
Tratamiento de la tuberculosis pulmonar *Treatment of pulmonary tuberculosis*

J. Boldú¹, P. Cebollero¹, J. Abu¹, A. de Prado²

RESUMEN

El tratamiento de la tuberculosis es importante tanto para preservar la salud del paciente como para prevenir la propagación de la enfermedad entre la población. Sus bases bacteriológicas estriban en el elevado número de bacilos que existen en la mayor parte de lesiones humanas de la TB y en la capacidad de mutar que tiene el *M. tuberculosis* cuando alcanza un número elevado de divisiones; ello hace imprescindible la asociación de fármacos que eviten la selección de mutantes resistentes.

En nuestro medio la terapia farmacológica que se ha demostrado más eficaz consiste en la asociación durante dos meses de isoniacida, rifampicina y pirazinamida seguida durante cuatro meses más con los dos primeros fármacos. En general los tuberculostáticos de primera elección son bien tolerados, pero pueden producir efectos secundarios potencialmente graves que conviene conocer y saber manejar. En el presente trabajo describimos también cómo se debe actuar desde el punto de vista terapéutico ante determinadas situaciones especiales y cuando los tratamientos iniciales se han abandonado o han fracasado.

En los últimos cinco años en Navarra, se ha incrementado de forma importante la presencia de inmigrantes procedentes de países en vías de desarrollo con altas tasas de tuberculosis y de resistencias primarias. Este colectivo genera con frecuencia, como consecuencia de sus particulares condiciones socioeconómicas y su idiosincrasia cultural, dificultades respecto al cumplimiento del tratamiento, así como en los seguimientos y controles.

El tratamiento de la tuberculosis siempre debe ser realizado por médicos expertos en el tema.

Palabras clave. Tuberculosis. Tratamiento. Efectos secundarios. Retratamientos.

ABSTRACT

The treatment of tuberculosis is important both to preserve the health of the patient and to prevent the spread of the disease amongst the population. Its bacteriological bases are found in the high number of bacillae existing in the majority of human TB lesions and the capacity to mutate of *Mycobacterium tuberculosis* when it achieves a high number of divisions; this makes it essential to associate drugs that avoid the selection of resistant mutants.

In our setting the pharmacological therapy that has shown greatest efficacy consists in the association during two months of isoniazide, rifampicine and pyrazinamide followed by four additional months with the first two drugs. In general the first choice tuberculostatic drugs are well tolerated, but they can produce potentially serious secondary effects that it is necessary to understand and know how to manage. This article also describes how to act from the therapeutic point of view facing certain special situations and when the initial treatments have been abandoned or have failed.

In the last five years in Navarra, there has been a significant increase in the presence of immigrants proceeding from developing countries with high rates of tuberculosis and primary resistances. Because of its specific socio-economic conditions and its cultural idiosyncrasy, this group frequently generates difficulties with respect to complying with the treatment, as well in follow-up and control.

The treatment of tuberculosis must always be carried out by expert doctors.

Key words. Tuberculosis. Treatment. Secondary effects. Retreatments.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 99-115.

-
1. Servicio de Neumología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
 2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Correspondencia:
Dr. Joan Boldú Mitjans
Servicio Neumología
Hospital Virgen del Camino
C/ Irunlarrea, 3
31008-Pamplona
Navarra

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la tuberculosis se fundamenta en dos grandes bases bacteriológicas: la asociación de fármacos para evitar la selección de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes y la necesidad de tratamientos prolongados para matar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico.

Diversos factores, como son la alergia y la toxicidad de los fármacos, la hepatopatía y la insuficiencia renal, han de tenerse en cuenta y pueden hacer más complicado el tratamiento. Existen otras situaciones especiales a considerar, entre ellas: el embarazo, la coinfección VIH, la adicción a las drogas, las resecciones intestinales (especialmente de yeyuno) y la gastrostomía¹.

Una vez confirmada la enfermedad es necesario administrar una combinación de varios fármacos media hora antes de ingerir alimentos en una sola toma diaria.

Es importante insistir al paciente sobre la trascendencia de cumplir estrictamente las prescripciones del tratamiento, incluso, conviene hacer partícipes de esta responsabilidad a familiares y allegados.

La pauta recomendada en nuestro medio para pacientes que nunca fueron tratados o lo fueron menos de un mes, siempre que no tengan problemas añadidos, es de seis meses². No se han encontrado evidencias en relación a que tratamientos más intensos o de más duración produzcan mejores resultados^{3,4}.

Necesidad de tratamientos prolongados. Poblaciones bacilares de *M. tuberculosis*

El *M. tuberculosis* es un germen aerobio estricto que para su crecimiento y actividad metabólica depende del pH del entorno (el óptimo es de 7,40) y de las tensiones de oxígeno (presión parcial entre 110-140 mm Hg.). En base a las distintas características del medio en el que se encuentra, se admite que existen cuatro posibilidades de crecimiento del mismo, que son las que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento.

Las denominadas poblaciones bacilares son:

Poblaciones metabólicamente activas y en crecimiento continuo. Es la situación donde se encuentran la mayoría de los bacilos, con una población de 10^7 - 10^9 . De presencia extracelular en las cavernas, aparecen en el esputo y motivan los fracasos farmacológicos del tratamiento y la aparición de resistencias si no son homogéneamente eliminados. La acción bactericida de la isoniacida (H) es rápida y su actividad se puede demostrar al conseguir negativizar el esputo al segundo mes.

Gérmenes en fase de inhibición ácida. Población de 10^3 - 10^5 bacilos en los que el medio ácido del interior de las células en las zonas inflamatorias o la deficiente oxigenación inhiben su crecimiento. Por lo tanto, al no tener actividad metabólica, difícilmente pueden ser eliminados por la acción de los fármacos y constituyen, junto a la población bacilar en fase de multiplicación esporádica, la denominada flora bacilar persistente, principal fuente de las recaídas bacteriológicas de la TB. El medicamento más activo frente a esta población bacilar es la pirazinamida (Z). La acción de H y rifampicina (R) disminuye prácticamente a la mitad cuando el pH del medio pasa de 6,6 a 5,4, mientras que la actividad de la Z se incrementa con la acidificación del medio. A la capacidad de los fármacos de poder eliminar esta población y la de multiplicación esporádica se le denomina actividad esterilizante y puede cuantificarse por el número de recaídas que aparecen después del tratamiento. Esta actividad esterilizante de la Z ha conseguido disminuir la duración del tratamiento hasta 6 meses⁵.

Gérmenes en fase de multiplicación esporádica. Población de 10^2 - 10^5 bacilos, localizados preferentemente en el caseum sólido, donde el pH es neutro. Presentan largos períodos "durmientes", con ocasionales y cortos (horas) períodos metabólicos. Son los causantes, junto con los gérmenes en fase de inhibición ácida, de las recaídas bacteriológicas tras la conclusión de la terapéutica. Tienen escasa posibilidad de desarrollar resistencias. El fármaco

de elección para eliminar esta población es R, fundamentalmente por la rapidez del comienzo de su acción esterilizante (15-20 minutos, en comparación con las 24 horas que a veces necesita H.

