

Aspectos actuales del tratamiento de la tuberculosis

La lucha farmacológica contra la tuberculosis se está desarrollando en distintos campos. Se están buscando sistemas que mejoren el cumplimiento terapéutico mediante el desarrollo de formas farmacéuticas de acción sostenida o implantables de medicamentos, ya empleados o nuevos, y de medicamentos que acorten el tratamiento y permitan la administración intermitente. Por otro lado, se están investigando nuevos mecanismos de acción para poder combatir las resistencias. En modelos animales se están probando nuevas moléculas oxazolidinonas que inhiben la síntesis proteica en fases tempranas, entre ellas el linelozid. Otro grupo es el de los nitroimidazopiranos, con una estructura similar al metronidazol. En la actualidad, con el conocimiento de la secuencia del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* se está probablemente en mejor posición para el desarrollo de nuevos medicamentos.

M.R. García Ramos*, **V. Túnnez Bastida**,
M.L. Pérez del Molino Bernal y **F.L. Lado Lado**
*Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario
Universitario de Santiago de Compostela.

Aunque la tuberculosis (TB) es una enfermedad conocida desde antiguo, su tratamiento farmacológico es relativamente reciente. Los progresos en la terapéutica se han sucedido de forma lenta pero continua desde que Waksman descubrió la estreptomycin en 1944. A partir de ese momento, en el tratamiento de la TB existen 3 fechas decisivas: el descubrimiento de la isoniacida en 1952, la introducción de la rifampicina en 1967 y la incorporación de la pirazinamida al tratamiento como medicamento de primera línea al final de la década de los años setenta, lo que permitió acortar el tratamiento a 6 meses. Sin embargo, la tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud en todo el mundo puesto que, pese a tener estas combinaciones efectivas de medicamentos, al ser el tratamiento tan prolongado se produce una elevada proporción de mal cumplimiento por los enfermos. Este hecho, unido a la negligencia en el control de la infección y la enfermedad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), está ocasionando la aparición de multirresistencias en todo el mundo, principalmente en países de la antigua Unión Soviética y Asia como consecuencia del desmantelamiento de los servicios de salud pública y la crisis económica¹.

En España, la incidencia de la TB se mantiene en cifras muy elevadas que no están de acuerdo con nuestro nivel de desarrollo económico y sanitario². Los factores más importantes de la falta de control de la enfermedad son, por una parte, las incorrecciones en la práctica médica en cuanto al manejo de la enfermedad (retrasos diagnósticos que condicionan un aumento del riesgo de transmisión de la enfermedad e importantes incorrecciones en cuanto al manejo de las pautas terapéuticas instauradas) y, por otra parte, el abandono del tratamiento por parte del paciente, que se ha mostrado como el problema más serio para el control de la TB y el mayor obstáculo para la eliminación de la enfermedad. La acción sanitaria más importante para acelerar el declive de la TB y conseguir el control de la misma es el tratamiento precoz de todos los enfermos y la correcta cumplimentación de la pauta terapéutica instaurada. Para garantizar esta última se debería intentar conseguir la instauración de un porcentaje creciente de tratamientos directamente observados (TDO), como recomienda la OMS, que incluso preconiza su universalización.

Principios generales del tratamiento

Una terapia farmacológica eficaz reduce rápidamente la población de bacilos viables y, con ello, el riesgo de transmisión. El tratamiento de los casos de esputo positivo debe realizarse con la máxima premura³. La hospitalización debe evitarse y sólo será necesaria en casos muy graves (particularmente como resultado de una complicación grave, como hemoptisis copiosa o pío-neumotórax) o en enfermos que se encuentran postrados en cama con una paraparesia grave. A casi todos los demás es posible tratarlos de manera satisfactoria en su domicilio llevando a cabo un seguimiento del cumplimiento del tratamiento. Los corticoides no se recomiendan para el tratamiento ordinario de la TB, pero en el medio hospitalario pueden ser útiles pautas breves en los casos de pericarditis, derrame pleural, meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar aguda con disnea y, excepcionalmente, en casos de reacciones severas de hipersensibilidad a los medicamentos antituberculosos^{5,6}. El conocimiento de los principios bacteriológicos que rigen la quimioterapia de la TB es imprescindible para evitar errores en el planteamiento terapéutico, lo que podría conducir al fracaso y al desarrollo de resistencias a los fármacos antibacilares. Los fármacos empleados en la pauta corta de 6 meses son isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomycin (S). Son considerados fármacos de primera línea en función de su eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, el tratamiento de pacientes tuberculosos plantea diversas dificultades: los bacilos son sólo sensibles a los fármacos bactericidas cuando están activos metabólicamente y en replicación; además, durante períodos indefinidos permanecen subpoblaciones de bacilos que sólo se activan de modo transitorio durante lapsos muy cortos y, por último, puede haber mutantes farmacoresistentes incluso en poblaciones de bacilos que nunca han estado previamente expuestas a los antibióticos.

Así pues, las características fundamentales en las que se basa la quimioterapia corta son su elevado poder bactericida contra bacilos metabólicamente activos y una actividad esterilizante contra los bacilos que persisten en estado semilátente, así como su capacidad para prevenir las resistencias mientras dure el tratamiento. Consiste en el uso simultáneo de varios fármacos (R, H y Z) para que se produzca la eliminación de las distintas poblaciones bacilares y en una duración suficiente (6 meses) para evitar la aparición de recidivas. La R es el único medicamento bactericida contra las 3 poblaciones antes mencionadas. La H, S y otros aminoglucósidos son bactericidas contra los microorganismos que se localizan en el medio extracelular. La H también resulta bactericida contra los bacilos intracelulares. La Z sólo es bactericida contra aquellos intracelulares y actúa muy bien en medio ácido en la fase inflamatoria de

la enfermedad (primera fase o 2 primeros meses). De los medicamentos de segunda línea o de elección, que se utilizan para las presentaciones de tuberculosis resistentes a los de primera o como alternativa en situaciones clínicas aisladas, las fluoroquinolonas (FQ) tienen actividad bactericida. Otros medicamentos de segunda línea son: ácido paraaminosalicílico (PAS), etionamida (Et), cicloserina (Cs), capreomicina (Cm), kanamicina (Km), protionamida (Pt), clofazimina (Cf), rifamicinas y macrólidos.

