

---

## TUBERCULOSIS Y EMBARAZO. PROBLEMATICA ACTUAL

---

P. DE MARCH

Dispensario Central de las Enfermedades del  
Tórax Dr. Luis Sayé. Barcelona.

La profunda desorientación que existe sobre este tema según demuestra la epidemiología y clínica, obliga a realizar una exposición de los conceptos actualmente aceptados a nivel de los expertos más calificados compulsada con la experiencia personal.

Aunque la disminución tanto de la tuberculosis como de la natalidad ha reducido extraordinariamente la frecuencia del problema clásico, tiene su contrapartida en el auge de la medicina preventiva que aumenta las situaciones en que se requiere un conocimiento del estado de la gestante frente a la tuberculosis. Esta situación aumentará en nuestra comunidad en la medida que los controles preventivos no supongan un simple trámite administrativo y se realicen con visión realista. A tal finalidad interesa exponer las cuatro cuestiones que con mayor frecuencia se plantean en la práctica y en los exámenes preventivos de la gestante:

1. El significado y valor de la reacción tuberculínica en la embarazada.
2. Los riesgos de la exploración radiológica durante la gestación.
3. Las relaciones entre embarazo y tuberculosis activa.
4. El hijo de la tuberculosa.

### 1. El significado y valor de la reacción tuberculínica en la embarazada

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa durante el embarazo puede resultar muy difícil, puesto que entre el 30 y el 50 % de las gestantes enfermas no tienen síntomas o éstos son ajenos a la tuberculosis lo que sigue justificando el examen prena-

tal rutinario<sup>1</sup>. Este cribaje debe ser iniciado en la actualidad mediante una reacción tuberculínica previa que permita despistar a las tuberculínicas positivas como primer paso al examen radiológico, especialmente en las comunidades con bajo nivel de infección tuberculosa por razones de rendimiento, economía y prevención de radiaciones no justificadas<sup>2-4</sup>.

Una reacción tuberculínica está indicada sin restricción de ninguna clase en la gestante de los países sanitariamente avanzados y también en nuestro medio donde los niveles de infección ya permiten asignar actualmente a esta reacción un estimable valor diagnóstico puesto que en la edad fértil solamente están infectadas entre el 30-40 % de las mujeres<sup>5</sup>. Sin embargo, lamentablemente con frecuencia se comprueban informaciones indocumentadas que sin fundamento alguno provocan ansiedad y situaciones conflictivas en las gestantes que precisan realizar un control antituberculoso, por lo que interesa insistir no solamente en su inocuidad, sino señalar además que la reacción tuberculínica constituye la clave fundamental de un examen prenatal moderno.

El único problema que pudo plantear esta reacción radica en la confiabilidad de la misma durante la gestación, puesto que se había estimado por los tisiólogos clásicos que en el 15-20 % de las embarazadas había una supresión o disminución intensa de la cutirreacción a la tuberculina (anergia de las grávidas de Gross), especialmente durante los últimos meses de la gestación y en el puerperio, y que también se había señalado durante la pubertad, menstruación, lactancia y menopausia<sup>6-13</sup>; concepto que fue repetido rutinariamente en algunos tratados de tuberculosis<sup>14</sup>.

Recibido el día 18 de septiembre de 1981.

Debe señalarse que estos resultados correspondían en general a embarazadas con lesiones tuberculosas muy avanzadas, en muchos casos situadas al borde de la muerte, que el método utilizado solía ser una cutirreacción y que no es valorable la disminución de la reactividad tuberculínica durante la pubertad, menstruación y lactancia cuando se emplea una metodología correcta. Estos hechos y la experiencia animal<sup>15</sup>, niegan en principio significado actual a las observaciones tradicionales y los recientes estudios demuestran que no existe anergia tuberculínica durante el embarazo y puerperio cuando se utiliza un antígeno con potencia adecuada y se excluyen las causas de falsas reacciones negativas<sup>1. 2. 4. 9. 16-20</sup>. También se ha comprobado que persiste el efecto de empuje (booster effect) al repetir la reacción durante la gestación<sup>21</sup>. *Debe por lo tanto concluirse que la reacción tuberculínica constituye el método más seguro y efectivo para el despistaje de la tuberculosis en la embarazada*<sup>22</sup>.

No obstante puede aceptarse en algunos casos un declive en la intensidad de la reacción tuberculínica durante el embarazo, habiéndose señalado en una investigación cuyos controles sin embargo no son fiables<sup>23</sup>, que esta depresión de la reacción tuberculínica se corresponde con una reducción de la reactividad in vitro de los linfocitos frente al PPD en las últimas semanas del embarazo, que vuelve a la normalidad a las cuatro semanas del post-parto<sup>24, 25</sup> y que se quiere interpretar como una protección al feto de la reacción de rechazo inmunológico materno al reducirse la actividad de las células T.<sup>23</sup>

A tenor de este posible declive de la reactividad tuberculínica, en las pruebas de las gestantes debe siempre utilizarse dosis de 5 a 10 UT-PPD<sup>4. 9. 18. 22</sup>. Por ello interesa señalar que las dosis que actualmente suelen emplearse en nuestro medio de sólo 1 o 2 UT no son dignas de confianza para poder descartar con seguridad la existencia de una infección tuberculosa en una embarazada y tampoco son las adecuadas como método diagnóstico de rutina.

Otras circunstancias que se esgrimieron contra el examen tuberculínico prenatal, radican en la incomodidad del proceder y que exige una nueva visita de lectura para la que pueden producirse fallos de asistencia, así como en el examen radiológico necesario que determina su positividad<sup>26</sup>, ausencias que quedan al margen de la clínica y que se relacionan con el nivel cultural y colaboración médico-social puesto que en algunas estadísticas sólo el 0,7 % dejaron de acudir a la lectura de la reacción tuberculínica<sup>20</sup>.

## 2. Los riesgos de la exploración radiológica durante la gestación

La inquietud y motivo de preocupación que presupone un examen radiológico en una embarazada

es valorado en varias publicaciones recientes entre los que destacan la de Swartz y Reiling radiólogos del Medical College de Wisconsin<sup>27</sup> y la de los expertos de la Clínica Mayo<sup>22</sup> cuya finalidad es dar confianza y adecuados consejos, señalando que el contenido emocional de este problema pone de relieve en muchos casos la ignorancia del médico al respecto. Frente a quienes angustian injustificadamente a las gestantes que precisan ser exploradas radiológicamente, precisa recordar que el examen prenatal tradicional incluía preceptivamente una radiografía de tórax en todos los países tecnificados hasta fecha reciente, que si han dejado de realizar no obedeció al riesgo potencial sobre el feto, sino al nulo o escaso rendimiento actual debido a la reducida prevalencia de tuberculosis pulmonar<sup>3, 28</sup>, lo que origina además costos económicos inaceptables<sup>29, 30</sup>. En la Clínica Mayo sólo se detecta un caso de tuberculosis pulmonar entre 1.725 exámenes radiológicos rutinarios de embarazadas, con un costo superior a 205.000 dólares.

