*; 1937.

(4) MRC. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. En Bosh F, Erill S (ed). From clinical research to clinical pharmacology. Barcelona: Esteve Foundation Pharmacotherapy Revisited. 7;2006:101-18.

(5) Gérvas J. Algunas consideraciones en torno a la selección de la muestra y la validez externa de los ensayos clínicos. *Evidencias en Pediatría.* 2007;3:53. www.aepap.org/EvidPediatri/index.htm