

Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis

R. Vidal, R. Rey, A. Espinar, P. de March, C. Melero, J.M. Pina y J. Sauret

Grupo de Trabajo del Área TIR. SEPAR.

Bases bacteriológicas del tratamiento

La quimioterapia antituberculosa presenta características específicas que obligan a considerar los siguientes aspectos:

Mutación cromosómica

En tuberculosis, la resistencia bacteriológica tiene su origen en una mutación cromosómica natural e irreversible, que surge espontáneamente, a partir de un determinado número de bacilos (10^m) variable según el fármaco. La probabilidad de una doble mutación frente a dos fármacos exige la suma de dos potencias (10^{m+n}) y aún la de tres (10^{m+n+p}) para que pueda existir una mutación para tres fármacos. De todas maneras, esta población teórica ya no puede alojarse en el cuerpo humano, cuyas lesiones no suelen exceder de 10^9 o 10^{10} bacilos (tablas I y II).

Fenómeno de caída y elevación (fall and rise)

La mutación natural únicamente se inicia a partir de una población de 10^5 , por lo que un solo fármaco es capaz de eliminar a poblaciones bacilares menos numerosas, siendo el fundamento de la monoterapia en la quimioprofilaxis con isoniacida (H), para la que sólo aparecen mutantes a partir de 10^5 .

En cambio, en un enfermo cavitario, que tiene una población entre 10^7 y 10^9 , en la que hay de 10^2 a 10^4 mutantes resistentes a la H, una monoterapia o su asociación con otros fármacos previamente invalidados (monoterapia encubierta) sólo permiten una destrucción inicial importante de los bacilos sensibles mayoritarios (con rápida conversión del esputo o espécimen), pero con selección de los mutantes resistentes, cuya ulterior multiplicación provoca su reaparición en el esputo o espécimen. La repetición de este fenómeno de mutación-selección-multiplicación, mediante sucesivas monoterapias

reales o encubiertas, da lugar a enfermos crónicos multiresistentes a varios fármacos, los cuales resultan invalidados para toda la vida.

Poblaciones bacilares

No todos los bacilos de la lesión tienen las mismas características, lo que condiciona distintas formas de lograr su eliminación. Como hipótesis, y de forma esquemática, se considera que existen cuatro clases de poblaciones bacilares, tres de las cuales son tratables: *población A*: bacilos en multiplicación activa y rápida por hallarse en el medio óptimo de la pared cavitaria (pH 6,5-7,0; máxima oxigenación) y en situación extra-

TABLA I
Fármacos antituberculosos

Fármaco	Tasa de mutación	Potencia terapéutica	Margen terapéutico	Toxicidad
De primera línea				
Rifampicina	1/10 ⁸	100	2-3	Baja
Isoniazida	1/10 ⁶	100	3-4	Baja
Pirazinamida	1/10 ³	5-10	1-2	Baja
Etambutol	1/10 ⁶	3-4	1-2	Baja
Estreptomina	1/10 ⁶	30	1	Intermedia
De segunda línea				
Protionamida	1/10 ³	5	1-2	Alta
Cicloserina	1/10 ³	3-4	1	Alta
Capreomicina	1/10 ³	5-10	1	Intermedia
Ofloxacino	1/10 ⁶⁻⁸	-	-	Baja
Clofazimina	1/10 ⁴	-	-	Baja

Tasa de mutación: número de bacilos de la población a partir del cual surgen natural y espontáneamente mutantes resistentes al fármaco; *potencia terapéutica*: relación entre el nivel sanguíneo del fármaco y su concentración inhibitoria mínima in vitro; *margen terapéutico*: relación entre la dosis útil y la dosis tóxica; *toxicidad*: valoración global de sus efectos adversos.

TABLA II
Población bacilar según tipo lesional

Infección subclínica o latente	< 10 ⁵
Masa caseosa sólida	≥ 10 ⁵
TBC piel, ganglio, pleura y meninge	10 ² -10 ⁵
TBC renal	10 ⁵
TBC osteoarticular	10 ⁶ -10 ⁸
Caverna	10 ⁷ -10 ⁹

TBC: tuberculosis.

Correspondencia: Dr. R. Vidal
Viladomat, 317, 1.º 3.º. 08029 Barcelona.

Recibido: 12-12-95; aceptado para su publicación: 15-1-96.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 463-474



celular. Constituyen la mayor población lesional con más de 10^8 bacilos, cantidad que permite la aparición natural y espontánea de mutantes resistentes; *población B*: bacilos en crecimiento lento debido a su situación intramacrofágica en medio ácido. Su número no excede a 10^5 por lo que carece de mutantes; *población C*: bacilos en crecimiento intermitente, porque aun siendo extracelulares, se localizan en el cáseum sólido, que es un medio desfavorable. Su población también es inferior a 10^5 ; *población D*: bacilos persistentes y refractarios a los fármacos, que sólo pueden ser eliminados por las defensas del huésped.

En la población A radica el riesgo de fracaso terapéutico, cuando una quimioterapia incorrecta permite que la multiplicación selectiva de los mutantes resistentes reemplace a la población sensible. En las poblaciones B y C reside la capacidad de recidiva cuando la quimioterapia no logra eliminar todos los bacilos; la terapéutica convencional exigía una duración de 18-24 meses para poder lograrlo, mientras que la actual asociación de fármacos ha permitido acortarla a sólo 6 meses.

Resistencias y pruebas de sensibilidad

Resistencias

En la práctica clínica, resistencia significa que el enfermo no responderá al tratamiento como lo hace el infectado con bacilos sensibles. Bacteriológicamente, expresa que en la población bacilar hay una proporción de mutantes resistentes, igual o superior al 1% (nivel crítico preestablecido), que le permite desarrollarse frente a determinados fármacos en concentraciones superiores a la concentración inhibitoria mínima.

Resistencia primaria. Es la observada en enfermos que nunca han recibido fármacos antituberculosos; es consecuencia de una transmisión desde un enfermo con resistencia adquirida o de una mutación anómala natural.

Resistencia secundaria o adquirida. Es la provocada por tratamientos incorrectos que eliminan la población sensible y permiten la selección-multiplicación de los mutantes preexistentes. Invalida los fármacos afectados de forma irreversible.

Resistencia inicial. Comprende la resistencia primaria más la adquirida como consecuencia de tratamientos previos no conocidos, ignorados o falseados.

Pruebas de sensibilidad

Se acepta que existe una buena correlación entre los resultados clinicobacteriológicos y la información que proporcionan las pruebas de sensibilidad *in vitro*, lo que no presupone que tengan un valor absoluto. Un fármaco mal utilizado (monoterapia superior a 15 días), no debe, en principio, considerarse eficaz aunque resulte sensible en el examen realizado. El desarrollo de la resistencia adquirida es más rápido en pirazinamida (Z), rifampicina (R) y estreptomina (S), y menos en la H.

TABLA III
Dosificación de los fármacos de primera línea
(adultos y niños)

Fármaco	Ritmo de administración	
	Diaria	Bisemanal
Rifampicina	10 mg/kg* (máximo: 900 mg)	10 mg/kg (máximo: 900 mg)
Isoniazida	5-10 mg/kg (máximo: 450 mg)	15 mg/kg (máximo: 900 mg)
Pirazinamida	30 mg/kg (máximo: 2.500 mg)	60 mg/kg (máximo: 3.500 mg)
Etambutol	25 mg/kg**	50 mg/kg
Estreptomina	15 mg/kg*** (máximo: 1.000 mg)	20-25 mg/kg*** (máximo: 1.000 mg)

*En pacientes con menos de 40 kg de peso ideal, máximo 450 mg; en los de más de 80 kg de peso ideal, máximo 900 mg.