En Alemania Federal, Canadá, Gran Bretaña, Francia, Escandinavia y USA el examen prenatal incluía preceptivamente una exploración radiológica y son países que se citan como exponentes de la medicina más calificada y en los que sólo muy recientemente existe acuerdo en que debe abandonarse la exploración radiológica rutinaria de la gestante, debido a que ésta, actualmente, tiene poco que ofrecerle respecto tanto frente a la tuberculosis como a las cardiopatías<sup>3</sup>. La radiología rutinaria de la gestante está proscrita en Alemania Federal desde 1973<sup>31</sup>, pero algunos centros universitarios de USA aún propugnan mantenerla sistemáticamente<sup>32</sup>. Precisa señalar que las estadísticas británicas radiológicas prenatales, aportaron tuberculosis pulmonar activa entre el 0,6 % y el 1,8 % de las gestantes y evidenciaron tuberculosis entre el 0,9 % y el 4,5 %<sup>26</sup>.

El criterio en USA del examen prenatal actual comprende una reacción tuberculínica<sup>3, 4, 22, 24, 30</sup> y un obligado examen radiológico de las gestantes: 1) con conversión o viraje tuberculínico reciente, 2) a las tuberculín-positivas cuya conversión es desconocida, y 3) a todas las gestantes que tienen antecedentes de tuberculosis o signos físicos aún cuando tenga una reacción tuberculínica negativa, debido a que se valoran las causas de negatividad transitoria de la reacción. Deben excluirse las que efectuaron una quimioterapia correcta<sup>33</sup>. Una estricta aplicación de estas normas en nuestra comunidad condiciona la exploración radiológica del tórax de un gran número de gestantes. En Alemania se considera imperativo el control radiológico de las gestantes mal tratadas o sospechosas de tuberculosis en beneficio de madre e hijo<sup>31, 34</sup>.

Interesa señalar que el embarazo no provoca modificaciones en las características radiológicas pulmonares, siendo idénticos los criterios de interpretación a los de la mujer no embarazada<sup>22, 35</sup>.



Para una valoración ponderada de los riesgos reales que representa una exploración radiológica en una gestante debe señalarse que mientras se considera una dosis importante la de 5 rads, ésta resulta muy difícil de alcanzar aún mediante una radiación directa y repetida del abdomen-pelvis. Una dosis teratogena de 50 a 100 rads administrada durante las tres primeras semanas, lo más probable es que provoque el aborto pero no anomalías congénitas (debe recordarse que su frecuencia espontánea es del 1 al 10 %); después del primer trimestre no es probable que cause aborto ni anomalías. Tampoco dosis de 5 a 10 rads durante el primer trimestre incrementan la tasa de malformación espontánea puesto que para doblarla son necesarias dosis de 25 a 80 rads. Respecto a la dosis carcinógena, en adultos y niños es superior a 10 rads, si bien en fetos se estima que 0,2 rad pueden incrementar el riesgo en un 50 %; para doblar la tasa de mutación espontánea son necesarias dosis de 50 rads siendo el riesgo de tipo generacional y mínimo el personal<sup>27</sup>.

En resumen, únicamente mediante una radiación de 5 a 15 rads administrada sobre la pelvis durante el primer trimestre de la gestación se puede incrementar el riesgo de anomalías congénitas en el 1-3 %, siendo estas dosis de 125 a 300 veces superiores a las de una exposición del tórax que sólo es de 40-50 milirads<sup>36</sup>. La exposición del abdomen debida a la radiación diseminada, se estima es mil veces inferior a la radiación del tórax, por lo que con la debida protección y buena colimación, el feto no recibe irradiación primaria<sup>22</sup>. Se considera que la radiación fetal en el examen radiográfico del tórax no alcanza la dosis diaria de la radiación natural del medio ambiente<sup>37</sup>.

Debe concluirse que el embarazo no debe demostrar nunca una indicación ponderada de examen radiológico, puesto que el hipotético y remoto riesgo de radiación fetal es inferior al peligro real que representa una lesión tuberculosa para la madre y el hijo. En términos generales se recomienda demorar esta exploración hasta pasado el primer trimestre de gestación y debe evitarse, la radiografía, cuya dosis puede resultar 9-10 veces superior a la de una radiografía de tórax convencional<sup>38</sup>; los equipos móviles, debido a la dispersión de la radiación y las técnicas de exposición intensiva; utilizando además una protección abdominal adecuada (delantal plomado y focalización de la radiación directa sobre el tórax<sup>3, 39-41</sup>).

Aunque escapa a la finalidad de este trabajo en todo examen radiológico de la embarazada debe evitarse incluir la pelvis en la radiación directa durante el primer trimestre. El celo norteamericano presupone que está embarazada toda mujer en edad fértil salvo pruebas en contra, tales como los 10 días siguientes a la regla, uso de contracepción oral, de dispositivo uterino o esterilización quirúrgica<sup>41</sup>; sin embargo, el American College of Radiology estima que la interrupción del embarazo

no está nunca justificada por la radiación recibida por el embrión o feto durante el curso de un examen roentgen<sup>22</sup>.

El examen radiológico postnatal se considera decisivo para la detección de casos ignorados de tuberculosis y de especial transcendencia para la madre y el hijo<sup>31</sup>.

### 3. Las relaciones entre embarazo y tuberculosis activa

Esta conflictiva asociación tuvo antaño una gran carga afectiva que la moderna quimioterapia ha prácticamente eliminado valorándose hoy en día casi exclusivamente los posibles perjuicios al hijo. Sin embargo precisa clarificar conceptos tomando en consideración las dos posibles actuaciones:

#### 1) *La influencia del embarazo sobre la enfermedad tuberculosa*

El juicio hipocrático del influjo beneficioso de la gestación sobre la evolución de la tuberculosis, dio paso a mediados del siglo XVIII a un cambio radical expresado por el clásico axioma de la escuela francesa, de que las enfermas de tuberculosis solteras no debían casarse, las casadas no gestar, las embarazadas no parir y las madres no lactar por estimarse que las agravaciones de la tuberculosis pulmonar proporcionaban porcentajes que superaban el 22 % y llegaban a alcanzar hasta el 90 % de empeoramientos<sup>11, 12, 42</sup>. La tuberculosis descubierta durante el embarazo se consideró evolucionaba peor que la diagnosticada antes de la concepción<sup>43</sup>.

