



Yatrogenia en el tratamiento de la tuberculosis

A. Ramos Martos y R. Rey Durán

Servicio de Neumología. Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación Clínica. Madrid.

Cualquier actividad humana carga con la posibilidad de provocar un error. Un espíritu crítico respecto a este patrimonio exclusivo de los hombres es la mejor garantía para no perseverar en el mismo; otra actitud sería aparentemente impropia de nuestra especie por simple irracionalidad.

En medicina y en relación con el tratamiento de la tuberculosis, la iatrogenia puede tener características dramáticas por sus trágicos resultados. Teóricamente es importante diferenciar estas dos situaciones: 1. Yatrogenia inevitable pero corregible, secundaria a los efectos adversos de cada droga, frecuentemente no bien conocidos. 2. Yatrogenia evitable e inexcusable, propia del uso incorrecto de los recursos terapéuticos por parte del médico.

La revisión de estos aspectos con la intención de aclarar algunas dudas y de crear inquietud son los únicos objetivos del presente trabajo, para contribuir a la aún lejana eliminación de esta enfermedad de nuestro medio. Todo médico conoce que es perfectamente curable y en muchos casos inevitable.

Arch Bronconeumol 1993; 29:116-122

Introducción

El término yatrogenia (del griego yatos = médico), engloba los daños y lesiones derivadas de un mal uso de los recursos terapéuticos. El conocimiento profundo de los medicamentos respecto a sus características farmacológicas, metabolismo, vías de eliminación, interacción con otros fármacos, etc, constituye la base para una correcta indicación de los mismos, permitiendo el diseño de pautas terapéuticas adecuadas según las circunstancias individuales de cada paciente. Por otra parte, la familiaridad con los efectos adversos propios de cada uno de ellos nos permite su correcta valoración, limitando las modificaciones de los esquemas terapéuticos a los plenamente justificados.

En la tuberculosis, la adopción de un tratamiento debe realizarse sobre esquemas de tratamiento cuya validez en cuanto a combinaciones de fármacos, dosificación de los mismos y duración, haya sido demostrada en estudios clínicos controlados, no debiendo aceptarse la utilización de pautas terapéuticas personales de eficacia no homologada. La constatación mediante el seguimiento clínico del adecuado cumplimiento de las normas de tratamiento indicadas, pro-

Iatrogenia in the treatment of tuberculosis

Any human activity assumes the responsibility of the possibility to cause an error. A critical spirit concerning this exclusive patrimony of men is the best guarantee in order to don't persevere in the same; other attitude would be apparently inappropriate of our species for irrationality.

In medicine and in relationship with the tuberculosis treatment the iatrogenia could have dramatic characteristics for their tragic results. It is important to distinguish these two situations: 1. Inevitable iatrogenia but recoverable, secondary to the adverse effects of every drug frequently no very well-known. 2. Avoidable iatrogenia and inexcusable, because the incorrect use of the therapeutics facilities per party of the doctor.

The revision of these aspects with the intention of becoming clear some doubts and of creating certain anxiety is the only goal of the current paper and always with the purpose of contributing to the still distant elimination of this illness of our medium. All physician knows that it is perfectly curable and avoidable in many cases.

porcionando al paciente información y accesibilidad de consulta en todo momento, es una pieza fundamental para acabar con éxito el «rompecabezas terapéutico» en que a veces se convierte la tuberculosis, en especial cuando el paciente ha realizado tratamientos previos.

Yatrogenia derivada de la actividad intrínseca de los fármacos

Todos los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pueden dar origen a efectos adversos derivados de las peculiaridades farmacológicas de los mismos y/o de la idiosincrasia del paciente que los recibe. En la práctica diaria, cuando aparecen son habitualmente de carácter leve y fácilmente controlables¹. Sin embargo, pueden dar lugar a reacciones secundarias graves, a veces mortales, que es preciso reconocer para identificar y eliminar el medicamento responsable de las mismas.

Analizaremos en primer lugar las reacciones secundarias que prácticamente todos los fármacos pueden provocar. Nos referiremos a las reacciones de hipersensibilidad y hepatitis para comentar posteriormen-



te, de forma individualizada, los efectos adversos particulares y más frecuentes de cada uno de ellos.

Reacciones generalizadas

Hipersensibilidad. Aparecen precozmente al inicio del tratamiento, a menudo dentro de las cuatro primeras semanas. Las formas de presentación más frecuentes son las cutáneas con erupción máculo-papular predominantemente en tronco, acompañadas o no de prurito y en ocasiones fiebre²; son de carácter leve y si no incomodan al paciente pueden ser controlables con medicación sintomática (antihistamínicos) no siendo necesaria la suspensión o la modificación del esquema. Junto a estas formas leves existen otras reacciones de carácter generalizado que cursan con fiebre, prurito, conjuntivitis, edema orbitario, escalofríos, vómitos, cefaleas, artralgias, linfadenopatías, etc., y ocasionalmente dermatitis exfoliativa grave, que llega a ser incluso mortal, con afectación de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson) que se relaciona en particular con la tioacetazona³, aunque se ha descrito con otros medicamentos^{4, 5}. En estas situaciones es obligatoria la suspensión del tratamiento hasta la desaparición de la reacción para tratar de identificar la(s) drogas responsables. En el caso del síndrome de Stevens-Johnson deben ser definitivamente eliminadas.