La eficacia de los medicamentos antituberculosos depende de la dosis, que debe realizarse de acuerdo con el peso y la edad. Siempre que sea posible se deben administrar en ayunas y en una sola toma y no debe ingerirse alimento hasta que no hayan pasado 15-30 min. Las dosis se especifican en la tabla 1⁷⁻¹¹.

Pautas de tratamiento

Continúan siendo válidos los criterios consensuados en 1991⁷ para el tratamiento de enfermos iniciales, que son aquellos que no han recibido ningún tipo de tratamiento antituberculoso o lo han hecho durante menos de un mes: 2 meses con H, R y Z seguido de 4 meses con H más R. Siempre que sea posible se hará uso de especialidades farmacéuticas que combinen los 2 o 3 principales fármacos, pues evitan monoterapias y favorecen el cumplimiento, asegurando que cubran las dosis recomendadas (tabla 1). Las presentaciones actuales de estas asociaciones son: Rifater[®] (Aventis) que contiene 120 mg de R, 50 mg de H y 300 mg de Z (dosis diaria: 4 comprimidos para enfermos con peso menor a 40 kg, 5 entre 41 y 60 kg, y 6 más de 61 kg); Rifinah[®] (Aventis) y Rimactazid[®] (Novartis) que contienen 300 mg de R y 150 mg de H (dosis diaria: 2 comprimidos). Estudios realizados en España han detectado resistencias primarias a H variables y más recientemente de sólo el 2,9% en la población reclusa⁴. Al ser inferior al

TABLA 1
Dosis recomendadas para el tratamiento inicial de la tuberculosis

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA	DOSIS 2 VECES/ SEMANA (INTERMITENTE)
Isoniacida (H)	5 mg/kg Dosis máx. 300 mg	15 mg/kg Dosis máx. 900 mg
Rifampicina (R)	10 mg/kg Dosis máx. 600 mg	10 mg/kg Dosis máx. 600 mg
Pirazinamida (Z)	30 mg/kg Dosis máx. 2 g	50-70 mg/kg Dosis máx. 4 g
Etambutol (E)	15-25 mg/kg*	50 mg/kg
Estreptomycin (S)	15 mg/kg Dosis máx. 1 g**	25-30 mg/kg Dosis máx. 1,5 g**

*25 mg/kg durante los 2 primeros meses seguida de 15 mg/kg.

**120 g máximo por ciclo de tratamiento.

4%, esta prevalencia sugiere que pautas de 3 fármacos son suficientes, incluyendo siempre Z como tercero. No obstante, es aconsejable investigar esta prevalencia en diversas áreas geográficas para determinar la situación real de la resistencia y considerar la introducción de un cuarto fármaco, E o S. Estos dos compuestos deben formar parte de la pauta inicial en poblaciones con tasas superiores de resistencia primaria (inmigrantes de Europa del este, Latinoamérica, África y Asia).

El paciente debe ser siempre remitido a una unidad especializada ante un fallo terapéutico (fracaso, recidiva o abandono) o si tiene antecedente de contacto con pacientes con cepas multirresistentes, y el tratamiento debe basarse en los estudios de sensibilidad. Si se trata de un paciente con antecedente de tuberculosis (fallo terapéutico), el retratamiento se determinará a partir de la pauta previa y su cumplimiento. Las distintas pautas de tratamiento de TB no multirresistente se resumen en la tabla 2. Todas presentan una fase inicial «intensiva» de 2 meses con al menos 3 fármacos, con una administración diaria, seguida de una fase de mantenimiento con 2 fármacos en la que la administración puede ser diaria o 2 veces a la semana (tratamiento intermitente). Esta última opción es igual de efectiva que la diaria¹², pero siempre debe realizarse bajo estricta observación (TDO).

Tuberculosis multirresistente

En general, en los casos de fracaso terapéutico o de recidiva tras el empleo de un régimen estándar es muy probable que aparezca una resistencia adquirida a la H y a la R. En estos casos, como se ha mencionado anteriormente, se debe derivar al paciente a centros especializados. En espera de los resultados de las pruebas de sensibilidad, no se debe prescribir un régimen que incluya ambos fármacos. Los regímenes elegidos deberán consistir en una combinación de medicamentos básicos (S, Z y E) y fármacos de segunda línea. No se debe utilizar para tratar una TB multirresistente los derivados de la R como la rifabutina, especialmente cuando hay resistencia a R, o la clofazimina, que es poco activa

frente a *M. tuberculosis*. En la tabla 3 se recogen las dosificaciones recomendadas, los fármacos disponibles en España y el coste del tratamiento/día en precio de venta al público (euros) en envase normal¹³.

Los esquemas de tratamiento se basan en la sensibilidad y riesgo de toxicidad. Siempre que exista una resistencia a R los tratamientos serán de una duración mínima de 18 meses. Mientras no se disponga de los resultados de las pruebas de sensibilidad la OMS¹⁴ propone un «régimen tercera línea» que comprenda al menos 3 medicamentos no utilizados hasta entonces: kanamicina (o amikacina), etionamida (no está disponible en España, se está importando la protionamida que tiene estructura y actividad similar), ofloxacino (en España hay actualmente comercializadas otras quinolonas con igual o mayor eficacia: ciprofloxacino, levofloxacino) más pirazinamida (Z). Tras la conversión bacteriológica (generalmente a los 3 o 4 meses), si no se dispone de los resultados de la prueba inicial de sensibilidad se procederá a una fase de continuación de 18 meses, administrando al menos los 2 medicamentos mejor tolerados y de ordinario más activos: etionamida (protionamida) y ofloxacino (levofloxacino). Se recomienda valorar el tratamiento quirúrgico en casos de resistencias a 4 fármacos. En la tabla 4 se recogen algunas de las pautas posibles en función de los resultados de las resistencias detectadas¹⁴⁻¹⁷.

Tratamiento de tuberculosis latente

En la actualidad se prefiere utilizar la denominación tratamiento de TB latente a la de tratamiento preventivo o quimioprofilaxis, con el fin de promover un mayor entendimiento del concepto tanto en los pacientes como en los profesionales sanitarios. Este tratamiento se considera una medida esencial para el control epidemiológico de la TB¹⁸. Hasta hace poco tiempo, la H era el único fármaco con evidencias clínicas de eficacia en el tratamiento de la TB latente. Durante la última década se han completado diversos estudios clínicos de tratamiento de TB latente en pacientes con infección por el virus de la inmu-

TABLA 2
Pautas recomendadas para el tratamiento de tuberculosis inicial

SITUACIÓN	PAUTA	OBSERVACIONES
Paciente inmunocompetente	2 HRZ/4 HR	De elección Si incidencia resistencia primaria a H > 4%, adicionar 2 primeros meses E o S
Si hay artritis gotosa o insuficiencia renal o hepática severa (no Z)	2 HRE/7 HR	
Si no puede utilizarse H	2 EZR/10 ER	
Si no puede utilizarse R	2 HZE/4 HE	
Paciente inmunodeprimido	2 HRZ/7 HR	Si incidencia resistencia primaria a H > 4%, adicionar 2 primeros meses E o S

H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina.