Sin embargo, las críticas a estas dramáticas conclusiones fueron constantes y además de forma sorprendente las estadísticas no pudieron demostrar de manera significativa, que el embarazo ejerciese un efecto perjudicial de modo regular y uniforme sobre la evolución natural y espontánea de la tuberculosis, la cual no se influye tan desfavorablemente como se había considerado<sup>31, 44-53</sup>. Tales discrepancias pueden explicarse cuando menos parcialmente por tratarse de empeoramientos transitorios compensados por evoluciones favorables<sup>42, 54</sup> y en algunas publicaciones por el bajo nivel económico-social de las gestantes tuberculosas examinadas<sup>55</sup>.

Desde la moderna quimioterapia pudo ya concluirse en 1959 por la British Joint Tuberculosis Council<sup>56</sup> que el embarazo no ejerce ningún efecto pernicioso sobre la evolución de la gestante tuberculosa que recibe un tratamiento adecuado, afirmación que estuvo confirmada en una extensa bibliografía posterior<sup>1, 57-64</sup>.

Constituye por otra parte un hecho incuestionable que los primeros meses del embarazo y especialmente el puerperio, representan un factor de riesgo importante para la reactivación de la tuberculosis que se estima entre el 5 y 20 % en la

bibliografía alemana<sup>65, 66</sup> y alcanza hasta el 27 % en la anglosajona<sup>44, 64, 67, 68</sup>, pero que ha sido eliminado por la administración de una quimioterapia correcta, según demuestran las investigaciones retrospectivas por el método ascendente<sup>64, 66, 68, 69</sup> y aún más decisivamente mediante el método lineal o descendente<sup>33</sup>, pudiendo afirmarse que el riesgo de reactivación o recidiva resulta inferior al de las gestantes no enfermas y que por lo tanto nunca recibieron un tratamiento antituberculoso.

Una quimioterapia correcta debe obtener la recuperación definitiva, salvo el margen biológico, del 100 % de las lesiones tuberculosas asociadas con la gestación y evitar toda posible reactivación de las mismas. No obstante estas decisivas conclusiones, la asociación de tuberculosis y embarazo sigue lamentablemente provocando en nuestro medio, debido a la inadecuada quimioterapia, desastrosos resultados según evidencian las publicaciones de algunos sanatorios españoles<sup>70, 71</sup>; errores terapéuticos que se repiten en publicaciones sobre tratamiento de la tuberculosis genital femenina<sup>72, 74</sup>. Interesa además señalar que el reposo no influye el riesgo de recidiva y que la quimioterapia ambulatoria debe ser la norma en la gestante con lesiones<sup>64</sup>.

### II) *Tuberculosis extrapulmonar y embarazo*

Constituye un aspecto poco estudiado debido a su reducida incidencia que se estimó oscilaba entre 0,15 % y 0,40 %<sup>27</sup>, pero que la disminución de la natalidad y la tuberculosis ha hecho resulte actualmente excepcional. Si bien la tuberculosis ósea y urogenital son las más frecuentes y se consideró que durante el embarazo todas las formas extrapulmonares aún evolucionaban más desfavorablemente que las lesiones pulmonares<sup>75</sup>, también desde la introducción de la moderna quimioterapia puede afirmarse que no se influye su pronóstico y tampoco el embarazo es causa de reactivación<sup>76</sup>.

### III) *El aborto terapéutico*

La interrupción del embarazo en la enferma tuberculosa fue preconizado a lo largo de los primeros 50 años de nuestro siglo y en ocasiones el diagnóstico de tuberculosis activa era una forma bienvenida de terminar con una gestación no deseada<sup>4</sup>. Debe sin embargo señalarse que nunca pudieron demostrarse sus efectos beneficiosos<sup>42, 53</sup>, estimándose que el aborto constituyó una fase superada y lamentable que en nada mejoraba el pronóstico de la tuberculosis<sup>77</sup>; su curso evolutivo después del aborto era igual o incluso peor al de aquellas enfermas que habían dado a luz a término<sup>54</sup> según demostraron diversas publicaciones expuestas en la tabla I.

El aborto no constituye por lo tanto ningún tratamiento de la tuberculosis<sup>31, 78</sup> y desde la introducción de la quimioterapia no puede existir ninguna indicación para su utilización<sup>67</sup>. Asimismo tampoco existe indicación alguna de parto prematuro ni

TABLA I

Influencia del aborto terapéutico y parto a término sobre la tuberculosis pulmonar

|                                | FRECUENCIA DE EMPEORAMIENTO |                 |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|
|                                | ABORTO                      | PARTO A TERMINO |
| Hanglieter, 1940 <sup>34</sup> | 76 %                        | 43 %            |
| Edge, 1952 <sup>45</sup>       | 40 %                        | 28 %            |
| Schaefer, 1956 <sup>124</sup>  | 30 %                        | 14 %            |
| Jentgens, 1960 <sup>66</sup>   | 50 %                        | 38 %            |
| Kremer, 1962 <sup>125</sup>    | 42 %                        | 20 %            |

de indicación de cesárea<sup>32</sup>, conclusiones que son extensivas a las formas extrapulmonares<sup>27, 76</sup>.

### IV) *La influencia de la tuberculosis sobre el embarazo*

Las publicaciones antiguas aportaron una incidencia de abortos y partos prematuros que alcanzaba hasta el 50 % en las gestantes tuberculosas, pero que ya en la etapa previa a la quimioterapia no diferían de los porcentajes generales de abortos espontáneos (6,3 %), si bien persistía un incremento en los partos prematuros del 3,85 %, puesto que mientras era sólo del 5,9 % en pacientes no tuberculosas, alcanzaba el 9,75 % en las gestantes tuberculosas<sup>75</sup>.

Desde la etapa quimioterápica se estima que tanto la tuberculosis pulmonar como la extrapulmonar, no modifican el curso de la gestación<sup>27, 32, 63, 65</sup>. Sin embargo en un reciente trabajo<sup>79</sup> se señala una mayor frecuencia de complicaciones durante el embarazo (toxemia y hemorragias vaginal y puerperal), así como dificultad en el parto y nueve veces mayor frecuencia de abortos (20,1/1.000 en tuberculosas y solamente 2,3/1.000 en no tuberculosas), circunstancias que se consideran pueden ser consecuencia de un más bajo nivel económico-social de estas tuberculosas.

En etapas anteriores a la quimioterapia se efectuaron intervenciones quirúrgicas importantes sin peligro para el embarazo en curso en USA<sup>80</sup> y asimismo la gestación y parto no acusan alteraciones después de resecciones pulmonares por tuberculosis<sup>51, 81</sup>.

