

Efectividad y tolerancia de las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniacida y/o rifampicina. Análisis de 85 casos

José R. Tost^{a,b}, Rafael Vidal^c, José Maldonado^d y Joan A. Caylà^e

^aServicio de Urgencias. Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

^bServicio de Neumología. CIBERES. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^dServeis Clínics. Barcelona. España.

^eAgència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. España.

OBJETIVO: Determinar si las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniacida y/o rifampicina (PsHR) son efectivas y seguras, y conocer los factores que obligan a cambiarlas.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes tratados con PsHR entre 1995 y 2005 en 2 centros especializados de Barcelona. Los factores predictores se estudiaron mediante regresión logística, calculándose las *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS: Se incluyó en el estudio a 85 pacientes. Un 35% eran inmigrantes y un 34% estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. La causa de no administrar isoniacida y/o rifampicina fue sobre todo la toxicidad (53%), seguida de resistencia a fármacos antituberculosos (39%). Las pautas sin rifampicina fueron las más frecuentes (42%). Fue preciso cambiar la PsHR en el 30% de los casos y esto se asoció a no ser inmigrante. La toxicidad de las pautas fue más elevada (36%), aunque su evolución fue siempre favorable. El 77% de los pacientes tuvo una evolución satisfactoria y fue dado de alta.

CONCLUSIONES: Las PsHR, con un buen seguimiento, poseen una efectividad similar a las pautas estándar y, aunque su toxicidad es más elevada, ésta sigue una evolución correcta.

Palabras clave: Fármacos antituberculosos. Tuberculosis. Resistencia a fármacos. Toxicidad farmacológica. Mycobacterium tuberculosis.

Effectiveness and Tolerance of Antituberculosis Treatment Regimens Without Isoniazid and Rifampicin: Analysis of 85 Cases

OBJECTIVE: To determine if isoniazid- and/or rifampicin-free antituberculosis treatment regimens are safe and effective and to identify any factors that might require changes in the regimens.

PATIENTS AND METHODS: We carried out a retrospective study of patients treated with isoniazid- and/or rifampicin-free regimens between 1995 and 2005 at 2 specialized hospitals in Barcelona, Spain. Predictive factors were studied by logistic regression and the odds ratio; 95% confidence intervals were calculated.

RESULTS: Eighty-five patients were included in the study: 35% were immigrants and 34% were infected with human immunodeficiency virus. The reason for omitting isoniazid or rifampicin was toxicity (53%), followed by multidrug resistance (39%). Rifampicin-free regimens were most common (42%). A change in the isoniazid- and/or rifampicin-free regimen was required in 30% of cases, but was not associated with being an immigrant. The rate of toxicity with these regimens was higher (36%), although progress was always satisfactory. Clinical course was satisfactory in 77% of patients and they were discharged.

CONCLUSIONS: Isoniazid- and/or rifampicin-free regimens with adequate follow-up showed similar treatment outcomes compared with standardized treatment regimens. Although these regimens were more toxic, patient progress was good.

Key words: Antituberculosis drugs. Tuberculosis. Drug resistance. Drug toxicity. Mycobacterium tuberculosis.

Introducción

La tuberculosis continúa siendo una enfermedad de elevada prevalencia en el mundo, a pesar de que se dis-

pone de un tratamiento eficaz desde hace más de 30 años¹. El aumento de su incidencia por la epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), junto con la toxicidad y el incremento de resistencias a los fármacos antituberculosos (FATB), dificulta el control global de la enfermedad². En España y en otros países desarrollados los resultados del tratamiento aún son mejorables y la enfermedad sigue constituyendo un relevante problema de salud pública^{3,4}.

Un régimen antituberculoso se considera utilizable cuando cura a más del 95% de los pacientes y ocasiona

Estudio financiado en parte por la beca SOCAP 2006 al Desarrollo de la Investigación Neumológica.

Correspondencia: Dr. R. Vidal.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Correo electrónico: ravidal@vhebron.net

Recibido: 8-7-2007; aceptado para su publicación: 29-1-2008.

menos del 5% de intolerancias graves. Las pautas de tratamiento actuales se basan en el uso simultáneo de un mínimo de 3 FATB de primera línea, que deben incluir isoniacida y rifampicina, por su mayor potencial bactericida, y piracinamida, por su actividad intracelular, durante 6 meses. Las pautas que reúnen dichos requisitos, y que, por tanto, recomienda la Organización Mundial de la Salud, consisten en 2 meses de isoniacida, rifampicina y piracinamida con o sin etambutol, seguidas de 4 meses de tratamiento con isoniacida y rifampicina; dichas pautas, por su uso generalizado, se consideran las pautas estándar^{2,5}.