**25 mg/kg los dos primeros meses, y en adelante 15 mg/kg.

***Pacientes con menos de 50 kg de peso o edad superior a 50 años: máximo 750 mg.

En las meningitis tuberculosas y los tuberculomas cerebrales, las dosis serán: 10 mg/kg/día de isoniazida, 15 mg/kg/día de rifampicina y 35 mg/kg/día de pirazinamida.

TABLA IV
Dosificación de los fármacos de segunda línea

Fármaco	Dosis diaria
Protionamida	15 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg)
Cicloserina	15 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg)
Capreomicina	15 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg)
Ofloxazino	400 mg/12 horas
Ciprofloxacino	750 mg/12 horas
Clofazimina	200-300 mg/día

En última instancia, resulta más decisiva la correcta anamnesis de los fármacos tomados anteriormente que el resultado de las pruebas de sensibilidad, que en muchas ocasiones sólo serán una ayuda secundaria.

Fármacos antituberculosos

Se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia, efecto tóxico y tolerabilidad. El primero incluye los llamados de primera línea, que son los utilizados para el tratamiento inicial de la tuberculosis. El segundo lo forman los de segunda línea o de reserva, usados para las formas de tuberculosis resistentes a los anteriores o como alternativa en aisladas situaciones clínicas.

Los fármacos de primera línea son: R, H, Z, E y S.

El grupo de los de segunda línea lo forman la protionamida (Pt), cicloserina (Cs), capreomicina (Cm), clofazimina (Cf), fluorquinolonas y algunos macrólidos y rifamicinas (tablas I, III y IV).

Esquemas terapéuticos recomendados

El esquema ideal no existe. El tratamiento más idóneo debería reunir los siguientes requisitos:



TABLA V
Tratamientos iniciales actualmente recomendados

Tratamiento inicial en niños y adultos, y en formas pulmonares y extrapulmonares	2RHZ/4RH
En enfermos procedentes de zonas con más del 5% de resistencias primarias: emigrantes procedentes del Tercer Mundo o de los EE.UU.***	2RHZE/4RH (si no se confirma la resistencia primaria a H) 2RHZE/10RHE (si se confirma la resistencia primaria a H)
Inicial. Situaciones especiales* (gota, hepatopatías graves, embarazo, ¿diabetes insulino dependiente?)	2RHE/7RH
Inicial*** (VIH+ y sida)	2RHZE/7RH
Inicial* (meningitis y tuberculomas)	2RHZE/7-10RHZ
Intermitente*	1RHZ/5R ₂ H ₂ 2RHZ/4R ₂ H ₂ 0,5RHZS/1,5R ₂ H ₂ Z ₂ S ₂ /4R ₂ H ₂

*Control por centro de referencia con expertos en tuberculosis.

**Hacer siempre antibiograma. No retirar etambutol hasta comprobar la ausencia de resistencias.

Los números de las pautas terapéuticas son los meses o fracciones de meses en que deben mantenerse los fármacos reseñados. H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina.

TABLA VI
Fármacos antituberculosos en líquido cefalorraquídeo (paso de la barrera hematoencefálica)

	Porcentaje de su concentración plasmática
Fármacos de primera línea	
Pirazinamida	100
Isoniazida	90-100
Etambutol	10 (con inflamación meníngea)
Rifampicina	4 (con inflamación meníngea)
Estreptomina	Mínima
Fármacos de segunda línea	
Protionamida	100
Cicloserina	30-100
Ciprofloxacino	6-10
Ofloxacino	No definida
Clofazimina	No definida
Capreomicina/amikacina	No definida (probable comportamiento como la estreptomina)

- Alto poder bactericida.
- Alto poder esterilizante.
- Bajo número de recidivas.
- Bajo coste.
- Buena aceptación y tolerancia.

Los límites de eficacia para cualquier régimen terapéutico, en países con cifras con menos del 5% de resistencia primaria, deben ser superiores al 97% en un seguimiento de 5 años; el que reúne casi todos los requisitos favorables para ser adoptado como básico es el de 6 meses de duración: 2 meses con R, H y Z, seguidos de 4 meses con R y H (2RHZ/4RH). Aunque provoca un discreto incremento de los efectos secundarios comparativamente con el de 9 meses (2RHE/7RH), se obtienen similares resultados en eficacia, toxicidad y aceptación para ambos, su coste global es inferior y es más cómodo para el paciente.

Durante la fase de inducción (dos primeros meses), este esquema es capaz de negativizar más del 80% de los cultivos.

Pautas actuales recomendadas

El esquema de 6 meses debe utilizarse de rutina (tabla V), de preferencia con las formas farmacéuticas que incluyen R+H o R+H+Z, porque así se facilita el tratamiento y se evita la monoterapia. La preparación con tres fármacos requiere un ajuste en las dosis de Z en los enfermos de más de 60 kg de peso.

Las pautas alternativas, igualmente eficaces pero con mayor incomodidad para el enfermo, son: 2RHZE/4RH, 2RHZS/4RH y 2RHE/7RH.

Las dosis de los medicamentos están recogidas en la tabla III.

Tuberculosis pulmonar inicial

La pauta aconsejable desde una perspectiva de salud pública en un país desarrollado y con fácil acceso a los fármacos, como es el caso de España, es la descrita de 6 meses. Dada la cada vez más frecuente presencia de población inmigrante, procedente de países con alta tasa de resistencia primaria, debe añadirse etambutol durante los dos primeros meses en este tipo de pacientes. Las modificaciones de esta pauta, sin una justificación bien establecida, son sólo producto de criterios personalistas carentes de validez y potencialmente peligrosos.

Tuberculosis extrapulmonar

Excepto las meningitis, todas las tuberculosis extrapulmonares pueden ser tratadas con los mismos regímenes que la tuberculosis pulmonar, ya que la carga bacilar es similar cualquiera que sea su localización. Es aconsejable que el tratamiento y control de estas formas clínicas se realicen por o en colaboración con neumólogos expertos en tuberculosis.

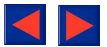
Tuberculosis pleural

El tratamiento farmacológico es igual que en la pulmonar. Siempre hay que evacuar el líquido y hacer fisioterapia respiratoria para evitar o reducir la paquipleuritis residual.

Meningitis y tuberculomas

En el tratamiento de estas tuberculosis hay que tener en cuenta las grandes diferencias en el paso de la barrera hematoencefálica de los diversos fármacos (tabla VI). Se aconseja el esquema terapéutico con cuatro fármacos iniciales, prolongándolo hasta los 9-12 meses (2RHZE/7-10RHZ). No es aconsejable la vía intratecal para la administración de ninguno de los fármacos. En las meningitis en estadios II/III, es recomendable la corticoterapia: 1 mg/kg de prednisona durante un mes y continuar a dosis decrecientes hasta completar los 2 meses.

Los tuberculomas se resuelven bien con la misma pauta que las meningitis.



La dosis de H será de 10 mg/kg, la de R de 15 mg/kg y la de Z de 35 mg/kg (tabla III).

Linfática

En algunas ocasiones pueden mostrar una evolución tórpida con reaparición de nuevas adenopatías o abscesificación de las mismas, en el curso del tratamiento o después de finalizado, sin que se aprecie reactivación bacteriológica de la enfermedad. Se acepta que probablemente es atribuible a fenómenos inmunológicos locales del ganglio, por lo que es innecesario modificar el tratamiento.