TABLA 3
Dosis recomendadas para antituberculosos de segunda línea

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA	ACTIVIDAD	OBSERVACIONES	COSTE/TRATAMIENTO/ DÍA (PVP EURO)
Amikacina (Am)	15 mg/kg i.m./i.v.	Bactericida en multiplicación activa	Sin resistencia cruzada con estreptomina. Con resistencia cruzada con kanamicina	10,12
Kanamicina (Km)	15 mg/kg i.m./i.v.	Bactericida en multiplicación activa	Sin resistencia cruzada con estreptomina. Con resistencia cruzada con amikacina	4,58
Capreomicina (Cp)	15 mg/kg i.m./i.v.	Bactericida en multiplicación activa	Sin resistencia cruzada con aminoglucósidos	3,50
Levofloxacinó	0,5-1 g oral	Bactericida baja	Resistencia cruzada con otras quinolonas	4,4 (500 mg/día)
Ciprofloxacino	1-1,5 g oral	Bactericida baja	Resistencia cruzada con otras quinolonas	3,73 (1 g/día)
Cicloserina (Cs)	10-20 mg/kg oral 0,5-1 g/día 500 mg 1 a 2 veces/día si tolera	Bacteriostático	Sin resistencia cruzada con otros. No registrado en España	
Protionamida (Pt)	10-20 mg/kg oral 0,5-1 g/día 500 mg 1 a 2 veces/día si tolera	Bactericida	Equivalente a etionamida. No registrado en España	
Paraaminosalicílico ácido (PAS)	10-12 g oral 4 g 2 a 3 veces/día	Bacteriostático	No comercializado en España. Preparados como fórmula magistral	
Rifabutina	300 mg oral	Bactericida	Es activo en una minoría de cepas resistentes a R	10,36

TABLA 4
Pautas posibles para el tratamiento de tuberculosis multirresistente. Duración mínima en meses

RESISTENCIA	FASE INICIAL	FASE CONTINUACIÓN (DESPUÉS DE NEGATIVIZACIÓN CULTIVO)
H (S)	2-3 meses R + aminoglucósido* + Z + E	6 meses R + E
H, E (S)	2-3 meses R + aminoglucósido* + Z + etionamida**	6 meses R + etionamida**
H, Z (S)	2-3 meses R + aminoglucósido* + E + etionamida**	6 meses R + etionamida**
H, R (S)	3 meses aminoglucósido* + Z + E + etionamida** + FQ	18 meses E + etionamida** + FQ
H, R, E (S)	3 meses aminoglucósido* + Z + FQ + etionamida** + Cs/PAS	18-24 meses etionamida** + FQ + Cs/PAS
H, R, Z (S)	3 meses aminoglucósido* + E + FQ + etionamida** + Gs/PAS	18-24 meses etionamida** + FQ + E/Cs/PAS
H, R, E, Z (S)	3 meses aminoglucósido* + FQ + etionamida** + Cs + PAS***	18-24 meses etionamida** + FQ + Cs/PAS

H: isoniacina; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina; FQ: fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino), PAS: ácido paraaminosalicílico; Cs: cicloserina. *Con resistencia a aminoglucósidos sustituir por capreomicina. **Sustituir por protionamida en España o una FQ las 3 primeras pautas. ***Si hay intolerancia a alguno se podría sustituir por clofazimina, amoxicilina-ácido clavulánico.

nodeficiencia humana (VIH) que han establecido la posibilidad de tratamientos cortos como alternativa a la pauta clásica de H durante 6-12 meses^{18,19}. El esquema de tratamiento habitual promovido por el Consenso^{4,7} es de H durante 6 meses y durante 9-12 meses en los infectados por el VIH, en los que puede utilizarse también R más Z durante 2 meses. La segunda pauta se reservará para pacientes que pueden retrasar 2 meses el inicio del tratamiento antirretroviral o que no reciben tratamiento triple con inhibidores de la proteasa²⁰. Si se utiliza esta pauta se recomiendan controles a las 2, 4 y 6 semanas de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, ya que se han notificado casos de mortalidad por hepatitis severa²¹. Otra pauta ensayada en pacientes con VIH es la administración durante 3 meses de R más H²². Se puede administrar 2 veces a la semana (tratamiento intermitente), en cuyo caso se recomienda hacerlo en régimen de tratamiento directamente observado.

Aunque no existen evidencias clínicas al respecto, en los casos en los que no es recomendable usar R (pacientes con infección por el VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa), ésta se puede sustituir por rifabutina. La manera más segura de realizar este tipo de tratamiento sería monitorizando los valores de los inhibidores de la proteasa.

El régimen terapéutico de R con Z durante 2 meses no ha sido suficientemente evaluado en sujetos no infectados por el VIH, aunque parece razonable que sea igual o más eficaz que en estos pacientes¹⁸.

En la actualidad, la pauta clásica de 6 meses de H se está cuestionando. En 1999, la American Thoracic Society (ATS) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) establecieron nuevas recomendaciones para las pruebas de tuberculinas y tratamiento de la TB latente según los resultados de ensayos clínicos. Consideran como recomendación «preferida» en pacientes inmunocompetentes un tratamiento de H durante 9 meses y como alternativa «aceptable», H durante 6 meses, R durante 4 meses diariamente y finalmente la combinación de R y Z durante 2 meses diariamente. En pacientes positivos para el VIH se consideran de elección tanto la H durante 9 meses como R con Z durante 2 meses y, como alternativa, R durante 4 meses²³.

Control del cumplimiento y tratamiento directamente observado (TDO)

Se ha estimado que es habitual que un 20-50% de los pacientes tomen de forma incorrecta o no completen el régimen terapéutico prescrito. El riesgo de incumplimiento es mayor después de la fase inicial del mismo, transcurridas las primeras 6-8 semanas. Los fallos en la cumplimentación del tratamiento conllevan fracasos terapéuticos y aparición de resistencias secundarias.

