

**Intervenciones para
el control y la
eliminación de la tuberculosis**

2002

**Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las
Enfermedades Respiratorias**

**Intervenciones para
el control y la
eliminación de la tuberculosis**

2002

Hans L Rieder

**Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las
Enfermedades Respiratorias**

68, boulevard Saint Michel, 75006 Paris France

Redactor

Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades
Respiratorias (UICTER), 68 boulevard Saint Michel, 75006 Paris, France

Autor: H. L. Rieder

© Unión Internacional Contra la Tuberculosis y
las Enfermedades Respiratorias (UICTER)

Agosto, 2007

Reservados todos los derechos.

Prohibida la reproducción total or parcial de esta publicación sin permiso escrito de los
autores y del editor.

Título original: “Interventions for Tuberculosis Control and Elimination”, 2002.

Traducción (2006): Dr Jaime Olle-Goig

ISBN: 2-914365-34-9

Tabla de contenidos

Agradecimientos	1
Prefacio	3
Introducción	5
Resumen – el papel de las intervenciones específicas	8
1. Quimioterapia	12
Medicamentos esenciales	12
Isoniacida	14
Rifampicina	21
Pirazinamida	27
Etambutol	29
Estreptomicina	32
Tioacetazona	35
Combinaciones de dosis fijas	39
Principales requisitos para un fármaco anti-tuberculoso eficaz	40
Acción bactericida precoz	41
Actividad esterilizante	42
Capacidad para prevenir la emergencia de resistencia al fármaco acompañante	43
Emergencia de resistencia a los medicamentos anti-tuberculosos	43
Monoterapia efectiva o funcional	44
Monoterapia durante la esterilización de poblaciones especiales	44
Diferencias en la actividad bactericida	45
Concentraciones sub-inhibitorias	46
Diferencias de efecto post-antibiótico (fase de latencia)	47
Ensayos clínicos de tratamiento de la tuberculosis pulmonar	47
Monoterapia con estreptomicina	48
Estreptomicina más ácido para-aminosalicílico	49
Estreptomicina más ácido para-aminosalicílico más isoniacida	50
Isoniacida más etambutol	51
Isoniacida más tioacetazona	52
Isoniacida más rifampicina	52
Isoniacida más rifampicina más pirazinamida (más un cuarto fármaco)	53
Fase de continuación con rifampicina	53
Fase de continuación sin rifampicina	54
Regímenes intermitentes	54
Regímenes terapéuticos de menos de seis meses de duración	55
Ensayos clínicos en tuberculosis extrapulmonar	56
Tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos	56
Tuberculosis de la columna vertebral	57
Tuberculosis del sistema nervioso central	58
Influencia de la infección por VIH sobre la elección de un régimen terapéutico	58
Efectos adversos de los medicamentos	59

Eficacia del tratamiento	59
Influencia de la resistencia a la isoniacida sobre la elección de un régimen.....	61
Influencia de la resistencia a isoniacida más rifampicina en la elección de un régimen	62
Consideraciones estratégicas, indicaciones y recomendaciones para la elección de los regímenes de tratamiento en un programa nacional de control de la tuberculosis.....	62
Elección de un régimen de primera línea	63
Regimenes de 8 meses	63
Regimenes de 6 meses	64
Regimenes de 12 meses	64
Elección del regimen de retratamiento	65
Tratamiento de los enfermos con bacilos resistentes a la isoniacida y a la rifampicina.....	65
Seguimiento de los enfermos.....	66
Terapia observada directamente	66
¿Se puede controlar la emergencia de resistencia a los fármacos en un programa nacional de tuberculosis?	67
Tratamiento de las reacciones adversas a los fármacos.....	68
El paciente con hepatitis	69
El paciente con síntomas gastro-intestinales	70
El paciente con alteraciones de la vista	70
El paciente con toxicidad vestibulo-coclear	70
El paciente con síntomas neurológicos.....	70
El paciente con reacciones de hipersensibilidad o con signos muco-cutáneos de toxicidad	71
El paciente con alteraciones hematológicas.....	71
El paciente con toxicidad renal aguda	72
El paciente con dolor osteo-articular	72
El tratamiento del paciente con otros problemas médicos concomitantes	72
El paciente con alteraciones hepáticas.....	72
El paciente con insuficiencia renal	73
El paciente con disminución auditiva o alteración del equilibrio.....	73
El paciente con alteraciones de la vista	73
El paciente con malabsorción gastro-intestinal	73
La paciente embarazada.....	73
2. Tratamiento profiláctico	75
Fundamentos y experiencias del tratamiento profiláctico	75
Indicaciones y recomendaciones para la aplicación del tratamiento profiláctico	76
3. Vacunación	77
Inicio del desarrollo de la vacuna	77
Vacuna con <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	77
Vacunación con <i>Mycobacterium chelonae</i>	77
Vacunación con BCG	77
Desarrollo de la vacuna	77
La familia de la cepa BCG.....	80
Historial de seguridad de la vacunación con BCG	80

Tratamiento de las reacciones adversas debidas a la vacuna BCG.....	82
Eficacia y efectividad de la vacunación con BCG.....	82
Estudios prospectivos y retrospectivos de la vacunación con BCG.....	84
Protección conferida por la vacuna BCG contra la tuberculosis diseminada y meníngea, y contra la muerte por tuberculosis.....	85
Protección conferida por la vacuna BCG a los recién nacidos y a los niños menores de un año.....	86
Protección conferida por la vacuna BCG a los niños mayores de un año.....	87
Protección conferida por la vacuna BCG a los adolescentes y adultos ..	89
Protección conferida por la vacuna BCG en varios grupos de edad.....	90
Hipótesis sobre la variabilidad de la eficacia de la vacuna BCG	91
Diferencias en los criterios metodológicos.....	91
Diferencias en las cepas vacunales	92
Diferencias en las dosis de la vacuna.....	92
Diferencias en la virulencia de las cepas de <i>M. tuberculosis</i>	92
Diferencias en el riesgo atribuible a la re-infección tuberculosa exógena.....	93
Diferencias en la composición genética de las personas vacunadas.....	93
Diferencias en el estado nutricional de las personas vacunadas	93
Diferencias en prevalencia de infección por micobacterias ambientales	93
Otros factores	97
Revacunación con BCG.....	97
Otros efectos de la BCG (salvo los dirigidos contra la tuberculosis).....	97
Indicaciones y recomendaciones para la aplicación de la vacuna BCG.....	97
4. Quimioterapia preventiva.....	100
Prevención de la enfermedad en las personas que reaccionan a la prueba de la tuberculina	101
Prevención de la enfermedad en las personas con factores de riesgo	102
Infección adquirida recientemente.....	102
Infección con el virus de la inmunodeficiencia humana.....	103
Tuberculosis curada de forma espontánea con lesiones fibróticas residuales ...	106
Silicosis.....	106
Insuficiencia renal	107
Prevención de la enfermedad después de interrumpir la quimioterapia preventiva....	107
Prevención de la enfermedad con regimenes de diferentes duraciones	107
Prevención de la enfermedad con fármacos otros que la isoniacida	109
Rifampicina y combinaciones de rifampicina comparados con placebo.....	110
Rifampicina y combinaciones de rifampicina comparados con isoniacida.....	111
Efectividad de la quimioterapia preventiva.....	112
Indicaciones y recomendaciones para la aplicación de la quimioterapia preventiva ..	114
Apéndice 1 - Tratamientos adjuntos.....	116
Tratamiento adjunto con corticoesteroides.....	116
Tuberculosis pulmonar	116
Tuberculosis extra-pulmonar	117
Tuberculosis de las membranas serosas	117

Tuberculosis pleural.....	117
Tuberculosis del pericardio.....	117
Tuberculosis peritoneal.....	117
Meningitis tuberculosa.....	118
Tratamiento corticoesteroideo en otras formas de tuberculosis.....	118
El papel de la cirugía en la era de la quimioterapia.....	119
Tratamiento quirúrgico en la tuberculosis del sistema respiratorio.....	119
Pneumotórax tuberculoso.....	119
Tuberculosis pleural.....	120
Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis vertebral.....	120
Apéndice 2 - Fármacos activos que no sean los fármacos esenciales y clases de fármacos (medicamentos de segunda línea).....	121
Aminoglicósidos (salvo estreptomycin).....	121
Amicacina.....	121
Kanamicina.....	122
Capreomicina.....	122
Cicloserina.....	122
Ácido para-aminosalicílico.....	123
Quinolonas.....	124
Rifamicinas (salvo rifampicina).....	125
Rifabutina.....	125
Rifapentina.....	126
Tioamidas.....	127
Fármacos y clases de fármacos potencialmente activos contra	
<i>M. tuberculosis</i> bajo investigación y desarrollo.....	127
Acetamidas.....	128
Amoxicilina más ácido clavulánico.....	128
Claritromicina.....	128
Derivados del fullereno.....	129
Nitroimidazopiranos.....	129
Oxazolidonas.....	129
Paromomicina.....	130
Fenotiacinas.....	130
Tuberactinomicina.....	130
Apéndice 3 - Estrategias actuales de desarrollo de vacunas.....	131
Inmunoterapia con <i>M. vaccae</i>	131
Vacunación con bacterias saprofitas (ambientales).....	132
Auxotrofos.....	132
Vacunas ADN.....	132
Recombinantes.....	132
Subunidades.....	133
Referencias.....	134

Agradecimientos

Esta recopilación sobre las intervenciones que existen en la actualidad para controlar la tuberculosis, no habría sido posible sin la ayuda de numerosos colegas que dedicaron tiempo y esfuerzo para revisar los capítulos relacionados con su rama de saber.

Debo un agradecimiento especial a Richard J O'Brien, Donald A Enarson y Arnaud Trébucq que revisaron la monografía por completo, me aconsejaron críticamente, propusieron correcciones y, muy importante, sugirieron mejoras en su estructura y línea de argumentación. Thuriditur Arnadottir, José A Caminero, Bernard Fourie, Denis A Mitchison, Mario C Raviglione, Victoria Romnus, Dean E Schraufnagel, Amalio Telenti y Jean-Pierre Zellweger hicieron comentarios específicos sobre varios capítulos, señalaron errores e inexactitudes, y proporcionaron referencias adicionales para completar el texto. Anne Fanning, Giovanni-Battista Migliori, Robert Loddenkemper y Li-Xing Zhang ofrecieron comentarios de gran ayuda sobre el manuscrito. Masashi Suchi proporcionó acceso a las publicaciones japonesas y tradujo partes significativas. Uwe Molkentin descubrió varios escritos que ayudan a mejor entender el desastre de Lübeck.

Clare Pierard asistió editorialmente, mejorando la legibilidad del manuscrito.