La mayoría de los casos son de localización cervical y submaxilar por progresión directa de ganglios intratorácicos o por diseminación hematógena. Las actitudes quirúrgicas irreflexivas pueden generar importantes secuelas anatómicas locales. Se aconseja el esquema usual de 6 meses.

En la escrófula en niños, que suele ser producida por micobacterias oportunistas resistentes al tratamiento antituberculoso, la cirugía podría ser el tratamiento de elección. La quimioterapia antituberculosa produce un escaso beneficio adicional.

Osteoarticular

La localización en la columna vertebral (mal de Pott) es la más frecuente, aunque cualquier hueso puede afectarse. El tratamiento de 6 meses es suficiente. Cuando existe compresión medular, es preciso recurrir a la cirugía, y en estos casos se aconseja prolongar el tratamiento a 9 meses. Cuando no hay dolor ni riesgo de lesión medular se llevará a cabo la movilización precoz y terapéutica ambulatoria, lo cual exime a los enfermos de los antiguos tratamientos con reposo durante largos períodos de tiempo.

Renal

Se caracteriza por presentar cavitaciones en el parénquima muy similares a las de localización pulmonar. El régimen oportuno para lograr la esterilización es el de 6 meses. No es necesario recurrir a la cirugía salvo que se produzcan secuelas importantes con infecciones de repetición no controlables con otros medios. En estos casos y en algunas estenosis ureterales es necesaria la cirugía reparadora.

Pericárdica

En la pericarditis se sabe que el régimen de 6 meses es eficaz. En algunas ocasiones hay que acudir a la pericardiectomía.

Genital

La epididimitis es la presentación masculina más frecuente, unas veces secundaria a lesiones renales próximas y otras por siembra hematógena. La afectación de las trompas en la mujer se resuelve con quimioterapia

sin necesidad de recurrir posteriormente a la cirugía. El esquema de 6 meses es suficiente.

Tuberculosis infantil

El tratamiento no difiere de los esquemas empleados en el adulto; es necesario ajustar correctamente las dosis al peso y evitar en lo posible el E en niños pequeños por la dificultad que entraña la evaluación de la posible toxicidad ocular. Se aconseja administrar la H a la dosis de 5-10 mg/kg sin superar los 300 mg/día.

Tratamientos intermitentes

Deben ser realizados sólo por personal muy experto y en programas controlados.

Es imprescindible la supervisión con observación directa de la toma de los fármacos.

No se han adoptado de forma general en los países desarrollados, pero existen numerosas experiencias que demuestran una alta rentabilidad. Tienen el inconveniente de que pueden provocar reacciones adversas inmunológicas a la rifampicina. En nuestro medio son recomendables solamente en situaciones especiales y en poblaciones con una potencialmente alta incidencia de incumplidores: presos, alcohólicos, mendigos y UDVP. En todos los casos debe disponerse de una organización que posibilite la supervisión estricta de todas las tomas y la localización rápida de los incumplidores.

Las pautas aconsejadas están expuestas en la tabla V.

Otros tratamientos coadyuvantes

Los *corticoides* estarán indicados en las siguientes circunstancias:

- Pacientes muy tóxicos y con mal estado general.
- Meningitis con focalidad neurológica (estadios II y III).
- Insuficiencia respiratoria aguda por tuberculosis diseminada.
- Reacciones por hipersensibilidad e iatrogenia cutánea debida al tratamiento.

En los demás casos no está demostrada su utilidad.

Las dosis de esteroides suelen ser de 1 mg/kg/día de prednisona durante un mes, con descenso progresivo de la dosis hasta retirarlos al final del segundo mes. Siempre hay que administrarlos junto a una pauta antituberculosa de eficacia comprobada.

- Las hemoptisis importantes pueden ser tratadas con éxito mediante *embolización de las arterias bronquiales* sangrantes, previa identificación con arteriografía. Tras finalizar el tratamiento antituberculoso, los enfermos embolizados que vuelvan a presentar hemoptisis importante procedente de lesiones localizadas deben ser valorados para una posible resección quirúrgica.

- En casos muy especiales en los que se han agotado los tratamientos farmacológicos por resistencias y/o to-



xicidad grave y las lesiones son localizadas, puede realizarse la *resección quirúrgica* de la zona afectada. Siempre debe ser complementada con el tratamiento farmacológico más eficaz posible, tras la valoración de las pruebas de sensibilidad y la historia clínica.

Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales

Hepatopatía

Para su eliminación, algunos fármacos antituberculosos han de ser metabolizados en el hígado. Por esta razón, en los hepatópatas puede ser mayor la concentración plasmática del fármaco y más prolongada su vida media, con posible aumento de toxicidad.

Otro aspecto a valorar es la hepatotoxicidad del fármaco, que no tiene necesariamente que ser mayor en el hepatópatas, aun cuando por su menor reserva funcional es más de temer la consecuencia del posible daño hepático. Si se emplea la pauta habitual 2RHZ/4RH, debe hacerse una rigurosa monitorización del paciente para detectar precozmente una hepatotoxicidad grave.

En el tratamiento inicial del hepatópatas grave, parece razonable no renunciar sistemáticamente a la eficaz asociación R-H, por lo que se aconseja la pauta 2RHE/7RH.

Si la hepatopatía se considera de la suficiente entidad para no utilizar conjuntamente R-H, ya que la hepatotoxicidad de esta asociación es mayor que la de cada fármaco por separado, se emplearán H y E durante 18 meses, más S los dos primeros (2HES/16HE), o bien R y E durante 12 meses, más S los dos primeros (2RES/10RE).

Finalmente si se considera peligroso utilizar cualquiera de los fármacos que se metabolizan en el hígado o que sean hepatotóxicos, habrá que emplear, durante 24 meses, un esquema en el que intervengan S, E y Cs (E y Cs durante 24 meses, más S en una primera fase de 3-6 meses) (6ESCs/18ECs).

La Pt se metaboliza en el hígado y es hepatotóxica, por lo que también se desaconseja en los hepatópatas.

La Cf debe usarse con precaución en hepatópatas graves ya que se elimina por vía biliar.

Dada su casi completa eliminación por vía renal, la Cm podría ser administrada en el hepatópatas.

Entre las fluorquinolonas, la Ox probablemente puede administrarse a los hepatópatas, pues en un 70-90% se elimina por vía renal; en cambio, se debe ser más precavido con la Cx, pues se elimina por vía renal en un 30-60% y también por vía biliar, sugiriéndose que probablemente sufre biotransformación hepática.

Insuficiencia renal

Cuando existe insuficiencia renal, la dosis de los fármacos antituberculosos y el intervalo entre ellas dependerán del grado en que aquéllos sean eliminados sin alterar por el riñón. Cuanto más elevada sea su eliminación, mayor será su retención en caso de insuficiencia renal y, por tanto, mayor también el riesgo de toxicidad.

También hay que tener en cuenta la potencial toxicidad renal de los fármacos, ya que en estos enfermos la reserva funcional es menor, por lo que precisan un control más riguroso y precoz de la posible nefrotoxicidad.

En los fármacos que se eliminan por vía distinta a la renal no es necesario modificar la dosis o el ritmo de administración en la insuficiencia renal.

En los enfermos tuberculosos que vayan a realizar tratamiento inicial, y que a su vez padezcan una insuficiencia renal, se pueden emplear R, H y Z. No obstante, algunos autores recomiendan que cuando el aclaramiento de creatinina no supere los 10 ml/min, la dosis de H no debería sobrepasar los 200 mg/día y la de Z los 20 mg/kg/día.

