

# Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis

Ángel Domínguez-Castellano, Alfonso del Arco, Jesús Canuelo-Quintero, Antonio Rivero-Román, José María Kindelán, Ricardo Creagh y Felipe Díez-García

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Andalucía. España.

**El esquema terapéutico de la tuberculosis pulmonar inicial recomendado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) es el siguiente:** En la fase inicial se usa isoniacida, rifampicina y piraciamida con administración diaria durante 2 meses. En pacientes VIH(+) e inmigrantes procedentes de zonas con tasa de resistencia primaria a isoniacida superior a 4% debe añadirse etambutol hasta disponer del estudio de resistencias. La segunda fase (continuación): rifampicina e isoniacida con administración diaria o intermitente durante 4 meses en la población general y 7 meses en pacientes VIH(+) (< 200 CD4) y/o pacientes con cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento. La pauta de 6 meses es la más recomendada para tratar la tuberculosis extrapulmonar. Las excepciones serían la meningitis cuyo tratamiento debería durar 12 meses y la tuberculosis osteoarticular que debería tratarse durante nueve.

Las pautas de tratamiento de la tuberculosis resistente se basan en opiniones de expertos. Habría que utilizar una combinación de fármacos de primera línea todavía útiles, fármacos inyectables y agentes alternativos, como las quinolonas. Se recomienda el uso de tratamiento directamente observado en aquellos pacientes que presenten especial riesgo de contagiosidad o de incumplimiento del tratamiento.

**Palabras clave:** Tuberculosis. Tratamiento. Guía. Documento de consenso.

Clinical practice guidelines from the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI) for the treatment of tuberculosis

**The therapeutic scheme for initial pulmonary tuberculosis recommended by the SAEI is as follows: Initial phase, isoniazid, rifampin and pyrazinamide given daily for 2 months. In HIV(+) patients and immigrants from areas**

**with a rate of primary resistance to isoniazid > 4%, ethambutol should be added until susceptibility studies are available. Second phase (continuation phase): rifampin and isoniazid, given daily or intermittently for 4 months in the general population. HIV(+) patients (< 200 CD4) and culture-positive patients after 2 months of treatment should receive a 7-month continuation phase. A 6-month regimen is recommended for extrapulmonary tuberculosis, with the exception of tuberculous meningitis, which should be treated for a minimum of 12 months and bone/joint tuberculosis, treated for a minimum of 9 months.**

**Treatment regimens for multidrug resistant tuberculosis are based on expert opinion. These would include a combination of still-useful first-line drugs, injectable agents, and alternative agents, such as quinolones. Patients who present a special risk of transmitting the disease or of non-adherence should be treated with directly observed therapy.**

**Key words:** Tuberculosis. Treatment. Guidelines. Consensus document.

## Introducción

La tuberculosis sigue siendo la enfermedad infecciosa más prevalente. En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informaba que continuaba aumentando en todo el mundo a razón de un 1% anual. Durante 2003 se detectaron 8,8 millones de casos nuevos, lo que corresponde a una tasa de 140/100.000 habitantes. De ellos, 3,9 millones (62/100.000) eran bacilíferos y 674.000 (11/100.000) estaban además infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1</sup>.

*Mycobacterium tuberculosis* se caracteriza por tener un tiempo de generación prolongado y posee la capacidad de entrar en períodos de latencia con actividad metabólica limitada, lo que dificulta la acción de los antimicrobianos<sup>2</sup>. Debido a este comportamiento biológico, *M. tuberculosis* da origen a poblaciones bacterianas heterogéneas y mutantes naturales. Se debe utilizar, por tanto, una terapia combinada para evitar la selección de estos mutantes resistentes. Si tratáramos al *M. tuberculosis* con un solo fármaco destruiríamos rápidamente la mayoría de los bacilos, pero quedarían los bacilos resistentes naturales que

Correspondencia: Dr. A. Domínguez-Castellano. Unidad de Gestión de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. España.  
Correo electrónico: adomin@saludalia.com

Manuscrito recibido el 19-7-2006; aceptado el 6-9-2006.

harían recidivar la enfermedad. La combinación de 3 fármacos hace matemáticamente imposible que se generen resistentes naturales a los 3 fármacos a la vez. Además, el tratamiento debe ser lo suficientemente prolongado que permita eliminar todas las poblaciones bacilares: extracelulares, intracelulares y bacilos con actividad metabólica alta o baja<sup>2</sup>. La incorporación al régimen actual de rifampicina y piracinaamida ha permitido reducir el tiempo total de tratamiento a sólo 6 meses.

El problema se produce cuando varios fármacos administrados durante un período prolongado de tiempo ocasionan un elevado grado de incumplimiento. Todo ello se ve agravado porque los pacientes que hay que tratar, en numerosas ocasiones, pertenecen a grupos sociales con grandes dificultades para cumplir cualquier tratamiento<sup>3</sup>. Por tanto, insistir en el cumplimiento tiene sentido porque el objetivo del tratamiento es múltiple: incluye la curación sin recidivas, evitar la muerte, interrumpir la transmisión y prevenir la aparición de resistencias secundarias<sup>4-6</sup>. La administración del tratamiento directamente observado o supervisado debería ser la estrategia terapéutica de elección.

El presente documento es una guía sobre el tratamiento de los pacientes con tuberculosis, para su uso en la práctica clínica diaria, basada en la evidencia existente en el momento de su elaboración y, por tanto, sujeta a las modificaciones derivadas de las nuevas evidencias que en el futuro estén disponibles. Para graduar dicha evidencia se han seguido los estándares de calidad propuestos por la Infectious Diseases Society of America<sup>7</sup>. La opinión de expertos se ha valorado con evidencia B III (tabla 1).

**TABLA 1. Niveles de evidencia científica**

Calidad de la evidencia	Grado I	Evidencia de al menos un ensayo controlado y aleatorizado, bien diseñado
Potencia de la recomendación	Grado II	Evidencia de al menos un ensayo bien diseñado sin aleatorización, de estudios analíticos de cohortes o casos y controles (preferiblemente de más de un centro), de múltiples series temporales, o de resultados muy evidentes en experimentos no controlados
	Grado III	Evidencia de opiniones de expertos respetados, basada en la experiencia clínica, estudios descriptivos o comités de expertos
Categoría A	Categoría A	Buena evidencia que apoya la recomendación de uso
	Categoría B	Moderada evidencia que apoya la recomendación de uso
	Categoría C	Pobre evidencia para apoyar la recomendación de uso o contra su uso
	Categoría D	Moderada evidencia contra la recomendación de uso
	Categoría E	Buena evidencia contra la recomendación de uso

De Gross et al, 1994<sup>7</sup>.

Como método de elaboración de esta guía se propuso un equipo compuesto por especialistas en medicina interna expertos en enfermedades infecciosas. Las fuentes bibliográficas consultadas han sido: publicaciones escritas y electrónicas (ensayos clínicos, guías, metaanálisis, etc.) y bases de datos bibliográficas (Medline, Cochrane, etc.). El borrador se difundió a través del portal de internet de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas ([www.saei.org](http://www.saei.org)), para su estudio por todos los miembros de la SAEI durante 30 días y el envío de sugerencias al coordinador del documento. Con las sugerencias recibidas, el grupo de trabajo elaboró el borrador final, el cual fue finalmente debatido y aprobado en una sesión de trabajo el 24 de junio de 2006. La versión actual, documento de consenso de la SAEI, se ha finalizado a partir de las modificaciones introducidas en la reunión.

### Apartados del documento

1. Tratamiento estándar de la tuberculosis pulmonar inicial.
2. Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar.
3. Tratamiento de la tuberculosis resistente.
4. Tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH.
5. Tuberculosis e inmigración.
6. Tratamiento de la tuberculosis en otras situaciones especiales.
7. Tratamiento de la tuberculosis en situaciones de abandono de la terapia, recidiva o fracaso. Cumplimiento del tratamiento.

## Tratamiento estándar de la tuberculosis pulmonar inicial

### Indicaciones de inicio de tratamiento

La tuberculosis tiene un tratamiento eficaz que asegura, en los casos no complicados, una tasa de curación del 95%<sup>8</sup>.

La decisión de iniciar la quimioterapia antituberculosa se debe basar en datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y microbiológicos. La terapia empírica se inicia cuando hay una alta sospecha con la suma de estos datos, aun estando pendiente la confirmación microbiológica (A III)<sup>9-11</sup>. El umbral para iniciar el tratamiento empírico debería ser especialmente bajo en pacientes con formas clínicas potencialmente mortales como meningitis o tuberculosis miliar.

### Fármacos antituberculosos de primera línea

Los fármacos antituberculosos se clasifican en 2 grupos (primera y segunda línea) en función de su eficacia, potencia, toxicidad y tolerancia. Actualmente los fármacos de primera línea son isoniacida (H), rifampicina (R), piracinaamida (Z), etambutol (E) y estreptomicina (S) (tabla 2). Existen otras rifamicinas con actividad tuberculostática como son la rifapentina y la rifabutina. Rifapentina es una nueva rifamicina que permite una dosificación semanal pero que no está disponible todavía en España. La indicación de la rifabutina sería el tratamiento de pacientes con infección por el VIH que precisen continuar con inhibidores de proteasas o pacientes en tratamiento con ciclos-

rina o tacrolimus en los que se desaconseja la rifampicina (B III)<sup>2,9</sup>.

Isoniacida y, en menor grado, etambutol pueden causar neuropatía periférica. Es más probable que ocurra en caso de que haya factores de riesgo preexistentes (p. ej., diabetes, alcoholismo, embarazo, malnutrición o infección por el VIH). El uso de piridoxina (25-50 mg/día) puede prevenir la neuropatía, pero sólo debería administrarse en el caso de que existan factores de riesgo (B III). Se puede ver también un aumento moderado de las transaminasas en un 10-20% de los casos (hepatitis subclínica). El riesgo de hepatitis aguda clínica aumenta con la edad, siendo extremadamente rara en personas menores de 30 años (0,1%), elevándose al 4% en pacientes de más de 65 años. Es fácilmente previsible con controles clínicos periódicos, y en los casos con factores de riesgo (etilismo y hepatopatía crónica) con controles analíticos periódicos. Otros efectos secundarios poco frecuentes son: disartria, visión borrosa e hiperreflexia. En menos de un 1% de los casos puede aparecer fiebre, crisis convulsivas, depresión, psicosis, exantema y artralgias<sup>9</sup>.

La mayoría de los pacientes toleran bien la rifampicina a las dosis habituales, pero en algunos casos la intolerancia gastrointestinal (dolor epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea) obligan a la retirada del fármaco. Es frecuente, al inicio del tratamiento, una elevación moderada de la bilirrubina y de las enzimas de colestasis, pero suele ser transitoria y no tiene importancia clínica. La hepatitis asociada a rifampicina es rara pero posible. Se produce, sobre todo, cuando la rifampicina se asocia a otros fármacos hepatotóxicos, como es este caso (2,7%). Es dosis dependiente, por lo que se aconseja no pasar de la dosis de 10 mg/kg (dosis máxima 600 mg al día, diaria o intermitente)<sup>9</sup> (B III).