Es importante reiniciar el tratamiento lo antes posible utilizando al menos dos productos con los que el paciente tenga poca probabilidad de desencadenar la reacción de hipersensibilidad y siempre tras pruebas previas. Una vez conseguido, debe iniciarse el proceso de desensibilización con los fármacos sospechosos de ser causantes del cuadro clínico. Es obligado introducir en primer lugar aquéllos cuya responsabilidad en el desarrollo de la reacción se considere teóricamente menor. Las dosis iniciales de prueba se reflejan en la tabla I⁶. De no observarse reacción tras estas dosis, se puede continuar el tratamiento con la droga en cuestión a las dosis habituales. Una vez confirmada la tolerancia se añadirá un nuevo medicamento según el plan diseñado.

Ante la presencia de reacción a la primera dosis o de reacción de hipersensibilidad seria, se recomienda iniciar con 1/10 de la primera dosis indicada e ir aumentando escalonadamente cada 12 horas; habitualmente esto se consigue doblando la dosis precedente. Existen experiencias de desensibilización oral rápida a rifampicina (R) e isoniacida (H) utilizando un protocolo modificado del existente para la penicilina⁷. La aparición de una nueva reacción a la medicación obliga a su suspensión y a recomenzar la secuencia de forma más escalonada.

Si las reacciones son graves o la importancia clínica de la enfermedad exige de la utilización de uno de los fármacos sospechosos, la desensibilización, si es rápida, puede realizarse bajo cobertura con corticoides que deberán mantenerse hasta finalizar la misma. Nunca debe administrarse una dosis alta del medicamento, tras una reacción de hipersensibilidad previa, por el riesgo de desencadenar un shock anafiláctico.

TABLA I
Dosis iniciales de prueba

Medicamento	Dosis de prueba	
	Día 1	Día 2
Isoniazida	50 mg	300 mg
Rifampicina	75 mg	300 mg
Pirazinamida	250 mg	1 g
Etambutol	100 mg	400 mg
Aminoglucósidos	125 mg	500 mg
Cicloserina	125 mg	250 mg
Protionamida	125 mg	250 mg
PAS	1 g	4 g

En caso de dermatitis exfoliativa, el fármaco responsable será eliminado definitivamente del esquema y nunca se intentará practicar la desensibilización.

Hepatitis. Casi todos los medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, si bien en distinto grado, pueden dar lugar a la aparición de hepatitis medicamentosa, considerándose ésta como la elevación de los enzimas hepáticos con presencia o no de síntomas clínicos asociados. En general y de forma rutinaria con los regímenes terapéuticos actuales, no es obligado el control de la función hepática más allá del segundo o tercer mes de tratamiento⁸, período en el que habitualmente suelen aparecer la mayoría de los signos indicativos de toxicidad aunque éstos pueden manifestarse en cualquier fase del mismo⁹. Es obligado el control bioquímico temporal en aquellos pacientes con riesgo potencial o conocido de enfermedad hepática. El alcoholismo como tal no condiciona limitación alguna en el uso de cualquier medicamento¹⁰.

La presencia de signos o síntomas de hepatitis, superponibles a los de etiología vírica¹¹, plantea varios interrogantes:

¿Es el tratamiento el responsable del cuadro clínico?

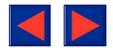
Y si lo es:

¿Cuál es el medicamento que lo produce?

¿Es posible reincorporar el producto causante de la reacción?

Responder a estas cuestiones establece la necesidad ineludible de suspender temporalmente la medicación si se observa clínica típica de hepatitis. Algunos aconsejan hacerlo en presencia de elevación asintomática de enzimas hepáticos por encima de cinco veces su valor basal¹². Estas cifras son sólo orientativas pero si se decide perseverar en el tratamiento, es aconsejable extremar la vigilancia del paciente desde el punto de vista clínico y bioquímico; con frecuencia los valores enzimáticos regresan a la normalidad espontáneamente sin que sea necesario suspender la medicación, lo que sólo estaría justificado ante la presencia de síntomas¹³. Descartadas otras causas, la regresión del cuadro tras la suspensión confirmará el diagnóstico de hepatitis medicamentosa.

La H es el fármaco del que se dispone de más información acerca de su potencial hepatotóxico. Su utilización en el tratamiento de la infección tuberculo-



sa permitió conocer el riesgo potencial de hepatitis¹⁴, al igual que la incidencia de la misma y su relación con la edad¹⁵, aunque en la actualidad existe suficiente y razonable controversia acerca de la validez absoluta de estos argumentos^{16,17}.