Población persistente o totalmente durmiente. No tienen actividad metabólica, por lo que no existe capacidad destructiva por parte de los fármacos y es probable que tan sólo los mecanismos de defensa individuales sean capaces de ejercer algún control sobre ellos. Un razonamiento teórico situaría a esta población como una de las responsables de las recaídas en los pacientes con situaciones de inmunodeficiencia severa.

Por tanto, la asociación 2HRZ/4HR es la ideal para iniciar el tratamiento al asegurar la sensibilidad a todos los fármacos. Sin embargo, la elevada tasa de resistencia inicial a H que existe en gran parte del planeta hace obligado añadir un cuarto fármaco (E) a la fase inicial del tratamiento en las situaciones en que exista riesgo o sospecha de resistencia primaria a isoniácida. Además, el hecho de que sea igual la eficacia de administrar estos fármacos diariamente o, aumentando las dosis, dos a tres veces por semanas, hace que los esquemas 2HRZE/4H₂R₂ o 2HRZE/4H₃R₃ puedan ser igualmente recomendables. Sin embargo, para poder recomendar esquemas con R en segunda fase es absolutamente necesario que se asegure la total supervisión de la toma de la medicación, ya que, si esto no es así, se corre el grave riesgo de seleccionar resistencia a la R, el fármaco prioritario a proteger en la actualidad.

Mutación, fenómeno de caída elevación (*fall and rise*) y resistencia

En el tratamiento de la tuberculosis hay que tener en cuenta dos hechos importantes⁶. El primero, la mutación espontánea e irreversible que se produce de forma natural a partir de un número determinado de población bacilar (10^5) dependiendo del fármaco utilizado, de ahí la utilización de un solo fármaco (H) en la quimioprofilaxis, ya que tiene capacidad para eliminar esa población bacilar en la que aparecen mutantes cuando las con-

centraciones son superiores a 10^{10} . El segundo, se pone de manifiesto cuando en una TB cavitaria se inicia tratamiento con un solo fármaco; tras la primera fase en la que se eliminan la mayoría de los bacilos y el enfermo experimenta una mejoría clínica, se produce una selección de bacilos resistentes que, en poco tiempo, llegarán a ser la población dominante (fenómeno de caída y subida o *fall and rise*). En esta situación, el medicamento se habrá invalidado para el resto de la vida del enfermo ya que la resistencia en TB es cromosómica, definitiva e irreversible. Los bacilos, aunque procedan de una sola célula no tienen un comportamiento similar frente a todos los anti-bacilares, así a partir de un determinado número de microorganismos surgen en sucesivas divisiones mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a algunos fármacos^{1,5}.

Por tanto, las bases bacteriológicas del tratamiento estriban en el elevado número de bacilos que existen en la mayor parte de lesiones humanas de la TB y en la capacidad de mutar que tiene el *M. tuberculosis* cuando alcanza un número elevado de divisiones; por ello deben asociarse fármacos para evitar la selección de mutantes resistentes.

Es necesario distinguir tres conceptos diferentes dentro de las resistencias. Resistencia natural es aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua. Sin embargo, ésta debe ser seleccionada por los fármacos para que se exprese fenotípicamente. Cuando esto se produce por una mala terapéutica se da lugar a lo que se denomina resistencia adquirida o secundaria. Por último, si un paciente portador de una resistencia adquirida contagia a una persona que previamente no ha tomado ningún tratamiento tuberculoso, le podrá ocasionar una tuberculosis con una resistencia que en este caso se denominará primaria o inicial⁵.

Al administrar dos o tres fármacos, la probabilidad de aparición de resistencias es prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que, por su peso y volumen, es imposible que pueda alojar-

se en el cuerpo humano (10^{13} para H+R y 10^{19} para H+R+E).

Fármacos de primera línea

Rifampicina

Es activa no sólo frente a *M. tuberculosis*, sino también frente a otros gérmenes grampositivos y gramnegativos. No presenta resistencia cruzada con otros fármacos antituberculosos a excepción de las otras rifamicinas. Se absorbe por vía digestiva y alcanza su mayor concentración sanguínea a las 2-4 horas. Se distribuye por el organismo unida a las proteínas plasmáticas. A las dosis recomendadas alcanza concentraciones terapéuticas en los diversos órganos y tejidos, y atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica, aunque esta difusión mejora cuando existe inflamación meníngea. Tiñe de rojo anaranjado los líquidos corporales: orina, heces e incluso lágrimas y sudor. Se elimina casi completamente por la bilis compitiendo con la bilirrubina, tras ser metabolizada en el hígado. Alrededor de un 40% de esta eliminación es por orina. Aunque la vía habitual de administración de la R es oral, puede administrarse por vía intravenosa. Su absorción por vía digestiva puede quedar disminuida por los alimentos ricos en grasa y otro tanto sucede con los antiácidos. No se elimina mediante diálisis peritoneal ni hemodiálisis.

Isoniazida

No presenta resistencia cruzada con otros antituberculosos. Se absorbe por vía digestiva y su disponibilidad es del 90% pues, para su transporte, no precisa ligarse a las proteínas. La mayor concentración sérica se alcanza a las 1-3 horas. Se distribuye bien por todos los tejidos, consiguiéndose concentraciones terapéuticas útiles en todo el organismo, incluido el LCR aun sin inflamación meníngea, si bien en las meningitis deben utilizarse dosis de 10 mg/kg/día en vez de los 5 mg/kg/día convencionales. La H se elimina por vía renal tras ser metabolizada en el hígado por acetilación, cuyo grado está determinado genéticamente, de manera que existen acetiladores rápidos y lentos. A este último grupo pertenecen, en nuestro medio, los dos tercios de la pobla-

ción. Es dializable, por lo que debe administrarse tras las sesiones de hemodiálisis. Además de por vía oral, H puede ser utilizada parenteralmente por vía intravenosa o intramuscular.

Pirazinamida

Es activa frente a *M. tuberculosis*, pero resulta ineficaz para *M. bovis* y la mayoría de las otras micobacterias. No presenta resistencia cruzada con el resto de fármacos antituberculosos. Es imprescindible, por su capacidad esterilizante, para acortar los tratamientos a 6 meses. Se absorbe por vía digestiva, alcanza su máxima concentración plasmática a las 2 horas y difunde ampliamente por todo el organismo. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Su eliminación es mayoritariamente hepática. Sólo puede administrarse por vía oral.

Etambutol

No presenta resistencia cruzada con otros antituberculosos. Se absorbe por vía digestiva, alcanza su máxima concentración plasmática a las 2-4 horas y su distribución orgánica es buena. Atraviesa deficientemente la barrera hematoencefálica. Se elimina fundamentalmente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular. Además de por vía oral, puede administrarse por vía parenteral.