En cuanto al E, si el filtrado glomerular es inferior a 50 ml/min, se administrará a intervalos de 48 horas.

No es necesario modificar la dosis de S si el filtrado glomerular es superior a 50 ml/min, pero si es de 10 a 50 ml/min el intervalo entre las dosis será de 48-72 horas y de 72-96 horas si el filtrado es inferior a 10 ml/min.

En el caso de los fármacos de segunda línea, no es necesario modificar la dosis, ni prolongar el intervalo si se trata de Pt o Cf.

Sin embargo, cuando se vaya a emplear Cs o Cm, se recomienda utilizar la dosis que corresponda a las concentraciones séricas, pues la farmacodinámica de estos fármacos en la insuficiencia renal no es bien conocida.

Así mismo, como las fluorquinolonas se eliminan por vía renal, será necesario modificar su dosis o el intervalo en la insuficiencia renal. La Ox es la que en mayor cuantía (70-80% de la dosis) se elimina por esta vía; por ello, cuando exista insuficiencia renal, se reducirá la dosis a la mitad mientras el filtrado glomerular supere los 20 ml/min; pero si es inferior, además de dicha reducción de dosis, se prolongará el intervalo a 48 horas. La eliminación renal de la Cx es menor (30-60%) y por ello no se modificará la dosis a emplear cuando el filtrado glomerular supere los 20 ml/min, reduciendo la dosis a la mitad y a intervalo diario, si el filtrado glomerular es inferior.

Los enfermos tuberculosos que sigan tratamiento específico y estén sometidos a hemodiálisis recibirán la pauta antituberculosa siempre después de la sesión de diálisis.

Embarazo

El empleo de los fármacos antituberculosos en el embarazo viene condicionado por sus posibles efectos teratogénos o tóxicos sobre el feto.

De los cinco fármacos de primera línea, sólo con el uso de la S se ha observado toxicidad valorable (daño del VIII par), que persiste durante toda la gestación. R, H y E pueden utilizarse durante el embarazo, pues con su empleo la frecuencia de anomalías observadas en los fetos no supera la frecuencia hallada en fetos no expuestos a fármacos antituberculosos, que oscila del 1-6%. La R puede producir con muy escasa frecuencia hipoprotrombinemia en el feto, por lo que debe consi-

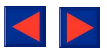


TABLA VII
Controles periódicos mínimos en el tratamiento inicial

Inicio	15-30 días	2 meses	4 meses	6 o 9 meses
Radiografía		Radiografía		Radiografía
Análisis	Análisis	Análisis	Análisis	-
Hemograma	Pruebas hepáticas	Pruebas hepáticas	Pruebas hepáticas	
Glucemia				
Urea, creatinina				
Pruebas hepáticas				
Ácido úrico				
VIH				
-	Estímulo al cumplimiento	Estímulo al cumplimiento	Estímulo al cumplimiento	-
Espujo (baciloscopia y cultivo)	-	Dos espujo (baciloscopias y cultivos)	Dos espujo (baciloscopias y cultivos)	-
-	Detectar errores	Detectar errores	Detectar errores	-
Información	Información	Información	Información	
-	-	Retirar pirazinamida	-	-
-	-	-	-	Alta

derarse la posibilidad de aparición de enfermedad hemorrágica en el recién nacido.

Respecto a Z, no existe todavía suficiente experiencia y se considera que no debe utilizarse de forma habitual en el embarazo.

En conclusión, el tratamiento inicial de la embarazada se debe hacer con la pauta que incluya H, R y E (2RHE/7RH).

El lactante sólo recibe un 20% de la dosis de H administrada a la madre y menos del 11% en el caso de los otros fármacos antituberculosos, por lo que no está contraindicada la lactancia cuando la madre sigue tratamiento, aunque se recomienda administrar un suplemento de piridoxina al lactante, si la madre toma H.

Coinfección por VIH

Se ha observado que estos enfermos responden adecuadamente al mismo tratamiento antituberculoso que la población general. Sin embargo, dada la gran inmunodepresión que conlleva la infección por el VIH y la escasa experiencia de la que se dispone respecto al resultado a largo plazo del tratamiento en estos enfermos, se aconseja que la duración del esquema terapéutico sea superior a la habitual.

Así, el tratamiento consistirá en H, R, Z y E durante 2 meses, para continuar después con H y R durante 7 meses (2RHZE/7RH) o, en su caso, hasta 6 meses después de la negativización bacteriológica del cultivo de esputo (tabla V).

Adicción a drogas

Alcoholismo. En los alcohólicos, si no existe ninguna otra circunstancia como una hepatopatía, el tratamiento específico es tolerado igual que en la población general, aunque hay un mayor número de abandonos y segui-

miento irregular de la terapéutica. Por otra parte habrá que tener en cuenta que el alcohol, por su capacidad de inducción enzimática, puede hacer descender los niveles plasmáticos de R-H. Además, puede potenciar la toxicidad de los fármacos hepatotóxicos y de Cs. Debe, pues, desaconsejarse consumir alcohol durante todo el tiempo que dure el tratamiento antituberculoso.

UDVP. Si no existe infección por VIH, el tratamiento a emplear no será distinto al utilizado en la población general, aunque como ocurre en los alcohólicos, estos pacientes son malos cumplidores.

Otras situaciones especiales

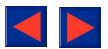
Resecciones intestinales. La resección intestinal, aunque sea amplia, del íleon o del colon, no afecta la absorción de los fármacos antituberculosos; en cambio, si es el yeyuno el resecado se afecta la absorción de R, por lo que se ha de aumentar la dosis.

Gastrectomía. No impide la absorción de los fármacos antituberculosos. Puede utilizarse temporalmente tratamiento parenteral con R, H, E y/o S, mientras no sea posible la vía oral.

Enfermedad por *M. bovis*

Aunque una parte de la cabaña vacuna española sigue estando tuberculizada, la pasteurización de la leche es prácticamente general, por lo que son muy raras las infecciones por *M. bovis*. Se producen exclusivamente en población rural deprimida, profesionales de la ganadería, emigrantes del Tercer Mundo y en infectados por el VIH.

Se presenta como enfermedad pulmonar exclusiva en un 50% de los casos y en la otra mitad se afectan los ganglios cervicales o mesentéricos, el peritoneo o el intestino.



M. bovis es siempre resistente a Z, por lo que es importante su identificación para excluir este fármaco de la pauta terapéutica. En caso de duda, se ha de iniciar el tratamiento con cuatro fármacos y retirar Z cuando se identifique *M. bovis*.

El tratamiento será con R, H y E (2RHE/7RH).

Controles y cumplimiento

Durante el tratamiento antituberculoso es imprescindible realizar controles periódicos con el triple fin de comprobar la eficacia de la medicación, estimular el correcto cumplimiento y descubrir precozmente la toxicidad de los fármacos.

La monitorización del seguimiento de la terapéutica ha de establecerse con criterios racionales, evitando la proliferación de controles radiológicos y analíticos y poniendo mayor énfasis en conseguir el cumplimiento correcto. Aconsejamos seguir una pauta de controles periódicos similar a la que viene indicada en la tabla VII.

Con el tratamiento correcto se produce menos del 2% de recaídas, tras finalizar el tratamiento; sin embargo, puede ser aconsejable hacer un último control al cabo de un año, con una radiografía de tórax, y recomendar al paciente que en caso de presentar clínica sospechosa acuda de nuevo a consulta.