La erupción cutánea con o sin síndrome seudogripal, trombocitopenia y fiebre aparece en un 1-5% de los casos, y es claramente más frecuente en los enfermos infectados por el VIH y en la administración intermitente del fármaco. Una reacción grave de hipersensibilidad a la rifampicina es infrecuente en la población general (< 1%), pero puede elevarse hasta el 10% en pacientes con infección por VIH y/o dosificación intermitente. Los cuadros clínicos descritos son muy variados y se cree que están desencadenados por inmunocomplejos circulantes, pero el mecanismo patogénico exacto no se conoce. Se han descrito cuadros de fiebre, ataxia, eosinofilia, síndrome *flu-like*, trombocitopenia, anemia hemolítica y/o insuficiencia renal

con o sin nefritis intersticial. Estos cuadros precisan en ocasiones del uso de corticoides. En el caso de que la reacción de hipersensibilidad no haya sido grave, puede reintroducirse la rifampicina con dosis ascendente<sup>12</sup> (B III). La rifampicina induce el metabolismo hepático de muchos medicamentos por competencia con el citocromo P450: anticonceptivos, antifúngicos, metadona, corticoides, hipoglucemiantes, anticoagulantes, digoxina, fenitoína, inhibidores de proteasas, ciclosporina y tacrolimus<sup>9</sup>.

La toxicidad más importante de la piraciamida es la hepática. Disminuye el riesgo de toxicidad con dosis de piraciamida menor a 35 mg/kg/día. La asociación de piraciamida y rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis latente se ha asociado a un aumento significativo de la hepatotoxicidad<sup>13</sup>, pero, sin embargo, no se ha demostrado esto mismo cuando se usa la asociación triple (con isoniacida) en la primera fase del tratamiento antituberculoso, sin que se conozca cuál es la explicación de esta paradoja. La hiperuricemia es frecuente (por inhibición de la secreción tubular renal), pero las manifestaciones clínicas de ésta son poco comunes, salvo en pacientes gotosos. Por lo que, en ausencia de gota, no hay que retirar el fármaco ni tratar la hiperuricemia<sup>9</sup>.

### Manejo clínico de la toxicidad

Antes de iniciar el tratamiento de la tuberculosis debe descartarse que el paciente tenga alguna enfermedad de base, fundamentalmente hepática, que contraindique o modifique el uso de alguno de los fármacos de elección.

Si hay una erupción eritematosa generalizada, sobre todo con fiebre, hay que suspender el tratamiento. Si la tuberculosis es grave, se inicia un tratamiento triple con un aminoglucósido (estreptomicina) y 2 agentes orales alternativos. Si no es grave, puede posponerse la reintroducción del tratamiento. Cuando la erupción desaparece, deben reintroducirse los fármacos uno a uno, con intervalos de 2-3 días. Se comienza por la rifampicina (principal agente antituberculoso), después isoniacida y por último piraciamida. Si con alguno reaparece la erupción, se sustituye por etambutol y se alarga la duración del tratamiento (C I)<sup>3</sup>.

Los pacientes que reciben H, R o Z deben ser avisados para que consulten si aparecen síntomas sugestivos de hepatitis: náuseas, astenia, pérdida de apetito, fiebre inexplicada de más de 3 días, orina colúrica, ictericia, etc.<sup>2,9</sup>. En este caso, el tratamiento debería ser suspendido hasta que las cifras se normalicen o alcancen una estabilidad.

**TABLA 2. Dosis de los fármacos de primera línea**

Fármaco	Vía de administración	Pauta diaria	Tres veces/semana	Dos veces/semana
Isoniacida (H)	Oral IV IM	5 mg/kg Máximo 300 mg	10 mg/kg Máximo 900 mg	15 mg/kg Máximo 900 mg
Rifampicina (R)	Oral IV	10 mg/kg Máximo 600 mg	10 mg/kg Máximo 600 mg	10 mg/kg Máximo 600 mg
Piraciamida (Z)	Oral	25 mg/kg Máximo 2 g	35 mg/kg Máximo 3 g	50 mg/kg Máximo 4 g
Etambutol (E)	Oral	25 mg/kg en la fase inicial 15 mg/kg en la fase de continuación	30 mg/kg	45 mg/kg
Estreptomicina (S)	IM	15 mg/kg Máximo 1 g	25-30 mg/kg Máximo 1,5 g	25-30 mg/kg Máximo 1,5 g

De World Health Organisation, 2003<sup>14</sup>.

Aunque la causa específica de la hepatitis no puede ser identificada por el patrón de las alteraciones analíticas, la rifampicina produce con más frecuencia un patrón de colestasis. En cambio, cuando se observa un patrón citolítico, cualquiera de los tres (H, R o Z) puede ser la causa (B III).

Si la cifra de transaminasas supera en cinco veces el valor basal sin síntomas o más de tres veces con síntomas, deben retirarse los 3 fármacos, porque todos son hepatotóxicos. Dado que la reintroducción de fármacos antituberculosos, una vez normalizadas las transaminasas, suele ser más tardío que con la erupción, el paciente debe tratarse mientras tanto con 3 fármacos no hepatotóxicos (p. ej., estreptomicina, etambutol y una quinolona) hasta poder reintroducir el tratamiento de primera línea. Cuando las transaminasas vuelven a cifras inferiores a dos veces los valores basales, se reintroduce primero rifampicina, después isoniacida y por último piracinaamida (B III). Si con alguno reaparece la elevación de transaminasas, éste se sustituye por etambutol y se alarga la duración del tratamiento. Si la elevación ha sido sólo a expensas de las enzimas de colestasis, suele ser la rifampicina la implicada y es ésta la que hay que retirar<sup>9</sup>.

### Fases del tratamiento estándar y duración del tratamiento

Todas las pautas actuales de tratamiento de la tuberculosis inicial no resistente constan de una fase inicial “intensiva” de 2 meses, diseñada para eliminar los bacilos de crecimiento activo y “semidormidos”. Tiene como misión acortar el período de infectividad o contagio. El cultivo se “negativiza” en un 80-90% de los casos en los primeros 2 meses<sup>5,6,9,10,14-16</sup>. En la actualidad se recomienda la realización sistemática de test de sensibilidad a drogas de primera línea en las muestras basales positivas de todo paciente con tuberculosis, debiendo repetirse a los 3 meses si el cultivo continúa siendo positivo<sup>14</sup>.

Después se inicia una segunda fase, de mantenimiento o continuación que tiene como misión eliminar todos los bacilos intracelulares y evitar las recidivas<sup>16,17</sup>.

La duración total del tratamiento será de 6 meses. La fase inicial dura 2 meses y la de continuación 4 meses (A I). En caso de formas clínicas en las que los cultivos permanecen positivos más allá de los primeros 2 meses de terapia inicial (sobre todo formas cavitadas muy bacilíferas)<sup>18</sup> y en situaciones especiales (infección por VIH con menos de 200 CD4 y/o ciertas formas extrapulmonares) la fase de continuación se alarga hasta los 7 meses, ya que con pautas más cortas la recidiva se eleva hasta el 20% (A II)<sup>9</sup>.

Hasta ahora no existen estudios definitivos que aconsejen pautas inferiores a 6 meses. En una revisión reciente de la biblioteca Cochrane de 7 ensayos de pautas menores de 6 meses (rango 2-5 meses) concluyen que los períodos más cortos (3 meses) son igual de efectivos pero que tendrían una tasa de recidiva mayores<sup>19</sup>. La OMS está llevando a cabo, también, un ensayo clínico en fase III en el que incorporan gatifloxacino a la pauta estándar, para demostrar si es posible reducir la duración total a 4 meses. No obstante, es pronto para cambiar las recomendaciones de la duración de la terapia estándar y se necesitan estudios comparativos de pautas con distintas duraciones de tratamiento<sup>16,19,168-172</sup>.

### Regímenes terapéuticos recomendados

La administración de todos los fármacos ha de ser simultánea, en una sola toma, lo que aumenta la eficacia y el cumplimiento, y en ayunas, de media a una hora antes del desayuno. Parece ser que con la comida se produce un ligero retraso en la absorción de estos principios activos, pero tiene poca relevancia clínica, dado el amplio margen terapéutico de los mismos. Por ello, si el paciente tiene molestias epigástricas o náuseas con el tratamiento, es mejor administrar la dosis con comidas a que no lo tome o lo vomite<sup>2,20</sup>.

### Pauta de la fase inicial (tabla 3)

La pauta de la fase inicial consiste en la administración de isoniacida, rifampicina y piracinaamida durante 2 meses. La administración durante la fase inicial es preferible que sea diaria, no en pauta intermitente<sup>16,21</sup> (A I). La dosificación de los preparados comerciales a dosis fijas se resumen en la tabla 4.

Existen dos grandes documentos de consenso publicados en relación al tema del tratamiento de la tuberculosis. Uno es nacional, publicado en dos fases, en 1992 y 1999<sup>5,6</sup>, pero todavía vigente y que recomienda iniciar el tratamiento con sólo 3 fármacos y otro más reciente (2003) que recoge el consenso de las 3 sociedades científicas norteamericanas más importantes en el terreno de las enfermedades infecciosas (American Thoracic Society [ATS], Centers for Disease Control and Prevention [CDC] e Infectious Diseases Society of America [IDSA])<sup>9</sup>. En esta guía indican iniciar con una pauta de 4 fármacos (H + R + P + E) dada la alta tasa de resistencia primaria a isoniacida existente en Estados Unidos, superior al 10% según datos de la OMS (A I)<sup>14,15</sup>. Una vez realizado el antibiograma, en caso de que los bacilos sean sensibles, se suspende el etambutol<sup>3</sup>.

### Indicaciones para el uso del cuarto fármaco en la fase inicial en nuestro medio

En España no existe un estudio nacional sobre resistencias a fármacos antituberculosos, pero los resultados publicados en diferentes comunidades autónomas evidencian una baja tasa de resistencia primaria a la isoniacida<sup>23,24</sup>. Esto hace que en España no esté justificado el uso del etambutol como cuarto fármaco inicial de forma sistemática como recomiendan las guías americanas<sup>9,17</sup>. Sólo lo usaremos en inmigrantes procedentes de áreas con resistencia primaria a isoniacida alta (casi todos los países en vías de desarrollo) (B III) y, aunque no hay estudios concluyentes al respecto, también en pacientes con infección por el VIH (B III). En la mayoría de los casos este cuarto fármaco será el etambutol. Aunque diversos ensayos clínicos han demostrado eficacia equivalente entre estreptomicina y etambutol, el aumento de resistencia a la estreptomicina y la vía de administración no lo convierten en un buen candidato.

### Pauta de la fase de continuación

Tras esta fase de inicio se puede continuar con isoniacida y rifampicina, administradas de forma diaria o intermitente (dos o tres veces por semana con supervisión u observación directa) durante 4 meses (A I) o 7 meses en las indicaciones anteriormente citadas (tabla 3). Existen preparados comerciales con los 2 fármacos asociados que mejoran el cumplimiento y disminuyen la posibilidad de monoterapia (tabla 4).