Los fármacos fundamentales en el tratamiento antituberculoso actual (isoniacida y rifampicina) no pueden administrarse en determinadas situaciones. Los motivos principales son la toxicidad, las interacciones farmacológicas y la creciente aparición de resistencias a escala mundial, también en los países desarrollados debido a la emigración desde países con alta prevalencia de tuberculosis y de resistencias^{1,3}. La utilización de pautas sin isoniacida y/o rifampicina (PsHR) en las situaciones descritas aumenta la complejidad, duración, toxicidad y costes del tratamiento^{6,7}, además de dificultar el éxito de éste, que depende del número de FATB de primera línea utilizados, en particular de isoniacida y rifampicina, los 2 FATB principales por su alto poder bactericida⁸.

Mientras que la prescripción de PsHR aumenta progresivamente, las recomendaciones de su uso se basan en opiniones de expertos, en espera de resultados de los actuales estudios multirresistentes. El objetivo de este estudio ha sido determinar si las PsHR son efectivas y seguras, y conocer los factores que obligan a cambiarlas.

Pacientes y métodos

Se identificó de forma retrospectiva a todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis y controlados en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Vall d'Hebron y en Serveis Clínic, ambos centros ubicados en Barcelona, y cuya pauta inicial o de continuación hubiera sido PsHR. El período de estudio abarcó de 1995 a 2005, ambos inclusive. Durante dicho período, pautaron los tratamientos los mismos médicos, expertos en retratamiento de la tuberculosis. Los fármacos prescritos seguían las recomendaciones establecidas⁹, con un mínimo de 3 fármacos, utilizando en primer lugar los de primera línea (isoniacida, rifampicina, piracinamida, etambutol); en segundo lugar, quinolonas; en tercer lugar, inyectables (estreptomina, etc.), y en cuarto lugar, el resto (protonamida, cicloserina, etc.), de acuerdo con las recomendaciones específicas para cada grupo de tratamiento (para las pautas sin isoniacida: rifampicina, piracinamida y etambutol durante 9-12 meses; para las pautas sin rifampicina: isoniacida, piracinamida y etambutol durante 12 meses, con estreptomina y quinolonas en los primeros meses de forma opcional; para las pautas sin isoniacida ni rifampicina, se usaron 3 fármacos activos, entre los cuales, siempre que fue posible, se empleó un aminoglucósido durante 6 meses y una quinolona durante 18-24 meses⁵).

La población de estudio eran pacientes adultos mayores de 16 años en tratamiento con FATB por tuberculosis activa de cualquier localización. Los pacientes controlados en el Hospital Vall d'Hebron siguieron un tratamiento autoadministrado y vigilado, que incluía control de las visitas programadas,

recordatorios de visitas, recuperación de los pacientes no presentados, entrega gratuita de la medicación con control de su consumo y horario de visitas individualizado. Los controles incluían una analítica general con función hepática y su periodicidad era mensual durante los 2 primeros meses y después cada 1-2 meses según la evolución. Se realizaba una revisión oftalmológica que incluía un fondo de ojo y un test de Ishihara en los pacientes asintomáticos tratados con etambutol en el curso del tratamiento y ante la sospecha de una neuritis óptica. En Serveis Clínic seguían un tratamiento directamente observado (TDO) a diario, permaneciendo ingresados en el centro durante meses, y si se les daba de alta seguían TDO de forma ambulatoria. Tras cumplir un tratamiento satisfactorio (suma de casos curados y de tratamientos completados), se daba de alta al paciente con cita para control al año.

Se analizaron variables del paciente –edad, sexo, país de origen, enfermedad de base, infección por el VIH, tuberculosis previa y tratamiento correcto de ésta– y de la enfermedad tuberculosa –localización, diagnóstico microbiológico, tiempo de negativización del esputo, resistencia a fármacos y multiresistencia (definida como resistencia como mínimo a isoniacida y rifampicina)–. Se analizaron las diferentes PsHR: tipo de pauta, indicación de PsHR, número de fármacos retirados, aparición de toxicidad (tipo, duración y fármaco responsable), cifras de aspartato-transaminasa, transaminasa glutámica pirúvica y bilirrubina, necesidad de cambio de PsHR y causa, días totales de tratamiento y evolución final (alta por curación o tratamiento satisfactorio, traslado o fallecimiento). Se definió como hepatotoxicidad leve-moderada toda elevación de transaminasas inferior a 10 veces los valores normales o de los parámetros de colostasis inferior a 3 veces los valores normales, mientras que se consideró hepatotoxicidad grave cuando se excedían dichos límites, con o sin clínica de hepatitis.