Se aconseja diferir las intervenciones durante el primer trimestre de la gestación, pero puede realizarse toda clase de cirugía necesaria en pulmón o en otro órgano y en cualquier momento cuando están indicadas.

Constituye sin embargo una regla a tener en consideración el que en la tuberculosa debe facilitarse el trabajo del parto, evitar intervenciones, utilizar anestesia regional y usar los métodos menos agresivos posible<sup>175</sup>.

En ningún caso la tuberculosis justifica un aumento de técnicas operatorias del parto y la práctica de una cesárea<sup>75</sup>.

TABLA II

## Malformaciones y anomalías fetales durante la quimioterapia materna

| HIJOS DE TUBERCULOSAS (%)    |                    | HIJOS DEL GRUPO CONTROL (%) |                           |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Niemsch, 1957 <sup>126</sup> | 6,2                |                             | 1,2 Población general     |
| Menkhaus, 1959 <sup>75</sup> | 236 (3 con Q) 2,96 |                             | 1,1 Clinica Münster       |
| Lowe, 1964 <sup>127</sup>    | 74 con Q 2,8       | 167                         | 4,1 Tuberculosas sin Q    |
| Varpela, 1964 <sup>94</sup>  | 123 con Q 9,8      | 203                         | 3,6 Tuberculosis inactiva |
| Gangin, 1972 <sup>103</sup>  | 371 con Q          | 94                          | Tuberculosis inactiva     |
| Jentgens, 1973 <sup>96</sup> | 2.051 con Q 0,7    | 432                         | 4,6 Tuberculosas sin Q    |

Q = quimioterapia.

## 4. El hijo de la tuberculosa

Precisa previamente exponer que si no existe tuberculosis genital con obstrucción tubárica bilateral, la tuberculosis pulmonar no altera la fecundidad<sup>63, 82</sup>.

Los antiguos informes señalaron una letalidad superior al 50 % en los recién nacidos de madres tuberculosas, que desde antes de la quimioterapia estaba en descenso, y actualmente los hijos de la tuberculosa no se diferencian en cuanto al peso, talla y desarrollo postnatal de los nacidos de mujeres no enfermas<sup>83</sup>. Los prematuros no son más frecuentes y su perspectiva vital no difiere sensiblemente de la general<sup>51, 65, 75</sup>. Tampoco se ha comprobado una mayor mortalidad infantil perinatal cuando se han adoptado las medidas profilácticas adecuadas; sin embargo, recientemente<sup>16</sup>, se señala una mayor mortalidad y morbilidad fetal y neonatal especialmente en los nacidos de tuberculosas con bacilos resistentes a las drogas.

La tuberculosis congénita es extraordinariamente rara, Jentgens<sup>51</sup> solamente halla dos casos entre varios miles de partos y Schaefer et al<sup>32</sup> ninguno entre 1.558 hijos de tuberculosas, por lo que carece de importancia práctica; la infección del hijo ocurre en todo caso en postparto por lo que es fundamental un aislamiento adecuado<sup>3, 84</sup>. Aunque la tuberculosis congénita suele ser consecuencia de una enfermedad grave de la madre, se sugiere su posible aparición en hijos de mujeres con lesiones de actividad mínima<sup>17, 85, 86</sup>. Una quimioterapia correcta asegura su curación en todos los casos tratados precozmente<sup>82, 85, 87-89</sup>.

Descartada la transmisión germinal, la infección tuberculosa congénita se efectúa por vía hemática transplacentaria y a través de la aspiración o deglución del líquido amniótico contaminado, valorándose también la infección del feto durante su paso por el canal del parto. La infección tuberculosa primaria en la gestación provoca un 15 % de nacidos muertos, pero no tuberculosis congénita<sup>17</sup>.

En términos generales puede afirmarse por lo tanto que la tuberculosis de la madre no afecta al hijo<sup>43</sup> y puede anticiparse que la quimioterapia du-

rante el embarazo no difiere del de la tuberculosa no gestante y no provoca efectos colaterales en el hijo<sup>90, 91</sup>.

A pesar de que la quimioterapia mejoró el pronóstico de la asociación tuberculosis y embarazo reduciendo la mortalidad y morbilidad, el diagnóstico de tuberculosis en una embarazada sigue constituyendo causa de ansiedad<sup>92</sup>, por cuanto presenta como nuevo problema el riesgo potencial de malformaciones fetales<sup>93</sup>.

Para poder valorar objetivamente este riesgo interesa señalar previamente que en la presentación de daños fetales pueden actuar varias causas: factores constitucionales, la infección tuberculosa, los fármacos administrados y también otros factores asociados (médicos y socioeconómicos)<sup>75, 94</sup>.

Las publicaciones sobre efectos teratógenos de la quimioterapia materna son ciertamente contradictorios (tabla II) a lo que contribuye el período del embarazo durante el que fueron administrados los fármacos y la diferente actuación de cada uno de ellos. En una recopilación bibliográfica de 44 informes realizada por el Center Diseases Control de Atlanta<sup>93</sup> se intenta individualizar la actuación de cada fármaco (tabla III), aún cuando la asociación quimioterápica normal hace discutible el resultado.

El trabajo concluye que sólo el 2,89 % de los fetos expuestos en útero presentan defectos al nacer, que debe tenerse en cuenta la desviación que supone la tendencia a publicar informes sobre malformaciones y que el 94 % de estos embarazos terminan con un parto normal.

Se estima que la isoniazida y el etambutol provocan escasas alteraciones, y aunque con la administración de estreptomina y rifampicina los resultados son más cuestionados deben utilizarse siempre que sean necesarios. El aborto no está justificado por una administración de fármacos durante el período de embriogénesis<sup>95</sup>. Tampoco está indicado suspender una quimioterapia en curso por ocurrir una gestación<sup>96</sup>.