TABLA 3. Pautas de tratamiento de la tuberculosis pulmonar inicial

Fases del tratamiento	Fármacos	Pauta de administración	Nivel de evidencia en VIH negativo	Nivel de evidencia en VIH positivo
<b>Fase inicial (2 meses)</b>	<b>Isoniacida (H)<sup>1</sup></b> <b>Rifampicina (R)</b> <b>Piracinamida (Z)</b> Etambutol (E) <sup>2</sup>	2 opciones: – <b>Pauta diaria<sup>3</sup></b> – Pauta intermitente (3 dosis a la semana)	(A I) (B I)	(A II) (B II)
<b>Fase de continuación (4 meses)</b> (7 meses) <sup>4</sup>	<b>Isoniacida (H)</b> <b>Rifampicina (R)</b>	2 opciones: – <b>Pauta diaria</b> – <b>Pauta intermitente<sup>5</sup></b> (2-3 dosis a la semana)	(A I) (A I)	(A II) (A II)
	Isoniacida (H) Rifapentina <sup>6</sup>	1 día a la semana	(B I)	(E I)

**En negrita, pauta preferente.**

<sup>1</sup>Durante todo el periodo de tratamiento, éste se complementará con vitamina B<sub>6</sub> (25-50 mg de piridoxina) en pacientes con factores de riesgo (embarazadas, desnutridos, VIH y alcoholicos).

<sup>2</sup>En pacientes con infección por el VIH e inmigrantes procedentes de zonas donde la tasa de resistencia primaria a isoniacida sea superior al 4% debe añadirse etambutol hasta disponer del estudio de resistencias (**B III**).

<sup>3</sup>En pautas directamente observadas podría administrarse 5 días en semana. No hay estudios que comparen el régimen de 5 días frente al de 7, pero seguramente es efectivo (**B III**).

<sup>4</sup>En Pacientes VIH+ (< 200 CD4) y/o población general con formas cavitadas y con cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento, la fase de continuación debe alargarse hasta los 7 meses (duración total: 9 meses) (**A II**).

<sup>5</sup>Las pautas intermitentes deben utilizarse con terapia directamente observada.

<sup>6</sup>Rifapentina no está comercializada en España. No puede usarse este régimen en pacientes VIH+, ni en pacientes con cavitación y bacilíferos después de 2 meses del comienzo de la terapia inicial.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 4. Preparados comerciales combinados

Preparado comercial	Fase de tratamiento	Dosis/comprimido	Número de comprimidos según peso	Precio/día (PVP)
Rifater®	Inicial	H: 50 mg R: 120 mg Z: 300 mg	< 50 kg: 4 comp. 50-65 kg: 5 comp. > 65 kg: 6 comp.	5 comp.: 1,38 € 6 comp.: 1,6 €
Rimcure®	Inicial	H: 75 mg R: 50 mg Z: 400 mg	> 40 kg: 4 comp.	1,84 €
Rimstar®	Inicial	H: 75 mg R: 150 mg Z: 400 mg E: 275 mg	> 40 kg: 4 comp.	2,24 €
Rifinah® Rimactazid®	Continuación	H: 150 mg R: 300 mg	2 comp.	0,86 €
Tisobríf®	Continuación	H: 300 mg R: 600 mg Piridoxina: 50 mg	1 sobre	0,96 €

H: isoniacida; R: rifampicina; Z: piracinamida; E: etambutol; PVP: precio de venta al público.

### Formulaciones comerciales combinadas (asociaciones a dosis fijas)

Hasta el momento, sólo se disponía de Rifater® como asociación de H + R + Z, pero su dosificación hay que ajustarla al peso y no se alcanzan las cantidades exactas que recomienda la OMS<sup>20,25</sup>, lo que sí ocurre con las nuevas presentaciones (Rimstar® o Rimcure®) (tabla 4).

Si se usa etambutol en la fase inicial, con sólo 4 comprimidos diarios (Rimstar®) se consigue la dosis óptima del adulto, disminuyendo el tratamiento clásico en 4-5 comprimidos diarios.

Aunque no hay evidencia que indique que estas asociaciones sean superiores a las formulaciones monofármaco, las opiniones de expertos sugieren que éstas deben ser empleadas preferentemente<sup>5,6,25-27</sup>. Además, tanto la OMS como la International Union Against Tuberculosis and

Lung Disease (IUATLD) promueven su utilización, ya que presentan varias ventajas (**B III**)<sup>4,10,25</sup>, ya que mejora el cumplimiento y simplifica el tratamiento, tanto por parte del prescriptor (menor posibilidad de errores de prescripción y dosificación) como del paciente, que tiene que ingerir menor número de comprimidos al día. Por esta razón, el uso de estas presentaciones combinadas son recomendadas también por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de los Servicios de Salud de Andalucía, Cataluña y País Vasco<sup>20</sup>.

### Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar

Aunque la localización pulmonar es la forma más frecuente de presentación de la tuberculosis, cualquier órga-

**TABLA 5. Duración del tratamiento e indicaciones de corticoides en la tuberculosis extrapulmonar**

Localización	Duración del tratamiento (evidencia científica)	Uso de corticoides
Miliar	6 meses (B III)	No
Pleural	6 meses (A II)	Sí, pero no hay datos suficientes (C I)
Ganglionar	6 meses (A II)	Si reacción paradójica y/o SRI
Osteoarticular	9 meses (B III)	No
Genitourinaria	6 meses (A II)	No
SNC	12 meses (B II)	Sí (A I)
Pericarditis	6 meses (A II)	Sí (A I) (en VIH (B I))

SNC: sistema nervioso central; SRI: síndrome de reconstitución inmune;  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

no o tejido puede verse afectado por la enfermedad. La tuberculosis extrapulmonar ocurre con mayor frecuencia en inmunodeprimidos y su incidencia se ha incrementado en los últimos años debido fundamentalmente a la infección por el VIH<sup>28, 62-64</sup>. Por tanto la recomendación de hacer determinación de VIH en todo paciente con tuberculosis<sup>11</sup> (A III) es más necesaria si cabe en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Dada la excelente penetración tisular de los medicamentos antituberculosos y la relativa escasez de bacilos de Koch presentes en las localizaciones extrapulmonares, los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis pulmonar les son aplicables<sup>3,29</sup>, aunque con algunas diferencias puntuales. En general, son escasos los ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y por tanto, el grado de evidencia es menor. La pauta de 6 meses es la más recomendada para tratar la enfermedad producida por cepas sensibles. Las excepciones serían la tuberculosis del sistema nervioso central cuyo tratamiento debería durar 12 meses<sup>3,30</sup> y la tuberculosis osteoarticular que debería tratarse durante 9 meses (tabla 5).

### Tuberculosis miliar

La tuberculosis miliar es produce como consecuencia de la diseminación linfohematogena masiva de *M. tuberculosis*. La afectación multiorgánica es probablemente más frecuente de lo que se reconoce, ya que cuando se diagnostica tuberculosis en una localización generalmente no se investigan otras<sup>4</sup>.

No existen estudios controlados que evalúen la duración del tratamiento, aunque la ATS<sup>3</sup> recomienda en adultos la pauta de 6 meses (B III).

Los estudios que analizan el empleo de corticoides en esta forma de tuberculosis son escasos y difícilmente valorables<sup>31</sup>, por tanto se acepta que no estarían indicados salvo en casos de insuficiencia respiratoria refractaria<sup>32</sup> (B III).

### Tuberculosis pleural

*Mycobacterium tuberculosis* puede producir derrame pleural por dos mecanismos distintos que requieren un abordaje terapéutico y tienen un pronóstico diferente: una

reacción de hipersensibilidad cuando un escaso número de bacilos procedentes del pulmón alcanza el espacio pleural o, menos frecuentemente, un empiema<sup>4</sup> si se produce un paso masivo de bacilos al espacio pleural por la rotura de una cavidad o una fistula broncopleural.

Se aconseja un régimen de 6 meses para el tratamiento de la tuberculosis pleural (A II). La fibrosis pleural residual es una complicación que puede aparecer en más de la mitad de los casos y en algunos muy evolucionados requerir intervención quirúrgica incluyendo decorticación<sup>33</sup>. El tratamiento del empiema pleural tuberculoso requiere drenaje (frecuentemente quirúrgico) asociado a tratamiento antituberculoso cuya duración óptima no ha sido establecida (B III).

Se han utilizado varias estrategias asociadas al tratamiento antituberculoso para acelerar la resolución del derrame y minimizar el riesgo de fibrosis pleural:

1. Varios estudios controlados han intentado determinar la utilidad de los corticoides asociados al tratamiento antituberculosos en el tratamiento de la tuberculosis pleural<sup>31</sup>. Los resultados son contradictorios en cuanto a su eficacia para mejorar los síntomas y resolver el derrame pleural, pero coinciden en que no reducen la frecuencia de complicaciones pleurales como la fibrosis<sup>34-36</sup>. Un estudio controlado, doble ciego, realizado sobre un total de 197 pacientes infectados por el VIH con pleuritis tuberculosa desaconseja el uso de corticoides por falta de eficacia e incrementar el riesgo de sarcoma de Kaposi<sup>37</sup>. En conclusión, no se disponen de datos suficientes para recomendar el uso sistemático de corticoides en el tratamiento de la tuberculosis pleural<sup>37,38</sup> (C I).

2. La asociación de drenaje de la cavidad pleural mediante catéter y tratamiento antituberculoso eficaz no ha demostrado beneficio clínico adicional ni reduce la probabilidad de desarrollar una fibrosis pleural residual en casos de tuberculosis pleural no complicada<sup>39</sup>.

3. En un estudio controlado a doble ciego el empleo de urocinasa en derrames pleurales tuberculosos loculados se mostró potencialmente beneficioso para reducir el grado de fibrosis pleural residual<sup>33</sup> (B I).

### Tuberculosis ganglionar

El tratamiento recomendado para la tuberculosis ganglionar es la pauta estándar de 6 meses que se ha mostrado tan eficaz como otras de mayor duración<sup>40,41</sup> (A I). El drenaje o la punción-aspiración pueden estar indicados en casos de adenopatías fluctuantes con riesgo de drenaje espontáneo. La extirpación quirúrgica sólo se realiza en casos excepcionales en los que existan dudas diagnósticas. En el curso del tratamiento es posible el incremento del tamaño de los ganglios linfáticos afectados, la aparición de fluctuación por acumulación de *caseum* e incluso el crecimiento de otros nuevos sin que ello signifique necesariamente fracaso terapéutico (expansión paradójica). Este hecho puede verse en cualquier paciente, pero es más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que inician tratamiento antirretroviral como manifestación del síndrome de reactivación inmune. Aunque no hay estudios al respecto, los expertos opinan que este cuadro debe ser tratado con metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg/día con dosis decreciente durante 1-2 semanas (B III).

## Tuberculosis ósea y articular

En principio, el bacilo de Koch puede afectar a cualquier zona del esqueleto. Ordenadas por orden de frecuencia podemos distinguir las siguientes localizaciones:

1. Tuberculosis de la columna vertebral, tuberculosis espinal o mal de Pott (40% de los casos). Se comporta como una osteoartritis. En niños es típica la afectación de la columna torácica y en adultos la lumbar.
2. Artritis de las grandes articulaciones de soporte: caderas y rodillas<sup>42</sup>.
3. Osteomielitis, otras afectaciones articulares, bursitis, tendinitis y piomiositis tuberculosas.

El tratamiento de las localizaciones óseas y articulares no difiere significativamente del recomendado para otras formas de tuberculosis. Algunos ensayos clínicos han confirmado que son útiles las pautas cortas de 6 meses<sup>43-45</sup> (A I). Sin embargo por motivos de penetración tisular y dificultad para controlar la respuesta microbiológica, buena parte de los expertos se inclinan por prolongar el tratamiento hasta los 9 meses<sup>9,46</sup> (B III). En general, la terapia adyuvante con corticoides no está recomendada (D III), salvo en casos de respuesta paradójica con gran componente inflamatorio<sup>46</sup>.