Dada la dificultad de prever el cumplimiento por parte del paciente se han desarrollado distintas técnicas para poder evaluarlo. Las técnicas indirectas, consistentes en recuento de comprimidos sobrantes, interrogatorios, etc. no aseguran la ingesta del tratamiento. Existen métodos directos que permiten la determinación de las concentraciones de los medicamentos en sangre o sus metabolitos en la orina, pero son difíciles de incluir en un programa de control rutinario. Sin embargo, existen métodos cualitativos sencillos de detección de H y metabolitos en orina que se están empleando en centros de salud y unidades de tuberculosis de Galicia de forma rutinaria^{24,25}.

Los métodos anteriormente citados tampoco aseguran un completo cumplimiento. La única certeza de adhesión es el denominado tratamiento directamente observado (TDO), que consiste en observar cómo el enfermo toma la medicación, controlando si la ha ingerido. Su eficacia ha hecho que sea considerado en la actualidad el estándar del tratamiento antituberculoso y su implantación ha sido recomendada por la OMS^{11,26}. Su instauración en España es poco común^{2,4}; en Galicia representa un 12% de los casos tratados en 1999, con tendencia a incrementarse²⁷. Su uso, en todo caso, es especialmente recomendable cuando el incumplimiento es previsible (alcoholismo, indigencia, prisión, desestructuración familiar o social, toxicomanías, trastornos mentales, antecedentes de abandono del tratamiento, prostitución, inmigrantes o retratamientos) y en algunos casos de tratamiento de TB latente. Debería ser obligatorio en incumplidores en los que se han intentado otras medidas de cumplimiento (amplia información, apoyo familiar, incentivos, entrega gratuita de la medicación, etcétera).

El Programa Gallego de Prevención y Control de la Tuberculosis plantea la instauración progresiva de TDO en los siguientes casos²⁸: a) todos los retratamientos, en los que se incluyen los fracasos de tratamiento, las recaídas, los casos previamente tratados durante más de un mes y todos los abandonos recuperados; b) pacientes con factores asociados que hacen sospechar un mayor riesgo de abandono de tratamiento (usuarios de drogas por vía parenteral [UDVP], enfermos positivos para el VIH, individuos sin lugar de residencia fija, personas con problemática de tipo social y/o económica, alcohólicos, etc.); c) todos los pacientes con resistencia a la H y/o R; d) todos los pacientes con pautas de tratamiento intermitentes, y e) todos los pacientes con pautas de tratamiento autoadministrado que no han acudido a la consulta de seguimiento evolutivo y de control de adhesión al tratamiento.

En los pacientes más necesitados se puede favorecer el TDO en plazas de internamiento, habitualmente en centros sociosanitarios con estancias ilimitadas o mediante equipos ambulatorios que administran la medicación

allí donde el paciente está (domicilio, pensión, la propia calle, etc.). El TDO también puede aplicarse en centros de atención primaria, dispensarios antituberculosos, programas de mantenimiento con metadona (muy útiles en UDVP), centros para alcohólicos y/o indigentes, etc. Se recomienda la creación de este tipo de centros y de equipos en aquellas zonas donde sean necesarios³.

También puede ser útil el tratamiento supervisado semanal (TSS) y el TDO intermitente desde el inicio (2 veces/semana), que operativamente es más fácil. Si el tratamiento no es aceptado o se abandona, debe preferirse de forma voluntaria el internamiento y, en bacilíferos que rechacen esta medida, debería procederse al TDO obligatorio o a ingreso por orden judicial si fuera necesario. Los enfermos suelen responder bien a los incentivos. Los más importantes son la metadona en los toxicómanos, el ingreso de indigentes en centros sanitarios, la comida, la vivienda y el transporte. En algunos pacientes bacilíferos que precisen TDO es útil el ingreso hospitalario durante 3 semanas, seguido del traslado a un centro sociosanitario hasta cumplir la fase intensiva del segundo mes de tratamiento (como mínimo) y después TDO ambulatorio. Si no se dispone de estos recursos, el TSS constituye una alternativa³. Se considera que estos programas presentan una buena relación coste-efectividad²⁹.

Problemas relacionados con el tratamiento farmacológico

Interacciones

Los 2 medicamentos básicos del tratamiento de la TB, H y R, presentan numerosas interacciones que deben tenerse en cuenta, sobre todo cuando el paciente necesita la administración de otros medicamentos con un estrecho margen terapéutico. Las interacciones se producen en el sistema citocromo P-450 del hígado sobre el que actúan de forma distinta. La H es un inhibidor enzimático, que habitualmente provoca un aumento de los valores sanguíneos de los medicamentos que se metabolizan en esa localización con el consiguiente riesgo de toxicidad, mientras que la R es un inductor enzimático que acelera el aclaramiento de aquellos fármacos, pudiendo ocasionar concentraciones subterapéuticas de los mismos. En la tabla 5 se recogen las principales interacciones de los medicamentos antituberculosos y algunas acciones para minimizar sus efectos^{8,30,31}.

Reacciones adversas

Los efectos adversos a los medicamentos antituberculosos pueden ser leves o bien poner en riesgo la vida. Todos los pacientes en tratamiento deben tener conoci-

miento acerca de los síntomas atribuibles a reacciones adversas graves, así como a aquellas modificaciones que resultan intrascendentes como los cambios de pigmentación de los líquidos corporales cuando se utiliza R. En la tabla 6 se resumen los principales efectos adversos de los medicamentos antituberculosos, tanto de primera como de segunda línea^{8,10,12}. En general, ante síntomas menores la actuación sería:

1. *Intolerancia digestiva*: Se puede mejorar fraccionando la dosis los primeros días, ingiriendo el fármaco después del desayuno o administrándolo al acostarse.

2. *Hiperuricemia*: Si no hay molestias no se realizarán cambios. Ante una artralgia moderada se llevará a cabo control con antiinflamatorios. En caso de artralgia importante o crisis gotosa se suspenderá el fármaco causante durante 8 días y se reanudará el tratamiento después; si los síntomas regresaran se cambiaría la pauta de tratamiento.

3. *Reacción cutánea*: Si es moderada y no cede con antihistamínicos se suspenderá durante 8 días el tratamiento y se reintroducirá gradualmente: si reaparece se sustituirá el medicamento causante. Si la reacción es grave y no cede con antihistamínicos, se suprimirá el tratamiento, se identificará el fármaco causante y se cambiará definitivamente por otro.