Debe establecerse un sistema de recuperación de los enfermos que no acudan a los controles, bien mediante personal de enfermería especialmente entrenado y motivado o por el propio médico responsable.

Siempre que sea posible se realizará un tratamiento supervisado con la toma de la medicación ante personal sanitario o parasanitario, sobre todo cuando se sospecha un mayor riesgo de tratamiento irregular o abandono precoz. Los pacientes UDVP activos deben ser incluidos en un centro de dispensación de metadona. Se les administrará simultáneamente la medicación y la metadona, con observación directa de la toma por personal entrenado.

Valoración bacteriológica durante y al final del tratamiento

Si en el control del cuarto mes recibimos un cultivo positivo de las muestras recogidas el segundo mes, no debemos modificar el tratamiento, pero sí solicitar 2 cultivos más con una semana de intervalo.

Si al final del tratamiento recibimos cultivos positivos de muestras del cuarto mes, puede deberse a diversas circunstancias (tabla VIII), que en algunos casos obligarán a modificar la pauta terapéutica.

Los cultivos en los modernos medios de crecimiento rápido simplifican este esquema al acelerar la información y facilitar la toma de decisiones.

Efectos secundarios de los fármacos

Las toxicidades leves, sobre todo hepáticas, cutáneas o gástricas, son relativamente frecuentes y sólo en ocasiones es necesario administrar alguna medicación que modere o suprima los síntomas, hasta que se logre la adaptación del individuo. En caso de intolerancia gástrica, se puede fraccionar temporalmente la toma de la medicación.

Las formas graves con síntomas clínicos y alteraciones analíticas importantes son mucho menos frecuentes y obligan a tomar medidas de retirada temporal de los fármacos o a modificaciones definitivas del tratamiento, ya que mantener la medicación causante puede conducir a lesiones permanentes e incluso a la muerte del enfermo afectado.

El médico experto debe detectar precozmente los efectos secundarios de los fármacos, pero sin sobrevalorar la sintomatología poco importante, intentando conservar la pauta terapéutica más eficaz y evitando producir con los cambios de fármacos monoterapias o biterapias inadecuadas.

Aunque hay una gran diversidad de reacciones iatrogénicas a los fármacos antituberculosos, la mayoría son excepcionales y en la práctica sólo hay que tener en cuenta las siguientes:

Intolerancia digestiva

Puede ser secundaria a otras enfermedades concomitantes (postoperatorios, enfermedades digestivas, etc.) o deberse al efecto tóxico de los fármacos (Pt, R, H y Z).

Es temporal y en los casos graves hay que hospitalizar al enfermo, utilizando un tratamiento por vía parenteral con H, R y E o S. En algunos casos se puede dar la medicación por sonda nasogástrica. Cuando empiecen a tolerar la ingesta, se reintroducirán los fármacos orales de forma paulatina, repartiendo las dosis en 3 o 4 tomas al día y acompañándolas de antieméticos, alcalinos y

TABLA VIII
Control bacteriológico al final del tratamiento (estudios microbiológicos solicitados en el cuarto mes)

Bacteriología	Diagnóstico	Actitud
Baciloscopia +, cultivo +	Fracaso	Retratamiento
Baciloscopia +, cultivo –	Bacilos inviables	Alta y control*
Baciloscopia –, cultivo + (más de uno)	Fracaso	Retratamiento
Baciloscopia –, cultivo + (sólo uno)	Bacilo de escape	Alta y control*
Baciloscopia + o –, cultivo + (micobacteria oportunista) (1 muestra)	Colonización	Alta
Baciloscopia + o –, cultivo + (micobacteria oportunista) (más de uno)	Valorar posible colonización o micobacteriosis	Control* y/o tratamiento de micobacteriosis

*Repetir estudio microbiológico.

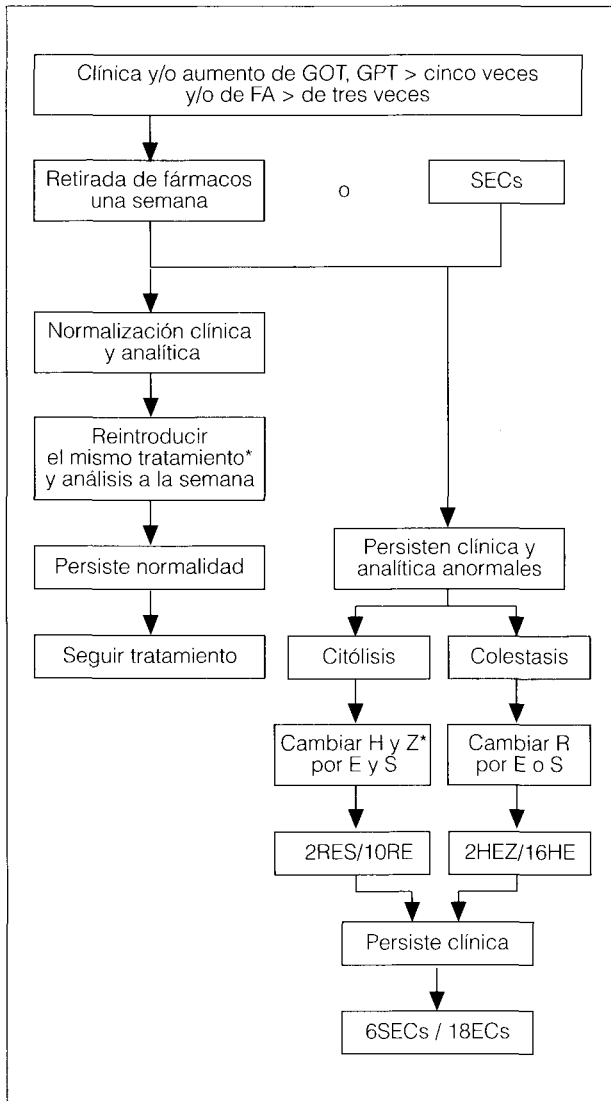
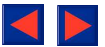


Fig. 1. Algoritmo de actuación ante la iatrogenia hepática grave.

*Reintroducir la rifampicina (R) a dosis progresivas en 4 días (150, 300, 450 y 600 mg), para evitar reacciones de hipersensibilidad. H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina.

anti-H₂, teniendo en cuenta las interacciones. En el plazo más corto posible se reiniciará la pauta estándar en monodosis.

Toxicidad hepática

Es el más frecuente y peligroso de los efectos secundarios del tratamiento de la tuberculosis y puede ser producido por H, R, Z y Pt.

Cuando se presenta colestasis y/o ictericia hay que pensar que el fármaco causante es la R, en cambio si hay citólisis los causantes pueden ser H y/o Z o Pt. El fármaco que más a menudo se ha implicado es H.

La frecuencia y gravedad de la hepatotoxicidad aumentan con la edad, aunque las formas graves pueden aparecer en todas las edades.

El riesgo de hepatotoxicidad es mayor cuando hay factores de riesgo hepático previos, fundamentalmente enolismo y drogadicción y sida con hepatopatía previa, anestesia general reciente y tratamientos con otros fármacos hepatotóxicos.

En los retratamientos es más frecuente la hepatotoxicidad, ya que se suman un mayor número de factores de riesgo y unos fármacos más tóxicos.