La base del tratamiento de la mielopatía inicial con o sin afectación neurológica que aparece en la fase activa del mal de Pott continúa siendo la quimioterapia antituberculosa<sup>44-49</sup>. La cirugía estaría indicada en casos de:

1. Falta de respuesta al tratamiento antituberculoso adecuado.
2. Deterioro neurológico progresivo o recurrente de causa compresiva.
3. Estabilización de la columna y prevención del desarrollo de cifosis y paraplejías tardías<sup>9,50</sup>.

La inmovilización mediante corsés ortopédicos estaría indicada en casos de afectación cervical, compresión medular o inestabilidad de la columna hasta que se plantea la cirugía.

## Pericarditis tuberculosa

La pericarditis es una localización poco frecuente de la tuberculosis pero con una mortalidad elevada (30-40%) a pesar de un diagnóstico y tratamiento adecuados. El tratamiento óptimo de la enfermedad no está bien establecido y el diagnóstico etiológico en zonas con baja incidencia puede ser laborioso. El tratamiento tendría un doble objetivo: inicialmente disminuir los síntomas y evitar la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica disminuyendo el riesgo de taponamiento cardíaco y a más largo plazo evitar la constrictión pericárdica. La pauta antituberculosa recomendada es la habitual de 6 meses (A II). Un estudio doble ciego, prospectivo, aleatorizado realizado en Sudáfrica<sup>51</sup> demostró que el uso de corticoides disminuye el riesgo de muerte y la necesidad de pericardiocentesis repetidas para el control del derrame pericárdico<sup>52</sup>.

A la vista de estos resultados se recomienda el uso de esteroides asociados al tratamiento antituberculoso (A I), incluyendo pacientes con infección por el VIH<sup>53</sup>.

Respecto a las indicaciones de cirugía, la pericardiotoximia subxifoidea es una técnica quirúrgica que evita la

acumulación de líquido pericárdico y, por tanto, de pericardiocentesis de repetición y permite la toma de biopsia pericárdica. El uso sistemático de drenaje quirúrgico abierto en lugar de pericardiocentesis de repetición en las pericarditis exudativas no ha mostrado beneficios en cuanto a mortalidad ni evolución a pericarditis constrictiva<sup>51</sup>. La pericardiectomía estaría indicada cuando, a pesar de un tratamiento con quimioterapia antituberculosa y corticoides, la evolución es hacia una pericarditis constrictiva.

## Tuberculosis genitourinaria

La tuberculosis genitourinaria es una forma relativamente poco común de tuberculosis que puede afectar a los riñones, uréteres, vejiga y órganos genitales. El tratamiento indicado es de 6 meses para todas las formas de tuberculosis genitourinaria<sup>54,55</sup> (A II). El tratamiento adyuvante con corticoides es un tema de debate en la literatura urológica para evitar la uropatía obstructiva en caso de afectación ureteral, pero la evidencia científica es escasa<sup>54</sup> (C III).

Aunque la quimioterapia antituberculosa es la base del tratamiento, ocasionalmente se requiere cirugía ablativa o reparadora. Las indicaciones serían: en caso de hidronefrosis e insuficiencia renal progresiva causada por obstrucción, el drenaje de la vía urinaria (mediante catéter o nefrostomía) debe de realizarse inmediatamente. La nefrectomía total o parcial está indicada en casos de riñones no funcionantes o escasamente funcionantes sobre todo si se acompaña de dolor intenso en flancos o hipertensión arterial. El drenaje de grandes abscesos tuboováricos<sup>54</sup>, la histerectomía en caso de metrorragia que no responde a otras terapias, el tratamiento de la infertilidad de causa obstructiva y la cirugía reparadora en casos de afectación grave de la vejiga serían otras indicaciones. La nefrectomía no está indicada en tuberculosis renal no complicada.

## Tuberculosis meníngea

La tuberculosis del sistema nervioso central es la forma más grave de afectación tuberculosa. Puede producir graves secuelas neurológicas en la tercera parte de los supervivientes a pesar de un tratamiento adecuado<sup>56-58</sup>. La tuberculosis cerebral puede manifestarse de diversas formas: meningitis, tuberculoma, absceso cerebral, tuberculosis miliar, encefalopatía tuberculosa y vasculopatía tuberculosa. La mortalidad y las secuelas dependen directamente del estadio de la enfermedad y del momento del inicio del tratamiento.

El tratamiento de la afectación tuberculosa del sistema nervioso central debería iniciarse lo más pronto posible, aún sin confirmación microbiológica. La duración total del tratamiento será de 12 meses (B II)<sup>59</sup>, si bien la duración óptima del tratamiento no ha sido determinado mediante estudios clínicos aleatorizados.

Se han realizado múltiples estudios controlados sobre el empleo de corticoides para mejorar la respuesta del tratamiento antituberculoso, la mayoría de ellos muestran beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad y de las secuelas neurológicas<sup>31,60</sup>. Sin embargo es difícil extraer conclusiones definitivas debido a sus limitaciones metodológicas. La ATS y los CDC en junio del 2003 recomiendan el empleo de corticoides en todos los pacientes con meningitis tuberculosa, principalmente aquellos con

**TABLA 6. Dosis y CMI de fármacos inyectables y agentes de segunda línea**

Fármaco inyectable	CMI ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Dosis diaria adulto
Estreptomicina	0,25-2,0	15 mg/kg
Amikacina	0,5-1,0	15 mg/kg
Kanamicina	1,5-3,0	15 mg/kg
Capreomicina	1,25-3,5	15 mg/kg
<b>Fármacos de segunda línea</b>		
Ciprofloxacina	0,25-2,0	750 mg/12 h
Ofloxacino	0,25-2,0	400 mg/12 h
Moxifloxacino	0,12-0,5	400 mg/día
Gatifloxacino	0,25	400 mg/día
Levofloxacino	0,25-1,0	500 mg/día
Etionamida	0,3-1,2	250-500 mg/12 h
Cicloserina	No establecida	250-500 mg/12 h
PAS	1,0	9-12 g/día

CMI: concentración mínima inhibitoria; PAS: ácido paraaminosalicílico.

disminución del nivel de conciencia<sup>9</sup> (A I). Con posterioridad, ha sido publicado un estudio controlado, doble ciego realizado en Vietnam<sup>61</sup> que incluye un total de 575 pacientes. Los autores concluyen que el empleo de corticoides disminuye la mortalidad en pacientes mayores de 14 años con meningitis tuberculosa independientemente del grado de severidad de la enfermedad, disminuye los efectos secundarios de la medicación, pero no disminuye la morbilidad.

Hasta en el 20% de los casos de meningitis tuberculosa pueden aparecer o crecer tuberculosas cerebrales durante las primeras semanas o meses en el contexto de un síndrome de respuesta paradójica sin que necesariamente signifique fallo terapéutico. La cirugía quedaría reservada para el tratamiento del empiema intracraneal tuberculoso, hidrocefalia y drenaje de abscesos.

## Tratamiento de la tuberculosis resistente

La tuberculosis resistente a fármacos (TB-R) es un problema clínico y epidemiológico de amplia distribución mundial, elevada morbilidad, y supone una dificultad añadida para el control sanitario de la enfermedad<sup>65</sup>.

La existencia de cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a fármacos es un fenómeno natural que está presente en toda población bacilar, pero un tratamiento adecuado impide su desarrollo, de ahí que se considere que la TB-R es consecuencia de un mal tratamiento de la enfermedad y por tanto hay una cierta responsabilidad del sistema sanitario en el que se presente<sup>66,67</sup>. La tuberculosis resistente a múltiples fármacos o multirresistente (TB-MR) se refiere a la enfermedad producida por cepas resistentes a dos o más fármacos de primera línea, habitualmente isoniazida y rifampicina.

La resistencia puede ser primaria si el paciente no ha recibido tratamiento antituberculoso previo, y secundaria o adquirida cuando ya se ha realizado éste o se está recibiendo en el momento de detectarse la resistencia<sup>72,73,84-86,180</sup>.

En las últimas décadas, coincidiendo con la aparición de la epidemia de VIH/SIDA en el mundo, se asistió a un

aumento en el número de casos declarados de tuberculosis en países donde se había apreciado una disminución progresiva de las tasas de la enfermedad, y se comunicaron brotes producidos por cepas altamente resistentes en instituciones cerradas como hospitales, prisiones y residencias, afectando tanto a pacientes como al personal sanitario, con mayor frecuencia entre enfermos de VIH/SIDA y con una evolución fatal en un elevado porcentaje de casos<sup>68-71</sup>.

### Bases del tratamiento de la tuberculosis resistente

El tratamiento empírico inicial de la tuberculosis en áreas de alta prevalencia de TB-MR requiere el tratamiento estándar y añadir 2 fármacos o más que aseguren recibir al menos 4 fármacos a los que haya sensibilidad, lo cual requiere un régimen de 6 fármacos, hasta disponer de los estudios microbiológicos<sup>67</sup>. Nunca se debe utilizar un régimen de administración intermitente cuando se trata una tuberculosis por cepas resistentes salvo para los agentes inyectables tras un período inicial de 2-3 meses de administración diaria<sup>9,81-84</sup>. En la tabla 6 se muestra la dosificación de los principales fármacos de segunda línea usados en el tratamiento de la TB-R.

No hay ensayos controlados que estudien las distintas opciones del tratamiento de la TB-MR y las pautas se basan en una combinación de recomendaciones generales, extrapolaciones y opiniones de expertos (B III). La duración del tratamiento se recomienda que sea más prolongada en pacientes con infección por el VIH. Es conveniente que los tratamientos se inicien en el hospital, y si es preciso con aislamiento prolongado en hospitales especializados, y continuar en un régimen de tratamiento supervisado por personal muy experto en los mismos, que esté familiarizado con los efectos adversos de los mismos<sup>67,80,88,89</sup>. El tratamiento directamente observado (TDO) ha significado una mejora en los resultados al disminuir el número de fracasos terapéuticos.

### Pautas de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente

En la tabla 7 se muestran algunas de las recomendaciones de tratamiento en caso de resistencia y multirresistencia. Los resultados del tratamiento de la TB-MR se han evaluado en algunos estudios de revisión y se ha comprobado que entre pacientes sin infección VIH/sida se puede conseguir entre un 83-96% de respuesta clínica, aunque el número de los que tienen que interrumpirlo por efectos adversos es elevado (17-73%) y muchos no lo completan<sup>74-76,79</sup>.

Se asocian a malos resultados terapéuticos un hematocrito bajo y un bajo índice de masa corporal<sup>75-78</sup>. También los pacientes de más edad, el haber utilizado un mayor número de fármacos previamente, la resistencia a ofloxacino y una baja frecuencia de uso del mismo, se han asociado a peores resultados<sup>74</sup>. La inclusión de piracínamida y etambutol en un régimen cuando el aislado es sensible, mejora el porcentaje de curaciones<sup>76</sup>. El uso de quinolonas puede ser un factor predictivo de respuesta favorable que conlleva mejor supervivencia<sup>78</sup>.