Prefacio

Esta monografía añade un módulo a la serie sobre las bases científicas en las que se asienta el control de la tuberculosis (Figura 1).¹ Los Cursos Internacionales de Tuberculosis de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) siguen una secuencia lógica con estos cinco módulos. Estos cursos van dirigidos principalmente a los directores de los programas de control de la tuberculosis, y especialmente a aquellos de los países de escasos recursos.

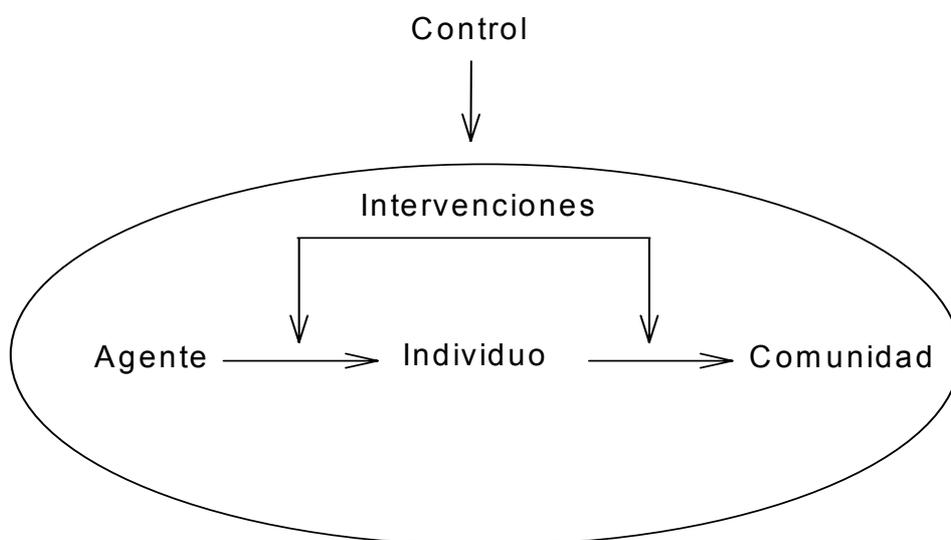


Figura 1. Módulos y dirección de la enseñanza en los cursos internacionales de tuberculosis de la UICTER.¹

Los cursos empiezan con los principios bacteriológicos del control de la tuberculosis, y para ello existen ya varios documentos.²⁻⁶ El efecto de los bacilos de la tuberculosis sobre el huésped humano, la presentación clínica y el diagnóstico de la tuberculosis se presentan en el segundo módulo, utilizando el libro de Sir John Crofton y colaboradores.⁷ A continuación, se presenta el impacto de los bacilos de la tuberculosis en la comunidad (p.e. las bases epidemiológicas del control de la tuberculosis).¹ Después de haberse explicado estos tres factores –el agente, el individuo, y la comunidad– se discuten las diferentes intervenciones existentes, y, finalmente, se intenta demostrar específicamente como estos conocimientos pueden integrarse en las actividades de un programa nacional de control de la tuberculosis.⁸ El tiempo que se dedica a cada uno de estos módulos viene determinado por las necesidades del alumnado.

Esta monografía está relacionada con el cuarto módulo: las intervenciones dirigidas contra el complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Hay numerosas revisiones excelentes sobre dichas intervenciones pero a menudo solo tratan específicamente una intervención. Esta monografía pretende recoger los conocimientos sobre cada intervención y analizar su papel en la práctica. Los apéndices proveen información

adicional sobre los últimos adelantos. Esta presentación facilitará al lector la elección de los capítulos que más le interesen.

Esperamos que este módulo pueda ofrecer una revisión de las intervenciones existentes hoy en día, y que los participantes de los cursos de la UICTER han solicitado desde su inicio.

Paris, noviembre 2001.

Prefacio a la edición española

La versión inglesa de este trabajo se imprimió en el 2002 e incluía una extensa revisión de los artículos publicados antes de ese año. Por ello, puede haber nuevas estrategias de intervención que se han desarrollado desde entonces y que no han sido incluidas. No obstante, creemos firmemente que los principios aquí discutidos siguen siendo pertinentes y de actualidad, y que ninguno de los desarrollos acaecidos desde entonces los han alterado de forma importante.

Hemos tenido el privilegio de que el Dr Jaime E Ollé-Goig se ofreciera a traducir al español esta monografía. Jaime aportó no sólo los conocimientos lingüísticos necesarios para llevar a cabo esta difícil tarea. Al ser también un experto reconocido en tuberculosis, no deberá sorprendernos que no se haya limitado únicamente al trabajo de traducción sino que también señaló varios errores e inexactitudes que no habíamos detectado en las pruebas del texto original; todo ello ha sido corregido. Cualquier error que todavía exista es responsabilidad del autor. También agradecemos al Dr José A Caminero Luna la lectura cuidadosa de las pruebas de la traducción del texto.

Esperamos que esta versión española de las “Intervenciones” puedan ser de utilidad para nuestros colegas de habla hispana, y que trabajan tanto como clínicos como en la salud pública.

Paris, diciembre 2006.

Introducción

El objetivo de las intervenciones en las estrategias para el control o la eliminación de la TB es reducir o eliminar el impacto negativo de los factores epidemiológicos de riesgo que promueven la progresión de una fase a otra en el modelo de base patogénica (Figura 2).⁹

Existen cuatro intervenciones principales para cumplir este objetivo (Figura 3):¹⁰

- El tratamiento de la tuberculosis reduce el riesgo de morir de tuberculosis, va dirigido a devolver la salud y curar a los enfermos, y disminuye el riesgo de transmisión del bacilo de la tuberculosis en la comunidad.
- El tratamiento profiláctico va dirigido a prevenir la infección por *M. tuberculosis*.
- La vacunación con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) antes de la adquisición de la infección con *M. tuberculosis* va dirigida a preparar al sistema inmunitario para disminuir el riesgo de que una infección latente, sub-clínica, progrese a enfermedad tuberculosa con manifestaciones clínicas.
- La quimioterapia preventiva trata al huésped humano con una infección latente, sub-clínica para reducir el riesgo de que progrese a enfermedad por tuberculosis.

La clave para mejorar la situación epidemiológica está relacionada con las circunstancias ligadas a la transmisión (incidencia) y la prevalencia de la infección con *M. tuberculosis*.¹ Ello tendrá un impacto sobre el papel de las diferentes intervenciones.

La estrategia principal va dirigida a reducir la incidencia de la infección por *M. tuberculosis*. Ello se logra mediante la identificación lo más rápida posible de los transmisores potenciales de bacilos de la tuberculosis (p.e. la identificación de las personas con tuberculosis del aparato respiratorio). Entre ellas, las más infecciosas son aquellas que tienen una carga bacilar tan elevada que los bacilos pueden identificarse mediante el examen microscópico de las muestras de esputo. Estos pacientes, a pesar de representar tan solo alrededor de la mitad de los casos de tuberculosis pulmonar, consti-

Modelo de la epidemiología de la tuberculosis basado en la patogenia

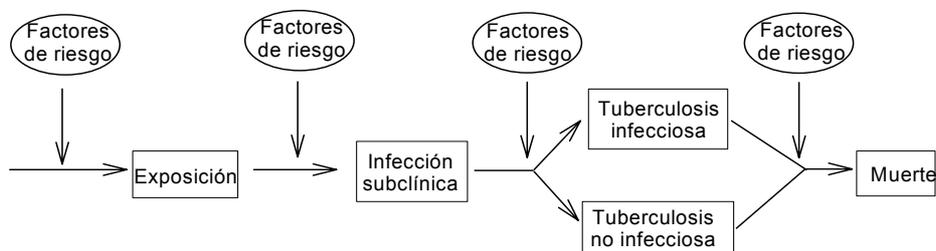


Figura 2. Modelo de la epidemiología de la tuberculosis basado en la patogenia.¹ Reproducido con el permiso del editor Urban & Vogel.

tuyen las fuentes más importantes de transmisión (Figura 4).¹¹ Una vez identificados, dichos enfermos se deben hacer no infecciosos rápida y permanentemente mediante la quimioterapia. En la terminología empleada en esta monografía se denomina a este enfoque “control de la tuberculosis”. Por tanto, el control de la tuberculosis es la estrategia encaminada a reducir la infección por tuberculosis. Esta estrategia incluye también el tratamiento profiláctico, definido como la administración de quimioterapia a las personas expuestas pero no infectadas todavía por *M. tuberculosis*.

La segunda estrategia va dirigida a reducir la prevalencia de la infección por *M. tuberculosis*. Debido a que *M. tuberculosis* seguramente sobrevive en un gran número de personas durante años después de la infección, en el grupo de personas ya infectadas seguirá emergiendo tuberculosis. La estrategia que tiene por objetivo disminuir la prevalencia de la infección en la comunidad se denominará en esta monografía “estrategia de eliminación de la tuberculosis”. La prevalencia de la infección por tuberculosis es muy elevada en prácticamente todos los países pero con variaciones demográficas significativas. Para ser epidemiológicamente efectiva, la quimioterapia preventiva para reducir la prevalencia de la infección debe ir dirigida a los grupos que pueden identificarse fácilmente y que contribuyen potencialmente una fracción importante de la futura morbilidad.

La vacunación con BCG se aleja algo de este concepto puesto que su objetivo es reducir el riesgo de progresión de la infección a la enfermedad. Por ello, el efecto esperado es parecido al de la estrategia para reducir la prevalencia de la infección.