El mecanismo de producción de la hepatitis por H no es necesariamente de origen tóxico, producido por el fármaco o sus metabolitos y tampoco es explícita la relación dosis/toxicidad¹⁸, existiendo datos indirectos que sugieren mecanismos de hipersensibilidad. Algunos pacientes con hepatitis a los que se les suspendió el tratamiento presentaron reincidencia del cuadro y eosinofilia en la biopsia hepática cuando se les suministró una pequeña dosis de prueba¹⁹, sin embargo hay enfermos con hepatitis que toleran bien la reintroducción. No se ha comprobado relación entre toxicidad²⁰ y la condición fenotípica de acetilador lento o rápido.

Respecto a su asociación con otros medicamentos como la R, se ha sugerido recientemente mediante estudio meta-analítico que la hepatitis tóxica complica el tratamiento de la tuberculosis con más frecuencia que los esquemas que sólo contienen uno de los dos. Parece ser que los efectos son más por sumación de fármacos que por sinergismo entre ellos²¹. La adición a estos dos fármacos (R + H) de pirazinamida (Z), cuando ésta se emplea a las dosis actuales de 30 mg/kg en la fase inicial de tratamiento, no se ha seguido de una mayor incidencia de hepatitis medicamentosa²². La hepatotoxicidad inicialmente alta, secundaria al uso de Z, dosis dependiente y descrita a finales de los años cincuenta, casi con toda probabilidad fue valorada de forma excesiva porque:

- las dosis terapéuticas iniciales empleadas eran altas (40-50 mg/kg).
- era frecuente la aparición de aumento subclínico de transaminasas²³.

Ante una hepatitis medicamentosa debe suspenderse el tratamiento indicado hasta lograr la normalización de los enzimas hepáticos. La reintroducción de los fármacos se realizará bajo cuidadosa vigilancia de la función hepática y si no se detectan intolerancias se continuará el tratamiento con el mismo esquema inicial. En caso de reaparición de la clínica con alguno de los medicamentos se eliminará éste debiendo utilizarse otro alternativo.

Reacciones adversas propias de cada medicamento

Rifampicina

Generalmente, la utilización de R a las dosis habituales la hace ser un medicamento seguro y que raramente produce efectos secundarios graves que obliguen a su suspensión. Existe la conocida limitación cuando es usada en régimen intermitente, hecho por lo demás raro en nuestro país, que puede proporcionar tanto un aumento de la frecuencia como de la gravedad de las intolerancias²⁴; los efectos adversos son independientes del régimen temporal utilizado. En la práctica, las reacciones asociadas al régimen

intermitente pueden presentarse en pacientes que retoman el medicamento tras una pausa desconocida por el médico responsable; toman la medicación de forma completamente irregular por propia iniciativa; o, lo más frecuente, realizan esquemas normalizados y supervisados con estos regímenes (por ejemplo tratamiento intermitente clásico de Arkansas). Es importante tener presente este riesgo en las indicaciones que se proporcionen al paciente sobre la manera de tomar el fármaco. En cualquiera de estas circunstancias la reintroducción de R debe hacerse de forma escalonada y con dosis paulatinamente crecientes²⁶.

Reacciones con régimen diario. Reacciones de hipersensibilidad y hepatitis. Ya comentadas en el capítulo precedente.

Reacciones gastrointestinales. Cuando se presentan se manifiestan por anorexia, náuseas y molestias abdominales que en ocasiones se acompañan de vómitos y a veces de diarreas²⁵. En este caso es obligado descartar hepatitis pues la sintomatología es idéntica. De no ser una hepatitis es probable que toda la sintomatología se deba a la toma de la medicación en ayunas. Sí, a pesar de administrar tratamiento sintomático, se mantienen las molestias, es aconsejable suministrar la dosis inmediatamente antes de acostarse con la finalidad de que el sueño atenúe las mismas, o en última instancia, administrarla durante o inmediatamente después del desayuno suprimiendo las grasas del mismo.

A pesar de todo, un escaso número de pacientes pueden no tolerar R por vía oral.

Reacciones con régimen intermitente. Son raras ya que el régimen habitualmente utilizado en España es el diario, pero pueden presentarse en diferentes circunstancias.

Púrpura trombocitopénica. Tradicionalmente se presenta de forma exclusiva con la administración intermitente²⁶⁻²⁸, aunque excepcionalmente se han descrito casos de trombocitopenia en tratamientos con régimen diario²⁹. La caída de las plaquetas suele aparecer en las tres horas siguientes a la administración de la dosis y retorna a la normalidad en unas treinta y seis horas tras la suspensión del medicamento. Si una púrpura aparece durante el tratamiento con R este medicamento debe ser interrumpido y jamás administrarse de nuevo.