Estreptomicina

Sólo presenta resistencia cruzada con capreomicina. No se absorbe por vía digestiva y alcanza su concentración plasmática máxima a las 1-3 horas de su administración intramuscular. Se distribuye bien por todo el organismo, pero sólo alcanza una concentración mínima en LCR, incluso cuando las meninges están inflamadas. Se elimina en forma inalterada casi enteramente por filtración glomerular^{1,4,5}.

Fármacos de segunda línea

Protionamida

No presenta resistencia con los otros antituberculosos, salvo con etionamida (Eth), fármaco no utilizado en nuestro medio. Su absorción digestiva es buena, y

alcanza su máxima concentración plasmática a las 2-3 horas. Difunde bien por todo el organismo, consiguiéndose concentraciones elevadas en LCR aun en ausencia de alteraciones inflamatorias de las meninges. Se elimina por metabolización hepática. Sólo existe la presentación oral.

Cicloserina

La cicloserina (Cs) posee acción antituberculosa débil, aunque eficaz para evitar la aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos con los que se asocia en los retratamientos. No presenta resistencia cruzada. Se absorbe por vía digestiva y la concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-4 horas. Se distribuye bien por todo el organismo y atraviesa la barrera hematoencefálica, consiguiéndose en LCR concentraciones análogas a las plasmáticas. Se elimina por vía renal mediante filtración glomerular en forma inalterada. Sólo puede utilizarse la presentación oral.

Capreomicina

La capreomicina (Cp) presenta características similares a la S en cuanto a su modo de acción frente a *M. tuberculosis*, aunque su tasa de mutación es menor. Sólo presenta resistencia cruzada con S, y en sentido unidireccional, es decir, que los resistentes a S no lo serían a Cm, pero sí al contrario; así pues, sólo se utilizará Cm cuando no se pueda emplear S por resistencia adquirida.

No se absorbe por vía digestiva, de manera que se ha de utilizar la vía intramuscular. La máxima concentración plasmática se consigue a las 1-2 horas. Su distribución por todo el organismo es aceptable, aunque tiene una mala difusión al LCR. Se elimina por vía renal en forma inalterada.

Otros fármacos

Además de los anteriores, también se pueden considerar fármacos antituberculosos de 2ª línea la clofamicina, la amikacina y las fluorquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, etc.). Son medicamentos introducidos para el tratamiento de otras enfermedades cuya eficacia antituberculosa ha quedado demostrada, aunque la

experiencia mundial en su uso es escasa. Igual que los otros fármacos de 2ª línea, sólo deben ser manejados por neumólogos experimentados. Cf, Ox y Cx se absorben por vía digestiva. Am sólo puede utilizarse por vía parenteral. Cf y amikacina atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, mientras que Ox y Cx lo hacen cuando existe inflamación meníngea. Cf se elimina por vía biliar y Am y Ox por vía renal. Cx también lo hace parcialmente por vía renal, y una proporción considerable por vía biliar.

En la tabla 1 se muestran los fármacos antituberculosos de primera línea, sus mecanismos de acción, población bacilar sobre la que actúan, posología, efectos secundarios principales e interacciones farmacológicas más frecuentes².

PAUTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Las pautas en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar están muy consolidadas en nuestro país desde los consensos de principios de la década de los 90', que tuvieron amplia difusión y aplicación práctica, trascendiendo a los diversos ámbitos especializados con responsabilidad sobre el manejo de la tuberculosis (autoridades de salud pública, neumólogos, infectólogos, internistas, atención primaria, etc.).

En los últimos años han surgido ciertos cambios en el escenario del tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes VIH negativos que han modificado en cierta forma el abordaje terapéutico. Dichos cambios son principalmente:

- Impacto de la inmigración
- Mejor conocimiento de algunos factores pronósticos de recaída.
- Aparición en el mercado de nuevas formulaciones terapéuticas combinadas.
- Desarrollo de nuevos fármacos y mayor experiencia en tratamientos no diarios.

Impacto de la inmigración

En Navarra en los últimos cinco años se ha incrementado de forma importante la presencia de inmigrantes procedentes de

Tabla 1. Fármacos antituberculosos de primera línea. Mecanismo de acción, población bacilar sobre la que actúan, posología, efectos secundarios principales e interacciones farmacológicas más frecuentes. (Adaptado del Programa de prevención y control de la tuberculosis en Navarra² y recomendaciones SEPAR¹).

Fármaco	Dosis diaria	Dosis 2/semana	Efectos Secundarios	Control	Interacciones	Acción
Isoniacida	5 mg/kg hasta 300	15 mg/kg hasta 900	Neuritis Hepatitis Hipersensibilidad	GOT GPT	Fenitoína	Bactericida extra e intracelular
Rifampicina	10 mg/kg hasta 600*	10 mg/kg hasta 600	Hepatitis Reacción febril Púrpura	GOT GPT	Inhibe anticonceptivos orales Quinidina	Bactericida todas poblaciones Esterilizante
Pirazinamida	15-30 mg/kg hasta 2,5 g	50 mg/kg hasta 3,5 g	Hiperuricemia Hepatitis	Ácido úrico GOT GPT		Bactericida intracelular Esterilizante
Etambutol	15-25 mg/kg hasta 2 g**	50 mg/kg hasta 3 g	Neuritis óptica	Discriminación Rojo-verde Agudeza visual		Bacteriostático extra e intracelular
Estreptomina	15-20 mg/kg hasta 1 g	25-30 mg/kg hasta 1 g	Lesión VIII por hipersensibilidad	Función vestibular Audiograma Creatinina	Bloqueante Neuromuscular	Bactericida Extracelular

* 450 mg en pacientes con menos de 50 kg de peso. ** 25 mg/kg los primeros meses y en adelante 15 mg/kg.

***750 mg en pacientes con menos de 50 kg o edad superior a 50 años.

países en vías de desarrollo con altas tasas de tuberculosis. De hecho actualmente la tasa de población inmigrante en Navarra ronda el 10% de la población.

Los inmigrantes que padecen tuberculosis generan dificultades respecto al cumplimiento del tratamiento, así como en los seguimientos y controles; todo ello como consecuencia de sus particulares condiciones socioeconómicas y su idiosincrasia cultural.

Asimismo, la tasa de resistencias esperadas a los tuberculostáticos de primera línea suele ser mayor a la de la población autóctona, aunque en Navarra no se ha detectado por el momento un aumento significativo de las resistencias⁸.

Este fenómeno de la inmigración obliga a adaptar las pautas terapéuticas haciendo especial énfasis en utilizar tratamiento de cuatro fármacos iniciales para minimizar el riesgo de resistencias así como, en caso necesario, plantear pautas de tratamiento directamente observado.