La efectividad y seguridad de la PsHR se determinaron por el porcentaje de tratamientos satisfactorios y de aparición de toxicidad, respectivamente, en comparación con las pautas antituberculosas estándar de la misma área poblacional. Las PsHR se agruparon en 3 grupos para simplificar el análisis: el grupo 1 correspondía a pautas sin isoniacida; el grupo 2, a pautas sin rifampicina, y el grupo 3, a pautas sin isoniacida ni rifampicina.

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se basó en el cálculo de la media y el porcentaje para las variables cualitativas, y en el cálculo de la mediana y de la desviación estándar para las cuantitativas. Por lo que se refiere al estudio de factores asociados a la necesidad de cambiar la primera PsHR prescrita, en la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 y, como medida de asociación, se calcularon la *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95%. Las variables asociadas con un valor de $p < 0,15$ se analizaron en un análisis multivariado por medio de la regresión logística, calculándose las *odds ratios* ajustadas y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 85 pacientes. La mayoría eran varones (61%) y un 35%, inmigrantes. En todos los casos la micobacteria causal fue *Mycobacterium tuberculosis* (tabla I).

Se observaron 109 episodios de PsHR en los 85 pacientes (un mismo paciente podía recibir diferentes PsHR en el curso del tratamiento). Se contabilizaron hasta 57 PsHR diferentes, de las cuales las más frecuen-

TABLA I
Características de los pacientes (n = 85) en tratamiento con pautas sin isoniacida y/o rifampicina (PsHR) y de la enfermedad tuberculosa

Variables	
Sexo	
Varones	52 (61%)
Mujeres	33 (39%)
Edad media (años)	42 (17-79)
Inmigrantes	30 (35%)
Enfermedad de base	50 (59%)
Infección por VIH	29 (34%)
Cifra de linfocitos CD ₄ /μl	40 (10-84)
Tuberculosis previa	23 (27%)
Localización de la tuberculosis	
Pulmonar	56 (65%)
Miliar	12 (14%)
Pleural	4 (5%)
Otras	13 (16%)
Diagnóstico de la tuberculosis	
Baciloscopia y cultivo positivos	65 (77%)
Cultivo positivo	10 (12%)
Biopsia	7 (8%)
Adenosindesaminasa pleural	3 (3%)
Negativización del cultivo (días)	81 (11-263)
Tratamiento inicial	
Estándar	49 (57%)
PsHR	36 (42%)
N.º de episodios PsHR/paciente	1,28

Los datos se expresan como número de pacientes (porcentaje) o como media (rango). VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tes fueron: isoniacida, piracinamida y etambutol (15%); rifampicina, piracinamida, etambutol y estreptomcina (4,6%), y rifampicina más etambutol (4,6%). Las indicaciones de PsHR fueron: toxicidad (53%), resistencia

(39%) e interacción farmacológica (8%). Se detectó multiresistencia en un 26% de los casos. El grupo más frecuente de PsHR fue el 2 (sin rifampicina; 42%), seguido del 3 (sin rifampicina ni isoniacida; 35%) y del 1 (sin isoniacida; 22%).

Se observó toxicidad por PsHR en 40 episodios (un 36% del total). La toxicidad más frecuente fue hepática, que en un 85% de los casos fue de grado leve-moderado y en un 15%, grave (que se presentó en 6 pacientes un 7% del total de pacientes). La piracinamida fue el fármaco más retirado por toxicidad. La toxicidad ocular por etambutol se presentó en 4 pacientes (un 10% respecto al total de episodios de toxicidad). Once pacientes (13%) presentaron más de una toxicidad diferente en el curso del tratamiento. El intervalo medio entre el inicio del tratamiento y la aparición de toxicidad fue de 59 días (rango: 1-365 días). Todos los casos de toxicidad siguieron una evolución satisfactoria.