Síndrome flu o gripal. Tiene un origen inmunológico relacionado con la formación de inmunocomplejos contra R, aunque pueden detectarse anticuerpos sin cuadro clínico³⁰. Se manifiesta con fiebre, escalofríos, artralgias y cefaleas. Aparece principalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Como en el caso de la púrpura, es casi exclusivo del régimen intermitente, aunque hay referencias a su presentación ocasional en régimen diario³¹. Característicamente, estos síntomas aparecen 1-2 dos horas después de tomar el medicamento y persisten unas 8 horas como máximo³². El síndrome puede controlarse pasando de la



administración intermitente a la diaria, iniciando la toma de R de forma escalonada en cuatro días^{26, 28}.

Disnea y shock. Se ha observado con la utilización de dosis altas y administradas intermitentemente. La presencia de disnea, a veces acompañada de sibilancias, se asocia al síndrome gripal. Sólo en ocasiones se añade hipotensión y colapso²⁵. Si se demuestra que R es la causa del cuadro debe ser suspendida ante el riesgo de shock.

Anemia hemolítica aguda. Es de presentación rara³³. Cuando surge lo hace a las 2-3 horas de la administración. Se han descrito casos de hemólisis masiva acompañada de fracaso renal agudo^{34, 35}. Esto determina la eliminación total del fármaco del esquema³⁶.

Insuficiencia renal aguda. Puede manifestarse como fenómeno ligado a la anemia hemolítica o bien presentarse independientemente y sin relación con ésta³⁷. La lesión renal se corresponde con una necrosis tubular aguda. De ordinario se logra la recuperación completa de la función³⁸ aunque hay descritos casos de necrosis cortical con lesiones permanentes³⁹. Independientemente de la causa, la aparición de insuficiencia renal determina la suspensión definitiva de R.

Interacciones medicamentosas: Este fármaco afecta al metabolismo hepático de múltiples medicamentos mediante inducción enzimática de los enzimas microsomiales, reduciendo su vida media en plasma y por tanto limitando su utilidad clínica. Corticoides, digital, cumarínicos, antidiabéticos orales, contraceptivos orales, ketoconazol, quinidina, morfina, teofilinas, cimetidina, metadona y barbitúricos deben ser reajustados en sus dosis o sustituidos, como es el caso de los anticonceptivos orales⁴⁰.

Isoniacida

Raramente causa intolerancias graves. H inhibe de forma competitiva la acción de coenzimas producidas en el organismo por la piridoxina, siendo esta última un cofactor importante en la producción de aminas transmisoras y bloqueadoras a nivel de la sinapsis⁴¹, lo que explica su toxicidad neurológica.

Neuropatía periférica. Inhabitual entre personas sin otras patologías y a las dosis comúnmente recomendadas. Ciertas enfermedades o estados carenciales que pueden dar lugar a un déficit de piridoxina (desnutrición, alcoholismo, embarazo, edad avanzada) condicionan un riesgo mayor de presentación. Clínicamente se manifiesta como una neuropatía sensorial (paresia, anestesia, hiporreflexia etc.), acompañada en ocasiones de debilidad muscular⁴². Si el cuadro clínico no es reconocido, se produce una progresión del mismo en cuanto a síntomas y extensión anatómica. Los pacientes en riesgo, como los anteriormente mencionados, pueden ser tratados preventivamente con dosis pequeñas de piridoxina de unos 10 mg/día; dosis mayores deben evitarse ya que interfieren con la actividad bactericida de H⁴³. Si la neuropatía se evidencia clínicamente hay que tratarla con piridoxina a dosis de 100-200 mg/día durante un período de tiempo sin por ello suspender H.

Otras manifestaciones que pueden presentarse consisten en somnolencia, temblor, vértigos, sensación de aturdimiento, trastornos de la memoria etc., que suelen ser bien tolerados. Se han descrito casos de convulsiones que responden bien al tratamiento con anti-convulsionantes y piridoxina a dosis de 100 mg por vía endovenosa.

Pelagra. Es excepcional y cuando aparece debe tratarse con nicotinamida⁴⁴.

Interacciones medicamentosas: La H interactúa con la fenitoína, carbamacepina y etosuximida. Estas drogas deben ser reducidas en sus dosis⁴⁵ durante su administración conjunta.

Pirazinamida

Dos son los efectos adversos más importantes secundarios a la ingesta de Z: la hepatitis, comentada previamente, y las artralgias.