Para prevenir la iatrogenia por los fármacos antituberculosos, debe informarse a toda persona que va a iniciar un tratamiento de esta posibilidad, y advertirles que deberán abstenerse de tomar alcohol u otros productos potencialmente hepatotóxicos y, en caso de presentarse clínica sugestiva de hepatitis, deben consultar rápidamente, evitando continuar la toma de la medicación tras la aparición de los síntomas.

En la toxicidad leve, que se presenta sin clínica y que únicamente se refleja en un aumento moderado de las pruebas hepáticas (menos de cinco veces las transaminasas y menos de tres veces las FA), no es preciso suprimir la medicación y solamente debemos estar atentos durante las semanas siguientes para vigilar la aparición de síntomas indeseables. Los parámetros de función hepática se normalizan sin modificar el tratamiento o en el peor de los casos al finalizarlo.

En la toxicidad grave, que se acompaña de clínica de hepatitis y/o de cifras analíticas superiores a cinco veces las transaminasas y a tres veces la FA, debe retirarse toda la medicación durante una semana o sustituirla por la "tríada no hepatotóxica" (E, S y Cs) y repetir la analítica; cuando mejora la clínica y la analítica se reintroduce una pauta con fármacos de primera línea, averiguando el fármaco causante y cambiándolo por otro no hepatotóxico.

Si el ascenso es predominantemente de las fosfatasa y bilirrubina, es probable que el causante sea la R y se cambiará por E o S, debiendo alargarse el tratamiento hasta los 18 meses. Si el ascenso es de las transaminasas, puede ser por H, Z o ambas; se darán R, E y S si se está en la fase inicial y, en caso de clínica hepática grave y tuberculosis grave, se dará la "tríada no hepatotóxica": E, S y Cs; si se está en la fase de continuación, o sea sólo con dos fármacos, se proporcionarán E y S. Se harán igualmente análisis semanales y, tras la mejoría analítica y clínica, intentaremos reintroducir los medicamentos iniciales (fig. 1). Todos los cambios deben hacerse sin provocar monoterapias ni dejar al paciente sin tratamiento más de una semana. Siempre debe recibir 3 medicamentos útiles en la fase inicial y dos en la de continuación.

Cuando es necesario mantener E más de 2 meses, debe reducirse la dosis a 15 mg/kg/día y efectuar controles oftalmológicos cada 2 meses. Si es posible, no debe administrarse E a los pacientes con déficit graves de visión, a los niños muy pequeños o a personas que no puedan ser exploradas oftalmológicamente.

Toxicidad neurológica

La polineuritis, producida principalmente por H, casi no se observa con la actual dosificación. Sólo en alco-



TABLA IX
Principales reacciones adversas a fármacos antituberculosos

Fármaco	Reacción adversa
Isoniazida	Hepatitis, polineuritis y otros trastornos neurológicos, erupciones cutáneas, artralgias
Rifampicina	Náuseas, vómitos, diarrea, migraña, elevación transitoria de transaminasas y bilirrubina, erupciones cutáneas, síndrome pseudogripal, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, hemólisis, colestasis
Pirazinamida	Hepatitis, erupciones cutáneas, artralgias, podagra, hiperuricemia
Etambutol	Neuritis retrobulbar
Protionamida	Gastritis, salivación excesiva, sabor metálico en la boca, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, erupciones cutáneas, estomatitis, fotosensibilidad, acné, ginecomastia, impotencia, polineuritis, artralgias
Cicloserina	Convulsiones, migraña, insomnio, depresión, ansiedad, psicosis, tendencias suicidas
Estreptomicina, capreomicina, kanamicina	Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad, parestesias peribucuales, erupciones cutáneas
Tioacetazona	Erupciones cutáneas, pénfigo, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, depresión médula ósea, trombocitopenia, agranulocitosis, ataxia, vértigo, acúfenos
Ciprofloxacino, ofloxacino	Náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, migraña, erupciones cutáneas
Clofazimina	Pigmentación oscura en la piel, ileo paralítico, infartos esplénicos, hemorragias gastrointestinales

hólicos o desnutridos puede presentarse con una clínica de parestesias en pies y manos. Se trata con piridoxina a dosis de 100-200 mg/día. La S puede producir parestesias peribucuales durante los primeros días de administración y, en raros casos, alteración vestibular que obliga a su interrupción y es más frecuente a mayor edad. No puede usarse en la miastenia ni en la inducción anestésica con curare, ya que bloquea la placa motora.

La Cs produce con cierta frecuencia, sobre todo en enfermos psiquiátricos, epilépticos y pacientes con sida, toxicidad neurológica central con cefaleas, mareos, convulsiones, confusión y un cuadro psicótico que puede inducir al suicidio.

Toxicidad ocular

El E puede provocar neuritis óptica que se inicia con pérdida de agudeza visual, visión borrosa y discromatopsia; si no se retira el medicamento puede conducir a la ceguera que en algún caso incluso puede ser irreversible. Prácticamente sólo aparece tras más de 2 meses de tomar E a dosis plena de 25 mg/kg/día. El único tratamiento es la retirada definitiva del fármaco.

Cuando es necesario mantener E más de 2 meses, debe reducirse la dosis a 15 mg/kg/día y efectuar controles oftalmológicos cada 2 meses. Si es posible, no debe administrarse E a los pacientes con déficit graves de visión, a los niños muy pequeños o a personas que no puedan ser exploradas oftalmológicamente.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Todos los fármacos antituberculosos pueden producirlos y en los tratamientos iniciales cualquiera de los tres fármacos mayores puede ser el causante.

Las formas más frecuentes son las reacciones cutáneas leves que son debidas a la toma de H y Z, presentándose erupciones acneiformes, exantemáticas y urticariformes que suelen afectar sólo a la cara y el tronco; más raramente se producen eritodermias y dermatitis exfoliativas.

Más graves, pero mucho menos frecuentes, son las reacciones de hipersensibilidad generalizada que se presen-

tan durante el primer mes de tratamiento. Generalmente aparece erupción cutánea en forma de máculas o pápulas pruriginosas en la cara y el tronco, además de fiebre; en contadas ocasiones puede añadirse edema periorbitario, conjuntivitis, mialgias, vómitos, cefalea, adenopatías generalizadas, hepatosplenomegalia, ictericia, proteinuria y choque anafiláctico. Si se continúa administrando el medicamento o se da una dosis elevada tras una sensibilización previa del sujeto, pueden producirse una dermatitis exfoliativa grave o un choque anafiláctico que pueden ser mortales.

Por lo general, las reacciones exclusivamente cutáneas son leves y no requieren tratamiento, pues remiten espontáneamente a las pocas semanas; otras veces precisan la toma de antihistamínicos o corticoides. Si la reacción es más grave o no remite, deberemos retirar la medicación y buscar el fármaco responsable. Para ello los administraremos de uno en uno a dosis que van desde la mitad hasta una décima parte de la dosis inicial, según la gravedad de la reacción. El enfermo debe recibir en el ínterin un tratamiento alternativo que no provoque hipersensibilidad.

En los tratamientos intermitentes o al reintroducirla, la R puede provocar una reacción de hipersensibilidad, a veces grave, con hemólisis e insuficiencia renal aguda. Para evitarlo, siempre que se reintroduzca debe hacerse a dosis progresivas en 4 días (150, 300, 450 y 600 mg).

Una vez descubierto el fármaco culpable se cambia por otro o, si se considera imprescindible, se puede intentar la desensibilización, administrándolo a dosis lentamente progresivas añadiendo corticoides.

Todos los enfermos con iatrogenia grave por los fármacos antituberculosos deben ingresarse en un hospital y ser atendidos por neumólogos expertos en tuberculosis.