Mejor conocimiento de algunos factores pronósticos de recaída

Las últimas recomendaciones conjuntas ATS/IDSA de 2003 sobre control de la tuberculosis hacen especial énfasis en la importancia de dos factores a la hora de plantear la duración del tratamiento⁴. Estos son: la presencia de cavitación al inicio y la persistencia de cultivos positivos a los dos meses del tratamiento inicial. Ante la concurrencia de ambos, se recomienda prolongar el tratamiento de segunda fase tres meses adicionales. Otras recomendaciones de dicho documento a resaltar son: la importancia de iniciar el tratamiento tuberculostático en pacientes con alta sospecha de padecer la enfermedad (incluso en ausencia de una confirmación diagnóstica en aras al control de la tuberculosis en la comunidad y a minimizar el contagio) y la responsabilidad de los servicios de salud pública en garantizar el cumplimiento del tratamiento en pacientes con problemática social y riesgo de abandono. Dichas medidas, sobre todo la primera, no

son recomendables ni necesarias en nuestro medio dadas las distintas características de nuestro sistema sanitario.

Se define la duración del tratamiento no solo por el tiempo de duración sino también por el número de dosis administradas, considerándose como tratamiento completado y potencialmente eficaz cuando se ha administrado el número total de dosis programadas en menos del 150% del tiempo previsto.

Algunos estudios recientes han resalta-do la importancia del peso y estado nutricional del paciente antes de iniciar una terapia con tuberculostáticos respecto al riesgo de recaídas. Un estudio demostró que la ganancia ponderal inferior al 5% en los dos primeros meses de tratamiento en pacientes con un índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/cm² se asociaba con una mayor frecuencia de recaídas a los dos años (OR 2,4)⁹. De confirmarse estos hallazgos, la aplicación de medidas sencillas como son el control del peso o la corrección de factores nutricionales al principio del tratamiento podrían mejorar la eficacia de los tratamientos disponibles y evitar las recaídas.

Aparición en el mercado de nuevas formulaciones terapéuticas combinadas

En los últimos años han aparecido en nuestro país nuevas formulaciones con combinaciones de tres (RHZ) y cuatro (RHZE) tuberculostáticos de primera línea en dosis adecuadas a los distintos rangos de peso. Estas presentaciones facilitan el cumplimiento sin posibilidad de abandono parcial de algún fármaco evitando de esa forma la aparición de resistencias. Todas las nuevas recomendaciones insisten en la conveniencia de utilizar este tipo de presentaciones de tuberculostáticos.

Desarrollo de nuevos fármacos y mayor experiencia en tratamientos no diarios

Derivados de la rifampicina (rifapentina), con una vida media muy superior, permiten plantear con suficientes garantías terapéuticas tratamientos en la fase de

continuación administrando una única dosis semanal; estos fármacos aún no están disponibles en nuestro país. También se ha adquirido más experiencia en la eficacia con los fármacos convencionales en este tipo de tratamientos no diarios. Así, se ha comprobado la eficacia de los tratamientos de continuación con dosis dos o tres veces por semana de isoniacida a dosis acumuladas y rifampicina a dosis normal de toma diaria. Dichos tratamientos deben ser siempre supervisados directamente y se usarán solo en aquellos pacientes en los que no se pueda garantizar la toma diaria de medicación (alcohólicos, mendigos, presos, incumplidores conocidos etc.) dado que su eficacia, aunque buena, no es la misma que con los tratamientos diarios.

Se han descrito buenos resultados con las nuevas quinolonas pero aún no tienen un papel establecido como fármacos de primera elección.

Pautas recomendadas

En la tabla 2 se muestran las pautas recomendadas en la actualidad en nuestro país para la población general sin factores de riesgo y para los enfermos inmigrantes de países con altas tasas de resistencias; también se describen otras asociaciones que han demostrado ser eficaces y pautas intermitentes; en estos casos conviene que los tratamientos sean siempre supervisados.

Siempre se debe intentar utilizar fármacos de primera línea pues, en caso contrario, el tratamiento se complica, es menos eficaz y el riesgo de resistencias, de efectos secundarios e intolerancias aumenta significativamente. Cuando por cualquier motivo no se pueda utilizar alguno de ellos se precisan pautas alternativas. En la tabla 3 se exponen las condiciones que conviene garantizar en estos casos.

Medidas de aislamiento y hospitalización

Siempre que se pueda se evitará la hospitalización y únicamente esta será necesario en casos de:

- Complicaciones de la enfermedad (hemoptisis, neumotórax).

Tabla 2. Pautas de tratamiento recomendada*

Con carácter general en nuestro país, para población sin factores de riesgo de resistencia primaria a tuberculostáticos y VIH negativo

- 2 meses de rifampicina+isoniacida +pirazinamida
 - 4 meses de rifampicina+isoniacida
- Otras pautas igualmente eficaces:
- 2RHE/7RH
 - 2RHZE/4RH
 - 2RHZS/4RH

Para pacientes procedentes de zonas con más del 5 % de resistencias primarias (en general emigrantes procedentes de países en vías de desarrollo):

- 2 meses de rifampicina+isoniacida +pirazinamida+etambutol
- 4 meses de rifampicina+isoniacida

Pautas de tratamiento no diarios en la fase de continuación (siempre con supervisión directa):

- 2HRZE/4H₃R₃
- 2HRZE/4H₂R₂ (es menos recomendable que la de tres días por semana pues no garantiza cobertura suficiente dada la farmacodinamia de los fármacos utilizados)

*En dosis única diaria antes del desayuno en preparación combinada ajustada al peso.

Tabla 3. Pautas alternativas en caso de no poder utilizarse alguno de los fármacos de primera línea*. Debe ser supervisado por un especialista acostumbrado al manejo de tuberculosis complicadas.

- Si no se puede utilizar pirazinamida: 2HRE/7HR
- Si no se puede utilizar isoniacida: 2REZ/10RE
- Si no se puede utilizar rifampicina: 2HEZ(S)/10HE
- Si no se puede utilizar etambutol: 2HRZS/4HR

- Situaciones especiales o formas graves de TB (insuficiencia respiratoria, TB miliar avanzada, desnutrición avanzada).
- Descompensación de enfermedades concomitantes (DM, EPOC).
- Yatrogenia o intolerancias graves a fármacos.
- Deficiente situación sociofamiliar o económica.
- Retratamientos con fármacos de segunda línea.

En el paciente bacilífero se debe indicar un periodo de aislamiento respiratorio de dos a cuatro semanas en habitación individual bien ventilada. Durante este tiempo los visitantes usarán mascarilla adecuada, principalmente el cuidador y, a ser posible, también el paciente. No hay que tener precauciones especiales con fómites (ropa, vajilla, etc.) pero sí se recomienda el uso de pañuelos de papel dese-

chables. Se debe insistir en la importancia de una alimentación adecuada y en la abstención absoluta de consumo de alcohol mientras dure el tratamiento.