Las opciones existentes para hacer frente al problema de la tuberculosis en una comunidad tendrán como primer objetivo la reducción de la incidencia de la infección por tuberculosis (detección de pacientes y tratamiento de los casos más infecciosos y, adicionalmente, el tratamiento profiláctico de determinados grupos). En los lugares

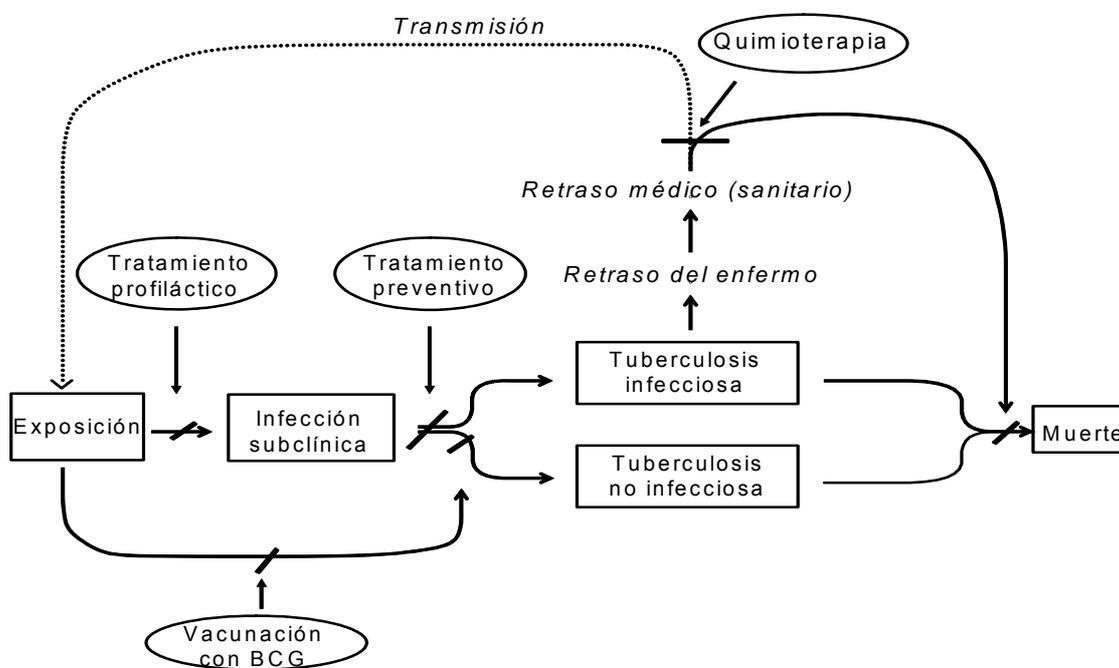


Figura 3. Modelo de intervenciones basado en la epidemiología de la TB. Reproducido de¹⁰ con permiso del editor Marcel Dekker.

donde esto ya se haya conseguido y mantenido durante un período prolongado, se deberá considerar la reducción de la prevalencia de la infección por tuberculosis mediante la quimioterapia preventiva como el paso lógico siguiente. La vacunación con BCG reforzará los esfuerzos para controlar la tuberculosis, especialmente en los países con una incidencia elevada, mediante una reducción de la morbilidad y de la mortalidad en los niños de corta edad.

La discusión de las distintas intervenciones sigue en esta monografía la secuencia del modelo epidemiológico presentado en la Figura 2.^{1,9} Las intervenciones van dirigidas a reducir el impacto de los factores de riesgo que promueven el progreso de una fase a otra en la cadena patogénica de la tuberculosis (Figura 3).¹⁰

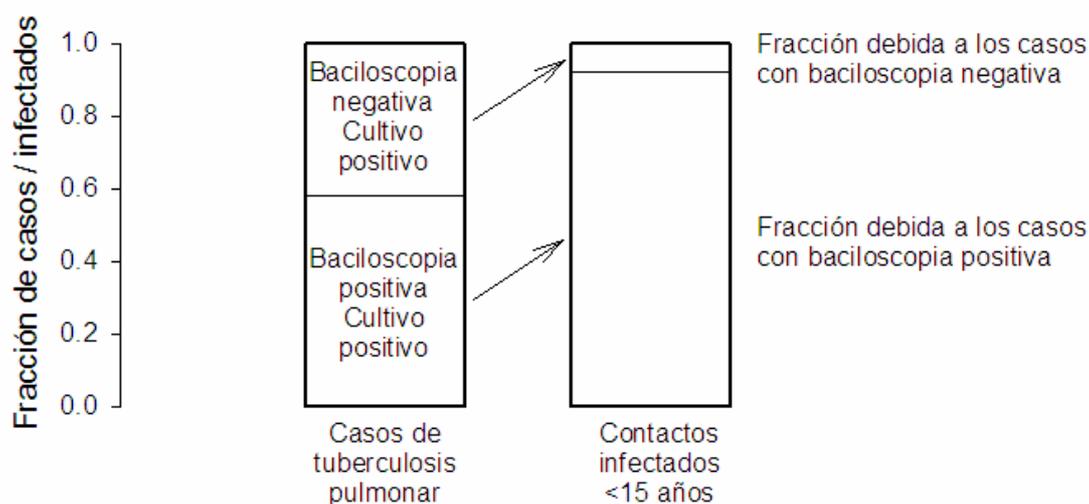


Figura 4. Sensibilidad de la baciloscopia de esputo para identificar tuberculosis pulmonar en los casos confirmados por cultivo, y sensibilidad de la baciloscopia de esputo para identificar los transmisores de *M. tuberculosis*.¹¹

Resumen – el papel de las intervenciones específicas

Quimioterapia

La quimioterapia de la tuberculosis está indicada para todos los nuevos casos de tuberculosis diagnosticados. No se debe dejar de tratar a ningún nuevo enfermo con tuberculosis.

La quimioterapia constituye la herramienta más poderosa para el control de la tuberculosis. Se beneficia el individuo al reducir la morbilidad y la mortalidad. Si se puede asegurar la administración de un tratamiento que cure a los pacientes, tendrá un impacto epidemiológico al cortar la cadena de transmisión de forma efectiva.

Un programa nacional de control de la tuberculosis debe seleccionar y recomendar regímenes terapéuticos estandarizados eficaces y debe asegurar su administración cuidadosa para evitar la emergencia de resistencias a los medicamentos así como la curación del paciente.

El pequeño número de medicamentos anti-tuberculosis existentes impone unas limitaciones especiales en la administración de los medicamentos más eficaces. Se deben diseñar regímenes terapéuticos y la forma de aplicarlos para prevenir la emergencia de excretores crónicos con tuberculosis multifármaco-resistente incurable. Estos son los seis medicamentos anti-tuberculosis que están actualmente en la lista de medicamentos esenciales:

- La **isoniacida** es la piedra angular de todo régimen de primera línea. Posee la actividad bactericida precoz más potente de todos los medicamentos conocidos. Raras veces provoca efectos adversos siendo el daño hepático el más frecuente, causando hepatitis en un pequeño porcentaje de pacientes. Puede interactuar con otros medicamentos, siendo el incremento del efecto de los anti-epilépticos el más importante.
- La **rifampicina** tiene unas propiedades únicas en la prevención de recaídas, lo que permite acortar la duración de la quimioterapia a nueve o menos meses. Se tolera muy bien pero puede, sin embargo, complicar la hepatitis asociada a la isoniacida, sobre todo manteniendo la colestasis. Las reacciones relacionadas con alteraciones inmunológicas pueden ser graves e incluso mortales pero no son frecuentes. La rifampicina interactúa con muchos medicamentos; en la práctica, las interacciones más importantes son la reducción de la eficacia de los contraceptivos orales y de los anti-retrovirales, lo que impide dichas combinaciones.
- La **pirazinamida** posee también propiedades especiales en la prevención de las recaídas, y ello permite una reducción adicional de la duración de la quimioterapia. Se tolera bien a las dosis recomendadas en la actualidad. Las artralgias son las reacciones adversas más frecuentes y pueden aliviarse con ácido acetil-salicílico o administrando la pirazinamida de forma intermitente. No tiene interacciones importantes con otros medicamentos.

- El objetivo principal del *etambutol* es reducir el riesgo de la emergencia de resistencia a la isoniacida. Se tolera muy bien; la neuritis óptica es su principal reacción adversa pero ocurre raras veces a las dosis que se recomiendan actualmente. No interactúa con otros medicamentos pero su absorción puede reducirse si el enfermo ingiere determinados antiácidos.
- La *estreptomina* puede incrementar la actividad bactericida de un régimen durante la fase intensiva y también la protección contra la emergencia de fármaco-resistencia, especialmente en los enfermos bajo un régimen de retratamiento. Su tolerancia en pacientes jóvenes es buena pero su toxicidad vestibulo-coclear y las reacciones de toxicidad provocan que su uso prolongado sea muy molesto para muchos pacientes. La única interacción potencialmente importante en la práctica diaria es con los diuréticos que incrementan sus efectos tóxicos.
- El objetivo principal de la *tioacetazona* es reducir el riesgo de emergencia de resistencia a la isoniacida, y del fracaso terapéutico y recaída cuando existe ya resistencia a este medicamento. Es el fármaco con mayor riesgo de producir reacciones adversas multisistémicas. La reacción más importante en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un síndrome muco-cutáneo que puede progresar a una necrosis tóxica epidérmica; por ello se ha descartado su uso en un número cada vez mayor de países. No se conocen interacciones con otros medicamentos.

El tratamiento de los enfermos nunca tratados empieza con la observación directa de la ingesta de un régimen de cuatro medicamentos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, preferentemente en tabletas con dosis fijas combinadas) durante una fase intensiva de dos meses. Para facilitar la organización del tratamiento observado directamente, este se puede administrar tres veces por semana después de una fase de dos semanas a un mes de tratamiento diario. La mayoría de las veces, la fase de continuación no puede observarse directamente, por lo que, en general, en los países de pocos recursos se administra un régimen sin rifampicina durante una fase de seis meses. En esta fase se asocia etambutol a isoniacida (o, cada vez con menos frecuencia, isoniacida con tioacetazona). En general, se suministran estos medicamentos para un mes de auto-administración. Si hay recursos que permitan la observación directa de la segunda fase y la provisión de medicamentos de segunda línea en caso de fracaso terapéutico, se puede acortar esta fase a cuatro meses dando isoniacida más rifampicina durante toda la fase. Los regímenes de doce meses que utilizaban isoniacida más etambutol o isoniacida más tioacetazona, junto con estreptomina durante los dos primeros meses, eran eficaces en enfermos no infectados por el VIH, y se han usado mucho en el tratamiento de la tuberculosis no confirmada bacteriológicamente. Sin embargo, la evidencia está demostrando que con estos regímenes de doce meses, la tasa de recaídas en los enfermos infectados por el VIH es muy elevada, y, por tanto, muchos países están dejando de administrarlos.

Sabemos que los enfermos que sufren tuberculosis después de haber sido tratados tienen un riesgo mayor de tener bacilos resistentes, como mínimo a la isoniacida. Los enfermos que recibieron un primer tratamiento sin rifampicina pueden curarse con un régimen de ocho meses que contenga rifampicina durante todo el curso. Los enfermos que no curan (permanecen o vuelven a tener bacteriología positiva) después de recibir un primer régimen con rifampicina durante todo el curso, tampoco se

curarán, en general, con el régimen de retratamiento descrito más arriba, y será necesario administrar medicamentos de segunda línea. No obstante, la mayoría de países con una elevada carga de tuberculosis no dispone de los recursos necesarios para tratar correctamente a todos los pacientes que requieren dichos regímenes.

La esperanza inmediata para los países con una elevada carga de tuberculosis de que se desarrollen nuevos medicamentos de alta calidad, bien tolerados, de bajo precio y que pudieran suministrarse a nivel nacional es poca. Por tanto, conservar la actividad de los medicamentos disponibles, especialmente isoniacida, rifampicina y pirazinamida, es fundamental. El tratamiento observado directamente reduce el riesgo de adquisición de resistencia medicamentosa y de recaídas, y por ello beneficia al individuo y a la salud pública.