Toxicidad renal

Cuando se da de forma intermitente o cuando es tomada de forma irregular o se reintroduce a dosis plena, la R puede causar un cuadro de insuficiencia renal aguda, junto con hemólisis y trombocitopenia. La conducta



TABLA X
Interacciones medicamentosas de la rifampicina

Fármaco	Manejo (por orden de prioridad)
Dicumarina y warfarina	Utilizar otro anticoagulante u otro antituberculoso Aumentar la dosis de anticoagulante con controles más frecuentes Peligro al interrumpir el tratamiento
Anticonceptivos orales	Usar otro método anticonceptivo
Corticoides	Aumentar las dosis de corticoides dos o tres veces
Digoxina	Monitorizar la digoxinemia y aumentar la dosis si es preciso
Quinidina	Monitorizar el control de arritmias
Metadona	Aumentar la dosis de metadona
Sulfonilureas	Aumentar la dosis Si no se controla, administrar insulina
Teofilina	Aumentar la dosis y monitorizar
Ciclosporina	No administrar rifampicina Aumentar la dosis y monitorizar
Ketoconazol y fluconazol	Dejar 12 horas entre la toma de ambos fármacos Aumentar la dosis y monitorizar
Bloqueadores beta	Puede necesitar un aumento de la dosis
Barbitúricos	Cambiar fármaco antiepiléptico Aumentar la dosis y monitorizar
Analgésicos	Puede necesitar aumento de dosis
Diazepam	Puede necesitar aumento de dosis
Cloramfenicol, verapamilo, fenitoína, antipirina, vitaminas D y K, cimetidina, disopiramida, sulfasalacina, carbamazepina, dapsona, trimetoprima, morfina, zidovudina	Parece que pueden necesitar un aumento de dosis, pero son necesarios más estudios

frente a esta situación es la retirada definitiva del fármaco y la hemodiálisis.

S, Cm y los polipéptidos afines pueden dañar los túbulos proximales y provocar proteinuria, cilindruria y aumento de las concentraciones de urea en sangre. Actualmente es muy raro si se ajustan bien las dosis a la edad y el peso.

Cm puede provocar modificaciones en el ionograma y en las concentraciones de cloro y magnesio.

Otras reacciones

H puede provocar capsulitis escapulo humeral y síndrome hombro-mano que mejora con antiinflamatorios, vitamina B y movilización precoz. Z casi siempre causa una elevación acusada de la uricemia que no provoca síntomas y no tiene trascendencia, excepto en los pacientes previamente gotosos que pueden sufrir una podagra. En éstos se evitará la administración del fármaco. Z también puede producir artralgiás. Tomada intermitentemente, R puede producir un síndrome pseudogripal y en muy raras ocasiones púrpura plaquetopénica.

H produce con cierta frecuencia una elevación moderada de los anticuerpos antinucleares, casi nunca asociada a un síndrome deseudolupus.

Z y Pt pueden dificultar el control de la diabetes mellitus (tabla IX).

Interacciones medicamentosas

H potencia la acción de: fenitoína, diazepam, carbamazepina, etosuximida y disulfiram. El propanolol aumenta

la concentración plasmática de H. Los antiácidos que contienen aluminio disminuyen su absorción digestiva.

R disminuye la potencia de corticoides, dicumarínicos, hipoglucemiantes orales, digital, antiarrítmicos, dapsona, teofilina, fenitoína, diazepam, verapamilo, trimetoprima, ketoconazol, fluconazol, ciclosporina, morfina, metadona, fenobarbital, estrógenos y anticonceptivos orales.

El ketoconazol junto a la R disminuye la efectividad antituberculosa de esta última (tabla X).

Retratamientos

Deben diferenciarse dos situaciones prácticas frente a un enfermo tratado anteriormente:

Fracaso

Se considera fracaso cuando la quimioterapia no logra la conversión del esputo y se mantienen al menos 2 cultivos consecutivos positivos a partir del cuarto mes, o bien reaparecen dos nuevos cultivos positivos consecutivos, tras una conversión temporal. Indica con seguridad resistencia adquirida para todos los fármacos que recibe el enfermo y exige un auténtico retratamiento.

Recidiva

Debe diferenciarse del fracaso y supone la reaparición de la enfermedad clínica, y de cultivos positivos significativos en un paciente que había sido alta por curación. Su frecuencia, incluso bajo una quimioterapia



correcta, oscila entre el 0 y el 3%, y en general se manifiesta en los primeros 5 años posquimioterapia. Viene originada por bacilos persistentes que escaparon a la actuación de los fármacos. Un solo cultivo aislado no presupone recidiva y se considera como bacilo de escape (tabla VIII).

En las recidivas es obligado considerar dos situaciones muy diferentes: *a)* si la *quimioterapia anterior fue correcta y bien cumplimentada*, al no haberse provocado una selección de mutantes resistentes, no se ha desarrollado resistencia adquirida a los fármacos antes administrados, y la conducta terapéutica a seguir es la reinstauración de la misma durante un tiempo de 9-12 meses. Deben efectuarse pruebas de sensibilidad y una estricta supervisión de su cumplimiento, y *b)* cuando la *quimioterapia inicial fue incorrecta* debe instaurarse un retratamiento con tres fármacos nunca administrados, a la espera de las pruebas de sensibilidad.

La planificación de un retratamiento requiere conceptos básicos concretos y la cuidadosa consideración del problema individual de cada enfermo. Los conocimientos fundamentales que deben regir un retratamiento son:

1. La resistencia adquirida de *M. tuberculosis* frente a los fármacos, por ser cromosómica, es definitiva e irreversible, lo que invalida el fármaco durante toda la vida del enfermo.

2. Jamás debe administrarse monoterapia puesto que, tras una mejoría transitoria, está de antemano abocada al fracaso.

3. Deben administrarse al menos tres fármacos eficaces hasta lograr el cultivo negativo del esputo.

4. Aun aceptando el valor de las pruebas de sensibilidad que siempre deberán ponerse en marcha, una adecuada anamnesis terapéutica debe prevalecer en principio, lo que permite en la práctica adoptar una pauta de tratamiento sin demoras. Un buen interrogatorio permite en la mayoría de los casos comprobar la existencia de tres fármacos nunca administrados, lo que presupone poder iniciar un retratamiento. Pueden añadirse a los tres fármacos nuevos uno o más de los "dudosos" antes administrados, cuya sensibilidad se estima conservada al menos en parte, en especial los más potentes como R, H y S, pero sin confiar en su acción. En este caso, una vez conocido el resultado de las pruebas de sensibilidad, se procederá a un reajuste eliminando los más tóxicos y menos eficaces, pero manteniendo siempre dos o tres de los nunca antes administrados.

5. En los retratamientos no existe ninguna posibilidad de quimioterapia corta, la cual es exclusiva de la asociación H-R con o sin Z. Deben mantenerse los tres fármacos eficaces en régimen diario hasta obtener la conversión del esputo, para completarlo luego hasta un total de 18-24 meses con los dos más potentes y menos tóxicos. Este segundo período puede reducirse a 12 meses si se ha podido recuperar la R y a 18 meses si ha sido la H.

6. Es necesario mentalizar al paciente de que es vital el estricto cumplimiento del retratamiento y debe establecerse la obligada supervisión del mismo.

Los retratamientos deben ser instaurados y controlados en centros de referencia por neumólogos con experiencia en los complejos problemas de la tuberculosis.