En caso de que se produzca algún efecto tóxico grave, como hepatitis, alteraciones hematológicas o neuropatía, el tratamiento deberá suspenderse de inmediato. En la figura 1 se recoge la actuación que debe realizarse ante una elevación de las enzimas hepáticas durante un tratamiento convencional de 6 meses³².

Situaciones especiales

Inmunodeficiencias

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, desnutrición, tumores de origen hemático o reticuloendotelial e infección por el HIV, así como aquellos que reciben medicamentos inmunodepresores, tienen mayor riesgo de presentar TB en caso de estar infectados. Si se desarrolla la enfermedad presentan un riesgo más elevado de TB extrapulmonar y diseminada. En general, el tratamiento de la TB extrapulmonar es similar al de la TB pulmonar¹⁰.

Según el Consenso⁴, los enfermos infectados por el VIH deben ser tratados por un especialista y deben tenerse en cuenta las numerosas interacciones farmacocinéticas que existen entre las rifamicinas y los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores no nucleósicos de la transcriptasa inversa. Debe usarse TDO para asegurar el cumplimiento del tratamiento (de la tuberculosis y del VIH) en UDVP y en otros pacientes con previsible mal cumplimiento. Deben recomendarse pautas de

TABLA 5
Interacciones más destacadas de los medicamentos antituberculosos

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN CON	EFEECTO	ACTUACIÓN	
Isoniacida (H) (inhibidor metabolismo hepático de otros medicamentos)	Antiepilépticos	↑ niveles antiepiléptico → toxicidad SNC, hepática	Ajustar dosis según valores sanguíneos	
	Alcohol	↑ riesgo hepatitis, ↓ efecto H por ↑ metabolismo	Evitar ingesta alcohol, vigilancia hepatotoxicidad	
	Antiácidos	↓ concentración H	Administrar H 2 h antes	
	Anticoagulantes orales	↑ efecto anticoagulante	Ajustar dosis anticoagulante	
	Corticoides	Puede ↓ concentración de H	Ajustar dosis H	
	Disulfiram	↑ hepatotoxicidad	Evitar asociación	
	Teofilina	↑ niveles teofilina después de varias semanas de inicio tratamiento H	Monitorización valores de teofilina	
Rifampicina (R) (inductor metabolismo hepático de otros medicamentos)	Haloperidol, benzodiazepinas	↑ toxicidad SNC por ↓ metabolismo	Ajuste dosis	
	Otros fármacos antituberculosos	↑ toxicidad por ↓ metabolismo	Vigilar reacciones adversas	
	Anticoagulantes orales	↓ efecto anticoagulante por ↑ metabolismo	Ajustar dosis anticoagulante	
	Anticonceptivos orales	↓ efecto anticonceptivo por ↑ metabolismo	Cambiar método anticonceptivo	
	Antiepilépticos	↓ efecto por ↑ metabolismo	Ajustar dosis según valores sanguíneos	
	Antiácidos	↓ concentración R	Administrar R 2 h antes	
	Analgésicos opiáceos	↓ efecto analgésico por ↑ metabolismo. Peligro síndrome abstinencia	Ajustar dosis. Importante con metadona	
	Corticoides	↓ efecto corticoides por ↑ metabolismo	Aumentar dosis entre 2 y 3 veces	
	Ciclosporina	↓ efecto por ↑ metabolismo	Monitorización valores plasmáticos	
	Digoxina	↓ efecto digital por ↑ metabolismo	Monitorización valores plasmáticos	
Pirazinamida (Z)	Hipoglucemiantes	↓ efecto hipoglucemiante por ↑ metabolismo	Aumentar dosis. Difícil control	
	Ketoconazol	↓ efecto antifúngico y de la R por ↑ metabolismo y disminución absorción R	Separar su administración	
	Antirretrovirales inhibidores de la proteasa	↓ efecto antiviral por ↑ metabolismo	Evitar uso conjunto. Valorar uso de rifabutina	
	Medicamentos que actúan sistema cardiovascular	↓ efecto sistema cardiovascular por ↑ metabolismo	Aumentar dosis en función de respuesta	
	Teofilina	↓ efecto teofilina por ↑ metabolismo	Monitorización valores teofilina	
	Etambutol (E)	Alopurinol	↑ concentración ácido úrico	Evitar empleo simultáneo
		Protionamida	↑ efectos secundarios Z	Precaución, vigilar reacciones adversas
	Estreptomina (S) y otros aminoglucósidos	Medicamentos neurotóxicos	Potenciación mutua efectos adversos (neuritis óptica y periférica)	Vigilar reacciones adversas
		Anticoagulantes orales	↑ efecto anticoagulante	Ajustar dosis anticoagulante
		Antiinflamatorios no esteroideos	↑ efectos oto y nefrotóxicos por aumento valores aminoglucósidos	Evitar utilización simultánea. Mayor peligro en ancianos. Monitorizar valores y función renal
Capreomicina		↑ efectos oto y nefrotóxicos bloqueo neuromuscular	No utilización simultánea	
	Diuréticos del asa (furosemida, torasemida, ácido etacrínico)	↑ efectos oto y nefrotóxicos	Evitar. Si no, ajustar mínima dosis eficaz. Pruebas función renal	

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 5
Interacciones más destacadas de los medicamentos antituberculosos (continuación)

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN CON	EFEECTO	ACTUACIÓN
Quinolonas (FQ)	Ciclosporina	↑ efectos nefrotóxicos	Evitar. Si no, ajustar mínima dosis eficaz. Pruebas función renal
	Cefalosporinas, clindamicina, vancomicina	↑ efectos nefrotóxicos	Evitar. Si no, ajustar mínima dosis eficaz. Pruebas función renal
	Antiácidos	↓ concentración FQ	Administrar FQ 2 h antes
	Anticoagulantes orales	↑ efecto anticoagulante	Ajustar dosis anticoagulante
	Fenitoína	↑ niveles antiepiléptico ↑ toxicidad SNC	Ajustar dosis según valores sanguíneos
	Sales de hierro, sales de cinc	↓ concentración FQ	Evitar asociación
	Teofilina	↑ niveles teofilina	Ajustar dosis teofilina Monitorizar

9 meses, ya que se han observado más recaídas en pautas de sólo 6 meses. También debe priorizarse el uso de fármacos combinados para evitar monoterapias. El Consenso propone⁴:

1. En pacientes sin tratamiento antirretroviral, prescribir una pauta de 9 meses (dos con H, R y Z más siete con H y R) y retrasar el inicio de tratamiento antirretroviral hasta pasado el segundo mes. A partir del tercer mes se puede optar por: *a*) sustituir la R por rifabutina a dosis de 150 mg/día (H más rifabutina hasta completar 9 meses) y utilizar como IP nelfinavir (750 mg/8 h) o indinavir (aumentar la dosis a 1.000 mg/8 h) o mantener la dosis de rifabutina de 300 mg/día y utilizar nevirapina (400 mg/día), y *b*) mantener H y R hasta completar 9 meses y seleccionar ritonavir como inhibidor de la proteasa o efavirenz como inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. En ambas situaciones deben monitorizarse la carga viral y los CD4.