La mortalidad oscila entre el 4-22% en series de pacientes<sup>74-79</sup> siendo más elevadas en los brotes descritos en pacientes con infección VIH/sida<sup>68-71,87</sup> que alcanzaban más del 80% de los casos.

TABLA 7. Pautas de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente

Patrón de resistencia	Régimen recomendado	Duración (meses)	Comentarios
Resistencia a H ( $\pm$ S)	R + Z + E ( $\pm$ FQ): 2 meses R + E: 7 meses	9	> 95% de curaciones si se usan 4 fármacos en fase inicial y R + E o S en la de continuación FQ puede recomendarse en enfermedad extensa (B III)
Resistencia a H ( $\pm$ S)	R + Z + E ( $\pm$ FQ)	6	Si se usa Z durante los 6 meses (B II)
Resistencia a R	H + Z + E ( $\pm$ FQ)	12-18	
Resistencia a H + R ( $\pm$ S)	FQ + Z + E + agente inyectable $\pm$ un agente alternativo	18-24	La prolongación del tratamiento reduce riesgo de recaída Añadir uno o más fármacos alternativos si hay enfermedad extensa La cirugía puede estar indicada
Resistencia a H + R + E o Z ( $\pm$ S)	FQ + E y/o Z si son activos + agente inyectable + un agente alternativo	24	Usar fármacos de 1. <sup>a</sup> línea que sean sensibles Para una enfermedad más extensa y/o un tratamiento más corto añadir un agente inyectable los primeros 2 meses (B III) La cirugía puede estar indicada

Agentes inyectables: estreptomicina, amikacina, kanamicina o capreomicina.

Agentes alternativos: etionamida, prontiamida, cicloserina, PAS, claritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, linezolid.

H: isoniacida; S: estreptomicina; R: rifampicina; Z: piraciamida; E: etambutol; FQ: fluorquinolona (ciprofloxacina, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino); PAS: ácido paraaminosalicílico.

### Papel de la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis resistente

No existen estudios aleatorizados que analicen el papel de la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y afectación pulmonar extensa, pero hay publicaciones que apuntan en el sentido de contribuir a la curación de la enfermedad, al reducir la carga de bacilos tras la resección de lesiones pulmonares<sup>78</sup>. La cirugía podría estar indicada, por tanto, en casos de TB-MR con enfermedad localizada, cuando a pesar de un tratamiento adecuado se mantienen positivos los cultivos más de 3 meses o cuando hay resistencia a todos los fármacos de primera línea, circunstancias que se asocian a un peor pronóstico.

Se precisa una reserva de capacidad respiratoria suficiente. Debe de ser realizado por equipos con experiencia y tras un tratamiento médico durante 1-3 meses antes del procedimiento (B III).

### Tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH

La coinfección por el VIH incrementa significativamente el riesgo de desarrollo de la tuberculosis<sup>90-92</sup>. De este modo en áreas con alta prevalencia de infección por el VIH se ha comprobado un gran incremento del número de casos de tuberculosis. La relación es tan estrecha que se aconseja evaluar la posibilidad de infección por el VIH en todo paciente con tuberculosis<sup>15</sup>.

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha modificado de forma sustancial el pronóstico, porque ha disminuido de forma notable la incidencia de infecciones oportunistas y la mortalidad por sida<sup>93,94</sup>. Sin embargo la incidencia de tuberculosis en España continúa siendo elevada debido a que con frecuencia los pacientes infectados por el VIH presentan otros factores de riesgo para su desarrollo como son el consumo de drogas, la marginalidad social y la estancia en prisiones.

### ¿Cómo tratar la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH?

En la actualidad se dispone del nivel de evidencia suficiente para poder afirmar que la pauta estándar de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH tiene la misma eficacia que en pacientes no infectados<sup>95-104</sup>. Por tanto las recomendaciones en cuanto a regímenes de tratamiento de la tuberculosis son las mismas que en la población general.

Rifabutina es una rifamicina con concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a *M. tuberculosis* inferior y vida media plasmática superior a la rifampicina. Diversos estudios han demostrado que su eficacia en el tratamiento de la tuberculosis es equivalente<sup>95-97</sup>. Sin embargo no se disponen en la actualidad de asociaciones galénicas de fármacos antituberculosos que incluyan rifabutina, por lo que, al aumentar el número de fármacos y comprimidos, puede disminuir la adherencia al mismo y posibilita la realización de monoterapias y con ello el desarrollo de mutantes resistentes. Por todas estas razones consideramos que regímenes basados en rifampicina deben ser considerados preferenciales en el tratamiento de la tuberculosis y que regímenes basados en rifabutina deben ser considerados como alternativos.

En pacientes en los que el uso de rifamicinas se encuentra contraindicado por alguna razón (resistencias, toxicidad, decisión médica/paciente de no poner en riesgo un TAR eficaz, etc.), se recomienda la asociación de isoniacida, piraciamida y etambutol, con o sin estreptomicina. Estos regímenes se asocian a altas tasas de recidivas por lo que en estos casos la duración del tratamiento deberá ser de al menos 12-18 meses.

### ¿Cuánto debe durar el tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH?

No disponemos de ensayos clínicos comparativos que permitan precisar cuál es la duración óptima del tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Los datos disponibles derivan de estudios no diseñados

dos para precisar esta cuestión y ofrecen resultados a veces discrepantes. De este modo las recomendaciones realizadas por organismos oficiales no son homogéneas. Así, mientras las guías de práctica clínica anglosajonas recomiendan que en pacientes infectados por el VIH la duración no debe diferir de la recomendada para pacientes no infectados, es decir 6 meses<sup>9,105</sup>, las guías realizadas en nuestro país recomiendan que la duración debe ser 9 meses<sup>106</sup>, recomendación compartida también por algunos expertos<sup>103,107</sup>.

En pacientes con tuberculosis la respuesta inicial al tratamiento y el tiempo de negativización de los cultivos de esputo parecen ser equiparable para pacientes infectados y no infectados por el VIH<sup>98,101,108</sup>. Sin embargo los datos relativos a las tasas de recidivas (recurrencia de la tuberculosis después de completar con éxito un tratamiento adecuado) tras un tratamiento anti-TB de 6 meses no son homogéneos. En un estudio realizado en Zaire en el que 307 pacientes con tuberculosis fueron tratados con una pauta de 6 meses de tratamiento, la tasa de recidiva tras un período de seguimiento de 12 meses fue del 9% entre pacientes infectados por el VIH y 5,3% entre los no infectados<sup>109</sup>. Otros estudios observacionales también han comprobado que la tasa de recidivas de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH era mayor en pacientes que recibieron 6 meses de tratamiento que en los que recibieron 9 meses<sup>110,112,113,115</sup>.

Por el contrario en un estudio similar realizado en Costa de Marfil en el que 300 pacientes con tuberculosis fueron tratados con una pauta de 6 meses de tratamiento, la tasa de recidiva tras un seguimiento de 18 meses fue la misma (3%) entre pacientes infectados y no infectados por el VIH<sup>111</sup>.

En nuestra opinión, en ausencia de un estudio aleatorizado que compare la eficacia de regímenes de 6 y 9 meses de duración, no es posible realizar recomendaciones firmes en cuanto a la duración del tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH, y en tanto no dispongamos de datos más concluyentes, creemos que se debe adoptar una actitud más conservadora e incrementar el tiempo de tratamiento a 9 meses en todo paciente infectado por el VIH con situación de inmunocompromiso, especialmente en aquellos que presenten cifras de linfocitos CD4+ < 200 céls./ml.

## Tuberculosis e inmigración

La tuberculosis ha sido a lo largo de la historia una enfermedad ligada a la emigración y a la pobreza. En la actualidad esta enfermedad tiene mayores tasas de incidencia y prevalencia en países de renta baja, mientras que en los países de renta elevada la incidencia en la población autóctona disminuye progresivamente<sup>182</sup>. En estos países se observan dos ondas epidémicas; una descendente en la población autóctona y otra ascendente en la población inmigrante<sup>116-118</sup>. En España, desde la entrada del nuevo siglo, este hecho está adquiriendo una relevancia significativa, especialmente en poblaciones y zonas geográficas con una alta tasa de inmigración como Madrid, Barcelona o el Poniente Almeriense donde la tuberculosis en la población inmigrante se acerca o supera el 50% de los casos diagnosticados en los últimos años<sup>119-122</sup>.

Las características diferenciales más relevantes de la tuberculosis en la población inmigrante respecto a pacientes autóctonos son las siguientes:

1. La mayoría de los casos ocurren en los primeros 5 años desde la llegada al país de acogida, especialmente en los primeros 2 años<sup>112-127</sup>.

2. Aunque la mayoría de los casos se deben a reactivación endógena, la reinfección exógena puede ser responsable de hasta el 20% de los casos en algunas poblaciones, según estudios recientes de epidemiología molecular<sup>128-130</sup>.

3. La enfermedad predomina en varones jóvenes (ligado al fenómeno migratorio)<sup>126,131</sup>.

4. La localización pulmonar es la más frecuente, aunque las formas extrapulmonares son más frecuentes que en la población autóctona<sup>126,132</sup>.

5. La coinfección TB-VIH es menos frecuente, excepto en poblaciones procedentes del África Subsahariana<sup>122,123</sup>.

6. La tasa de resistencias a un solo fármaco y multirresistencias es mayor, en relación con la mayor tasa de resistencia en los países de origen<sup>126,133,134</sup>.

7. El cumplimiento del tratamiento de la tuberculosis activa y de la infección tuberculosa latente es menor en relación con barreras idiomáticas o culturales, la diferente percepción de enfermedad, la movilidad geográfica y la irregularidad legal<sup>126,135-139</sup>.

Aunque no existe un programa de cribado de tuberculosis en inmigrantes en España, se debe aprovechar su primer contacto con el sistema sanitario para ofrecer un programa de control de la tuberculosis<sup>119,136,139</sup> (B III). La técnica diagnóstica más útil es la radiografía de tórax que permite la identificación de lesiones sugestivas de actividad y de imágenes residuales, complementada con la baciloscopia y cultivo de esputo<sup>119,137-140</sup> (B III).

## Tratamiento de la tuberculosis en inmigrantes

Desde el punto de vista terapéutico los principios en los que se basa el tratamiento de la tuberculosis son los mismos en la población autóctona que en la inmigrante<sup>119,136-139,144-154</sup>. Sin embargo se pueden hacer algunas recomendaciones especiales:

1. Antes de iniciar un tratamiento empírico se debe insistir especialmente en los antecedentes epidemiológicos del paciente (caso inicial o tratamiento previo) y conocer el patrón y tasa de resistencias de su país de origen<sup>119,133,138</sup> (B III). Se debe realizar un antibiograma en todos los casos<sup>119,137-139</sup> (A II).

2. El tratamiento empírico en la fase inicial se debe hacer con 4 fármacos (A I), (habitualmente H + R + Z + E)<sup>119,137-139</sup>. Se debe garantizar el tratamiento de la tuberculosis a todos los pacientes<sup>119</sup> (B III). Se recomienda la supervisión de su cumplimiento, con una estrategia individualizada de tratamiento<sup>119,137,182</sup> (A II). Se recomienda usar TDO sobre todo en los colectivos con mayor riesgo de incumplimiento terapéutico, tales como pacientes que viven con hacinamiento o en residencias, indigentes, retratamientos o abuso de drogas/álcool<sup>119,141-143</sup> (B III).