Tratamiento profiláctico

La evidencia que existe sobre la eficacia del tratamiento profiláctico para prevenir la infección por tuberculosis en las personas expuestas a un caso infeccioso no es mucha. Sin embargo, esta parece indicar que un niño nacido en un hogar donde haya un enfermo de tuberculosis que haya iniciado tratamiento poco antes debería recibir profilaxis con isoniacida, durante al menos tres meses después de su exposición. Si la respuesta bacteriológica del caso índice es pobre (no negativizando la bacteriología de esputo), seguramente habría que prolongar el tratamiento profiláctico (o adaptarlo en caso de que el caso índice tuviera una cepa fármaco resistente).

El tratamiento profiláctico constituye una intervención individual, principalmente para proteger al niño sin separarlo de la madre. Esta medida tendrá escaso impacto epidemiológico o en la salud pública.

Vacunación

La vacunación con BCG proporciona una protección importante contra la muerte por tuberculosis, y contra el desarrollo de tuberculosis diseminada y meníngea, especialmente en los niños de corta edad. Por ello, la vacunación al nacer (o tan pronto como sea posible) con BCG está indicada allí donde la tuberculosis sea frecuente, la tuberculosis infantil se diagnostique con dificultad y el examen adecuado de contactos sea dificultoso. No hay evidencia suficiente ni para recomendar la vacunación después de la infancia ni para la re-vacunación.

La vacunación con BCG es una medida individual y no puede esperarse que mejore la situación epidemiológica de un país. Tiene importancia como medida de salud pública en cuanto reduce la morbilidad y el riesgo de morir por tuberculosis en la población a quien va dirigida.

Quimioterapia preventiva

La quimioterapia preventiva mediante la administración de nueve a doce meses de isoniacida es eficaz pero operacionalmente inefectiva. Entre los adultos, conlleva el riesgo de que se administre monoterapia a enfermos con tuberculosis clínicamente activa no detectada, si el cultivo micobacteriano y la radiografía de tórax no están

disponibles de forma habitual. Esto es muy importante en los enfermos infectados por el VIH, que son los que más se podrían beneficiar, porque a menudo padecen tuberculosis que no puede diagnosticarse solamente con baciloscopia.

El medicamento de elección es la isoniacida, aunque allí donde los recursos lo permitan se pueden aplicar regímenes más cortos con rifampicina. Más fácil, logística y administrativamente, y también con un menor riesgo de desarrollo de resistencias, es la quimioterapia preventiva en los niños menores de cinco años asintomáticos que comparten la vivienda (puede que no todos estén infectados) con un caso índice nuevo que excreta bacilos. En la práctica, se podrá ajustar la quimioterapia preventiva con isoniacida a la duración del tratamiento del caso índice adulto.

La quimioterapia preventiva constituye una intervención individual que no tiene un impacto que equivalga a la quimioterapia de la tuberculosis. Aunque se pudieran tomar medidas para evitar la monoterapia inadvertida en los casos con tuberculosis activa, es una herramienta poco eficaz que llega solamente a una fracción de las personas infectadas con *M. tuberculosis*.

1. Quimioterapia

La intervención principal debe tener como objetivo reducir la incidencia de la infección por *M. tuberculosis*.¹² La aplicación incorrecta de esta intervención quedará reflejada más tarde. Por tanto, la administración de quimioterapia a los pacientes transmisores de bacilos de la tuberculosis es fundamental para el éxito de un programa nacional de tuberculosis. En este capítulo se discuten las siguientes áreas importantes:

- El requisito esencial para aplicar una quimioterapia efectiva es disponer de medicamentos anti-tuberculosos de alta calidad. Se han identificado regímenes con las combinaciones óptimas de estos medicamentos. Estos regímenes se deben administrar de tal forma que prevengan la emergencia de cepas resistentes y que curen al enfermo.
- Se han identificado regímenes apropiados para ser aplicados por los programas nacionales de tuberculosis. La epidemia de VIH ha complicado el control de la tuberculosis en general, y la quimioterapia en particular, y todavía no se ha encontrado solución a todas las cuestiones relacionadas con el tratamiento de la tuberculosis en presencia de la infección por VIH.
- La quimioterapia auto-administrada a menudo no tiene buenos resultados. El tratamiento observado directamente, a veces administrado de forma intermitente, aumenta las probabilidades de éxito terapéutico, y se ha demostrado que reduce la posibilidad de que emerjan poblaciones bacilares resistentes a los fármacos.
- En la mayoría de pacientes el curso de la quimioterapia no presenta problemas y estos recuperan la salud por completo; algunos pacientes sufren reacciones adversas que deberán manejarse sin comprometer la eficacia del tratamiento.

Medicamentos esenciales

Existen seis medicamentos esenciales activos contra *M. tuberculosis*: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina y tioacetazona.¹³ Presentaremos para cada medicamento esencial activo contra *M. tuberculosis* un resumen estandarizado de las propiedades más interesantes. Estas incluyen, fundamentalmente:

Descubrimiento. Breve historia del descubrimiento del medicamento.

Actividad, mecanismo de acción y resistencia. La actividad, el mecanismo de acción, y los mecanismos que permiten a *M. tuberculosis* hacerse resistente a los agentes anti-tuberculosis están intrínsecamente ligados. A diferencia de otros microorganismos, la sensibilidad de prácticamente todas las cepas salvajes de *M. tuberculosis* es idéntica. Cualquier variación aparente en la sensibilidad es una mala interpretación debida a errores técnicos en el método empleado para demostrarla. Ello significa que,

teóricamente, un método que utilice la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la cepa inicial (en ausencia de resistencia) como guía de tratamiento no es válido.

Farmacocinética. En el tratamiento de la tuberculosis (así como de otras enfermedades), la concentración del medicamento en el órgano diana determina si dicho medicamento tendrá el efecto deseado. La concentración máxima que se puede alcanzar es aquella que provee la más alta concentración durante el período más prolongado, y que está por encima de la CIM sin ser tóxica.¹⁴ Hay cuatro parámetros farmacocinéticos especialmente importantes (Tabla 1):

- C_{max} : La concentración máxima del fármaco que se puede alcanzar en suero;
- T_{max} : el momento cuando, después de administrar el fármaco, se alcanza la concentración máxima en suero;
- ABC: el área bajo la curva “concentración en suero *versus* curva temporal”. Este es un parámetro informativo que resume la totalidad de fármaco disponible en suero en la persona a quien se ha administrado el medicamento;
- $\beta t_{1/2}$: el período de vida media del fármaco (en horas) que tarda en eliminarse del suero. Indica el tiempo que se requiere para reducir la concentración en suero sanguíneo (o plasma) a la mitad de su valor máximo.

Dosis. Representa las dosis recomendadas para el tratamiento de la tuberculosis, ya sea diario o tres veces por semana. No se dan las dosis del tratamiento administrado dos veces por semana, ya que ni la OMS ni la UICTER lo recomiendan.

Reacciones adversas. No hay medicamento que carezca de efectos secundarios o reacciones adversas. Se pueden distinguir cuatro tipos de reacciones:¹⁵ 1) tóxicas, 2) idiosincráticas, 3) de hipersensibilidad, y 4) reacciones que no pueden clasificarse en ninguna de estas tres categorías. Las reacciones tóxicas a una determinada dosis ocurren en la mayoría de pacientes. Las reacciones idiosincráticas indican un defecto genético individual que causa una respuesta cualitativa anormal.¹⁶ Las reacciones de hipersensibilidad son reacciones inmunológicas a un medicamento que no pueden predecirse.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos (valores redondeados) de los fármacos anti-tuberculosos esenciales.

Fármaco	Parámetros farmacocinéticos en suero			
	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (mg x h/L)	$\beta t_{1/2}$ (h)
Isoniacida	4	1-2	17	2-3
Rifampicina	14	1-3	71	2-4
Pirazinamida (1500 mg)	25-30	1.2	420	10
Estreptomina (1 g)	25-50	1-2		2-3
Etambutol (25 mg/kg)	5	3	30	12
Tioacetazona (150 mg)	1.8	4		13

Interacciones. Algunos medicamentos interactúan con otros. Se describirán a continuación las interacciones conocidas.

Isoniacida

Descubrimiento. Meyer y Mally sintetizaron la isoniacida (Figura 5) en 1912 en la Universidad Alemana de Praga.¹⁷ Los laboratorios Bayer en Alemania,¹⁸ Hoffman-La Roche en Suiza / Estados Unidos,¹⁹ y Squibb en los Estados Unidos²⁰ la redescubrieron en 1952 de forma independiente sin conocer el trabajo de los otros grupos que investigaban sobre ella.

Actividad, mecanismo de acción y resistencia. La isoniacida es activa solo contra las micobacterias. Dentro del género, *Mycobacterium* actúa sobre todo contra el complejo *M. tuberculosis* y en menor grado contra algunas especies de micobacterias ambientales (p.e., *M. kansasii*). La CIM del *M. tuberculosis* es 0,025 a 0,05 mg/L en caldo de cultivo y de 0,1 a 0,2 mg/L en placas de agar, lo que muestra la poca fiabilidad de las determinaciones de las CIM.²¹⁻²³ La isoniacida posee la actividad bacteriana precoz más potente de todos los medicamentos anti-tuberculosos.²⁴⁻²⁷ La actividad no se incrementa al añadir otros medicamentos.^{24,25} La rápida disminución de la infectividad que se observa después de iniciar la quimioterapia²⁸⁻³⁰ es, por tanto, probablemente, debida en gran parte a la actividad de la isoniacida.