La evolución de la tuberculosis fue satisfactoria en la mayoría de los casos y un 77% de los pacientes recibió el alta por curación. El seguimiento se interrumpió en 11 casos por abandono (un 87% de cumplimiento del tratamiento) y en 3 por traslado del paciente. El tiempo total de tratamiento fue en promedio de 486 días (rango: 45-920 días). La mortalidad fue del 5,9% (n = 5), sobre todo en varones (85%), jóvenes (edad media de 42 años) e infectados por el VIH (85%) en fase de inmunodeficiencia avanzada (media de 26 CD₄/μl). Se analizaron las características de los pacientes en los 3 grupos diferentes de PsHR (tabla II).

La evolución no fue correcta con la primera PsHR prescrita en 33 episodios (30%), que por lo tanto precisaron el cambio por otra pauta. Las causas de este cam-

TABLA II
Análisis de los 109 episodios de pautas sin isoniacida y/o rifampicina (PsHR) en 85 pacientes, según el grupo de pauta utilizado

	Grupo 1: Hno	Grupo 2: Rno	Grupo 3: HRno
Pauta de inicio	2/23 (9%)	16/45 (36%)	2/39 (5%)
Pauta de continuación	21/23 (91%)	29/45 (64%)	37/39 (95%)
Causa de PsRH			
Toxicidad	10 (43%)	32 (69%)	15 (38%)
Resistencia	13 (56%)	6 (13%)	23 (59%)
Interacción	-	8 (17%)	1 (2%)
N.º de PsHR	12	15	28
Tipos de PsHR			
	RE (21%)	HZE (37%)	ZES (8%)
	RZES (21%)	HZEOx (9%)	EOxS (8%)
	RZE (21%)	HZELx (9%)	ZEOxPtCs (8%)
		HZES (9%)	
Toxicidad PsRH	6 (25%)	17 (37%)	17 (43%)
Tipo de toxicidad			
Hepática leve	4 (66%)	5 (29%)	5 (29%)
Hepática grave	1 (16%)	3 (17%)	2 (11%)
Retiniana	-	4 (23%)	-
Intolerancia digestiva	-	2 (11%)	6 (35%)
Alergia farmacológica	-	2 (11%)	1 (5%)
Evolución			
Satisfactoria	18 (75%)	23 (50%)	25 (64%)
Cambio de pauta	2 (8%)	16 (34%)	6 (15%)
Muerte	1 (4%)	3 (6%)	1 (2%)

Cs: cicloserina; E: etambutol; H: isoniacida; Hno: sin isoniacida; HRno: sin isoniacida ni rifampicina; Lx: levofloxacino; Ox: ofloxacino; Pt: protonamida; R: rifampicina; Rno: sin rifampicina; S: estreptomcina; Z: piracinamida.

TABLA III
Factores asociados al cambio de pauta sin isoniacida y/o rifampicina en los 109 episodios de pautas sin isoniacida y/o rifampicina estudiados

Variables	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	p	OR	IC del 95%	p	OR	IC del 95%
Edad (años)	16- 40					
> 40	0,66	1-1,22	0,52-2,85	0,929	1-1,04	0,42-2,58
Sexo						
Varón						
Mujer	0,52	-	-	-	-	-
Origen						
Español						
Inmigrante	0,067*	-	-	0,047*	0,02	0,001-0,95
Grupo 1: Hno						
Sí						
No	0,13	0,38-1	0,12-1,24	-	-	-
Grupo 2: Rno						
Sí						
No	0,01*	3,16-1	1,32-7,58	0,043*	1-2,57	1,03-6,42
Grupo 3: HRno						
Sí						
No	0,262	0,54-1	0,21-1,39	-	-	-
Resistencia						
Sí	0,826	0,81-1	0,34 -1,95	-	-	-
No						
Toxicidad						
Sí	0,83	0,85-1	0,36-1,98	-	-	-
No						
Interacción						
Sí	0,02*	5,52-1	1,28 - 23,75	0,1	3,54-1	0,75 -16,59
No						

Hno: sin isoniacida; HRno: sin isoniacida ni rifampicina; Rno: sin rifampicina.
*Diferencias significativas.

bio fueron, por orden de frecuencia, la toxicidad (69%) y la resistencia (30%). Al estudiar los factores relacionados con el cambio de PsHR, éste se asoció en el análisis univariado, con una $p < 0,15$, al hecho de no ser inmigrante, pautas del grupo 2 e interacción farmacológica como indicación de PsHR. El estudio multivariado únicamente mostró relación significativa con no ser inmigrante y con utilizar pautas sin R (tabla III).