## Tratamiento de la tuberculosis en otras situaciones especiales

### Embarazo y lactancia

Debido a la posibilidad de transmisión al feto, el tratamiento de la madre debe realizarse precozmente. El régimen

men utilizado es el que combina una pauta de isoniacida con rifampicina durante 9 meses, complementado con etambutol los primeros 2 meses. Esta es la pauta recomendada por la ATS/CDC<sup>155</sup>. No existen datos sobre teratogenicidad con piracynamida y probablemente este fármaco también pueda utilizarse con seguridad y así lo avalan organizaciones como la OMS<sup>156</sup>. Estreptomicina es el único fármaco de primera línea desaconsejado durante el embarazo debido a la posibilidad de sordera congénita<sup>157</sup>. El tratamiento con quinolonas se ha asociado a malformaciones óseas cuando se utilizaron durante el primer trimestre de la gestación, por lo que deben evitarse si es posible<sup>157-159</sup>.

No es necesario la retirada de la lactancia materna cuando el tratamiento se realiza con fármacos de primera línea ya que las concentraciones en la leche materna son muy bajas y no producen toxicidad. Se recomienda suplemento de 25-50 mg de piridoxina junto al tratamiento con isoniacida, durante todo el tratamiento.

### **Hepatopatía crónica**

De los fármacos de primera línea, isoniacida, rifampicina y piracynamida, pueden originar hepatotoxicidad y por tanto, pueden descompensar pacientes con hepatopatía crónica previa. Sin embargo, dada la efectividad de estos 3 fármacos, deben usarse siempre que sea posible. Se aconseja controles analíticos semanales las primeras 2 semanas y posteriormente cada 2 semanas durante los primeros 2 meses<sup>160-164</sup>.

En caso de enfermedad hepática grave e inestable puede ser necesario un régimen sin fármacos hepatotóxicos, entre los que se incluirían etambutol, estreptomicina, una quinolona y/u otro fármaco de segunda línea. No existen datos que orienten en la elección de fármacos, duración ni efectividad. La duración debiera ser entre 12 y 18 meses dependiendo de la extensión de la enfermedad y la respuesta<sup>155</sup> (B III).

### **Trasplante de órgano sólido**

El problema fundamental deriva de las interacciones de rifampicina, debido a su acción inductora enzimática, con fármacos inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus. Se han notificado hasta un 25% de rechazo en pacientes que usaron rifampicina y estos inmunosupresores, por lo que hay expertos que no recomiendan su uso. Estudios observacionales no aleatorizados han puesto de manifiesto resultados similares de pautas con y sin rifampicina. En cualquier caso, si se decide usar una pauta con rifampicina, tendría que incrementarse la dosis de ciclosporina y tacrolimus entre tres y cinco veces y realizarse controles de niveles frecuentes hasta conseguir la estabilidad de los mismos<sup>165,166</sup>. Es preferible, por tanto, la pauta sin rifampicina, que combinaría isoniacida, etambutol y piracynamida en la fase inicial del tratamiento. La rifabutina es una alternativa a la rifampicina en estos pacientes porque su interacción con los fármacos anticalcineurínicos es menor y permite la coadministración con más seguridad, aunque no existen estudios clínicos aleatorizados.

La duración total será de 18 meses, si se usa una pauta de continuación con isoniacida y etambutol. La duración podrá reducirse a un año si se añade un tercer fármaco que podría ser una quinolona o piracynamida<sup>167</sup>.

## **Tratamiento de la tuberculosis en situaciones de abandono de la terapia, recidiva o fracaso. Cumplimiento del tratamiento**

### **Tratamiento tras el abandono**

Las interrupciones del tratamiento de la tuberculosis son frecuentes y por tanto no es raro plantearse qué tratamiento ofrecer a un paciente después de una interrupción del mismo. No hay ensayos o estudios que contesten cuál es la mejor práctica en este escenario tan heterogéneo, por lo que las recomendaciones suelen tener un nivel de evidencia B III<sup>84,173,174</sup>.

Los factores que más influyen en la decisión sobre si continuar o iniciar un nuevo ciclo de tratamiento serán si el paciente está en la fase inicial o de continuación, la duración de la interrupción del tratamiento y el estado bacteriológico antes y después de la interrupción<sup>173</sup>.

Si la interrupción ha ocurrido en la fase inicial del tratamiento y ha durado más de 2 semanas, se debe comenzar de nuevo el tratamiento; si la interrupción es menor de 2 semanas, el régimen puede continuar, manteniendo el número de dosis totales programadas<sup>173</sup> (B III). Si la interrupción ha ocurrido en la fase de continuación, y el paciente ha recibido al menos el 80% de las dosis programadas, se puede continuar el tratamiento hasta completar el total de las dosis previstas<sup>173</sup> (B III). Si el paciente no ha recibido el 80% de las dosis programadas o la interrupción es mayor de 3 meses, el tratamiento debe reintroducirse desde el principio, con 4 fármacos, hasta recibir los resultados de la sensibilidad<sup>173</sup> (B III).

En todos los casos se deben repetir cultivos y antibiograma (B III). Si los cultivos son positivos, el régimen de tratamiento debe comenzar desde el principio con 4 fármacos, hasta conocer la sensibilidad. En todos los casos de abandono, el tratamiento se debe reintroducir como TDO (B III).

### **Tratamiento en la recidiva**

Hablamos de recidiva cuando un paciente que había conseguido tener y mantener cultivos negativos, tras la finalización del tratamiento, vuelve a tener bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) o cultivos positivos, o empeora clínica/radiológicamente por un cuadro sugestivo de tuberculosis activa<sup>175</sup>.

El esfuerzo para confirmar el diagnóstico microbiológico de la recidiva y conseguir muestras para determinar la sensibilidad de la cepa debe ser máximo<sup>84,173</sup>.

Las recidivas, que ocurren en la mayoría de los casos entre los 6-12 meses posteriores a la finalización del tratamiento, se deben en la mayoría de los casos a reactivación de la infección original que no consiguió esterilizar el tratamiento prescrito<sup>173,176</sup>. En raras ocasiones, especialmente si han transcurrido años tras la finalización del tratamiento, podría tratarse de una reinfección<sup>177</sup>.

Los factores que se asocian a un mayor riesgo de recidiva son: la presencia de cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento correcto y el uso de tratamientos auto-administrados o sin rifampicina<sup>173</sup>. En el primer caso la mayoría de las recidivas muestran el mismo patrón de sensibilidad que la cepa inicial<sup>84,178</sup>. En el segundo, el riesgo de una recidiva con resistencia adquirida es alto<sup>173</sup>.

La selección del tratamiento empírico debe basarse en la historia de tratamientos previos y en la gravedad de la enfermedad<sup>84,173,174</sup>. Las siguientes recomendaciones tienen un nivel de evidencia B III ante la ausencia de ensayos o estudios dirigidos acerca de esta cuestión.

Para los pacientes que no recibieron TDO o que tuvieron un cumplimiento irregular es prudente inferir un riesgo elevado de resistencia adquirida y comenzar con un régimen que emplee H + R + Z junto con 2-3 fármacos adicionales, que podrían incluir etambutol, una fluorquinolona y un agente inyectable como estreptomicina (si no se usó en el régimen inicial) o amikacina (B III)<sup>173-176</sup>.

Si la recidiva ocurre en un paciente en el que existe seguridad de que recibió un tratamiento correcto (supervisado con observación directa) puede ser apropiado iniciar el tratamiento con 4 fármacos, al menos hasta disponer de las pruebas de sensibilidad<sup>173,174,178</sup> (A II).

### Tratamiento tras el fracaso

Se define como fracaso la persistencia de cultivos positivos continuos o recurrentes tras 4 meses de tratamiento apropiado o a la reaparición de dos nuevos cultivos positivos consecutivos, tras una conversión temporal<sup>174,178</sup>. En ambos casos se debe asumir que el paciente puede tener una infección por una bacteria resistente y debe ser tratado empíricamente con varios fármacos que no haya recibido previamente<sup>84,173</sup>. Nunca se debe añadir un solo fármaco a un régimen de tratamiento que está fracasando<sup>84,173</sup> (A II). La elección del tratamiento tras el fracaso es complejo y se recomienda el consejo de un experto<sup>84,173</sup> (B III).

La causa más probable del fracaso es el cumplimiento inapropiado del tratamiento<sup>173,174</sup>. Con menor frecuencia, el paciente podría tener una cepa con resistencias primarias, un síndrome de malaabsorción, tratarse de un error de laboratorio o simplemente no responder a un tratamiento que se presupone efectivo<sup>84,173</sup>. En pacientes coinfecados por el VIH que empeoran clínicamente (adenopatías, fiebre) o radiológicamente (lesiones más graves, derrame pleural) se debe descartar un síndrome de reconstitución inmune, especialmente si han comenzado el TAR de gran actividad<sup>84,173</sup>.

Se deben obtener siempre muestras para cultivo y antibiograma que incluya fármacos antituberculosos de primera y segunda línea (B III). Si el régimen inicial incluyó H + R + Z ± E se puede añadir un agente inyectable como la estreptomicina y una fluorquinolona. Si la cepa era resistente se aconseja añadir uno o más fármacos orales de segunda línea como cicloserina, protionamida, PAS (ácido paraaminosalicílico) o claritromicina<sup>84,173,178,180</sup> (B III). El tratamiento se ajustará posteriormente en función de los resultados del antibiograma.

### Cumplimiento del tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis va más allá de la prescripción de un tratamiento correcto. El cumplimiento adecuado del mismo es la piedra angular del control de la enfermedad<sup>181,182</sup>.

Los pacientes no cumplidores mantienen su capacidad infectiva más tiempo, tardan más en completar el tratamiento, tienen más recaídas, fracasos, resistencias y consumen más recursos<sup>183</sup>.

El cumplimiento de un programa de tratamiento de la tuberculosis requiere una asistencia sanitaria accesible y

apropiada<sup>184</sup>. Los pacientes necesitan ser diagnosticados correctamente, recibir información apropiada sobre su enfermedad y tratamiento y que se les provean los fármacos necesarios<sup>4,184</sup>. Los sistemas de salud son los responsables de la organización y supervisión del tratamiento de la tuberculosis<sup>4,184,185</sup> (B III). Los mejores resultados se consiguen con un abordaje multifactorial centrado en el paciente quién participa activamente junto a un equipo de profesionales sanitarios (médicos, enfermeros), sociales y comunitarios (mediadores), entre otros, en el diseño y monitorización del tratamiento<sup>186,188</sup> (A II). Es aconsejable la asignación de un responsable que coordine las actuaciones, facilite un acuerdo entre el paciente y el equipo y refuerce la contribución mutua para conseguir la curación del paciente<sup>188,189</sup> (B III).

Se deben explorar así mismo la presencia de determinadas situaciones asociadas a mayor riesgo de incumplimiento o de fracaso, tales como: personas sin hogar o que viven solas sin apoyo, enfermedades psiquiátricas o mentales, adicción a drogas o alcohol, historia previa de tuberculosis o de mal cumplimiento del tratamiento, negación del diagnóstico o coinfección con el VIH<sup>183,192</sup>. Determinadas variables demográficas como la etnia, el sexo o el género no se deben utilizar como predictivas del cumplimiento<sup>192</sup>.