Artralgias. Relativamente frecuentes⁴⁶, son secundarias a las alteraciones del metabolismo del ácido úrico a través de su principal metabolito, el ácido pirazonoico, que inhibe la secreción tubular renal de ácido úrico aumentando el nivel plasmático del mismo y que puede ser inaparente (subclínico) o asociarse con artralgias⁴⁷. Puede desencadenar crisis de gota en pacientes con esta enfermedad. Clínicamente las artralgias aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento, afectan a grandes y pequeñas articulaciones primordialmente hombros, rodillas y articulaciones de los dedos. Ocasionalmente, al dolor puede añadirse ligera rigidez y edema que se controlan bien con medicación sintomática (AAS; el alopurinol es ineficaz) y en raras ocasiones obligan a la suspensión del fármaco⁴⁸.

Otros efectos adversos menores como hipersensibilidad, fotosensibilidad (con hiperpigmentación cutánea por depósito de metabolitos a nivel dérmico) y trastornos dispépticos, son menos frecuentes.

Aminoglucósidos (estreptomycin-kanamicina-capreomicina)

Los efectos secundarios provocados por los aminoglucósidos son:

Reacciones de hipersensibilidad. La presencia de vértigo y hormigueos especialmente peribucales son relativamente habituales y secundarios al nivel de la concentración máxima en plasma. Si los síntomas son molestos puede reducirse la dosis. No significan hipersensibilidad al medicamento.

Ototoxicidad. Las manifestaciones vestibulares son más frecuentes que las auditivas. Los niños de corta edad y los mayores de cincuenta años son los más susceptibles. La frecuencia aumenta con la dosis (nunca debe ser superior a 1 gramo diario) y con la duración del tratamiento⁴⁹. Ante la aparición de síntomas como vértigos, acúfenos, hipoacusia, etc., debe descartarse lesión del VIII par ya que su afectación puede ser irreversible.

Insuficiencia renal. Durante el tratamiento con estreptomycin (S) no es rara la aparición de alteracio-



nes en orina tales como albuminuria, cilindruria, etc., sin embargo la aparición de insuficiencia renal es infrecuente. Por su acción inhibitoria neuromuscular debe evitarse en pacientes con miastenia gravis.

Interacciones medicamentosas. Presenta resistencia cruzada entre kanamicina (K) y capreomicina (C)⁵⁰.

Etambutol

Es un medicamento bien tolerado y son excepcionales las reacciones de hipersensibilidad al mismo aunque están descritas⁵¹.

Neuritis retrobulbar. Es la intolerancia más frecuente, aunque raramente se presenta a las dosis habitualmente recomendadas⁵². Debe evitarse su utilización en niños de corta edad en los que es difícil evaluar la agudeza visual y visión cromática. Cualquier alteración de la visión durante tratamientos con etambutol (E) obliga a descartar la existencia de neuritis retrobulbar ya que, aunque ésta es reversible si se detecta precozmente, puede originar atrofia óptica si se mantiene el tratamiento.

Acido paraaminosalicilico (PAS)

Reacciones de hipersensibilidad. Muy frecuentes.

Toxicidad gastrointestinal. Es común la aparición de síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos y diarreas por la acción irritante del fármaco. Generalmente no es necesario suspender la medicación aunque en ocasiones la diarrea presenta carácter grave que obliga a retirarlo⁵³.

Interacciones medicamentosas. Debido a que el PAS (P) interfiere con la absorción de R es recomendable, cuando se utilicen simultáneamente, administrarlos con al menos ocho horas de diferencia.

Protionamida-etionamida

La protionamida (T) es moderadamente mejor tolerada. Es habitual la incidencia de efectos gastrointestinales superponibles a los producidos por P. Se pueden disminuir limitando la dosis total diaria en pacientes de edad avanzada o bajo peso a 500 mg/día. Otros efectos secundarios como hipersensibilidad, hepatitis, alopecia, convulsiones, hipoglicemia e hipotensión se han observado pero son raros⁵⁴.

Cicloserina

Puede ser causa de toxicidad a nivel del sistema nervioso central produciendo convulsiones, letargia, alteraciones de personalidad, psicosis, depresión y a veces ideas suicidas⁵⁵. La toxicidad de la cicloserina (CS) se asocia con niveles séricos por encima de 40 microgramos/ml⁵⁶. No debe usarse en pacientes que presenten antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos. Es importante reconocer estos síntomas, potencialmente graves, ya que regresan con la retirada del fármaco.

Tratamiento en circunstancias especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden ser tratados con R sin necesidad de ajuste de dosis e independientemente del grado de insuficiencia renal.

Aunque H es bastante segura, si el filtrado glomerular es inferior a 10 ml/min debe disminuirse a 200 mg/día iniciando profilaxis con piridoxina 10 mg/día para prevenir neuritis periférica¹³.

Fármacos como E, aminoglucósidos (S,K,C) y CS no deben ser utilizados inicialmente. Resistencias adquiridas o toxicidad a drogas alternativas exigen en algunas circunstancias su uso siendo necesario, en estas ocasiones, determinar los niveles plasmáticos así como los valores de aclaramiento renal para ajustar las dosis y los intervalos entre las mismas⁵⁷.