Las primeras investigaciones sugerían que el efecto de la isoniacida era debido a su acción sobre la integridad de la pared celular. Se observó que la resistencia a la decoloración por ácido se perdía al poco de administrar isoniacida.³¹ Winder y Collins demostraron que la isoniacida inhibe la síntesis de los ácidos micólicos.³² Sacchettini y Blanchard³³ han descrito la historia de la elucidación de los mecanismos de acción de la isoniacida. El paso siguiente fue comprobar la correlación directa existente entre la captación de isoniacida, la viabilidad y la síntesis de ácido micólico.^{34,35} Se observó un efecto inhibitorio específico en la síntesis de ácidos grasos saturados de más de 26 carbonos,³⁶ y en la síntesis *in vivo* de monoácidos grasos no saturados de cadena larga.³⁷ Ésta observación, junto con otras posteriores, implicaron con mayor fuerza las acciones enzimáticas en la elongación de los ácidos grasos, y a la biosíntesis de las cadenas muy largas de acilo graso de los ácidos micólicos como el punto de acción de la isoniacida.³³

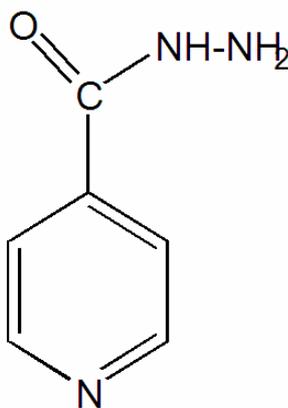


Figura 5. Estructura química de la isoniacida, sintetizada por Meyer y Malley en 1912.¹⁷

Los primeros estudios de Middlebrook *et al.* y de otros observaron la correlación entre resistencia y pérdida de actividad del enzima catalasa-peroxidasa.³⁸⁻⁴⁰ En la actualidad, se ha demostrado la base molecular de estas observaciones iniciales al comprobar que las cepas resistentes a la isoniacida pueden hacerse sensibles a ella al transformarse con la catalasa-peroxida codificada en el *katG* de *M. tuberculosis*.^{41,42} Otra evidencia que apoya el papel del enzima catalasa-peroxidasa proviene de comprobar que la supresión y las mutaciones sin sentido (*missense*) en el gen *katG* son frecuentes en *M. tuberculosis* de pacientes con resistencia a la isoniacida.^{43,44}

Actualmente, la isoniacida está considerada como un pro-fármaco que requiere el producto gen *katG* para ser activado por catalasa,^{33,45} y que tiene como objetivo los últimos pasos de la síntesis de ácidos micólicos.⁴⁶ El mecanismo de acción general está suficientemente claro, a pesar de que no se conoce todavía de forma detallada (Figura 6).⁴⁶ Se han identificado varias mutaciones que confieren resistencia a *M. tuberculosis*. Existen mutaciones importantes localizadas en los genes *katG*,⁴¹ y *inhA*,⁴⁸ siendo éste último el responsable de un 25% de las muestras clínicas resistentes, generalmente, asociadas a un nivel bajo de resistencia. La sensibilidad a la isoniacida va ligada a la presencia del enzima catalasa-peroxida codificado en el gen *katG*.^{44,49} Las mutaciones en dicho enzima van ligadas a un nivel alto de resistencia a la isoniacida.^{41,50} La ausencia del gen *ahpC* que codifica la alquil hidroperóxido reductasa induce a la resistencia a la isoniacida.⁵¹ Aproximadamente el 60%-70% de las cepas resistentes a la isoniacida tienen mutaciones en uno o varios genes relacionados con su activación de pro-fármaco (*katG* y posiblemente *ahpC*) o en el mismo fármaco diana (*inhA*). Sin

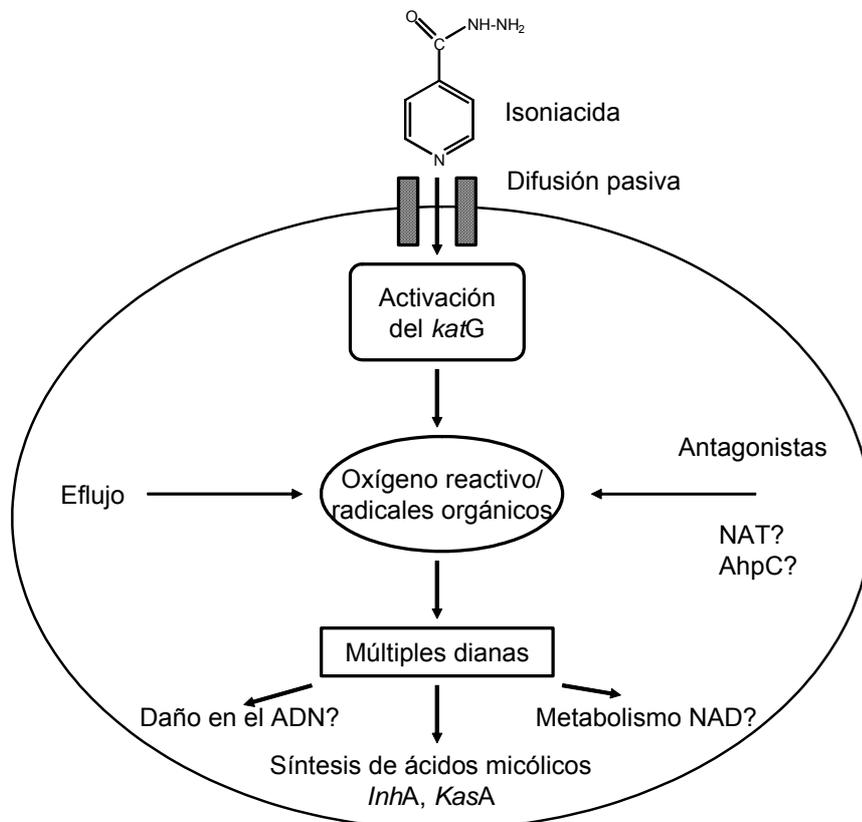


Figura 6. Propuesta del mecanismo de acción de la isoniacida. Reproducida de⁴⁶ con permiso del editor ASM Press.

embargo, aún no se ha determinado el mecanismo de resistencia de un tercio de las cepas resistentes a la isoniacida.

Se ha estimado que la proporción máxima de mutantes resistentes a la isoniacida que pueden crecer a partir de una cepa sensible a este medicamento durante un tratamiento con solo isoniacida es aproximadamente de 1 en 10^6 .⁵²⁻⁵⁴

Farmacocinética. Las concentraciones a las que se llega después de administrar 300 mg de isoniacida (aproximadamente 5 mg/kg de peso) están sobradamente por encima de la CIM (Figura 7).⁵⁵⁻⁵⁷ La farmacocinética de la isoniacida depende del tipo de acetilador (rápido *versus* lento),⁵⁵ de la ingesta de alimentos,⁵⁵ y de la edad.⁵⁷ En la Figura 8 puede verse un estudio comparativo del perfil farmacocinético de la isoniacida según la ingesta (en ayunas *versus* alimento muy graso).⁵⁵ La distribución del volumen de isoniacida disminuye con la edad, tal como muestra la Figura 9.⁵⁷ Su eliminación del suero está determinada por el tipo de acetilador de cada persona.⁵⁸ Hay tres grupos de acetiladores. El 40% de las poblaciones europeas y africanas, y la mayoría de ascendencia mongólica son activadores rápidos homocigotos. Hay un grupo heterocigoto con mutaciones en un solo de los dos alelos, y finalmente, hay un grupo homocigoto de acetiladores lentos con mutaciones en los dos alelos. El antiguo “grupo de inactivadores rápidos” descrito en publicaciones pretéritas estaba compuesto, en casi todas las poblaciones, de una mayoría de inactivadores rápidos heterocigotos y una minoría de homocigotos (Mitchison DA, comunicación personal por escrito, 22 Mayo 2001). La vida media en suero, $\beta_{t_{1/2}}$, en los acetiladores lentos es de unas tres horas después de una dosis de 5 mg/kg, y es la mitad de este tiempo en los acetiladores rápidos.^{59,60} La ABC se afecta de forma parecida según el tipo de acetilador; es aproximadamente 14,2 mg/h/L en los eliminadores lentos, en comparación con 2,3 mg/h/L en los eliminadores rápidos.⁶⁰ El tipo de acetilador es importante al administrar un tratamiento muy espaciado. En gran parte, permite explicar porqué el tratamiento administrado una vez por semana no es nada efectivo en los acetiladores rápidos. El tipo de acetilador no es importante cuando el tratamiento se administra tres veces por semana. La isoniacida tiene también una penetración excelente en el líquido cefalorraquídeo, aunque las concentraciones máximas que se alcanzan son mucho más bajas en los acetiladores rápidos que en los lentos.

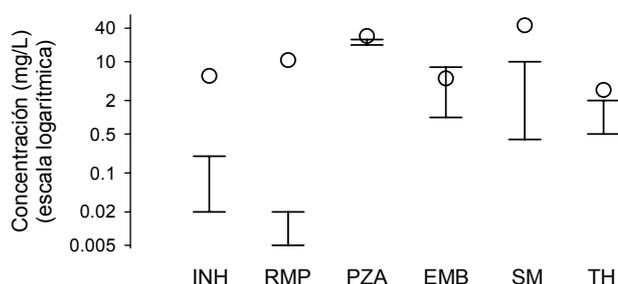


Figura 7. Concentraciones máximas en suero (círculos vacíos) y rango de las concentraciones inhibitorias mínimas (líneas) para isoniacida (INH), rifampicina (RMP), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB), estreptomicina (SM), y tiacetazona.^{55,56,180,182,301,422}

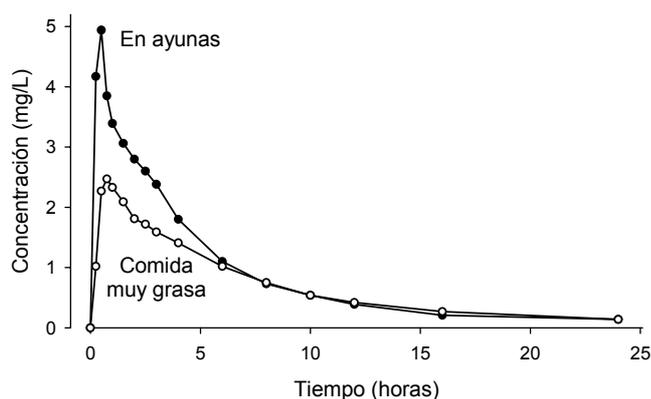


Figura 8. Farmacocinética de la isoniacida en ayunas y después de una comida muy grasa.⁵⁵ Observaciones originales facilitadas por Charles A Peloquin.

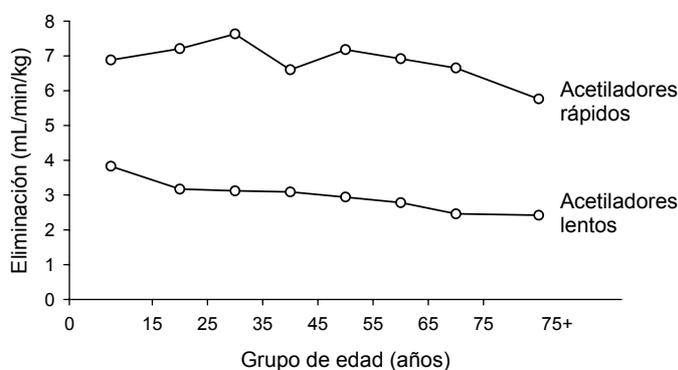


Figura 9. Eliminación de la isoniacida del suero según el tipo de acetilador y según la edad en pacientes con tuberculosis.