Se ha podido demostrar que todas las drogas antituberculosas cruzan la placenta si bien en porcentajes variables. En síntesis se puede concluir que:

TABLA III

**Resultados del embarazo en mujeres con tratamiento antituberculoso y en una población normal (Snider et al. <sup>98</sup>)**

| FARMACO          | ABORTO<br>% | NACIDOS MUERTOS<br>% | PREMATUROS<br>% | MALFORMACIONES<br>%     | NUMERO<br>EMBARAZOS |
|------------------|-------------|----------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|
| Isoniazida       | 0,34        | 0,61                 | 1,83            | 1,09                    | 1.480               |
| Etambutol        | 0,16        | 0,78                 | 4,08            | 2,19                    | 655                 |
| Rifampicina      | 1,67        | 2,15                 | 0,48            | 3,35                    | 446                 |
| Estreptomina     | 0,97        | 0                    | 0               | 16,91                   | 206                 |
| Población normal | 6,8         | 2,2                  | 7,1             | 1,4-6,0<br>2,3-13,8 (*) |                     |

(\*) Tasas acumulativas a los cinco años de edad

a) A la isoniazida solamente se le requieren atribuir alteraciones psicomotoras<sup>97</sup> prevenibles con piridoxina<sup>98</sup> y no confirmadas<sup>40</sup>.

b) Con etambutol no hay efectos perjudiciales<sup>3</sup> aún con dosis muy elevadas<sup>99</sup>; no se han comprobado tampoco defectos oculares fetales durante la embriogénesis<sup>100</sup>, ni influencias teratológicas<sup>98, 101</sup>.

c) De la estreptomina existe una abundante literatura que revela ototoxicidad, cuya actuación no queda limitada al período de embriogénesis sino que se extiende durante toda la gestación<sup>93</sup>, hecho negado por otros autores que la limitan a los primeros meses<sup>4</sup>. Este daño auditivo es reducido y carece de efectos sociales<sup>102-105</sup> se atribuye a hiperdosificación de la madre<sup>90</sup> o a lesión renal<sup>106</sup>.

d) La rifampicina es la droga de primera línea más debatida; debe señalarse en primer lugar que por su efecto de inducción enzimática interfiere la contracepción oral<sup>107-112</sup> y se discute si puede tener acción teratogena a nivel del tubo neural (7,0 por 1.000) y en especial en el desarrollo de los miembros (19,5 por 1.000).

Según el Center Diseases Control la diferencia carece de significado respecto al conjunto de estas malformaciones, en la población general, pero se estima muy superior a la población de Inglaterra y Gales (7 por 1.000)<sup>92</sup>. No obstante, el limitado número de observaciones publicadas y su tendencia a estar desviadas, hace considerar muy problemático un efecto teratogénico de la rifampicina. Se aconsejó no administrarla durante el primer trimestre del embarazo<sup>113</sup>, pero en 19 hijos concebidos durante su administración no hemos observado malformaciones, atribuibles a la rifampicina.

Entre los fármacos de reserva se han descrito malformaciones con la etionamida<sup>114</sup> que no han podido confirmar una estadística realizada sobre 110 fisiólogos<sup>115</sup>. Respecto a la capreomicina, cicloserina y pirazinamida se considera pueden tener acciones teratológicas basándose en la experimentación animal y con altas dosis, pero no existen publicaciones en seres humanos que las avalen debido a lo extraordinariamente limitado de las observaciones disponibles.

### Otros problemas de interés:

#### *La quimioprofilaxis durante la gestación*

Aún cuando no se han demostrado efectos perjudiciales para el feto durante el tratamiento de la enfermedad activa con la isoniazida, la American Thoracic Society en 1971<sup>116</sup> recomendó diferir las indicaciones de quimioprofilaxis al último trimestre del embarazo y en 1974<sup>117</sup> aconsejó no iniciarla hasta después del parto, siendo éste el criterio del Center Disease Control<sup>118</sup>. Sin embargo, en los ensayos efectuados sobre isoniazido-profilaxis por el US Public Health Service no se hicieron estas restricciones<sup>21</sup> y en una encuesta efectuada sobre los 28 departamentos de sanidad que declararon más de 100 casos de tuberculosis durante 1976<sup>119</sup> se comprueba que diez de ellos ofrecen isoniazido-profilaxis en algunas gestantes, en cuatro departamentos la indican sin restricción en las embarazadas, otros cuatro sólo durante el último trimestre y dos programas lo mantienen si fue iniciada antes del embarazo.

En el Informe del British Medical Research Council (1973) sobre quimioprofilaxis no se considera que el embarazo constituya una contraindicación<sup>120</sup>.

En Alemania se aboga por la quimioprofilaxis en las lesiones fibróticas de la gestante, iniciándola poco antes del parto con uno o dos fármacos (isoniazida y etambutol)<sup>31, 75</sup>. El riesgo de reactivación de las lesiones inactivas no tratadas durante el puerperio, justifica sin reservas la indicación de quimioprofilaxis<sup>16</sup>.

Cuando se administra isoniazida durante el embarazo deben añadirse suplementos vitamínicos, en especial piridoxina<sup>3</sup>. La quimioprofilaxis no interfiere la fertilidad tanto si la isoniazida se administra a la madre o al padre.

#### *La prevención en el hijo de la tuberculosa*

Es fundamental el aislamiento del recién nacido de una madre enferma de tuberculosis, pero plantea reservas la vacunación BCG y la quimioprofilaxis. El Comité de la American Pediatric Academy<sup>84</sup> y el de la American Thoracic Association<sup>121</sup>, única-

mente indican vacunación BCG en los nacidos en familias con grave patología social cuyos padres no hacen ni aceptan un tratamiento adecuado, siempre y cuando pueda realizarse una previa separación familiar hasta alcanzar el desarrollo de la inmunidad vacunal; nunca debe indicarse como sustituto de un vigoroso programa adecuadamente controlado. En casos de padres responsables se aconsejan frecuentes reacciones tuberculínicas y/o una quimioprofilaxis mientras persista el riesgo<sup>84, 121, 122</sup>.

En la encuesta realizada sobre los 28 departamentos de sanidad antes señalados, solamente cinco clínicas utilizan la vacunación BCG limitándola exclusivamente a los hijos de madres con bacilos isoniazido-resistentes y a los en contacto con un caso-índice cuyo tratamiento no merece confianza<sup>119</sup>. La National Tuberculosis and Respiratory Association<sup>123</sup>, sólo recomienda el BCG cuando falta una cooperación para una quimioprofilaxis primaria adecuada.

#### *Lactancia materna*

En los casos en que puede excluirse el riesgo de una infección del lactante, no se ha observado influencia desfavorable de la lactancia materna sobre la tuberculosis<sup>48</sup>, especialmente cuando se realiza una quimioterapia correcta<sup>33, 57, 64</sup>. Sin embargo algunos autores plantean reservas debido a la sobrecarga que representa para la madre<sup>65, 75</sup>, el riesgo de contagio del niño<sup>124</sup>, o simplemente por dificultades de organización<sup>51</sup> y también debe tenerse en cuenta que la mayoría de los fármacos antituberculosos son segregados por la leche materna (isoniazida, rifampicina, estreptomycinina).