Insuficiencia hepática

Aunque la disfunción hepática leve, como sería en el alcoholismo, no condiciona la elección de esquemas especiales, sí obliga al control riguroso de la función hepática. Signos clínicos y/o biológicos de insuficiencia hepática, hepatitis con elevación de transaminasas por encima de cinco veces el valor basal señalan la necesidad de suspender o modificar el tratamiento. En presencia de insuficiencia hepática manifiesta, asociada o no a encefalopatía, hay que utilizar medicamentos que se eliminen por riñón y que no sean metabolizados en hígado. Habrá que excluir, por tanto, a R-H-Z, P y T⁵⁷.

En esta condición son bastante seguros la S, E y CS pudiendo asociarse con precaución R. La suspensión de ésta sería obligatoria en caso de progresión de la disfunción hepática. Las concentraciones de bilirrubina por encima de 50 micromoles/l son indicación suficiente para reducir la dosis¹³.

Embarazo y lactancia

El embarazo no justifica el retardo en el inicio del tratamiento. Los únicos fármacos que se han mostrado teratogénicos son los aminoglucósidos y la T. Respecto al resto no existe evidencia demostrada de teratogenicidad^{13, 57}.

La lactancia no es situación que imposibilite la administración de la medicación habitualmente utilizada en pacientes nunca tratados previamente.

Yatrogenia derivada de una incorrecta utilización de los fármacos

Independientemente de la toxicidad intrínseca de los fármacos, en ocasiones inevitable pero que siempre debe ser identificada por el médico, existen una serie de circunstancias en el tratamiento de esta enfermedad que son fruto del desconocimiento en el manejo clínico de aspectos básicos en su patogenia, características microbiológicas y criterios diagnósticos y terapéuticos⁵⁸.



Estos determinantes, unidos a un más habitual de lo estimado como incorrecto control del paciente durante la fase de tratamiento, deciden con relativa asiduidad, decreciente afortunadamente, la aparición de fallos terapéuticos cuya responsabilidad recae sobre los sanitarios encargados del seguimiento.

¿Qué, a quién, por qué y con qué tratamos?

¿Se comprueba el cumplimiento y eficacia de las indicaciones terapéuticas?

Son preguntas que todo profesional de la salud debería hacerse ante un tratamiento que a veces puede degenerar en una «aventura terapéutica» de incierto final, aún en nuestros días y cuando disponemos de una abundante información sobre esta enfermedad. La duda ante cualquiera de las interrogantes mencionadas debe decidirnos a derivar al paciente hacia centros adecuados donde haya profesionales con experiencia. No es correcto intentar curar a un crónico en una persistente actitud terapéutica que a lo único que conduce es a *quemar fármacos*. Es una situación muy compleja de la que no debe responsabilizarse nadie más que la persona que posea los medios pertinentes.

¿Qué es lo que tratamos?

Distinguir las características cualitativas y cuantitativas de las diferentes poblaciones bacterianas que asientan en las lesiones, así como los mecanismos básicos sobre los que se funda el tratamiento, tanto de la infección (con escaso número de gérmenes), cómo de la enfermedad (con bacilaridad muy numerosa)^{45, 59}, constituye la base de una correcta aproximación terapéutica a esta enfermedad.

¿A quién y por qué tratamos?

El conocimiento actualizado de los criterios de positividad de la intradermorreacción de Mantoux en cada grupo poblacional vacunado con BCG o no⁶⁰, de los factores o grupos de población que determinan un riesgo mayor a padecer la enfermedad (VIH, convivientes, drogadictos, lesiones fibróticas, etc)^{45, 61}, así como de los criterios diagnósticos de enfermedad tuberculosa⁶², son imprescindibles para distinguir el objetivo a tratar y el motivo por el que se hace (individuo infectado con factor de riesgo añadido, enfermo, etc), evitando tratamientos innecesarios y, más común aún, no olvidando indicaciones cuando existen criterios que las señalan inexcusablemente.

La prevalencia extraordinariamente alta de infección tuberculosa en la población joven de nuestro país⁶³ agravada por la co-infección simultánea por VIH, patrimonio igualmente del sector más joven⁶⁴, hacen injustificable cualquier actitud de abandonismo en la indicación de quimioprofilaxis⁶⁵ como recurso útil para evitar nuevos casos de enfermedad.

¿Con qué tratamos?

No cabe improvisar, las pautas de tratamiento de la tuberculosis en sus dos manifestaciones, infección y enfermedad, están normalizadas y comprobada su eficacia en ensayos controlados⁶⁶. En nuestro país, en pacientes iniciales, debe aconsejarse el uso del esquema de 6 meses (2RHZ + 4RH). La baja resistencia primaria a H no justifica el uso de un cuarto fármaco en la fase inicial. Toda desviación de la «norma esta-

blecida» entraña un riesgo que recae sobre el paciente en forma de fallo terapéutico (abandono, fracaso y recidiva)⁶⁷ y sobre la comunidad al hacer perdurar fuentes de infección que proporcionan un riesgo importante para el resto de la población.