2. En pacientes que ya reciben un tratamiento antirretroviral con el que se consigue controlar la infección por el VIH no se recomienda interrumpirlo, por lo que se realizarán los ajustes necesarios para adecuar los tratamientos a los esquemas enunciados con anterioridad. La R y la nevirapina son inductores del citocromo P-450 y en los UDVP interactúan con la metadona acelerando su metabolismo, por lo que debe incrementarse la dosis de metadona. No existen datos con efavirenz, aunque también es un inductor del citocromo P-450.

Otra situación de inmunodeficiencia son los pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano. Habitualmente responden de manera adecuada a la quimioterapia antituberculosa convencional. Si se emplea ciclosporina como agente inmunodepresor, ésta interactúa con el metabolismo de la R

(tabla 5). Se producen concentraciones más bajas de ciclosporina y, por tanto, se incrementa el riesgo de rechazo de trasplante. El tratamiento intermitente es difícil de aplicar cuando se intenta controlar los valores plasmáticos de ambos fármacos. Al igual que con los IP, la rifabutina tiene un menor efecto sobre la ciclosporina que la R. El régimen de administración diario con rifabutina puede resultar idóneo para tratar la TB en estos pacientes. El control de las concentraciones plasmáticas ayuda a optimizar el tratamiento farmacológico¹⁰.

Embarazo y lactancia

El riesgo de una TB no tratada en una mujer embarazada es mayor para ella y su feto que el tratamiento. Los 4 fármacos de primera línea de elección (R, H, E y Z) se consideran seguros y no se han asociado a malformaciones³³, por lo que debe utilizarse el tratamiento convencional. Las pautas, el control y seguimiento han de ser los habituales. Se aconseja la adición de piridoxina a todas las embarazadas que ingieran H. No debe utilizarse S ni otro aminoglucósido por el riesgo de ototoxicidad (hipoacusia) que pueden producir en el feto. Como medicamento de segunda línea se considera que ciprofloxacino presenta el mejor perfil de seguridad.

Los niños recién nacidos de madre con una TB activa deben recibir tratamiento para una TB latente con H. Se evitará en estos casos la lactancia materna, puesto que la madre estará también tomando dicho medicamento como parte de su tratamiento. En caso de no estar activa la enfermedad en el momento del parto, la mujer puede iniciar la lactancia, ya que se excretan cantidades subterapéuticas en la leche. Algunos autores recomiendan amamantar al niño antes de la toma del tratamiento y sustituir la primera lactancia posterior por una artificial con el fin de evitar concentraciones séricas elevadas³⁴.

TABLA 6
Principales reacciones adversas que pueden presentar los medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

MEDICAMENTO	REACCIONES ADVERSAS	SIGNOS Y SÍNTOMAS	ACTUACIÓN RECOMENDADA
Isoniacida (Z)	Elevación enzimas hepáticas, hepatitis, neuropatía, efecto sistema nervioso central	Náusea, vómito, dolor abdominal, abstinencia, coluria, sensación hormigueo en manos y pies	Neuropatía más frecuente en alcohólicos, diabéticos y embarazadas. Administrar vitamina B6 25 mg/día Riesgo hepatitis incrementado con la edad y consumo de alcohol. Ver interacciones. Control basal y periódico de enzimas hepáticas
Rifampicina (R)	Hepatitis, trastorno gastrointestinal, hemorragia, hipersensibilidad, reacciones cutáneas. Pigmentación naranja fluidos orgánicos	Náusea, vómito, dolor abdominal, abstinencia, cefalea, insomnio, coluria, síntomas semejantes gripe (más frecuente en tratamiento intermitente)	Ver interacciones: numerosas e importantes. Control basal y periódico de enzimas hepáticas y plaquetas
Pirazinamida (Z)	Hepatitis, reacciones cutáneas, trastorno gastrointestinal, eritema, hiperuricemia, gota (raro)	Malestar estomacal, artralgias	Tratar hiperuricemia sólo si el paciente tiene síntomas. Control basal y periódico de enzimas hepáticas y valores ácido úrico
Etambutol (E)	Neuritis óptica, hiperuricemia (más raro que anterior)	Alteración en la visión y percepción color, artralgias	No recomendado en niños, excepto en TB resistente. Pruebas visuales mensuales
Estreptomicina (S) Amikacina (Am) Kanamicina (Km)	Ototoxicidad, toxicidad renal, reacciones cutáneas. Bloqueo unión neuromuscular	Hipoacusia, disfunción vestibulares. Parestesias peribucales. Mareo	Evitar o reducir dosis en adultos > 60 años Control basal y mensual audición y función renal
Quinolonas (FQ)	Malestar gastrointestinal, alteraciones sistema nervioso central, reacciones cutáneas, reacciones cutáneas, fotosensibilidad	Anorexia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea	Evitar en niños y embarazadas (riesgo de artropatía). Ver interacciones
Protionamida (Pt)	Hepatitis, malestar gastrointestinal, alteraciones sistema nervioso central, reacciones cutáneas, hipoglucemia, neuropatía periférica	Anorexia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, reacciones psicóticas, depresión	Mejor tolerancia al ingerir con zumo o leche, al acostarse. Evitar en embarazo. Precaución alcoholismo Control basal y periódico de enzimas hepáticas, glucemia, estado mental
Capreomicina (Cm)	Similares a estreptomicina, hipopotasemia, hipocalcemia y hipomagnesemia	Similares a estreptomicina, menor riesgo ototoxicidad	No en embarazo y niños. Control basal y mensual audición, función renal, electrolitos en sangre
Ácido para-aminosalicílico (PAS)	Hepatitis, malestar gastrointestinal, efecto antitiroideo, hipersensibilidad hipopotasemia	Anorexia, náuseas, molestias abdominales, hipotiroidismo y bocio (administración prolongada)	Evitar en IR, ICC. Precaución en hipertensos si se emplea la sal sódica. Disminuir dosis en intolerancia gastrointestinal. Control basal y periódico de enzimas hepáticas, electrolitos, tiroxina
Cicloserina (Cs)	Hepatitis, alteraciones sistema nervioso central, trastornos del comportamiento, hipersensibilidad	Irritabilidad, cefalea, temblores, convulsiones, letargia, insomnio, coma, tendencia al suicidio	No utilizar en epilepsia, trastornos mentales o alcoholismo. Precaución en IR. Vitamina B6 puede disminuir efectos SNC. Control basal y periódico de enzimas hepáticas, neurológico y estado mental
Rifabutina	Hepatitis, uveítis, malestar gastrointestinal, hipersensibilidad, neutropenia, trombocitopenia, artralgia, hiperpigmentación piel	Anorexia, náuseas, vómitos	Reducir dosis en IR. No niños. Ver interacciones. Control basal y periódico de pruebas hematológicas, de enzimas hepáticas y oftalmológicas