Como síntesis de cuanto queda expuesto pueden concluirse las siguientes normas prácticas en relación con problemática de la tuberculosis y embarazo:

a) La reacción tuberculínica es el elemento de diagnóstico fundamental en las prospecciones anti-tuberculosas a realizar sobre embarazadas y en el examen prenatal. Carece de contraindicación y su negatividad con técnica correcta y dosis de 5 UT-PPD, permite excluir la tuberculosis en una gestante sin síntomas respiratorios.

b) La exploración radiológica del tórax debe evitarse en las embarazadas, especialmente durante el primer trimestre, con el fin de eludir radiaciones injustificadas y el riesgo de situaciones frente a una sociedad hipercrítica y a veces mal informada, pero con técnica y protección adecuada debe realizarse este examen siempre que existan razones clínicas que sugieran enfermedad tuberculosa pulmonar.

No es socialmente aceptable eludir definitivamente el examen radiológico de las gestantes que puedan representar un riesgo comunitario, por lo que toda embarazada con una reacción tuberculínica positiva debe ser controlada y exigírsele la

exploración radiológica en el inmediato post-parto en beneficio personal, de su hijo y del ambiente familiar y laboral.

c) Toda gestante con tuberculosis activa pulmonar o extrarrespiratoria debe recibir una quimioterapia adecuada. Las indicaciones de quimioprofilaxis es preferible postergarlas al final del embarazo, aunque no se han podido demostrar efectos perjudiciales sobre el hijo.

d) Las enfermas con tuberculosis activa deben evitar la gestación durante la quimioterapia y al respecto debe tenerse en consideración que la rifampicina interfiere el efecto de los contraceptivos orales.

No existe ninguna razón clínica para disuadir de la maternidad a las mujeres con lesiones tuberculosas estabilizadas y la gestación no representa ningún riesgo adicional de reactivación en las enfermas que realizaron una quimioterapia correcta. Tampoco existen razones válidas para oponerse a una lactancia natural.

e) La moderna quimioterapia ha eliminado prácticamente todos los problemas que antaño planteó la conflictiva asociación de tuberculosis y embarazo; su tratamiento no difiere de la mujer no embarazada y únicamente deben valorarse los posibles perjuicios sobre el hijo de algunos fármacos antituberculosos, sobre los que no existe aún suficiente experiencia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Wilson EA, Thelin TJ, Dilts PV: Tuberculosis complicated by pregnancy. *Amer J Obst Gynecol* 1973; 115: 526.
2. Montgomery WP, Young RS, Allen MP, Harden KA: The tuberculin test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 829.
3. Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, Weiss JW Johnson TS: Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 559.
4. Weinstein L, Murphy T: The management of tuberculosis during pregnancy. *Clin Perinat* 1974; 1: 395.
5. March P de: Evolución del riesgo de infección tuberculosa en España. Pendiente de publicación.
6. Bar E, Devraigne D: Sensibilité des femmes enceinte a la tuberculosis 1905. Citados por Rist E 1921.
7. Couland H: La cutireaction à la tuberculine pendant les règles et apres l'ovariotomie *Bull Soc Med Hôp* 1921; 44: 155.
8. Lichtenstein MR: The value of the negative intracutaneous tuberculin (Mantoux) test in adults. *Am Rev Tuberc* 1934; 29: 190.
9. Lichtenstein MR: Tuberculin reaction in tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Tuberc* 1942; 46: 89.
10. Nobécourt P, Paraf J: L'influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire et pleural. *Presse Med* 1920; 18: 133.
11. Rist E: Tuberculose pulmonaire et gravidité. *Rev Tuberc* 1921; 2: 244.
12. Salmond M: Tuberculosis and pregnancy. *Brit J Tuberc* 1931; 25: 179.
13. Stern J: Tuberkulin Kutanenreaktion und schwangerschaft. *Zeit Gyn Geburt* 1905; 3: 74.
14. Poncher HG, En Golber B: Tuberculosis Clínica, Salvat Ed. Barcelona, Buenos Aires 1942
15. Wade LJ: The effect of pregnancy upon experimental tuberculosis in rabbits. *Amer Rev Tuberc* 1942; 46: 93.