El manejo de los pacientes crónicos resulta complejo⁶⁸ pues suelen presentar frecuentes resistencias adquiridas a los medicamentos clásicos por tratamientos previos diseñados o realizados de forma incorrecta.

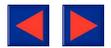
¿Se comprueba el cumplimiento y eficacia de las indicaciones terapéuticas?

Asegurar mediante un adecuado seguimiento clínico y bacteriológico que las indicaciones terapéuticas son llevadas a cabo por el paciente constituye el soporte para una buena cumplimentación⁶⁹⁻⁷¹. Un diagnóstico y un tratamiento correctos no son determinantes del éxito de manera absoluta, la llave hacia la curación reside en que lo bien proyectado se cumpla.

Recientemente se ha divulgado la Conferencia Nacional de Consenso sobre Tuberculosis⁷² con el objetivo de unificar los criterios esenciales para su adecuado manejo. Las recomendaciones establecidas dan paso, por primera vez en España, a la posibilidad de establecer conductas homogéneas, obviando las actitudes personalistas que tanto tiempo han persistido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medical Research Council Tuberculosis and Chest Disease Unit. Treatment of pulmonary tuberculosis in patients notified in England and Wales in 1978-9. Chemotherapy and hospital admission. *Thorax* 1985; 40:113-120.
2. British Medical Research Council. Cooperative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. *Tubercle* 1973; 54:99-129.
3. Miller AB, Nunn AJ, Robinson DK, Ferguson GC, Fox W, Tall R. A second international cooperative investigation into thiacetazone side-effects. 1-The influence of a vitamin and antihistamine supplement. *Bull World Hlth Org* 1970; 43:107-125.
4. Bomb BS, Purohit SD, Bedi HK. Stevens-Johnson syndrome caused by isoniazid. *Tubercle* 1976; 57:229-230.
5. Sarkar SK, Purohit SD, Sharma TN, Chawla MP, Gupta DN. Stevens-Johnson syndrome caused by streptomycin. *Tubercle* 1982; 63:137-138.
6. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982; 56:74.
7. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest* 1990; 98:1.518-1.519.
8. Long MW, Snider DE, Farer L. Public Health Service Cooperative Trial of three rifampicin-isoniazid regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:879-894.
9. Reichman LB, McDonald RJ. Tratamiento práctico y control de la tuberculosis. *Enfermedades pulmonares. Clin Med N Am* 1977; 1:1.185-1.204.
10. Cross FS, Long MW, Banner AS, Snider DE. Rifampicin-isoniazid therapy of alcoholic and non alcoholic tuberculous patients in a US public Health Service Cooperative Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:349-353.
11. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG et al. Isoniazid liver injury: Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84:181-192.
12. Gronhagen-Riska C, Hellstrom PE, Froseth B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampicin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:461-466.
13. *Modern Drug Treatment of Tuberculosis*. Horne NW. The Chest, Heart and Stroke Association. London 1990.
14. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, Gregg MB. Isoniazid-associated hepatitis: report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:357-365.