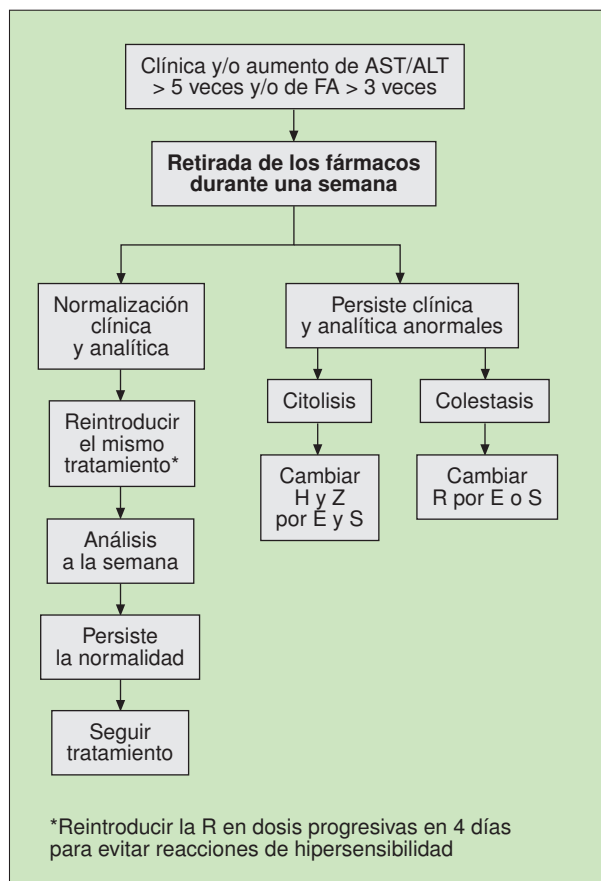


Fig. 1. Protocolo de actuación ante la sospecha de hepatotoxicidad del tratamiento habitual de la tuberculosis.

Insuficiencia renal

La OMS establece que en fallo renal puede utilizarse H, R y Z a dosis normales y recomienda como pauta más segura la de 2 meses de la triple asociación de los medicamentos antes citados y 6 meses de R y H¹¹.

Deben evitarse fármacos nefrotóxicos o los que se eliminan por vía renal, como estreptomycin, kanamicina, capreomicina, etambutol, cicloserina y fluoroquinolonas. Si fuera necesaria su utilización, deben ajustarse las dosis a intervalos en función de los valores séricos determinados. Los medicamentos antituberculosos son aclarados de forma variable por hemodiálisis. En los días de diálisis, la toma del tratamiento debe hacerse habitualmente después de la diálisis. En la tabla 7 se expresan los ajustes en función del aclaramiento renal^{8,10}.

Enfermedad hepática

En general, los pacientes con enfermedad hepática crónica (hepatitis crónica activa o cirrosis, portadores crónicos del virus de la hepatitis B y C) no necesitan un ajuste posológico de los fármacos antituberculosos⁹. No

TABLA 7
Ajuste de dosis de medicamentos en casos de insuficiencia renal

MEDICAMENTO	AJUSTE SEGÚN ACLARACIÓN DE CREATININA (ML/MIN)		
	> 50	10-50	< 10
Isoniacida (H)	100%	75-100%	50%
Rifampicina (R)	100%	50-100%	50%
Pirazinamida (Z)	100%	100%	100%
Etambutol (E)	100%	100%	Cada 48-72 h o 50%/día
Estreptomycin (S)	100%	100%	25-50% Cada 48-72 h Cada 48-72 h
Quinolonas (FQ)	100%	75-100%	25-50%
Cicloserina (Cs)	100%	50-100%	50%
Protionamida (Pt)	100%	100%	50%
Ácido paraaminosalicílico (PAS)	100%	50-75%	50%

TABLA 8
Pautas recomendadas en hepatopatía grave ordenadas por mayor o menor hepatotoxicidad

HEPATOTOXICIDAD	PAUTA	OBSERVACIONES
Mayor	2 HRE/7 HR	
Intermedia	2 HES/16 HE o 2 RES/10 RE	
Menor	6 ESCs/18 ECs	Alternativa capreomicina

H: isoniacida; R: rifampicina; E: etambutol; S: estreptomycin; C: cicloserina.

obstante, es necesario llevar a cabo una vigilancia más frecuente en los primeros meses del tratamiento, realizando controles de la función hepática semanales durante las 2 primeras semanas y posteriormente cada 2 semanas³⁵.

Si durante el tratamiento se observa una elevación de las transaminasas a 5 veces los valores normales se debe reevaluar el tratamiento siguiendo el protocolo de la figura 1.

En caso de hepatopatía grave o descompensada se debe evitar en los medicamentos de primera línea la Z y, en los de segunda, la protionamida, por ser hepatotóxicos. Se puede utilizar las pautas recogidas en la tabla 8^{9,11}.