Dosis. La dosis de isoniacida que se recomienda es 5 mg/kg (en general, hasta un máximo de 300 mg) al día y 10 mg/kg cuando el tratamiento se administra tres veces por semana.^{8,13}

Efectos adversos (Tabla 2). Las reacciones tóxicas incluyen neuropatía periférica,⁶² convulsiones,⁶²⁻⁶⁸ y otras alteraciones del sistema nervioso central tales como alucinaciones,⁶⁹ psicosis,⁷⁰ pérdida de memoria,⁷¹ neuropatía óptica,⁷² y pelagra;^{73,74} otras son anemia que responde a la piridoxina,^{15,75,76} y acidosis metabólica.⁷⁷ La piridoxina trata y previene efectivamente estas reacciones,⁷⁸⁻⁸⁰ pero se ha descrito también psicosis que no respondía a ella.⁸¹ En caso de sobredosis, accidental o intencional, son útiles tanto la temprana administración de carbón^{82,83} como la hemodiálisis.⁸⁴

Las reacciones idiosincrásicas a la isoniacida incluyen lupus eritematoso,^{85,86} síndromes parecidos a la artritis reumatoidea y varios trastornos hematológicos tales como anemia hemolítica,⁸⁷ agranulocitosis,^{88,89} aplasia pura de células rojas,⁹⁰⁻⁹² y otras discrasias hemáticas.⁹³ La alopecia es otra reacción poco frecuente, probablemente idiosincrásica.⁹⁴ Estas reacciones desaparecen rápidamente al interrumpir la administración del medicamento.¹⁵

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas a la isoniacida con sus frecuencias estimadas. Hay que señalar que estas estimaciones pueden variar según las poblaciones.

Frecuentes (≥ 5 por 100)	Comunes (≥1 por 100- < 5 por 100)	Infrecuentes (≥ 1 por 1000- < 1 por 100)	Muy poco frecuentes (≤ 1 por 1000)
Elevación de las enzimas hepáticas		Hepatitis Neuritis periférica Fiebre medicamentosa	Convulsiones Alucinaciones Psicosis Pérdida de memoria Neuropatía óptica Pelagra Anemia que responde a piridoxina Acidosis metabólica Psicosis que no responde a piridoxina Lupus eritematoso Anemia hemolítica Agranulocitosis Aplasia pura de células rojas Alopecia Asma Dermatitis

Las reacciones de hipersensibilidad a la isoniacida incluyen fiebre medicamentosa,⁹⁵ asma,^{96,97} dermatitis⁹⁸⁻¹⁰⁰ y hepatitis.^{77,101,102} La administración concomitante de acetaminofeno puede incrementar la hepatotoxicidad.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Las reacciones adversas más importantes y frecuentes desde el punto de vista clínico son la neuropatía y el daño hepático.

La administración sistemática de piridoxina (vitamina B₆) para prevenir la neuropatía no está indicada.⁷⁹ El tratamiento preventivo con pequeñas dosis de piridoxina (6 mg/día, sin sobrepasar 10-15 mg) está indicado en los pacientes con mayores requerimientos (p.e., durante el embarazo), pacientes con deficiencias nutricionales (alcohólicos y personas de edad avanzada), enfermos con historia de convulsiones, y pacientes predispuestos a padecer neuropatía periférica, tales como pacientes con uremia o diabéticos.⁷⁹ Se administra 100-200 mg/día de piridoxina para tratar la neuropatía periférica asociada a la isoniacida.⁷⁹ Hay que resaltar el antagonismo que existe entre isoniacida y piridoxina,¹⁰⁸ y por tanto, el potencial de que dosis elevadas de piridoxina puedan desactivar la isoniacida. Por ello muchos clínicos prefieren administrar dosis más bajas (50 mg/día).

Las elevaciones de las enzimas hepáticas son frecuentes pero la hepatitis con manifestaciones clínicas (con síntomas como molestias gastrointestinales, náusea, vómitos, e ictericia) ocurren en menos del 5% de los enfermos,¹⁰⁹ dependen de la edad,¹¹⁰⁻¹¹⁴ pueden diferir según las poblaciones,¹¹⁴ (p.e., no se detectan apenas en filipinos¹¹⁵) y es mayor en enfermos con daño hepático previo.¹¹⁰ La citolisis constituye el daño hepático principal.¹¹⁶ En un estudio farmacocinético se demostró que la ABC de la hidracina monoacetilica, el supuesto precursor del agente activo, era mayor en los acetiladores lentos, aunque las ABC de la isoniacida acetilica y de la hidracina diacetilica eran mayores en los acetiladores rápidos.¹¹⁷ No está aclarada la asociación de las diferencias en

la farmacocinética de la isoniacida y de sus metabolitos con el riesgo de padecer hepatitis,¹¹⁸ pero se ha demostrado que no es muy importante.¹¹⁹ De hecho, se vio en enfermos de Hong Kong y de Singapur que los niveles elevados de las transaminasas durante el tratamiento con regimenes con isoniacida no eran más altos en los acetiladores rápidos que en los lentos.¹²⁰⁻¹²² En el estudio de la UICTER sobre la quimioterapia preventiva con isoniacida en pacientes con lesiones fibróticas,¹²³ se pudo establecer el riesgo de padecer hepatitis debida solamente a la isoniacida.¹²³ En los pacientes que recibieron isoniacida durante un año, el riesgo de padecer hepatitis fue 5,8 por 1000 personas. El riesgo aumentaba con la edad: en las personas de <35 años fue de 2,8 por 1000 y de 7,7 por 1000 en las de 55 o más años pero el riesgo era mucho menor en aquellas sin daño hepático previo (Figura 10).¹¹⁰ El riesgo de hepatitis era mucho mayor durante los dos primeros meses de tratamiento (Figura 11). En la investigación del US Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos), el riesgo de padecer hepatitis por 1000 personas fue cero para los <20 años, 2,4 para los de 20 a 34 años, 9,2 para los de 35 a 49 años, y 19,2 para los de 50 a 64 años.¹¹¹ La administración conjunta de isoniacida más rifampicina puede potenciar el riesgo de hepatitis y se han notificado casos de hepatitis debido a la combinación de los dos medicamentos.^{124,125}

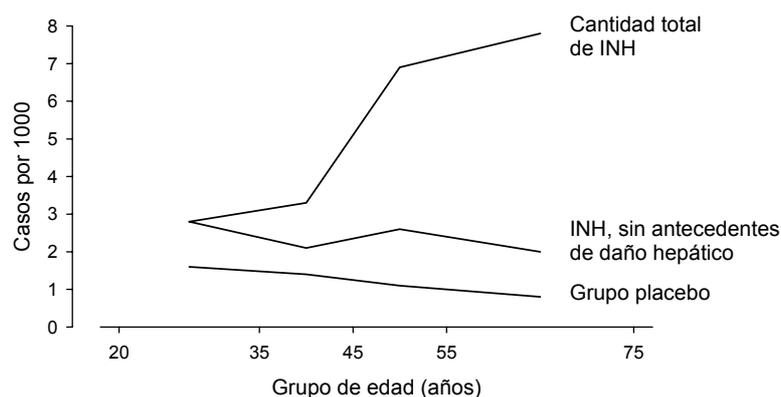


Figura 10. Hepatotoxicidad debida a la isoniacida durante tratamiento preventivo según la edad y antecedentes de daño hepático.¹¹⁰

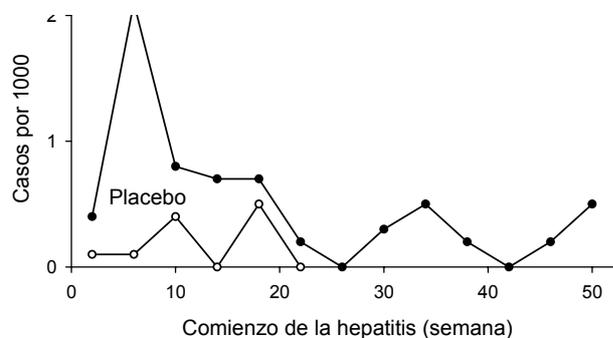


Figura 11. Hepatotoxicidad debida a la isoniacida durante tratamiento preventivo según el tiempo de exposición.¹¹⁰

Se puede administrar isoniacida a los pacientes alcohólicos siempre que no manifiesten signos de hepatitis alcohólica. Se recomienda en estos pacientes un control clínico cuidadoso, la limitación del consumo de alcohol y (cuando sea posible) el control de las enzimas hepáticas.

Interacciones. La isoniacida inhibe el metabolismo oxidativo y de demetilación así como de otras vías microsómicas dependientes del citocromo P-450.^{126,127} También es un inhibidor de la oxidasa mono y diamínica.^{128,129} Estas propiedades están relacionadas con las distintas interacciones conocidas,¹³⁰ y así la interacción más importante potencia la acción del medicamento acompañante (al revés de las interacciones más frecuentes de la rifampicina).

Los peces escombroides (caballa, atún, salmón) tienen un contenido alto de histidina que, si no están bien refrigerados, las bacterias transforman en histamina. La ingesta de estos pescados mientras se está tomando isoniacida puede provocar signos típicos de envenenamiento por peces escombroides, con erupciones eritematosas y urticariales, rubor facial, diarrea, palpitaciones, cefalalgia, náusea, parestesias, espasmos abdominales y mareos.¹³¹⁻¹³⁴ El cuadro puede progresar a broncoespasmo e hipotensión.