16. Good JT, Lakshminaryanam S, Davidson PT, Sahn SA: Clinical pattern of pulmonary tuberculosis temporally related to pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 422.
17. Grenville-Mathers R, Harris WC, Trenchard HJ: Tuberculous primary infection in pregnancy and its relation to congenital tuberculosis. *Tubercle* 1960; 41: 181.
18. Holden M, Dubin MR, Diamond PH: Frequency of negative intermediate strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1506.
19. Jenkins DM, Scott JS: Immunological responses in pregnancy. *Brit Med J* 1972; 3: 528.
20. Maeder EC, Myers JA: Tuberculosis and pregnancy. *Am J Obst Gyn* 1940; 40: 218.
21. Present PA, Comstock GW: Tuberculin sensitivity in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 413.
22. Bonebrake CR, Noller KL, Loehnen CP, Muhm JR, Fish CR (Mayo Clinic, Rochester): Routine chest roentgenography in pregnancy. *JAMA* 1978; 240: 2747.
23. Finn R, St Hill CA, Govan AJ, Ralfs IG, Gurnet FJ, Denye V: Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. *Brit Med J* 1972; 3: 150.
24. Covelli HD, Wilson RT: Immunologic and medical considerations in tuberculin-sensitized pregnant patients. *Am J Obst Gynecol* 1978; 132: 256.
25. Smith JK, Caspary EA, Field EJ: Immune responses in pregnancy. *Lancet* 1972; 1: 96.
26. Freeth A: Routine X-ray examination of the chest at an antenatal clinic. *Lancet* 1953; 1: 287.
27. Swartz HM, Reichling BA: Hazards of radiation exposure for pregnant women. *JAMA* 1978; 239: 1907.
28. British Joint Tuberculosis Council: Review of mass radiography services. *Tubercle* 1964; 45: 255.
29. Reynes N, Lotte A, Lert F: Coût de la vaccination par le BCG et des examens radiophotographiques en France en 1972 d'après le budget départemental. *Rev Franç Mal Resp* 1975; 3: 157.
30. Mattox JH: The value of a routine prenatal chest X-ray. *Obst Gynecol* 1973; 41: 243.
31. Neuman G: Embarazo y tuberculosis. *Med Klin (Ed esp)* 1975; 5: 46.
32. Turner AF: The chest radiograph in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18: 65.
33. March P de: Tuberculosis and pregnancy: Five-to ten-year review of 215 patients in their fertile age., *Chest* 1975; 68: 800.
34. Hangleiter H: Tuberkulose und Schwangerschaft. *Beitr Klin Tuberk* 1940; 94: 145.
35. Schaefer G, Zervoudakis IA, Fuchs FF et al: Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 706.
36. US Dept of Health. Education and Welfare: Population dose from X-rays US 1964. Public Health Publication 1969; 56: 2001.
37. Pape R, Zakovsky J: Über die Strahlenbelastung der Schwangeren und der Frucht bei Röntgenuntersuchungen. *Wien Med Wschr* 1964; 114: 24.
38. Stanton SL: Routine radiology of the chest in antenatal care. *J Obstet Gynecol Brit Commonwealth* 1968; 75: 116.
39. Angerstein W: Zur Frage von Thorax Röntgenaufnahmen bei Schwangeren. *Mtschr Lungenk Tuberk-Bekämpf* 1971; 14: 59.
40. March P de. Citado por Snider et al<sup>93</sup>.
41. Schaefer G, Douglas RG, Dreishpoon IH: Extrapulmonary tuberculosis and pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1954; 67: 605.
42. Forssner H, Sundell C, Kjellin G: Les relations entre l'état de gestation et la tuberculose. *Rev Tuberc* 1924; 5: 730.
43. Pugh DL: The relation of child-bearing and child-rearing to pulmonary tuberculosis. *Brit J Tuberc* 1955; 49: 206.
44. Cohen JD, Patton EA, Badger TL: The tuberculosis mother. A five-to twenty follow-up of 149 woman with 401 full-term pregnancies. *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 1.
45. Edge JR: Pulmonary tuberculosis and pregnancy. *Brit Med J* 1952; 1: 845.
46. Friedman LL, Garber JR: Pregnancy and tuberculosis. *Amer Rev Tuberc* 1945; 44: 275.
47. Gierke AW: Tuberkuloseabläufe kurz nach Schwangerschaftsbeendigung. *Zeit Tuberk* 1956; 108: 1.
48. Hedwall E: Pregnancy and tuberculosis. *Acta Med Scand (Supp)* 1953; 147: 286.
49. Hill A: A statistical study of the relationship between pregnancy and tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1928; 17: 112.
50. Jennings FL, Marriete ES: A biometric study of pregnancy and tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1932; 25: 687.
51. Jentgens H: Embarazo y tuberculosis. *Med Klin (Ed. esp.)* 1976; 6: 63.
52. Ornstein Ulmar and Dittler. En Golberg B. *Tuberculosis clinica*, Salvat Ed. Barcelona, Buenos Aires 1942.
53. Rosenbach LM, Gangemi CR: Tuberculosis and pregnancy. *JAMA* 1956; 161: 1035.
54. Turner HM: Pregnancy and tuberculosis pulmonary. *Lancet* 1950; 1: 697.
55. Llopis Llorente R: Gestación y tuberculosis. *Enf Tórax* 1956; 17: 15.
56. Goodwin RH, Kenler MD: Miliary tuberculosis developing during pregnancy. *N Engl J Med* 1952; 246: 572.
57. Devi PK, Mujumdar SS, Mokadam NG, Menon CRN, Gawai TB: Pregnancy and pulmonary tuberculosis. Observations on the domiciliary management of 238 patients in India. *Tubercle* 1964; 45: 211.
58. Flanagan P, Hensler NM: The course of active tuberculosis complicated by pregnancy. *JAMA* 1959; 170: 783.
59. March P de: Resultados lejanos de la quimioterapia standard. Revisión de 194 enfermas observadas entre cinco y nueve años. *Enf Tórax* 1972; 21: 431.
60. Mehta BR: Pregnancy and tuberculosis. *Dis Chest* 1961; 39: 505.
61. Mosti, A, Laus S, Fochi F: Tuberculosis pulmonare e gravidanza. *Rev Pat Clin Tuberc* 1968; 41: 119.
62. Myers JA: Tuberculous mother and their children. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 558.
63. Pacheco CR, Diaz SG: Tuberculosis pulmonar y embarazo. *Rev Esp Tuberc* 1967; 36: 415.
64. Pridie RB, Stradiing P: Management of pulmonary tuberculosis during pregnancy. *Brit Med J* 1961; 2: 78.
65. Goecke H: Tuberkulose in Schwangerschaft. *Med Welt* 1967; 18: 457.
66. Jentgens H: Pregnancy and «inactive» tuberculosis. *Germ Med Month* 1960; 5: 193.
67. Cromie JB: Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Brit J Tuberc* 1954; 48: 97.
68. Lane RM: Tuberculosis in pregnancy. *Canad Med Ass* 1957; 77: 28.
69. Edsall J, Collins JG, Gray JAC: The reactivation of tuberculosis in New York City in 1967. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 725.
70. Carpio A, Martín F, Carnicero M, Pérez J, Oterino O, Castillo C: Tuberculosis y embarazo. *Rev Clin Esp* 1973; 129: 381.
71. Navarro Gutiérrez R, Ayerbe Valles S, Sánchez Guerrero M, Viñuelas Núñez S, Montoto Cañeda J: Tuberculosis y embarazo en la actualidad. *Medicamenta* 1967; 25: 200.
72. Cortés Prieto J: Tuberculosis genital femenina y gestación intrauterina a término: Comunicación de un caso. *Acta Gynecol* 1972; 23: 679.
73. García Alonso F, López Campos JL, Vega Cid J: Tuberculosis genital seguida de embarazo eutópico y parto vaginal a término. *Rev Esp Obst Gynecol* 1968; 27: 126.
74. Tortojada Martínez M: Tuberculosis genital y embarazo uterino a término. *Rev Esp Obst Gynecol* 1965; 24: 270.
75. Menkhaus G: Tuberculosis y embarazo. Observaciones clinicas en ocasión de 232 partos. *Med Klin (Ed. esp.)* 1969; 63 (n.º 89).
76. Kopac C, Perezslenyi A, Ambrus A, Baloghova E: Interruption of pregnancy indicated in osteoarticular tuberculosis? *Excerta Chest Dis* 1980; 37: 80.
77. Seegers J: Die Beziehungen der Lungentuberkulose zu Schwangerschaft und Geburt. *Geburthsh Frauenh* 1954; 14: 197.
78. Neuman G: Schwangerschaftsunterbrechung bei Lungentuberkulose. *Beitr Klin Tuberk* 1956; 116: 100.