Discusión

El uso de pautas no estándar en España está aumentando en los últimos años debido al aumento de las resistencias a los FATB. Esto se debe principalmente a los casos importados de países en vías de desarrollo, mucho más afectados por la tuberculosis y también con mayor prevalencia de resistencias que los países de la Europa Occidental. El cambio a una PsHR aumenta la duración, los costes y la morbimortalidad del tratamiento, además de disminuir el cumplimiento terapéutico, aunque su efectividad se considera similar a la de las pautas convencionales^{10,11}. Si la isoniacida no puede utilizarse por toxicidad o resistencia, una pauta de 9-12 meses de rifampicina, piracinamida y etambutol es igualmente efectiva¹¹. En nuestro estudio las pautas sin isoniacida han tenido mayor efectividad y menor número de cambios de pauta. Igualmente, si no se puede utilizar la rifampicina, un régimen alternativo de isoniacida más etambutol durante 12-18 meses, con piracinamida en los primeros

2 meses, sería efectivo¹². En nuestro estudio, las pautas sin rifampicina han mostrado menor efectividad y han precisado más cambios de pauta, lo que coincide con lo expresado por algunos autores que consideran la rifampicina el FATB más potente^{10,13}.

Las pautas sin isoniacida ni rifampicina, de creciente uso por el aumento de la tuberculosis multirresistente, en nuestro estudio ha sido el grupo de mayor heterogeneidad de pautas (28 PsHR diferentes) y en el que se ha observado mayor toxicidad, quizá por una prescripción individualizada de FATB, al no haber guías estandarizadas en estas situaciones, y con frecuencia empleando FATB de segunda línea más tóxicos^{7,14,15}.

La elevada incidencia de resistencia y multirresistencia, y el riesgo de mayor toxicidad subrayan la importancia de las guías de manejo en tuberculosis resistente y la necesidad de un estricto control de PsHR con FATB seleccionados por un especialista. En países subdesarrollados, además, el éxito de las PsHR está condicionado por el difícil acceso a FATB de segunda línea y por su poca experiencia de uso¹⁵⁻¹⁷.

En nuestro estudio la efectividad de las PsHR ha sido del 77%, similar a la de las pautas estándar en Barcelona ciudad (83%) y en Europa, estimada en el 74%⁶, aunque teóricamente se considera que la efectividad debe ser superior al 85% y, en condiciones ideales de cumplimiento terapéutico y sensibilidad, del 95%². La mortalidad del 5% ha sido menor que la descrita en Europa (6,8%)⁶ y en Barcelona ciudad (8,5%), dato atri-

buible a la población joven de nuestro estudio (edad media de 42 años) y al control de la infección por el VIH en tratamiento. Otros autores también explican similares resultados satisfactorios utilizando pautas no estándar seleccionadas¹⁸. La efectividad de las PsHR, a pesar de las elevadas resistencia y multiresistencia observadas, factores conocidos de mayor fracaso terapéutico^{6,18}, se explicaría por la utilización de pautas adecuadas siguiendo las recomendaciones específicas para cada grupo, junto a un buen cumplimiento debido al TDO y al tratamiento autoadministrado vigilado.

La principal indicación de PsHR ha sido la toxicidad, seguida de las resistencias a FATB. El perfil de toxicidad de los FATB no ha variado con los años, pero han disminuido su incidencia y gravedad al seleccionarse a los pacientes de riesgo y controlarlos con regularidad¹⁹, pues la interrupción prematura del tratamiento al iniciarse la toxicidad mejora el pronóstico^{5,20}.

La toxicidad más frecuente y conocida de los FATB de primera línea es la hepática. La manifestación de la hepatotoxicidad puede variar desde una elevación asintomática de la analítica hepática que no precisa la interrupción del tratamiento hasta una insuficiencia hepática aguda con muerte del paciente o necesidad de trasplante hepático^{5,20,21}. La piracinamida se considera más hepatotóxica que la isoniacida y la rifampicina (especialmente con dosis > 30 mg/kg/día)²²; quizá por ello ha sido el fármaco más retirado por toxicidad en nuestro estudio. La hepatotoxicidad es mayor en PsHR por un mayor número de factores de riesgo y fármacos más tóxicos⁹; en nuestro estudio la hepatotoxicidad grave se ha observado en un 7% de los pacientes, porcentaje claramente superior al observado en otros estudios de hepatotoxicidad por FATB (2,5%)²⁰. En nuestro estudio, el estricto control explicaría la evolución favorable en todos los casos de toxicidad. De la misma forma, la significativa toxicidad ocular por etambutol encontrada (10%) podría relacionarse con el control oftalmológico sistemático que se ha realizado. El control oftalmológico se recomienda en pacientes que reciben dosis altas de etambutol, presentan insuficiencia renal o toman el fármaco durante más de 2 meses, pues dicha toxicidad podría quedar infradiagnosticada, sobre todo en casos leves⁵.