Controles y seguimiento

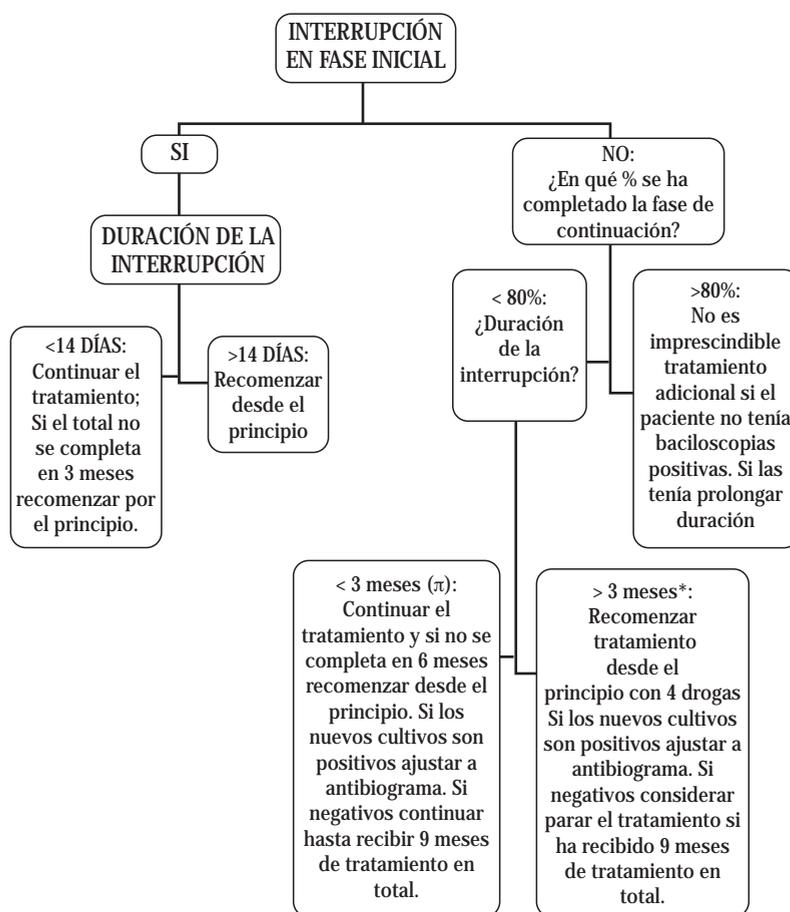
Durante el tratamiento es fundamental el seguimiento cercano con tres objetivos fundamentales: 1. supervisar y estimular la toma correcta de la medicación, 2. controlar la evolución bacteriológica mediante cultivo y baciloscopia de esputo, siendo de especial relevancia el control efectuado a los dos meses del inicio de la terapia si su positividad constituye un marcador de riesgo de fracaso terapéutico y 3. descubrir precozmente los posibles efectos secundarios de los fármacos. En la tabla 4 se expone el modelo adaptado de seguimiento propuesto en el programa de prevención y control de la tuberculosis en Navarra². La persistencia de cultivos positivos obligará a replantear el tratamiento.

Tabla 4. Modelo adaptado de esquema de seguimiento².

TIPO DE CONTROL	Inicio	2-4 Semanas	2 Meses	4 Meses	6 Meses	18 Meses*
- Clínico						
- Toma medicación						•
- Detección de efectos secundarios		•	•	•	•	• (clínico)
- Microbiológico	•		•	•	•	
- Analítico**	•	•				
- Radiológico	•		•		•	•

* En casos de cumplimiento dudoso, evolución bacteriológica irregular, persistencia de alteraciones radiológicas o resistencia inicial a isoniacida.

** Si alteraciones analíticas, hacer controles más estrictos y frecuentes hasta normalización.



Según recomendaciones ATS/IDSA⁴

* Realizar siempre nuevas baciloscopias y cultivos.

Figura 1. Algoritmo propuesto de manejo de tratamientos correctamente seguidos pero interrumpidos temporalmente.

Definiciones en tratamientos no curativos

Fracaso terapéutico. Aparición de cultivos positivos en el curso del tratamiento tras negativización o persistencia de positividad. En principio debe de hacer sospechar resistencia a todos los fármacos utilizados si el tratamiento se está cumpliendo correctamente y exige un auténtico retratamiento.

Recaída. Actividad bacteriológica una vez que el enfermo se ha dado por curado tras tratamiento correcto. No suele conllevar aumento en las resistencias cuando la pauta terapéutica fue correcta y bien cumplimentada. Su frecuencia, incluso bajo una quimioterapia correcta, oscila entre el 0% y el 3% y, en general, se manifiesta en los primeros cinco años posteriores al tratamiento.

Abandono parcial o total de la medicación. Si se abandona todo el tratamiento la situación es parecida a la de la recaída, con buena sensibilidad a los fármacos utilizados. Si el abandono es parcial, sí que se puede producir resistencia a los fármacos no abandonados, creando una situación que se asemeja más al fracaso terapéutico.

Mala adherencia al tratamiento. Las últimas recomendaciones ATS/IDSA⁴ sugieren un algoritmo interesante de manejo de las interrupciones terapéuticas que se expone en la figura 1.

Tratamiento en caso de resistencias y retratamientos

El tratamiento de pacientes con resistencias y retratamientos es complejo y debe de estar siempre supervisado por un especialista experto. No hay pautas fijas y las decisiones son siempre individuales pero deben de ajustarse a ciertas premisas recomendadas⁵:

1. Iniciallo con el enfermo ingresado en un centro de referencia.
2. Diseñarlo por personal experto en manejo de fármacos de segunda línea.
3. Realizar historia detallada y dirigida de fármacos tomados en el pasado.

4. Asociar un mínimo de tres fármacos nunca antes usados, o sin posibles resistencias (bien asociados en esquemas previos).
5. Utilizar el máximo número de fármacos bactericidas.
6. Incluir siempre un aminoglucósido o capreomicina.
7. Tener cuidado con las posibles resistencias cruzadas entre fármacos. Sobre todo: aminoglucósidos y todas las quinolonas.
8. Tiempo mínimo:
 - a 18 meses si no existe H y R.
 - b. 12 meses si es posible usar H o R.
9. Supervisión estricta del tratamiento.
10. No asociar nunca un solo fármaco a una pauta ineficaz.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES

Hepatopatía

El tratamiento de la TB en pacientes con hepatopatía es problemático por varias razones. Por un lado, algunos fármacos se metabolizan en el hígado por lo que, en situación de insuficiencia hepática, puede aumentar la concentración plasmática de los mismos y aumentar su vida media con el consiguiente aumento de toxicidad. Por otro lado, la hepatotoxicidad de algunos fármacos puede originar peores consecuencias en pacientes con hepatopatía previa.

En enfermedades leves no es necesario cambiar la pauta habitual pero sí monitorizar estrechamente al paciente para detectar precozmente una hepatotoxicidad grave¹.

Cuando la hepatopatía es grave se recomienda mantener la asociación R-H por su eficacia, pero debe evitarse la pirazinamida por ser ésta metabolizada selectivamente por el hígado¹⁰. Se instaura en su lugar un fármaco que se secrete fundamentalmente por el riñón (E o S)⁵.