79. Bjerkerdal T, Bahna SL, Lehman EH: Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. *Scand J Resp Dis* 1975; 56: 245.
80. Tarnof JX, Less WM, Fox RT: Major thoracic surgery during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 1169.
81. Sadauskas VM, Morkunas AM: Pregnancy and labor in women with a history of pulmonary resection. *Excerpta Chest Dis* 1975; 28: 872.
82. Ludford J, Doster B, Woolpert ST: Effect of isoniazid on reproduction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1170.
83. Jentgens H: Antituberkulotische Therapie mit Ethambutol und Rifampicin in der Schwangerschaft. *Praxis Pneumol* 1976; 30: 42.
84. American Academy of Pediatrics: Infants of tuberculous mothers: Further thoughts. *Pediatrics* 1968; 42: 393.
85. Lelong M, Rossier A, Le Tan Vinh T, Guyon G: La mieliare primaire du nouveau-né. Tuberculose pulmonaire par aspiration amniotique. *Arch Franç Pédiatr* 1955; 12: 1.
86. Ramos AD, Hibbard LT, Craig JR: Congenital tuberculosis. *Obstet Gynec* 1974; 43: 61.
87. Peltokallio V, Peltokallio P: Tuberculous hepatitis with jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynec Scand* 1967; 46: 1.
88. British Research Commottee South-Metropolitan Regional Thorax Society: Relapse in tuberculosis. *Brit J Dis Chest* 1973; 67: 33.
89. Fouquet J, Teyssier L, Heimann V: Trois cas de tuberculose miliare chez des femmes enceintes avec tuberculose congénitale de l'enfant. *Bull Mem Soc Med Hôp* 1955; 71: 703.
90. Jentgens H: Tuberkulostatische Behandlung in der Gravidität und angebliche fetale Schäden. *Med Welt* 1964 92; 1576.
91. Schaefer G, Birbaum SJ, Douglas RG: Present —day treatment of tuberculosis and pregnancy. *JAMA* 1957; 165: 2163.
92. Editorial: Antituberculosis drugs in pregnancy. *Lancet* 1980; 2: 1285.
93. Snider DE, Layde PM, Jonhson MM, Lyle MA: Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 65.
94. Varpela F: On the effect exerted by first-line tuberculosis medicines on the foetus. *Act Tuberc Pneumol Scand* 1964; 45: 53.
95. Rocker I: Rifampicin in early pregnancy. *Lancet* 1977; 2: 48.
96. Jentgens H: Antituberkulöse Chemotherapie and Schwangerschaftabbruch. *Praxis Pneumol* 1973; 27: 479.
97. Monnet P, Kalb JC, Pujol M: L'influence nocive de l'isoniazide sur le produit de conception. *Lyon Med* 1967; 218: 431.
98. Brock PG, Roack M: Antituberculous drugs in pregnancy. *Lancet* 1981; 1: 43.
99. Shneerson SM, Frances RS: Ethambutol in pregnancy. Foetal exposure. *Tubercle* 1979; 60: 167.
100. Lewit T, Nebel L, Terracina S et al: Ethambutol in pregnancy: Observations on embryogenesis. *Chest* 1974; 66: 25.
101. Bobrowits ID: Ethambutol in pregnancy. *Chest* 1974; 66: 20.
102. Conway N, Birt BD: Streptomycin in pregnancy: Effect on the foetal ear. *Brit Med J* 1965; 2: 260.
103. Gangin G: Auswirkungen einer antituberkulösen Chemotherapie bei Tuberkulösen-Schwangeren auf die Frucht. *Z Erkr Atmungsorgane* 1971; 134: 95.
104. Rasmussen F: The ototoxic effect of streptomycin and dihydrostreptomycin on the foetus. *Scand J Resp Dis* 1969; 50: 61.
105. Varpela E, Hietalahti J, Aro MJT: Streptomycin and dihydrostreptomycin during pregnancy and their effect in the child's inner ear. *Scand J Resp Disp* 1969; 50: 101.
106. Moayer H: Medicamentos, hormonas y vacunas durante el embarazo. *Münch Med Wschr* (Ed. esp.) 1973; 6: 651.
107. Bolt HM, Kappus H: Rifampicin and oral contraception. *Lancet* 1974; 1: 1280.
108. Hempel E, Böhm W, Carol W, Klinger G: Medikamentöse Enzyminduktion und hormonale Kontrazeption. *Zbl Gynäk* 1973; 95: 1.451.
109. Hirsch A, Tillement JP, Chretien J: Effects contrariants de la rifampicine sur les contraceptifs oraux: A propos de trois grossesses non désirées observées chex deux malades. *Rev Franç Mal Resp* 1975; 3: 174.
110. Kroop R: Rifampicin und ovulationshemmer. *Praxis Pneumol* 1974; 28: 270.
111. Nocke-Fink L, Breuer H, Reimers D: Wirkung von Rifampicin auf den Menstruationszyklus und die Östrogenausscheidung bei Einnahme oraler Kontrazeptiva. *Dstch Med Wschr* 1973; 98: 1521.
112. Reimers D, Jezek A: Rifampicin und andere Antituberkulotika bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption. *Praxis Pneumol* 1971; 25: 255.
113. Fowst G: El papel de la rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y perspectivas futuras. *Enf Tórax* 1972; 21: 359.
114. Potworowska M, Sianozecka E, Szufladowicz R (Citados por Jentgens, 1968).
115. Jentgens H: Ethionamid und teratogene wirkung. *Praxis Pneumol* 1968; 22: 699.
116. American Thoracic Society: Preventive treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 460.
117. American Thoracic Society: Preventive therapy of tuberculous infaction. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 371.
118. Center Diseases Control. Atlanta MMWR 191974, 23 (11): 97.
119. Leff A, Herskowitz D, Gilbert J, Brewin A: Tuberculosis chemoprophylaxis in Metropolitan Clinics. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 161.
120. British Thoracic and Tuberculosis Association. Chemoprophylaxis against tuberculosis in Britain. *Tubercle* 1973; 54: 309.
121. American Thoracic Society Center Diseases Control: BCG vaccines for tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1975; 112: 487.
122. Avery ME, Wolfsdorf J: Diagnosis and treatment: Approaches to newborn infants of tuberculous mothers. *Pediatrics* 1968; 42: 519.
123. National Tuberculosis and Respiratory Diseases Association: The treatment of tuberculosis children. *Amer Rev Respir Dis* 1969; 99: 304.
124. Schaefer G: Tuberculosis in Obstetrics and Gynecology. Little Brown and Co 1956, Boston.
125. Kremer MF: The course of pulmonary tuberculosis following termination after the third month. *Excerpta Chest Dis* 1963; 16: 2262.
126. Niemsch H: Tagungsberichte, Rheinisch-Westfälischen, Düsseldorf 13-april 1957. Schwangerschaft und Tuberculose. *Tuberkulosearzt* 1957; 7: 452.
127. Lowe CR: Congenital defects among children born to women inder supervision or treatment for pulmonary tuberculosis. *Brit J Prev Soc Med* 1964; 18: 14.