Determinados quesos ricos en monoaminas pueden provocar también reacciones de hipersensibilidad.¹³⁵⁻¹³⁸ También se han notificado dichas reacciones después de la ingesta de vino.¹²⁸

Potencian los efectos de la isoniacida: ácido para-aminoacetilsalicílico,¹³⁹ insulina,¹⁴⁰ carbamazepina,¹⁴¹ ácido valproico (un solo caso; en general, el efecto es el opuesto),¹⁴² teofilina.¹⁴³

Se oponen a los efectos de la isoniacida: prednisolona,⁵⁹ ketoconazol.¹⁴⁴ La mayor parte del alcohol ingerido se metaboliza a acetaldehído en el hígado. El acetaldehído con la isoniacida forman *in vitro* aductos-acetaldehído, y puede reducir la bio-disponibilidad de la isoniacida, pero el mismo aducto puede aumentar la toxicidad de cualquiera de los dos medicamentos.¹⁴⁵

Medicamentos cuyo efecto la isoniacida aumenta:

- hepatotoxicidad del acetaminofeno;^{103,104}
- anticoagulantes: warfarina;¹⁴⁶
- anti-epilépticos: fenobarbital, difenilhidantoina,¹⁴⁷ y fenitoina,^{148,149} carbamazepina,¹⁵⁰⁻¹⁵³ etosuximida,¹⁵⁴ epanutina,¹⁵⁵ y ácido valproico;^{142,156,157}
- anti-neoplásicos: vincristina;¹⁵⁸
- benzodiazepinas que se metabolizan oxidativamente (no mediante glucorinación),¹⁵⁹ como diazepam¹⁶⁰ y triazolam;¹⁶¹
- haloperidol¹⁶² y anti-depresivos tricíclicos;¹⁶³
- teofilina.^{143,164} El efecto sobre la farmacocinética de la teofilina puede ser tal que la isoniacida, incluso combinada con rifampicina (que tiene el efecto opuesto), puede disminuir el aclaramiento de la teofilina, requiriendo los pacientes tratados con ambos medicamentos una dosis menor.¹⁶⁵

La rifampicina actúa interfiriendo con la síntesis de mRNA al unirse a la polimerasa ARN.¹⁷⁶ Las micobacterias desarrollan resistencia a la rifampicina mediante mutaciones en una región definida de la subunidad β de la polimerasa ARN. La mayoría de resistencias son debidas a mutaciones en el gen *rpoB* de *M. tuberculosis*.¹⁷⁷ Se han encontrado mutaciones en más del 97% de las cepas resistentes.^{178,179}

La proporción máxima de mutantes resistentes a la rifampicina que puede crecer durante monoterapia con rifampicina en una cepa sensible a la isoniacida se ha estimado que es, aproximadamente, 1 en 10⁸.⁵³

Farmacocinética. La absorción, después de su administración oral en estómago vacío, es rápida y prácticamente total.¹⁸⁰ Con una dosis de 8,1 (± 0,7) mg/kg se alcanza un nivel máximo de 6,3 (± 0,5) mg/L después de 3,2 horas de su administración oral. Después de la ingesta de 600 mg de rifampicina, se alcanza un nivel máximo de 12 a 14 mg/L después de una a tres horas (Figura 13).^{181,182} La ABC (entre 0 y 12 horas) es de 36 mg/L/hora, y se ha estimado la vida media en 4,7 (± 1,9) horas,¹⁸³ aunque tres estudios han observado que es más corta (3,8 a 4,1 horas) después de una dosis única de 10 mg/kg.¹⁷⁵ La Figura 13 muestra la curva concentración de medicamento-tiempo.¹⁷⁵ La rifampicina se excreta no alterada en orina y bilis y también se metaboliza. Su metabolito más importante, desacetil-rifampicina, se excreta principalmente en bilis, pero también en orina.¹⁸⁴ Los niveles en sangre que se alcanzan son diferentes en hombres y mujeres, obteniéndose niveles más elevados en mujeres, no pudiéndose explicar dicha diferencia por diferencias de peso.¹⁸⁵ La ingesta de alimentos influye sobre la farmacocinética de la rifampicina,^{186,187} y ello depende del tipo de alimentos ingeridos. Al parecer, los carbohidratos y las proteínas apenas influyen pero, en cambio, los alimentos grasos reducen considerablemente las concentraciones en suero, tal como se demostró en cuatro grupos de 35 enfermos cada uno (Figura 14).¹⁸⁸ Después de la ingesta las diferencias farmacocinéticas principales son una reducción de la cantidad total absorbida (área bajo la curva: ABC) y un retraso en alcanzar los niveles máximos en suero.¹⁷⁵

La penetración tisular de la rifampicina es excelente en las paredes de cavidades, parénquima pulmonar y riñones, con niveles por encima de los niveles en sangre (Figura 15).¹⁷⁵ En las lesiones piogénicas de hueso y de pleura se logran niveles que están por debajo de los niveles en sangre pero que están muy por encima de la CIM. Se han detectado concentraciones críticas próximas a la CIM en material caseoso y en líquido cefalorraquídeo de enfermos con meningitis.

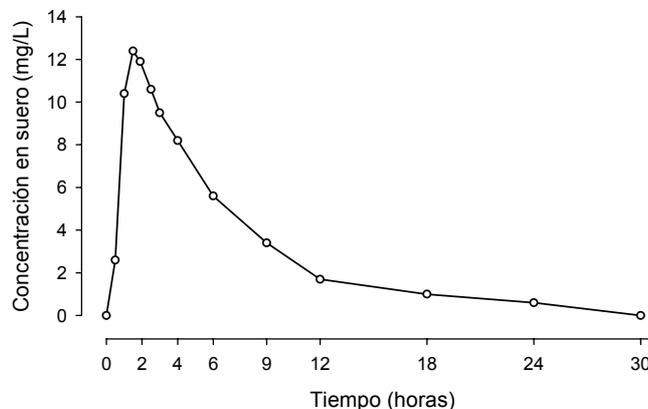


Figura 13. Farmacocinética de la rifampicina en voluntarios sanos. Reproducido de¹⁸¹ con el permiso del editor ASM Press.

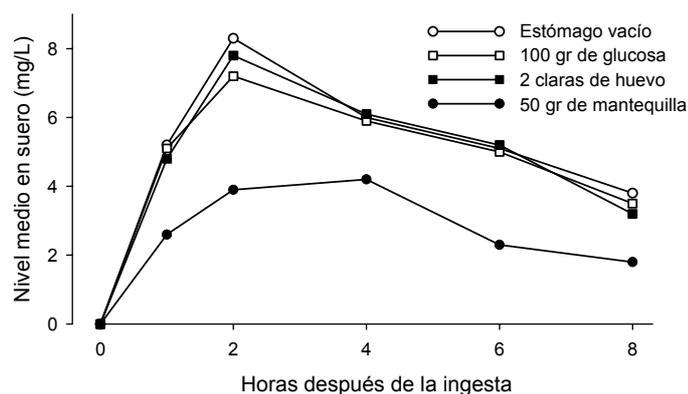


Figura 14. Farmacocinética de la rifampicina después de ingesta comparada con ayuno. Reproducido de¹⁸⁸ con el permiso del editor Churchill Livingstone.

La razón de la concentración líquido cefalorraquídeo / concentración plasma es de 0,52-1,17 después de 12 horas en el modelo experimental con conejos sanos.¹⁸⁹ En estudios comparativos, se obtuvieron concentraciones máximas medias en líquido cefalorraquídeo de enfermos con meningitis tuberculosa de 2,4 mg/L después de la administración de 600 mg de rifampicina, y hubo un retraso del nivel máximo medio de solo 0,81 mg/L a las nueve horas después de la toma del medicamento en sujetos sanos.¹⁷⁵

La calidad de la rifampicina es muy sensible al proceso de fabricación. La misma cantidad en peso puede tener una biodisponibilidad muy reducida si en su fabricación se emplean partículas o excipientes diferentes.¹⁹⁰ Una cuestión especialmente importante en la fabricación de rifampicina es su estructura cristalina que puede alterarse durante el proceso de mezclado (sobre todo si no se controla adecuadamente la temperatura y el molido), especialmente en los preparados de combinaciones con dosis fijas.¹⁹¹⁻¹⁹³

Dosis. La dosis recomendada de rifampicina en el tratamiento diario es 10 mg/kg.¹³ La dosis recomendada en el tratamiento tres veces por semana es la misma que en el tratamiento diario porque se ha observado un aumento de la frecuencia del síndrome parecido a la gripe si se administran dosis mayores en regimenes intermitentes.¹⁹⁴

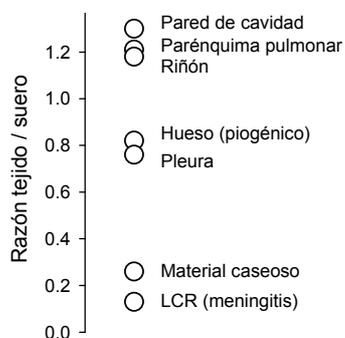


Figura 15. Penetración tisular de la rifampicina con razones tejido/suero.¹⁷⁵

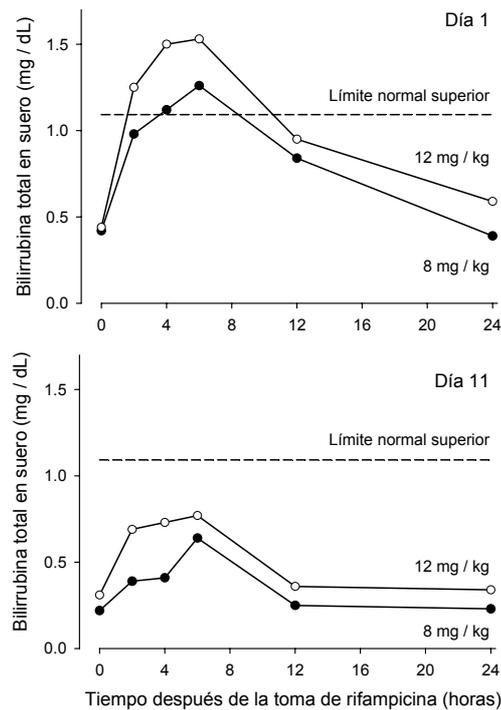


Figura 16. Niveles totales de bilirrubina en suero en adultos con función hepática normal después de la toma de rifampicina al inicio del tratamiento y después de dos semanas. Reproducido de¹⁹⁵ con el permiso del editor Monaldi Archives for Chest Disease.

Reacciones adversas (Tabla 3). En el primer día de tratamiento con las dosis habituales de rifampicina, hay un aumento de los niveles de bilirrubina en suero que se normalizan a las dos semanas (Figura 16).^{195,196} La colestasis es el trastorno hepático más frecuente. La rifampicina actúa sobre la hidrolasa de la isoniacida, provocando un aumento de la producción de hidracina, lo que podría explicar el aumento de la hepatotoxicidad observado en los enfermos que reciben rifampicina más isoniacida (Figura 17).^{124,197,198}

La hepatitis, como resultado de recibir ambos medicamentos conjuntamente, es la reacción adversa más importante en adultos,^{120,194,199,200} aunque también ocurre en los niños con menor frecuencia.^{109,201,203} Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad.²⁰⁴⁻²⁰⁶ No está bien esclarecido si los pacientes portadores del antígeno HBs de la hepatitis B tienen un riesgo aumentado.^{207,208} Por el contrario, está demostrado que los portadores de hepatitis C sufren un riesgo mucho mayor de padecer hepatitis medicamentosa.²⁰⁶

Se ha descrito que la rifampicina puede causar nefritis aguda intersticial²⁰⁹ y glomerulonefritis.²¹⁰

Las reacciones de hipersensibilidad no son frecuentes e incluyen prurito²¹¹ y raras veces toxicidad muco-cutánea grave, como necrosis tóxica epidérmica,²¹²⁻²¹⁴ especialmente, en los enfermos infectados por el VIH.^{215,216}

La rifampicina puede causar trastornos de la menstruación tales como oligomenorrea y amenorrea.²¹⁷ Se ha descrito shock anafiláctico en pacientes infectados con el VIH.^{218,219}

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas a la rifampicina con frecuencias estimadas. Se debe tener en cuenta que estas frecuencias pueden variar según los grupos poblacionales.