15. Riska N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a control group. *Bull Int Un Tuberc* 1976; 51:203-208.
16. Rose DN, Schechter CB, Silver AI. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis: a decision analysis for low risk tuberculin reactors. *JAMA* 1986; 256:2.709-2.713.
17. Comstock GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin reactors: maximizing benefits, minimizing risks. *JAMA* 1986; 256:2.729-2.730.
18. Triphaty SP. A slow release preparation of isoniazid. Therapeutic efficacy and adverse side effects. *Bull Int Un Tuberc* 1976; 51:133-141.
19. Maddrey WC, Boitnott JK. Isoniazid hepatitis. *Ann Intern Med* 1973; 79:1-12.
20. Girling BJ. La hepatitis y otras reacciones secundarias de la quimioterapia antituberculosa. *Bol Un Int Tuberc* 1980; 55:93-101.
21. Malcom A et al. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99:465.
22. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978; 59:13-32.
23. McLeod HM, Hay D, Stewart SM. The use of pyrazinamide plus isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1959; 40:14-20.
24. Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *J Antimicrobiol Chemother* 1977; 3:115-132.
25. Aquinas M, Allan WGL, Horsfall PAL et al. Adverse reaction to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Br Med J* 1972; 1:765-771.
26. Guerra FJ, Rey R. Intolerancias en el curso de un tratamiento controlado con rifampicina y etambutol. *Symposium Mediterráneo de Tisiología*. Barcelona 12 de diciembre de 1973.
27. Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short course chemotherapy for tuberculosis with largely twice weekly isoniazid and rifampicin. *Chest* 1979; 75:441-447.
28. Guerra Sanz FJ. Side effects during intermittent rifampicin and ethambutol treatment. A preliminary report. *Scan J Respir Dis* 1973; 84S:160-165.
29. Fergusson GC. Rifampicin and thrombocytopenia. *Br Med J* 1971; 3:638.
30. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Controlled trial of intermittent regimens of rifampicin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:807-820.
31. Zierski M, Bek E. Side effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. *Tubercle* 1980; 61:41-49.
32. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council. A controlled trial of daily and intermittent rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis: Results up to 30 months. *Tubercle* 1975; 56:179-189.
33. Nessi R, Domenichini E, Fowstem G. «Allergic» reactions during rifampicin treatment: a review of published cases. *Scand J Respir Dis* 1973; 84S:15.
34. Schubotte H, Weber S. Rifampicin-dependent reactions against erythrocytes in the sera of patients receiving rifampicin therapy. *Scand J Respir Dis* 1973; 84S:53-59.
35. Assendelf AHW. Renal failure and hemolysis caused by rifampicin. *Tubercle* 1986; 67:234-235.
36. Holdiness MR. A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. *Tubercle* 1987;301-309.
37. Cohn JR, Fye DL, Sills JM, Francos GC. Rifampicin-induced renal failure. *Tubercle* 1985; 66:289-293.
38. Chan WC, O'Mahoney GM, Yu DYC, Yu RYH. Renal failure during intermittent rifampicin therapy. *Tubercle* 1975; 56:191-198.
39. Cochran M, Moorhead PJ, Platts M. Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet* 1975; 1:1.428.
40. Acocella G, Conti R. Interaction of rifampicin with other drugs. *Tubercle* 1980; 61:171-177.
41. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61:191-196.
42. Devadatta S, Gangadharam PRJ, Andrews RH et al. Peripheral neuritis due to isoniazid. *Bull World Hlth Org* 1960; 23:587-598.
43. McCune R, Deuschle K, McDermott W. Delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine *in vivo*. *Am Rev Tub Respir Dis* 1957; 76:1.100-1.105.
44. Bender DA, Russell-Jones R. Isoniazid-induced pellagra despite vitamin B6 supplementation. *Lancet* 1979; 2:1.125-1.126.
45. Rey R, Espinar A. Normativa sobre el tratamiento de la enfermedad y la infección tuberculosa. *Recomendaciones SEPAR*. Ed Doyma 1987.
46. Hong Kong tuberculosis treatment services/British Medical Research Council. Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle* 1976; 57:81-95.
47. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WGL, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981; 62:175-179.
48. Horsfall PAL, Plummer J, Allan WGL, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Double blind controlled comparison of aspirin, allopurinol and placebo in the management of arthralgia during pyrazinamide administration. *Tubercle* 1979; 60:13-24.
49. Symonds JM. Aminoglycoside ototoxicity. *J Antimicrobiol Chemother* 1978; 4:199-201.
50. Antituberculosis regimens of chemotherapy. Recommendations from the Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. *Bull Int Un Tuberc* 1988; 63:60-64.
51. Kerremans A, Majoor LH. Hypersensitivity to ethambutol. *Tubercle* 1981; 62:215-217.
52. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four twice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981; 1:171-174.
53. Kalinoswki SZ, Lloyd TW, Moyes EN. Complications in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83:359-371.
54. Lester W. Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Dis Mon* april 1971:3-43.
55. British Tuberculosis Association. An investigation of the value of ethionamide with pyrazinamide or cycloserine in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1961; 42:269-286.
56. American Thoracic Society. Diagnostic and treatment of diseases caused for non-tuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:940-953.
57. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:790-796.
58. Guerra FJ. Los neumólogos y la tuberculosis. *Enfermedades del tórax* 1984; 33:1-47-62.
59. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 7 6S:771-781.
60. Bass JB. Tuberculin test, preventive therapy and elimination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:812-813.
61. Stead WW. Control of tuberculosis in institutions. *Chest* 1979; 76S:797-780.
62. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:725-735.
63. March Ayuela P. La evolución de la tuberculosis en España: Situación actual. Dificultades y errores epidemiológicos. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:181-191.
64. March Ayuela P. Tuberculosis y SIDA. Situación en España. *Perspectivas*. *Rev Clin Esp* 1990; 186:365-368.
65. Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984; 251:1.283-1.285.
66. Centers for Disease Control/American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:355-363.
67. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45:403-408.
68. Rey R. Conducta terapéutica en la tuberculosis pulmonar: enfermos de retratamiento. *Arch Bronconeumol* 1979; 15:88-91.
69. Crofton J. Fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Causas posibles y como evitarlas. *Bol Un Int Tuberc* 1980; 55:93-100.
70. Sbarbaro JA. Compliance: inducements and enforcements. *Chest* 1979; 76S:750-756.
71. Dudley DL. Why patients don't take pills. *Chest* 1979; 76S:744-749.
72. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin* 1992; 98:24-31.