Las normas expuestas deben prevalecer sobre las consideraciones de indicar cirugía de resección pues, además de suponer muchas veces un riesgo injustificable, no aseguran la recuperación definitiva, dado que no pueden erradicar toda la población bacilar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Acocella G, Angel JH. Short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis: a new approach to drug dosage in the initial intensive phase. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1.283-1.286.
- Alzeer PTH, Fitzgerald JM. Corticosteroid and tuberculosis: risk and use adjunct therapy. *Tubercle Lung Dis* 1993; 74: 6-11.
- American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.623-1.633.
- American Thoracic Society. Treatment of drug resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 125-127.
- Anderews DT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59-65.
- Arnau JM, Vallano A. Fármacos antituberculosos. En: Vidal R, De March Ayuela P, eds. Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. Barcelona: Doyma, 1992; 13-21.
- ATS/ALA. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *ARRD* 1990; 142: 725-735.
- ATS/ALA. Treatment of tuberculosis and other micobacterial diseases. *ARRD* 1983; 127: 790-796.
- Baciewicz AM, Self TH, Bekemeyer WB. Update on rifampicin drug interactions. *Arch Intern Med* 1987; 147: 565-568.
- Bennett WM, Muther RS, Parker RA, Feig P, Morrison G, Golper TA. Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. *Ann Intern Med* 1980; 93: 62-89.
- Boque Genovard MA. Adenitis cervical por micobacterias oportunistas en la infancia. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 284-287.
- BTS. Six months vs nine months of chemotherapy for tuberculosis of the lymph Node: final results. *Thorax* 1993; 48: 423.
- BTS. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the Br Th Soc. *Thorax* 1990; 45: 403-408.
- Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1.288-1.295.
- Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-months therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 407-415.
- Crofton J. Treatment of patients with drug-resistance in economically developed countries. *Tubercle* 1969; 50 (Supl): 65-68.
- Cynamon MH, Klemens SP. New antimycobacterial agents. *Clin Chest Med* 1989; 10: 355-364.
- David HL, Newman R. Some observations on the genetics of isoniazid resistance in the tubercle bacilli. *ARRD* 1971; 104: 508-515.
- Davidson PT, Quoc Le H. Drug treatment of tuberculosis. *Drug* 1992; 43 (5): 651-673.
- De March Ayuela P, Espinar A, Gatón A, Pina JM, Rey R, Vidal R. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 270-277.
- Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentration and the treatment of meningeal tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 650-655.
- Farga V. Tuberculosis resistente. En: Farga V, ed. Tuberculosis. Santiago de Chile: Mediterráneo, 1992; 179-187.
- Farga V, Valenzuela P, Mendoza F, Torres E, Ickson I. Quimioterapia de corta duración. Estudios operacionales controlados en Chile. *Bol Union Inter Tuber* 1983; 58: 102-107.
- Girling DJ. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. *Bol UICT* 1984; 59: 153-164.



- Girling DJ. The chemotherapy of tuberculosis. En: Raletdge C, Standford J, Grange JM, eds. *The biology of the mycobacteria*. Vol. 3. Londres: Academic Press, 1989; 285-323.
- Grosset J. Regímenes actuales y nuevas drogas en quimioterapia y quimioprofilaxis de la tuberculosis. *BUICTER* 1990; 65 (2-3): 95-99.
- Grosset JH. Treatment of tuberculosis in HIV infection. *Tubercle* 1992; 73: 378-383.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
- Harding SM, Bailey WC. Chemotherapy of tuberculosis. En: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis*. Nueva York: Springer-Verlag, 1988; 39-55.
- Helbert M, Robinson D, Buchanan D, Hellger E, McCarthy M, Brouwn I. Mycobacterial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax* 1990; 45: 45-48.
- Israel HL, Gottlieb JE, Maddrey WC. Perspective: preventive isoniazid therapy and the liver. *Chest* 1992; 101: 1.298-1.301.
- Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bacterial activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-948.
- Kucers A, Bennet NM. Ciprofloxacin, ofloxacin. En: *The use of antibiotics*. Filadelfia: JB Lippincot, 1987; 1.234-1.266.
- Lalande V, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Bethesda: World Congress on Tuberculosis, 1992.
- March P De. ¿Dónde tratar a nuestros tuberculosos? *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 249-251.
- March Ayuela P De. Fracasos y recaídas. Retratamientos. En: Vidal R, March P De, eds. *Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa*. Barcelona: Doyma, 1992; 133-141.
- March P De. Terapéutica moderna de la tuberculosis. *Avances en Terapéutica* 1977; 9: 48-86.
- March P De. Tuberculosis y embarazo. Problemática actual. *Arch Bronconeumol* 1982; 18: 256-264.
- March Ayuela P De, Turell Gumá J. Retratamiento del tuberculoso crónico con drogas de reserva. Resultados tardíos en 76 observaciones controladas de uno a cuatro años. *Enf Torax* 1970; 19: 1.093-1.117.
- Mitchison DA. What is drug resistance? *Tubercle* 1969; 50: 44-47.
- Mitchison DA. The action of antituberculosis drug in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-225.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
- Ortega Calderón A. Retratamiento en tuberculosis. *Rev Clin Esp* 1987; 280: 269-274.
- Piersimoni C, Morbiducci V, Bornigia S, De Sio G, Scalise G. In vitro activity of the new quinolone lomefloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.445-1.447.
- Pina Gutiérrez JM, Martí Bonet RM, Montoliu J, Planas Vila R, Vidal Pla R. Intolerancia i toxicitat dels fàrmacs antituberculosos. *Ann Med (Barc)* 1989; 74: 15-21.
- Rey R. The "flu like" syndrome in tuberculosis patients on treatment with ansamycin LM-427. The last fight against tuberculosis until elimination. Arnhem, The Netherlands: First European Workshop Organized by WHO and IUATLD, 1990.
- Rey R. Tratamiento con rifabutin en pacientes con tuberculosis pulmonar inicial. Comisión de Tratamiento. *Bol UICTER* 1990; 65: 47-49.
- Rey R, Espinar A. Normativas sobre el tratamiento de la enfermedad y la infección tuberculosa. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma, 1987.
- Sauret Valet J. Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales. En: Vidal Pla R, De March Ayuela P, eds. *Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa*. Barcelona: Doyma, 1992; 113-120.
- Schiff ER. Hepatic injury caused by medicinal agents. En: *Disease of the liver*. Filadelfia: JB Lippincot 1982; 640-642.
- Shimao T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle* 1987; 68: 5-15.
- Stead WW, Dutt AK. Chemotherapy for tuberculosis today. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 94-101.
- Tuberculosis Unit. WHO. Tuberculosis control and research strategy for the 1990s. Ginebra: Report and recommendations of a WHO meeting, 26-27 de octubre, 1990.
- Tuberculosis Unit. WHO. Division of communicable disease. Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes 1991 (WHO/TUB/91, 161). OMS, Ginebra, 1991.
- USPHS. Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
- Vallejo JG, Starke JR. Tuberculosis and pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13: 693-707.
- Vidal Pla R, De Gracia Roldán X. Tratamiento de la tuberculosis en la infección por VIH. En: Vidal R, De March P, eds. *Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa*. Barcelona: Doyma, 1992; 93-103.
- Vidal R, De Gracia X, Gallego B, Alguéró C, Bravo C. Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 481-485.
- Vidal R, De Gracia J, Ruiz J, Fité E, Monsó E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis. Diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 368-370.
- Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antituberculous agents. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 179-187.