Si la hepatopatía es suficientemente importante para tener que evitar la administración conjunta de R y H se empleará

una de las siguientes pautas: 2HES/16HE¹ si el daño predominante es colostásico o 2RES/10RE⁵ si es fundamentalmente citolítico.

Si la enfermedad hepática es muy grave e inestable puede ser necesario establecer un régimen sin fármacos hepatotóxicos. Esta pauta debe incluir estreptomycin, etambutol, fluoroquinolona y otra droga de segunda elección. Aunque no hay reglas exactas, los expertos opinan que este régimen debe prolongarse entre 18 y 24 meses⁴.

Insuficiencia renal

Alguno de los fármacos antituberculosos tiene excreción renal por lo que deben evitarse o como mínimo obligan a monitorizar sus niveles séricos en pacientes con insuficiencia renal. Entre ellos se encuentran E, S, Kn, Cp y Cs². En los fármacos que se eliminan por vía distinta a la renal no es necesario modificar la dosis^{1,4,11,12}, es decir el tratamiento convencional de R, H, Z no debería modificarse, no obstante algunos autores recomiendan limitar a 200 mg/día la dosis de H y la de Z a 20mg/Kg/día.

La Cs o Cm deben ajustarse a los niveles en sangre. Las quinolonas se eliminan por vía renal, especialmente ofloxacino. Cuando el aclaramiento está entre 20 y 50 ml/min la dosis se reduce a la mitad y si es inferior a 20 además se prolonga el intervalo a 48 horas¹. En los pacientes que están sometidos a diálisis el tratamiento debe administrarse después de la sesión^{1,4,5,11}. La diálisis peritoneal es diferente por lo que no pueden asumirse las mismas pautas; lo recomendable es guiarse por los niveles séricos de los fármacos. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con enfermedad renal terminal pueden sufrir enfermedades concomitantes como diabetes, que puede cursar con gastroparesia y por tanto disminuir la absorción, o tomar otras drogas que puedan interactuar con los tuberculostáticos.

Embarazo y lactancia

La propia tuberculosis comporta más riesgo para la madre y el feto que el tratamiento recomendado⁴. Los hijos de madres tuberculosas no tratadas pueden nacer

con bajo peso y, aunque es poco frecuente, pueden sufrir tuberculosis congénita^{13,14}.

De los 5 fármacos de primera línea el único que tiene un efecto teratogénico bien definido es S¹⁵, por su toxicidad sobre el octavo par, pudiendo producir incluso sordera. Este efecto puede ser compartido por kanamicina, amikacina o capreomicina. R, H y E pueden utilizarse durante el embarazo. La rifampicina puede producir, aunque con escasa frecuencia, hipoprotrombinemia por lo que habría que vigilar una posible enfermedad hemorrágica en el recién nacido. Pese a que en algunos países como EEUU no se recomienda el uso de la pirazinamida, la OMS¹⁶ y la IUATLD¹⁷ no lo contraindican y, en España la SEPAR¹ recomienda que, debido a la falta de suficiente experiencia, no debe utilizarse durante el embarazo. Por tanto, el esquema recomendado es 2RHE/7RH.

De la cicloserina y etionamida se desconocen sus efectos y las fluoroquinolonas producen artropatía en animales, por lo que estos fármacos tampoco deben indicarse.

Habitualmente el tratamiento con tuberculostáticos no es causa para recomendar la interrupción del embarazo¹⁸, salvo que se trate de una TB resistente y se precise una pauta alternativa, en cuyo caso debe hacerse un estudio del riesgo.

En cuanto a la lactancia, los fármacos de primera línea tienen concentraciones bajas en la leche materna (20% la H y 11% el resto) por lo que no producen efectos tóxicos sobre el recién nacido. Se recomienda el uso de piridoxina para la madre y el niño si ella está tomando H. No se deben utilizar fluoroquinolonas.

Adicción a las drogas

En el alcoholismo, el tratamiento debe ser el mismo pero hay que desaconsejar el consumo de alcohol durante todo el tratamiento. En caso de coexistir hepatopatía, se tomarán las medidas recomendadas anteriormente. En estos pacientes es más frecuente el número de abandonos o fracasos terapéuticos. El alcohol, por su capacidad de inducción enzimática, puede hacer descender los niveles plasmáticos de R-H¹.

En pacientes ADVP no debe modificarse la pauta habitual salvo que haya infección VIH. Estos pacientes también son malos cumplidores en muchas ocasiones.

Otras

La resección intestinal de yeyuno afecta a la absorción de la R, lo que obliga a aumentar la dosis. Otras resecciones aunque sean amplias no influyen en la absorción de tuberculostáticos.

La gastrectomía no altera la absorción de los fármacos antituberculosos. Mientras no se puedan administrar por vía oral se usará la vía parenteral.

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

El manejo de estas reacciones debe hacerse siempre por un médico especialista con experiencia en el tema. Pueden ser cuadros graves que pueden llegar a comprometer la vida del enfermo por lo que la primera medida útil es la detección precoz de las mismas. Los fármacos de primera línea, a pesar de ser bien tolerados en general, pueden presentar efectos secundarios¹ (Tabla 5). En la tabla 6 se exponen los colectivos de mayor riesgo.

Tanto en estos grupos de riesgo como en los que se observan durante el tratamiento signos o síntomas sugestivos, hay que hacer un estricto seguimiento clínico y analítico. No existen pautas fijas o protocolos estandarizados bien definidos; debe actuarse de acuerdo con cada caso concreto⁵. En primer lugar debe valorarse la severidad del cuadro y descartar que los efectos sean secundarios a una sobredosificación, en cuyo caso ésta debe corregirse. Si la reacción es leve o moderada debemos intentar no suprimir los fármacos, iniciar tratamiento sintomático o incluso modificar el horario de administración.

Si la reacción es grave el paciente deberá ser hospitalizado y debe suspenderse el tratamiento hasta que la situación clínica y analítica se haya normalizado. Habitualmente la mejoría se produce en 3-4 semanas. En este tiempo debe vigilarse la evolución de la tuberculosis y si se produjese una situación de gravedad podría intentarse una pauta

alternativa, incluso con fármacos de segunda línea o los mismos tras programa de desensibilización. Esto no se debe hacer en reacciones severas como la púrpura, el shock anafiláctico, la insuficiencia renal aguda, la hemólisis, neuritis óptica retrobulbar, hepatitis severa, dermatitis exfoliativa, agranulocitosis o en VIH¹.

Algunos autores recomiendan el uso concomitante de corticoides y antihistamínicos.

Principales reacciones adversas

Intolerancia digestiva

Los fármacos responsables pueden ser R, H, Z o Pt. Suele ser temporal y sólo en casos graves se precisa hospitalización para utilizar la administración parenteral del tratamiento. Ocasionalmente puede administrarse por sonda nasogástrica. Una vez los pacientes toleren la ingesta se reintroduce el tratamiento oral repartido en 3 ó 4 tomas y con tratamiento sintomático añadido. Tan pronto como sea posible debe alcanzarse la pauta estándar en una toma única diaria.