Los inmigrantes y los infectados por el VIH han destacado por la mayor incidencia de PsHR. La inmigración procedente de zonas de alta endemia tuberculosa está modificando la epidemiología de la tuberculosis en nuestro país. En Barcelona, de forma similar a lo observado en el conjunto de Europa Occidental, los casos notificados en extranjeros suponen cerca del 40% del total²³, sin que haya diferencias en la frecuencia de uso de PsHR en inmigrantes, a pesar del mayor porcentaje de resistencias y de toxicidad presentes en estos pacientes³. Además de seguir una evolución satisfactoria, el cambio de PsHR ha sido menor en el colectivo de inmigrantes de forma significativa, dato que debería confirmarse en estudios posteriores.

La incidencia de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH todavía es muy superior a la de la población general, aunque ha disminuido unas 10 veces en la últi-

ma década, debido a la profilaxis sistemática, al mayor control en pacientes presos y adictos a drogas por vía parenteral, y al tratamiento antirretroviral²⁴. En nuestro estudio los pacientes infectados por el VIH representaron cerca de un tercio de los casos, al igual que en otros trabajos²⁵, y presentaron una inmunodeficiencia avanzada, con cifras muy bajas de linfocitos CD₄ y mortalidad elevada. La presentación como tuberculosis diseminada ha sido frecuente. El fármaco más retirado en este grupo ha sido la rifampicina, especialmente por interacción con los fármacos antirretrovirales.

Las limitaciones del estudio son varias, como no poder mostrar los resultados para cada PsHR en particular (su elevado número imposibilita su estudio y comparación) y no disponer, en los casos de resistencia, del tiempo de demora de las pruebas de susceptibilidad. Por otro lado, al haberse llevado a cabo en 2 centros independientes, no ha sido posible comparar los resultados en cada uno de ellos; en uno se administraba TDO y en el otro no, pero en éste, si se identificaba a algún paciente con factores asociados a abandono de tratamiento, se le ingresaba en Serveis Clínic o personal de este centro le administraba TDO de forma ambulatoria.

En definitiva, las PsHR, en el contexto de un buen seguimiento, tienen una efectividad similar a las pautas estándar y, a pesar de asociarse con mayor toxicidad, ésta tiene una evolución correcta. Es necesario el control por un especialista de los pacientes con PsHR, especialmente las asociadas a resistencia a FATB, en pautas sin rifampicina y en no inmigrantes, pues la probabilidad de cambio de la PsHR es mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox W. Whither short-course chemotherapy? *Br J Dis Chest*. 1981;75:331-57.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. WHO Report 2003. Document WHO/CDS/TB 2003/313. Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H. Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:458-64.
4. Díez M, Hernández JA, Caloto T, Castells C, Domínguez A, García AM, et al. Resultados del tratamiento antituberculoso en seis comunidades autónomas españolas. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:574-80.
5. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:603-62.
6. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J*. 2005;26:503-10.
7. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan MJ, Huynh ML, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multi-drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:1103-9.
8. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Tounoussova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30: 623-6.
9. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM, et al. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:463-74.

10. Schluger NW. The impact of drug resistance on the global tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4 (2 Suppl 1):S71-5.
11. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:423-30.
12. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid vs. streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1974;109:548-53.
13. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 2000;283:2537-45.
14. Tahao lu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med.* 2001;345:170-4.
15. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:829-37.
16. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2006.361. Geneva: WHO; 2006.
17. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J.* 2005;25:928-36.
18. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:877-84.
19. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA.* 1999;281:1014-8.
20. Tost J, Vidal R, Caylà J, Broquetas J, Díaz Cabanela D, Jiménez A. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:534-40.
21. Vidal Pla R, De Gracia X, Gallego B, Algueró C, Bravo C. Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc).* 1991;97:481-5.
22. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, Samuel D, Belaiche J, Degott C, et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology.* 1995;21:929-32.
23. Jiménez MA. Prevenció i control de la tuberculosi en els immigrants. *Annals de Medicina.* 2006;89:5-7.
24. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003;163:1009-21.
25. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991;324:289-94.