Perspectivas de tratamiento

Dentro del campo de la inmunoterapia están en estudio más de 100 vacunas animales de distintos tipos ensayadas en modelos. Unas son subunidades antigénicas proteicas, lipídicas o de carbohidratos de *M. tuberculosis* en varias formulaciones, que son potencialmente específicas, definidas y seguras, pero como desventaja pre-

sentan una limitada respuesta inmunológica. Otro tipo de vacunas consisten en ADN que codifica varios antígenos de *M. tuberculosis* y que son fáciles de producir, relativamente económicas e inducen respuestas inmunológicas duraderas mediadas por células. Por último, las vacunas vivas atenuadas que incluyen especies micobacterianas no patógenas y BCG genéticamente manipulada que expresan antígenos inmunodominantes de *M. tuberculosis* presentan la ventaja de la amplitud de rango antigénico y persistencia de la respuesta, pero su seguridad en inmunodeficientes no ha sido establecida^{36,37}.

En el campo farmacológico se está investigando, por una parte, el desarrollo de formas farmacéuticas de acción sostenida o implantables que mejoren el cumplimiento terapéutico y, por otra, nuevos medicamentos con mecanismos de acción distintos a los clásicos para combatir las resistencias. En modelos animales se están probando nitroimidazopironas (de estructura similar al metronidazol) y oxazolidinonas entre las que se encuentra el linezolid³⁸. En la actualidad, el conocimiento de la secuencia del genoma de *M. Tuberculosis* permitirá el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, la perspectiva de poder manejar a corto plazo nuevos tratamientos más eficaces y de menor duración para luchar contra la enfermedad tuberculosa no parece factible.

Bibliografía

- World Health Organization. WHO report 2001. Global Tuberculosis Control. WHO/CDS/TB/2001.287. Geneve: World Health Organization, 2001.
- Grupo de Trabajo del PMIT. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). Med Clin (Barc) 2001; 116:167-73.
- Organización Mundial de la Salud. Modelo de Información sobre Prescripción de Medicamentos. Medicamentos utilizados en la enfermedades micobacterianas. Geneve: Organización Mundial de la Salud, 1992.
- Conferencia de consenso. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1999;113:710-5.
- World Health Organization. TB/VIH: a clinical manual. Geneve: WHO, 1996.
- Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. Tubercle Lung Dis 1993;74:6-11.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1992;98: 24-31.
- Fujiwara PI, Simone PM, Munsiff SS. Treatment of Tuberculosis. In: Reachman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis. A comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker Inc., 2000; p. 401-46.
- Ruiz Manzano J, Andreo F, Prats M. Tratamiento: estrategias futuras. En: Sauret Valet J, editor. Tuberculosis. Visión actual. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2001; p. 165-91.
- Patterson PE, Kimerling ME, Bailey WC, Dunlap NE. Quimioprofilaxis de la tuberculosis. En: Schlossberg D, editor. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4.ª ed. México: McGrawHill, 2000; p.79-94.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 2th ed. 1997 WHO/TB/97.220 Geneve: World Health Organization, 1997.
- Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for tuberculosis. Oxford: The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
- Vila F. Medimecum. Guía de terapia farmacológica 2001. 6.ª ed. Madrid: Adis Intenational Ltd, 2001.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. WHO/TB/96.210 (Rev.1). Geneve: Organización Mundial de la Salud, 1997.
- Telenti A, Iseman M. Drug-resistant tuberculosis. what do we do now? Drugs 2000;59:171-9.
- Telsak EE, Sepkowitz. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. En: Schlossberg D, editor. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4.ª ed. México: McGrawHill, 2000; p. 95-106.
- Vidal Pla R. Tuberculosis multiresistente. En: Sauret Valet J, editor. Tuberculosis. Visión actual. Madrid: 2001; p. 139-63.
- Gómez Rodríguez F, Bernal Bermúdez JA, García Egado A. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. Med Clin (Barc) 2001;117:111-4.
- Cohn DL, O'Brien RL. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:1-61.
- Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampicin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons; an international randomized trial. JAMA 2000;283:1445-50.
- McCarthy M. US guidelines for treatment of latent tuberculosis. Lancet 2001;358:816.
- Martínez Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, Macia MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA, et al. Evaluación de regímenes de quimioprofilaxis en pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2000;115:161-5.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221-S47.
- Gavira R, Gómez F, Otero MJ, Barrueco M, Domínguez-Gil A. Seguimiento del tratamiento antituberculoso. Rev Clin Esp 1994; 194:677-85.
- García Ramos R, Túniz Bastida, V. Cumplimiento terapéutico en tuberculosis. Comparación de dos métodos. Farm Clin 1993; 10:885-6.
- World Health Organization.TB. A crossroads. WHO Report on the Global Tuberculosis Epidemic 1998: Geneve: WHO, 1999.
- Informe do programa galego de prevención e control da tuberculosis 1996-1999. Documentos Técnicos de Saúde Publica Serie B. N.º 27. Santiago de Compostela: Ed. Direccion Xeral de Saude, Xunta de Galicia, 2001.
- Programa Galego de prevención e control da tuberculose. Documentos Tecnicos en Saude Publica: Serie A. N.º 13. Santiago de Compostela: Direccion Xeral de Saude. Santiago: Xunta de Galicia; 1995.
- Volmink J, Garner P. Interventions for promoting adherence to tuberculosis management. Oxford: The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
- Villa C, Sánchez Quejido M, Aparicio Marban M, Iglesias J, Mazzarasa Marazuela B, Panadero FJ. Tuberculosis. Panorama Actual Med 2000;24:543-61.
- Rizack A. Compendio de interacciones adversas de medicamentos. J.R. Prous, 1999.
- Sánchez Hernández IM, Ussetti Gil P, Melero Moreno C, Rey Duran R. Protocolo terapéutico de la tuberculosis en pacientes no inmunocomprometidos. Criterios de seguimiento y valoración de la toxicidad. Medicine 1998;7:3701-6.
- Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety consideration. Drug Saf 2001;24:553-65.
- Hamadeh M, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. Chest 1992;101:1114-20.
- Ormerod LP, Skinner C, Wales JM. Hepatotoxicity fo antituberculosis drugs. Thorax 1996;1996:111-3.
- Letwin NL, Bloom BR, Hoffman SL. Prospects for vaccines to protect against AIDS, tuberculosis, and malaria. JAMA 2001;285:606-11.
- Friedland J. New vaccines for mycobacterial infections 'desperately needed'. Lancet 2001;357:203-6.
- Mullan Z. New class of drugs provides hope for future of tuberculosis treatment. Lancet 2001;355:2223.