Toxicidad hepática

Los fármacos implicados pueden ser H, el más frecuente (hasta en un 20% sufren elevación no grave de transaminasas), R, Z y Pt. La forma grave representa la complicación más peligrosa del tratamiento TBC¹⁹ pero afortunadamente es infrecuente (0,5-4%). Los grupos de riesgo son los ancianos, alcohólicos, drogadictos, pacientes con sida y enfermos con hepatopatías²⁰, así como los pacientes que reciben retratamiento. La clínica es similar a la de una hepatitis vírica por lo que una de las medidas es solicitar una determinación de marcadores para descartar un origen infeccioso. La isoniacida puede producir daño hepático bien por hipersensibilidad (de aparición precoz y grave) o bien por toxicidad de sus metabolitos intermedios (más leve y aumenta con la edad). La rifampicina puede ser tóxica por tres mecanismos; el más frecuente es la colostasis por competencia en la captación de la bilirrubina, otras veces lo es por aumentar la toxicidad de otros fármacos, como H

Tabla 5. Reacciones adversas a fármacos tuberculostáticos.

Fármaco	Reacción adversa
Isoniacida	Hepatitis, polineuritis, artralgias, reacciones cutáneas.
Rifampicina	Náuseas, vómitos, diarreas. Elevación de transaminasas y bilirrubina, colostasis, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, s. seudogripal, erupciones cutáneas.
Pirazinamida	Hepatitis, erupciones cutáneas, hiperuricemia, artralgias, podagra.
Etambutol	Neuritis retrobulbar.
Estreptomina	Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad, erupciones cutáneas y parestesias peribucales.
Protionamida	Sialorrea, gastritis, síntomas digestivos, fotosensibilidad, hepatitis, ginecomastia, impotencia, polineuritis.
Cicloserina	Convulsiones, migrañas, insomnio, depresión, psicosis.
Ciprofloxacino, ofloxacino	Síntomas digestivos, insomnio, cefalea, erupciones cutáneas.
Clofazimina	Coloración de oscura de la piel, íleo paralítico, infartos esplénicos, hemorragias gastrointestinales.
Tioctazona	Pénfigo, síntomas gastrointestinales, hepatitis, agranulocitosis, ataxia, vértigos.

Tabla 6. Grupos de riesgo de padecer reacciones adversas a tuberculostáticos.

Ancianos
Desnutridos
Embarazadas
Alcohólicos
Hepatópatas
Insuficiencia renal crónica
Infección HIV
TBC diseminada
Atopia
Anemia
Diabetes mellitus
Antecedentes familiares de reacciones adversas
Pacientes que reciben tratamiento irregular para TB
Pacientes que siguen otros tratamientos además del antituberculoso

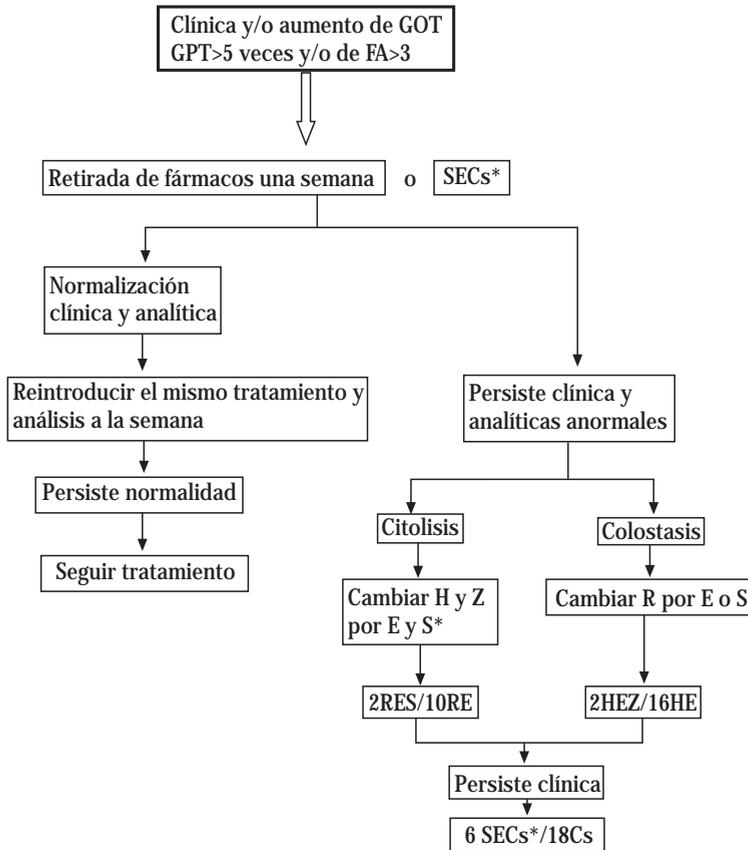
o Z, mediante inducción enzimática y por último, aunque infrecuente, por mecanismo similar a la isoniacida.

En la figura 2 se expone el algoritmo de actuación para la iatrogenia hepática grave propuesto por SEPAR. Siempre deben evitarse monoterapias y hay que procurar que el paciente no permanezca más de una semana sin tratamiento. Dada la complejidad del manejo de estos enfermos se recomienda que sean tratados en centros especializados¹.

Toxicidad neurológica

El fármaco principalmente implicado es la H y su efecto tóxico es la polineuritis aunque es infrecuente con las dosis actualmente utilizadas. Se presenta con más frecuencia en pacientes alcohólicos o desnutridos y se manifiesta como parestesias en pies y manos. Se trata con piridoxina.

La S puede producir parestesias peribucales. Debe evitarse en pacientes que sufran miastenia.



Propuesto por SEPAR¹.

* Estreptomicina, etambutol y cicloserina.

Figura 2. Algoritmo de actuación para la iatrogenia hepática grave.

La cicloserina en enfermos psiquiátricos puede producir efectos centrales.

Toxicidad ocular

El fármaco implicado es el E que puede producir neuritis retrobulbar, y puede llegar a producir ceguera. Aparece en tratamientos prolongados y dosis altas por lo que si es necesario un tratamiento superior a dos meses la dosis habitual de 25 mg/K/día debe reducirse a partir de ese

momento a 15 mg/Kg/día y hacer revisiones oftalmológicas cada dos meses. Debe evitarse en pacientes con problemas de visión y en niños. La insuficiencia renal aumenta la probabilidad de que aparezca²¹.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Aunque cualquiera de los fármacos pueden producirla, la reacción más frecuente es la erupción acneiforme, exantemática o urti-

cariforme secundaria a la toma de H o Z. Suele ser leve, se presenta en cara y tronco y no requiere tratamiento ya que remite espontáneamente en pocas semanas aunque algunas veces es necesario añadir antihistamínicos o corticoides. Si la reacción es más grave debe suspenderse el tratamiento e ir reintroduciendo los fármacos de uno en uno hasta identificar el responsable. La R puede producir en su reintroducción una reacción de hipersensibilidad grave con hemólisis e insuficiencia renal aguda por lo que debe administrarse en dosis diarias progresivas (150, 300, 450 y 600 mg).