En todo caso, la capacidad de predicción de un cumplimiento adecuado por el personal sanitario que atiende a un paciente es bastante limitado, por lo que se debe monitorizar sistemáticamente en todos los pacientes<sup>192</sup>. Para mejorar el cumplimiento se han probado y desarrollado una variedad de intervenciones que tienen como finalidad superar las barreras que condicionan el incumplimiento e influir en el comportamiento del personal sanitario, en la organización del servicio o en el comportamiento de la persona con tuberculosis. Entre estas intervenciones destaca el TDO como la más eficaz.

El TDO consiste en la administración directa por personal entrenado del tratamiento antituberculoso y la observación de la ingestión del mismo<sup>193</sup>. El TDO es la estrategia de tratamiento recomendada por la OMS y por las guías americanas desarrolladas por la ATS, los CDC y la IDSA para todos los pacientes con tuberculosis (A II)<sup>3,4,11</sup>. Esta recomendación se basa en los resultados de múltiples estudios observacionales que han demostrado que la implantación de programas de TDO en diversos escenarios geográficos y socioeconómicos, se sigue de aumentos significativos del número de pacientes que finalizan el tratamiento y se curan<sup>3,4,190-199</sup>.

En la actualidad, no hay razones de peso para aconsejar el uso rutinario de TDO hasta que se demuestren mejor las situaciones en que pueda ser beneficioso<sup>187,201-215</sup>, pero la mayoría de las guías y expertos coinciden en recomendar el TDO a aquellos pacientes que presenten especial riesgo de contagiosidad o de incumplimiento del tratamiento tales como: toxicómanos, alcohólicos, presos, indigentes, con antecedentes de abandono, recidiva o fracaso terapéutico, con enfermedades psiquiátricas o mentales, sin apoyo social, con multirresistencia o con regímenes de tratamiento intermitente<sup>114,115,189,192,196,200,201</sup> (B III).

### Bibliografía

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Genève: World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005. 349).
2. Coll P. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Enferm Infect Microbiol Clin. 2003;21:299-308.

3. Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*. 2005;293:2776-84.
4. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376-95.
5. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:24-31.
6. Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Med Clin (Barc)*. 1999;113:710-5.
7. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 1994;18:421.
8. García R, Lado FL, Túnez V, Pérez Del Molino ML, Cabarcos Ortiz A. Tratamiento actual de la tuberculosis. *Av Med Intern*. 2003;20:91-100.
9. American Thoracic Society Documents. ATS/CDC/IDSA: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
10. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al. Tuberculosis. *The Lancet* 2003; 362:887-899.
11. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *CID*. 2000;31:633-9.
12. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to Rifampin. *Medicine*. 1999;78:361-9.
13. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, Navin TR. National survey to measure of liver injury, hospitalization and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1125-33.
14. World Health Organisation. Global Tuberculosis Programmes. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. (WHO/CDS/TB/2003.13). Genève: World Health Organisation, 2003.
15. World Health Organisation. Anti tuberculosis drug resistance in the world. Report n° 2. Prevalence and trends(WHO/CDS/TB/2000.278). Genève: World Health Organisation, 2000.
16. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM, Sauret JM. y grupo de trabajo de la SEPAR. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:441-51.
17. Caminero JA. Comentarios a la reciente normativa de tratamiento de la tuberculosis de ATS/CDC/IDSA. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:379-81.
18. Domínguez-Castellano A, Munain MA, Rodríguez-Baño J, García M, Ríos MJ, Gálvez J, Pérez-Cano R. Factors associated with time to sputum-smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7: 432-8.
19. Gelband H. Regímenes de menos de 6 meses para el tratamiento de la tuberculosis. En: Biblioteca Cochrane Plus, 2005, n° 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB001362-ES.htm>
20. CADIME. EASP. Junta de Andalucía. Isoniacida/Rifampicina/Piracina-mida/Etambutol. Ficha de novedad terapéutica, 2005, n° 3.
21. Mwandumba HC, Squire SB. Dosis intermitentes para el tratamiento de la tuberculosis en adultos. En: Biblioteca Cochrane Plus, 2005, n° 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
22. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. *Clin Infect Dis*. 2000;31: 1209-15.
23. Rodrigo T, Caylá JA. Evaluación de los Programas de Control de Tuberculosis de las Comunidades Autónomas de España. *Med Clin (Barc)*. 1999;113: 604-7.
24. Díaz M, for The MPTR Study Group. Incidence of tuberculosis in Spain: preliminary results from the Multicenter Project for TB Research (MPTR). *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2 Suppl 2:200-1.
25. Blomberg B, Fourie B. Fixed-Dose combination drugs for tuberculosis. *Drugs*. 2003;63:535-53.
26. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*. 1998;53:536-48.
27. Laing R, Fourie B, Ellard G, Sisay M, Spinaci S, Blomberg B, et al. World Health Organization. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Genève, Tuesday 27 April 1999. Genève: World Health Organization, 1999. Report N°: WHO/CDS/CPC/TB/99.267. Disponible en: <http://www.who.int/docstore/gtb/publications/fdc/PDF/fdc.pdf>
28. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician*. 2005;72:1761-7.
29. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*. 2001;345:189-200.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2003;52:1-77.
31. Dooley DP, Carpenter JL. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: A critical reappraisal of the literature. *1997;25:872-87*.
32. Colbert N, Lemaire F, Trunet P, Carlet J, Lange F, Rapin M. A rare cause of acute respiratory distress syndrome in adults: acute disseminated pulmonary tuberculosis. Four cases. *Nouv Presse Med*. 1981;10:3049-52.
33. Seung-Min K, Chan-Sup P, Jae-Hwa C, Jeong-Seon R, Sei-Kyu K, Joon C, et al. The effects of urokinase instillation therapy via percutaneous transthoracic catheter in loculated tuberculous pleural effusion: A randomized prospective study. *Yonsei Med J*. 2004;45:822-8.
34. Wyser C, Walz G, Smedema JP, Swart F, Van Schalkwyk M, Van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1996;110:333-8.
35. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest*. 1988;94:1256-9.
36. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomized trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax*. 1995;50: 1305-7.
37. Elliott AM, Luzzé H, Quigley MA, Nakiyengi JS, Kyaligonza S, Namujju PB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis*. 2004;190:869-78.
38. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. The Cochrane database of systematic reviews. 2000, Issue 1. Art. No.: CD001876.
39. Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomized study. *Thorax*. 2003;58:149-51.
40. Jawahar MS, Sivasubramanian S, Vijayan VK, Ramakrishnan CV, Paramasivan CN, Selvakumar V, et al. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *BMJ*. 1990;301:359-62.
41. Campbell IA, Ormerod LP, Friend PA, Jenkins R, Prescott J. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med*. 1993;87:621-3.
42. Farer LS, Lowell AM, Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol*. 1979;109:205-17.
43. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. *Int Orthop*. 1999;23:73-81.
44. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in the ambulatory treatment of spinal tuberculosis: results at three years of a study in Korea. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1993;75:240-8.
45. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of six-month and nine-month regimens of chemotherapy in patients undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine in Hong Kong. *Tubercl*. 1986;67:243-59.
46. Gardam M, Lim S. Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:819-30.
47. Ghadouane M, Elmansari O, Bousalmame N, Lezrek K, Aouam H, Moulay I. Role of surgery in the treatment of Pott's disease in adults. Apropos of 29 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1996;82:620-8.
48. Jutte PC, Van Loenhout-Rooyackers JH. Routine surgery in addition to chemotherapy for treating spinal tuberculosis. The Cochrane database of systematics reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004532.pub2.
49. Pattisson PR. Pott's paraplegia: an account of the treatment of 89 consecutive patients. *Paraplegia*. 1986;24:77-91.
50. Jain AK. Treatment of tuberculosis of the spine with neurologic complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;398:75-84.
51. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet*. 1988;2:759-64.
52. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM*. 2004;97: 525-35.
53. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomized placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000;84:183-8.
54. Stark CP. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg*. 1997;21:505-10.
55. Skutlik V, Varsa J, Obsitikit M. Six-month chemotherapy for urogenital tuberculosis. *Eur Urol*. 1985;11:170-6.
56. Grgis NI, Sultan Y, Farid Z, Mansour MM, Erian MW, Hanna LS, et al. Tuberculous meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:28-34.

57. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:64-70.
58. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas RC, Mizch AM. Tuberculous meningitis: a 30 year review. *Clin Infect Dis.* 1993;77:987-94.
59. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit.* 2004;10:RA215-29.
60. Coyle PK. Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. *Arch Neurol.* 1999;56:796-801.
61. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351:1741-51.
62. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:305-15.
63. Balasubramanian R, Nagarajan M, Balambal R, Tripathy SP, Sundaraman R, Venkatesan P, et al. Randomized controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: a five-year report. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1:44-51.
64. Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:380-6.
65. Sneider DE, Castro KG. The global threat of Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1689-90.
66. David HL. Drug-resistance in *M. tuberculosis* and other mycobacteria. *Clin Chest Med.* 1980;1:227-30.
67. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 1993;329:784-91.
68. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.* 1992;326:1514-21.
69. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York, 1988-1991. *MMWR.* 1991;40:585-91.
70. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn J, Cauthen G, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Eng J Med.* 1993;328:521-6.
71. Multidrug-resistant outbreak on an HIV ward Madrid, Spain 1991-1995. *MMWR.* 1996;45:330-33.
72. World Health Organization. Antituberculous Drug Resistance in the World, Report Number 3. Genève: World Health Organisation, 2005.
73. De March Ayuela P. Resistencia a los fármacos antituberculosos en España. Evolución e influencia del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2001;117:59-63.
74. Telzak EE, Sepkowitz K, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, Blum S, Gagliardi A, Salomon N, Turett G. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Eng J Med.* 1995;333:907-11.
75. Tahaoglu, Torun T, Sevim T, Güllü KA, Karasulu L, Ozmen KN. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Eng J Med.* 2001;345:170-4.
76. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Eng J Med.* 2003;348:119-28.
77. Globe M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med.* 1993;328:527-32.
78. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan J, Huynh, Goble M, Iseman M. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1103-9.
79. Granich RM, Oh P, Lewis B, Porco TC, Flood J. Multidrug Resistance among persons with tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA.* 2005;293:2732-9.
80. Cingolani A, Antinori A, Sanguineti M, Gillini L, De Luca A, Posteraro B, Ardito F, Fadda G, Ortona L. Application of molecular methods for detection and transmission analysis of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in patients attending a reference hospital in Italy. *J Infect Dis.* 1999;179:1025-9.
81. Small PM, Hopwell PC, Singh PS, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco - A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med.* 1994;330:1703-9.
82. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City- Analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med.* 1994;330:1710-6.
83. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005;25: 181-5.
84. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J.* 2005;25:928-36.
85. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet.* 1997;349: 1513-5.
86. Villarino ME, Bliven EE. Back to the future: Where now for antituberculosis drugs? *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:69-70.
87. Waisman JL, Palmero DJ, Güemes-Gurtubay JL, Videla JJ, Moretti B, Cantero M, et al. Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada a sida en un hospital hispanoamericano. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:71-6.
88. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Pediatrics (AAP). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221.
89. Zinder DE, Castro KG. The global threat of drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 1998;282:1689-90.
90. Dye C Scheele S, Dolin O, Pathania V, Ravaglione M. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA.* 1999;282:677-86.
91. Ahlborg D. The economic impacts of tuberculosis. Genève: World Health Organization, 2000.
92. Ravaglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS.* 1997;11 Suppl B:S115-S123.
93. Palella F, Kelaney D, Moorman A, Loveless MO, Juhrer F, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
94. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet.* 2002; 359:2059-64.
95. González-Montaner U, Natal S, Yongchayudh P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. *Tuberc Lung Dis.* 1994;75:341-7.
96. Grassi C, Peona V. Use of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1996;Suppl 1:50-4.
97. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB. Efficacy and safety of Rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1462-7.
98. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:958-61.
99. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, Luo N, Hayes RJ, Pobee JO, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis.* 1993;74:191-4.
100. Joloba ML, Johnson JL, Namale A, Morrissey AE, Assegghai AE, Mugerwa RD, et al. Quantitative sputum bacillary load during rifampin-containing short course chemotherapy in human immunodeficiency virus-infected and non-infected adults with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:528-36.
101. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1148-58.
102. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991;324:289-94.
103. Jones BE, Otaya M, Antoniskis D, Sian S, Wang F, Mercado A, et al. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150:1499-502.
104. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggins W, Blazes D, Bishai WR, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS.* 1999;13:1899-904.
105. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America Treatment of Tuberculosis. *MMWR.* 2003;52(RR-11):1-77.
106. Podzner D, Arribas JR, Mallolas J, et al. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. En Documentos de Consenso de GESIDA. Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002). Madrid: Doyma Editores; 2002. p. 243-64.
107. Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health. Clinical Policies and Protocols. New York: New York City Department of Health, 1997.
108. Friedman LN, Selwyn PA. Pulmonary tuberculosis: primary, reactivation, HIV-related, and non-HIV related. En: Friedman LN, editor. *Tuberculosis. Current concepts and treatment.* Boca Raton: CRC Press, 1994.
109. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med.* 1995;332:779-84.

110. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1034-8.
111. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, Abouya LY, Digbeu H, Yesso, et al. Two-year follow-up of persons with HIV-1- and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS.* 1995;9:1185-91.
112. Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame JC, Jeugmans J, Kaboto M, et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:750-5.
113. Pulido F, Pena JM, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1997;157:227-32.
114. Connolly C, Reid A, Davies G, Sturm W, McAdam KP, Wilkinson D. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS.* 1999;13:1543-7.
115. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis.* 2003;37:101-12.
116. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity among U.S.-born and foreign-born populations United States, 2000. *MMWR.* 2002;51:101-4.
117. Lilbaek T, Andersen AB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, De Haas P, et al. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol.* 2001;39:855-61.
118. Caminero JA. Inmigración y tuberculosis a escala mundial. *Enf Emerg.* 2001;3:121-2.
119. Grupo de trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc).* 2000;114:530-7.
120. Orcua A. Casos importados y control en Barcelona. *Enf Emerg.* 2004;6:246-8.
121. Ordóñez M, Cañellas S. Tuberculosis en personas de origen extranjero en la Comunidad de Madrid. *Enf Emerg.* 2004;6:245-6.
122. Díez F, Rogado MC, Álvarez R, Delgado M, Hidalgo MA, Salas J. Tuberculosis e inmigración en el poniente almeriense. Impacto en la incidencia y efectividad del tratamiento. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2002;20:191.
123. Chin DP, DeRiemer K, Small PM, De León AP, Steinhardt R, Schechter GF, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1797-803.
124. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med.* 2002;346:1453-8.
125. Diel R, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2952-60.
126. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clínicopatológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2004;22:315-8.
127. Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:736-9.
128. García de Viedma D, Chaves F, Íñigo J. Tuberculosis en inmigrantes: ¿es importada? *Enf Emerg.* 2004;6:248-9.
129. Pena MJ, Caminero JA, Campos-Herrero MI, Rodríguez-Gallego JC, García-Laorden MI, Cabrera P, et al. Epidemiology of tuberculosis on Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax.* 2003;58:618-22.
130. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2213-8.
131. Arce A, Íñigo J, Cabello L, Burgoa M. Tuberculosis e inmigración en un área sanitaria de Madrid. Situación epidemiológica y evolución en la década 1994-2003. *Med Clin (Barc).* 2005;125:210-2.
132. Grupo de trabajo de los talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc).* 2003;121:549-57.
133. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 2001;344:1294-303.
134. Huerga H, López-Vélez R, Navas E, Gómez-Mampaso E. Clinicoepidemiological features of immigrants with tuberculosis living in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:236-7.
135. Caylá JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tanguis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:458-64.
136. Sanz O, Caminero JA, Pérez JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc).* 2006;126:259-69.
137. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of tuberculosis among foreign-born persons: Report of the Working Group on Tuberculosis among foreign-born persons. *MMWR.* 1998;47:(Nº RR-16).
138. Canadian guidelines for the investigation and follow-up of individuals under medical surveillance after arrival in Canada. *Can Commun Dis Rep.* 2001;27:157-65.
139. Ministry of Health. 2002. Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2003. Chapter 7: Tuberculosis control in people from countries with a high incidence of tuberculosis. Wellington: Ministry of Health; 2002. p. 1-33.
140. Menzies D. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? *CMAJ.* 2003;169:1035-6.
141. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2003;52(No. RR-11):1-88.
142. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003343.*
143. Maldonado Díaz de Losada J. Características diferenciales de la TBC en inmigrantes. Visión de un centro de tratamiento directamente observado. *Enf Emerg.* 2002;4:194-6.
144. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis.* 2002;34:365-70.
145. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:670-6.
146. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sánchez F, Jiménez-Fuentes A, De Souza ML, García JF, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:276-81.
147. Gordis F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, De Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. JAMA.* 2000;283:1445-50.
148. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004;350:2060-7.
149. Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, Blumberg HM. A tuberculin cribado and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:295-300.
150. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med.* 2002;347:1850-9.
151. Coker RJ, Bell A, Pitman R, Hayward A, Watson J. Cribado programmes for tuberculosis in new entrants across Europe. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:1022-6.
152. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis cribado de inmigrantes a low-prevalence países. Una análisis costo-efectividad. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:780-9.
153. Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J.* 2005;25:1107-16.
154. Mattelli A, Casalini C, Ravaglioli MC, El-Hamad I, Scolari C, Bombana E, et al. Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1653-5.
155. Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection United States, 2003. *MMWR.* 2003;52:735-9.
156. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes 2nd edition. WHO WHO/TB/97.220. Genève: World Health Organization; 1997. Disponible en: [http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/tb97\\_220.pdf](http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/tb97_220.pdf)
157. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. Drugs in pregnancy and lactation, 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
158. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:323-6.
159. Potworowska M, Sianozecko E, Szufłodowicz R. Ethionamide treatment and pregnancy. *Pol Med J.* 1966;5:1153-8.
160. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron.* 1993;64:169-181.

161. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1580-4.
162. Matzke GR, Halstenson CE, Keane WF. Hemodialysis elimination rates and clearance of gentamicin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25:128-30.
163. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2949-54.
164. Ormerod LP, Skinner C, Wales JM. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax.* 1996;51:1113.
165. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixemets M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1995;21:398-402.
166. Edwards OM, Courtney-Evans RJ, Galley JM, et al. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet.* 1974;ii:549-51.
167. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* in recipients of solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2005;40:581-7.
168. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:423-30.
169. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:1339-42.
170. Zierski M. Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis: a critical review. *Lung.* 1977;154:91.
171. Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115:727-35.
172. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid vs streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1974;109:548-53.
173. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.
174. Caminero JA. Tuberculosis guide for specialist physicians. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
175. Partners in Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School. The PIH Guide to the Medical Management of Multi-drug-Resistant Tuberculosis. Boston: Partners in Health, 2003.
176. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuucq A. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries. 5th ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2000.
177. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med.* 1999;341:1174-9.
178. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:40-5.
179. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest.* 2001;120:193-7.
180. Espinal MA, Kim SJ, Suárez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 2000;283:2537-45.
181. World Health Organization, Stop TB Dept. Progress report on the global plan to stop tuberculosis. Genève: WHO, 2004.
182. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Genève: World Health Organization (WHO/HMTB/2005.349).
183. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest.* 1997;111:1168-73.
184. Frieden TR, Driver CR. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. *Tuberculosis.* 2003;83:82-5.
185. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2005;54(No. RR-12):1-84.
186. Bosch Capblanch X, Garner P. Contracts between patients and healthcare practitioners for improving patients' adherence to treatment, prevention and health promotion activities [Protocol]. En: Cochrane Database of Systematic Reviews, 4, 2003.
187. Garner P, Volmink J. Directly observed treatment for tuberculosis. Less faith, more science would be helpful. *BMJ.* 2003;327:823-4.
188. Maher D, Upilekar M, Blanc L. Treatment of tuberculosis. Concordance is a key step. *BMJ.* 2003;327:822-3.
189. Grupo de estudio del taller de 1999 de la Unidad de Investigación en tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc).* 2000;115:749-57.
190. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA.* 1998;279:943-8.
191. Macq JCM, Theobald S, Dick J, Dembele M. An exploration of the concept of directly observed treatment (DOT) for tuberculosis patients: from a uniform to a customised approach. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:103-9.
192. Ministry of Health. 2002. Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2003. Chapter 4: Adherence to treatment. Wellington: Ministry of Health; 2002. p. 1-24.
193. Maher D, Mikulencak M. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Genève: WHO, 1999.
194. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet.* 1995;345:1545-8.
195. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *WHO Bull.* 2002;80:217-27.
196. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York history, implementation, results and challenges. *Tuberculosis.* 1997;18:135-48.
197. World Health Organization. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. WHO Stop TB Department, Genève, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).
198. Baltussen R, Floyd K, Dye C. Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. *BMJ.* 2005;331:1364-71.
199. Khan MA, Walley JD, Witter SN, Imran A, Saifdar N. Cost and cost-effectiveness of different DOT strategies for the treatment of tuberculosis in Pakistan. *Health Policy Plan.* 2002;17:178-86.
200. Volmink J, Matchabarwa P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet.* 2000;355:1345-50.
201. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003343.
202. Wandawlo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomized controlled trial. *International. Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:1248-54.
203. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J, et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2003;8:204-10.
204. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard C, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998;352:1340-3.
205. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:550-4.
206. Wright J, Walley J, Phillip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health.* 2004;9:559-65.
207. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Hussain Khan M. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet.* 2001;357:664-9.
208. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:552-7.
209. Chaisson R, Barnes GL, Hackman JR, Watkinson L, Kimbrough L, Metha S, Cavalcante S. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med.* 2001;110:610-5.
210. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs. outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med.* 2001;20:103-7.
211. Macintyre CR, Goebel K, Brown GV, et al. A randomized controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:848-54.
212. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomized controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *BMJ.* 1997;315:1403-6.
213. Volmink J, Garner P. Interventions for prompting adherence to tuberculosis treatment. En: The Cochrane Library, Issue 3, 2001.
214. Sanmartí L, Megías JA, Gómez MN, Soler JC, Alcalá EN, Puigbó MR, et al. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculous chemoprophylaxis in school children: a randomized clinical trial. *Tubercle Lung Dis.* 1993;74:28-31.
215. Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. *Am J Public Health.* 1998;88:792-6.