Menos frecuentes son las reacciones graves que aparecen durante el primer mes y consiste en la aparición de máculas pruriginosas que a veces se acompañan de edema periorbitario, mialgias, conjuntivitis, fiebre, adenopatías, cefalea, hepatoesplenomegalia e incluso shock anafiláctico. En estos casos el paciente debe ingresar, se debe suspender el tratamiento y el caso debe ser manejado por especialistas.

Toxicidad renal

La R, especialmente si se toma de forma irregular o en la reintroducción en dosis plena, puede producir insuficiencia renal aguda. Debe entonces retirarse de forma definitiva y proceder a hemodiálisis si es necesario. La S y la capreomicina pueden producir daño tubular pero es infrecuente a las dosis utilizadas habitualmente.

Otras

La H puede producir capsulitis escápulo humeral y elevación de ANA.

La Z puede producir hiperuricemia, podagra y descompensación diabética. También la protionamida puede ocasionar este efecto adverso.

La R produce síndrome pseudogripal.

En la tabla 7, se muestra la pauta recomendada en los intentos de reinstauración del tratamiento y desensibilización con tuberculostáticos por la Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas ⁵.

Tabla 7. Pautas recomendadas en los intentos de reinstauración del tratamiento y desensibilización con tuberculostáticos.

-
- Estimar cuál puede ser el fármaco responsable de la reacción adversa en función de los datos clínicos y analíticos
 - Determinar si es necesario utilizar dicho fármaco posteriormente
 - Elegir el resto de fármacos que se van a utilizar en la reinstauración
 - Reintroducir los fármacos uno a uno en dosis gradual y progresiva
 - Comenzar por el fármaco menos sospechoso de ser el responsable de la reacción adversa y seguir por este orden para terminar con el más probable
 - Si no se sospecha de ninguno en concreto hay que guiarse por estudios de frecuencia de reacciones adversas en el país
 - El tiempo de reinstauración de cada fármaco dependerá de la severidad y de la tolerancia del paciente
 - Se recomienda iniciar cada fármaco con 1/6 de su dosis total e ir subiendo 1/6 cada día. (En una semana se consigue la dosis adecuada y esto evita seleccionar mutantes resistentes por monoterapia)
 - La semana siguiente se continúa con el siguiente fármaco
 - En el manejo posterior de la reintroducción del fármaco se debe tener en cuenta que el esquema diseñado no está sujeto a las normas de los tratamientos establecidos para el resto de pacientes. El enfermo debe completar su tratamiento de acuerdo a la pauta diseñada y las dosis deben ser rigurosamente ajustadas a su peso. Siempre la segunda fase de estos esquemas debe administrarse diariamente
 - Es muy importante que las reacciones adversas severas sean siempre manejadas por especialistas con gran experiencia en estos casos
-

Guía de la tuberculosis para médicos especialistas⁵.

CONCLUSIONES

La pauta aconsejable en nuestro medio para el tratamiento de una tuberculosis en un paciente sin factores de riesgo es la de 6 meses (2RHZ/4RH).

Para facilitar la adherencia y mejorar la tolerancia, los tuberculostáticos deben administrarse juntos en una sola toma diaria con presentaciones combinadas.

En pacientes inmigrantes procedentes de países con alta tasa de resistencia primaria debe añadirse etambutol durante los dos primeros meses.

En general, los fármacos de primera línea son bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios pero estos existen, pueden ser potencialmente graves y deben ser bien conocidos.

El tratamiento de pacientes con resistencias y retratamientos es complejo y debe ser realizado por un especialista experto.

En todos los grupos de riesgo de presentar reacciones adversas a fármacos antituberculosos es obligatorio realizar un estricto seguimiento.

Es muy importante que las reacciones adversas a fármacos severas sean siempre manejadas por especialistas con gran experiencia en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Normativa sobre tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Recomendaciones SEPAR. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Arch Bronconeumol 2002; 38: 441-445.
2. Programa de prevención y control de la tuberculosis en Navarra. Grupo de trabajo de tuberculosis. Boletín informativo del Instituto de Salud Pública de Navarra (ISP): Julio 2006 N° 39, 1-16.
3. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control; Royal College of Physicians, London, 2006; 1- 2.
4. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662.
5. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. 2003. Caminero Luna, JA. Unión Internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias (UICTER). ISBN: 2-914365- 13-6.
6. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-S247.
7. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1992; 98: 24-31.
8. J. CASTILLA, M. URTIAGA, J. HUETO, J. SOLA, I. DORRONSORO, L. TORROBA et al. Evolución en las características epidemiológicas de la tuberculosis en Navarra (1994-2003). An Sist Sanit Navar 2005; 28: 237-245.
9. KHAN A, STERLING TR, REVES R, VERNON A, HORSBURGH CR. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 344-348.
10. United States Public Health Service. Hepatic toxicity of pirazinamide used with isoniazide in tuberculosis patients. United States Public Health Service Tuberculosis therapy trial. Am Rev Respir Dis 1959; 80: 371-387.
11. MALONE RS, FISH DN, SPIEGEL DM, CHILDS JM, PELOQUIN CA. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, paraminosalicylate and clofazimine. Chest 1999; 116: 984-990.
12. ELLARD GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. Nephrom 1993; 64: 169-181.
13. DAVIDSON PT. Managing tuberculosis during pregnancy. Lancet 1995; 346: 199-200.
14. JANA N, VASISHTA K, JINDAL SK, KHUNNU B, GHOSH K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. Int J Gynaecol Obstet 1994; 44: 119-124.
15. VARPELA E, HIETALAAHTI J, ARO M. Streptomycin and dihidrostreptomycin during pregnancy and their effect on the child's inner ear. Scand J Respir Dis 1969; 50: 101-109.
16. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 2nd edition. WHO/TB/97220. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 1997. (www.who.int/gth/publications/ttgnp/PDF/th97_220.pdf)
17. ENARSON DA, RIEDER HL, ARNODOTTIS T, TREUCQ A. Tuberculosis guide for low income

- countries, 4th ed. Paris. International Union Against Tuberculosis and Lung diseases. 1996.
18. SNIDER DE, LAYDE PM, JOHNSON MW, LYLE MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 65-79.
 19. VAN AALDERERN WH, KNOESTER H, KNOL K. Fulminant hepatitis during treatment with Rifampicin, pyrazinamid and ethambutol. *Eur J Paediatrics* 1987; 146: 215-343.
 20. YEW WW, LEUNG, CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699-707.
 21. MIGLIORI GB, RAVIGLIONE MC, SCHABERG T, DAVIES PDO, ZELLWEGER JP, GRZEMSKA M ET AL. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. Recommendations of a Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Resp J* 1999; 14: 978-992.