Frecuentes (≥ 5 por 100)	Comunes (≥1 por 100- < 5 por 100)	Infrecuentes (≥ 1 por 1000- < 1 por 100)	Muy poco frecuentes (≤ 1 por 1000)
Elevaciones de la bilirrubina al iniciar tratamiento		Hepatitis	Nefritis intersticial
Coloración anaranjada de orina y lágrimas *		Prurito	Glomerulonefritis
Elevación de las enzimas hepáticas		Síndrome gripal	Insuficiencia renal
		Fiebre	Necrosis tóxica epidérmica
		medicamentosa	Oligomenorrea
			Amenorrea
			Shock anafiláctico
			Neutropenia
			Leucopenia
			Anemia hemolítica
			Colitis pseudo- membranosa
			Colitis eosinofílica
			Lupus eritematoso
			Miopatía

*No representa una reacción adversa sino un incidente normal que puede ser causa de ansiedad en los pacientes.

Las alteraciones hematológicas que se han detectado con la toma de rifampicina son leucopenia,²²⁰ crisis hemolíticas,²²¹ y trombocitopenia,²²² esta última siendo quizás una de las reacciones adversas más frecuente.

La rifampicina, de forma parecida al fenobarbital, disminuye el prurito de los pacientes con cirrosis biliar primaria.²²³

La rifampicina raras veces puede causar colitis pseudomembranosa^{224,225} y colitis eosinofílica.²²⁶ También se conocen casos de lupus eritematoso²²⁷, y de miopatía.²²⁸

En los regímenes intermitentes, cuando se administraban dosis más altas que las que se aconsejan con el régimen diario, se había detectado a menudo un síndrome

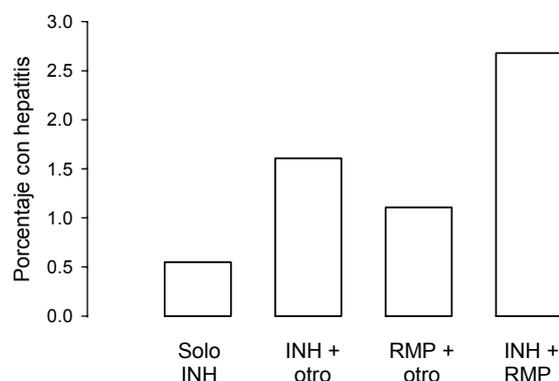


Figura 17. Frecuencia de hepatitis después de la administración de isoniacida sola o con otros medicamentos o de rifampicina combinada con otros medicamentos.¹⁹⁸

parecido a la gripe.^{194,229} Solamente con el régimen intermitente puede ocurrir disnea, anemia hemolítica y fallo renal.¹⁹⁴

Hay que señalar que aunque no constituye una reacción adversa, la rifampicina produce una coloración anaranjada de la orina y lágrimas,²³⁰ que puede dañar de forma permanentemente las lentes de contacto.²³¹ La intoxicación por rifampicina puede provocar el “síndrome del hombre rojo”.²³²⁻²³⁴

Interacciones. La rifampicina es un inductor de varios enzimas del sistema citocrómico P-450,²³⁵ que ocasiona múltiples interacciones con varios fármacos. La mayoría de las veces ello produce una eliminación más rápida y una menor concentración del otro medicamento administrado, un efecto opuesto al de la mayoría de las interacciones de la isoniacida.

No se han detectado interacciones importantes de la rifampicina con otros medicamentos anti-tuberculosos, con la excepción de los preparados de ácido para-aminosalicílico¹³⁹ que contienen un excipiente de bentonita.¹⁷⁵ La rifampicina disminuye la incidencia de la artralgia asociada a la pirazinamida, no mediante el aumento de la eliminación de la pirazinamida sino, seguramente por un aumento de la excreción de ácido úrico.²³⁶ Tal como se enumeran a continuación, se han descrito numerosas interacciones con otros medicamentos.^{140,237-240}

Potencia el efecto de la rifampicina: cotrimoxazol.²⁴¹ Un estudio farmacocinético ha detectado una inhibición del metabolismo de la rifampicina producida por el anti-retroviral indinavir.²⁴²

Se opone al efecto de la rifampicina: No se ha identificado todavía ningún fármaco que se oponga a la acción de la rifampicina.

Efecto del fármaco potenciado por la rifampicina: Se ha descrito insuficiencia hepática y encefalopatía debidas a acetaminofeno que se sospecha fueron causados por el efecto potenciador de la rifampicina.¹⁰⁵

Efecto del fármaco opuesto por la rifampicina:

- anti-arrítmicos: quinidina,^{243,244} fenitoina¹⁴⁸ y lorcanaida,²⁴⁵
- anti-asmáticos: teofilina.²⁴⁶⁻²⁴⁸ Puede oponerse el efecto sobre la farmacocinética de la teofilina si la rifampicina se administra junto con isoniacida (que tiene el efecto contrario), de forma que el aclaramiento de la teofilina puede disminuir, y se requerirá una dosis menor de teofilina en los pacientes tratados conjuntamente con isoniacida y rifampicina;¹⁶⁵
- anti-coagulantes: acenocumarol,²⁴⁹⁻²⁵⁰ fenpocrumon^{251,252} y warfarina;²⁵³⁻²⁵⁷
- anti-diabéticos: tolbutamida,^{258,259} glidazida²⁶⁰ o, en menor medida, glimeripida²⁶¹ y gliburide;²⁶²
- anti-fúngicos: los derivados del imidazol, fluconazol²⁶³ y ketoconazol;¹⁴⁴
- anti-maláricos: hidroxicloroquina,²⁶⁴ quinina²⁶⁵ y mefloquina;²⁶⁶
- agentes anti-microbianos como cloramfenicol;²⁶⁷

- anti-retrovirales: inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir),^{268,269} nevirapina (no siempre)²⁷⁰ y otros anti-víricos como zidovudina;^{271,272}
- barbitúricos: hexobarbital;²⁵⁹
- benzodiazepinas: diazepam;²⁷³
- beta-bloqueantes: propanolol;²⁷⁴
- bloqueantes del calcio o antagonistas: verapamil²⁷⁵⁻²⁷⁷ y nifedipina;²⁷⁸
- glicósidos cardíacos: digoxina;^{244,279,280}
- haloperidol;¹⁶²
- hormonas: contraceptivos orales,²⁸¹ glucocorticoides,^{282,283} insulina^{284,285} y tiroxina;²⁸⁶
- inmunosupresores: azatioprina,¹⁴⁰ ciclosporina²⁸⁷⁻²⁹⁰ y tacrolimus;²⁹¹
- opiáceos;²⁹²⁻²⁹⁴
- vitamina K,²⁹⁵ metabolismo de la vitamina D;²⁹⁶
- sulfasalacina.²⁹⁷

Pirazinamida

Descubrimiento. Los experimentos que continuaban las investigaciones sobre la actividad anti-tuberculosa de la nicotinamida (un precursor de la vitamina B₃) condujeron a Kushner a la síntesis de la pirazinamida en los laboratorios Lederle en 1952 (Figura 18),²⁹⁸ y por Solotorovski en los Laboratorios Merck en el mismo año.²⁹⁹ La síntesis del ácido pirazinoico, el metabolito activo de pirazinamida, ya se había patentado en 1934.³⁰⁰

Actividad, mecanismo de acción y resistencia. La pirazinamida es activa solo contra las micobacterias y, dentro del género, las que no son *M. tuberculosis* (incluyendo *M. bovis*) son resistentes de forma natural.³⁰¹ Muy pronto se pudo comprobar que la pirazi-

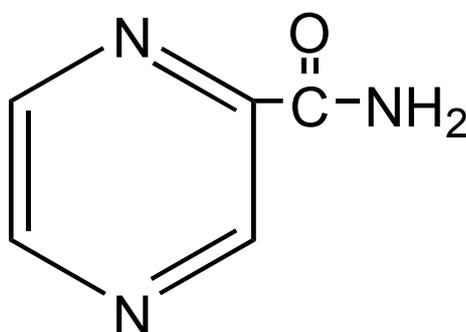


Figura 18. Estructura química de la pirazinamida, sintetizada por Kushner y colaboradores en 1952.²⁹⁸

namida actúa solo en medio ácido.³⁰² El ácido pirazinoico es el derivado activo de la pirazinamida y se acumula preferentemente en un medio de pH ácido.³⁰³ Por ella misma, la pirazinamida no es activa contra los bacilos *M. tuberculosis* que crecen intracelularmente:³⁰⁴ su acción bactericida intracelular es debida únicamente a la acumulación de ácido pirazinoico, por el efecto de la amidasa pirazinamidasas de los *M. tuberculosis* sensibles.³⁰⁵

Parece que la presencia funcional conjunta de una pirazinamidasa y de un sistema de transporte de pirazinamida en el interior de *M. tuberculosis* es necesaria para ser sensible a dicho medicamento.³⁰⁶ No se sabe mucho acerca de la diana del fármaco aunque se ha propuesto que la vía metabólica del NAD podría constituir una de las dianas.³⁰⁷

Las mutaciones en el *pncA*, un gen que codifica la pirazinamidasa, provocan resistencia a la pirazinamida.^{308,309} La resistencia a la pirazinamida aparece rápidamente al ser administrada como monoterapia.³¹⁰ *M. bovis* es resistente a la pirazinamida de forma natural.³¹¹

Farmacocinética. Después de la ingesta oral de 1500 mg de pirazinamida se alcanza un nivel máximo de 25 a 30 mg/l al cabo de una a una hora y media (Figura 19).¹⁸¹ De los medicamentos anti-tuberculosos, la pirazinamida es de los que mejor penetra en el líquido cefalorraquídeo.^{312,313} Alrededor de un 4% de pirazinamida se excreta sin alterar en la orina y un 30% como ácido pirazinoico.³¹⁴ La ingesta de antiácidos influye poco pero después de un alimento graso la T_{max} se retrasa y la C_{max} se reduce ligeramente, aunque es probable que estos efectos no tengan importancia clínica.³¹⁵ La ingesta de comida no influye en la absorción de la pirazinamida.

Dosis. Las dosis administradas de pirazinamida han sufrido muchos cambios desde su introducción. Al principio, las dosis usuales eran de alrededor 40-50 mg/kg^{316,317} y se daban hasta 8 gr al día.³¹⁰ Estas dosis provocaban a menudo hepatotoxicidad³¹⁷ por lo que se dejó de incluir este fármaco en los regimenes quimioterapéuticos. La dosis que se recomienda actualmente es 25 mg/kg por día.^{8,13}

Reacciones adversas. (Tabla 4) Las dos reacciones adversas principales de la pirazinamida son la hepatotoxicidad^{115,120,200,310,317-324} y la interferencia con el metabo-

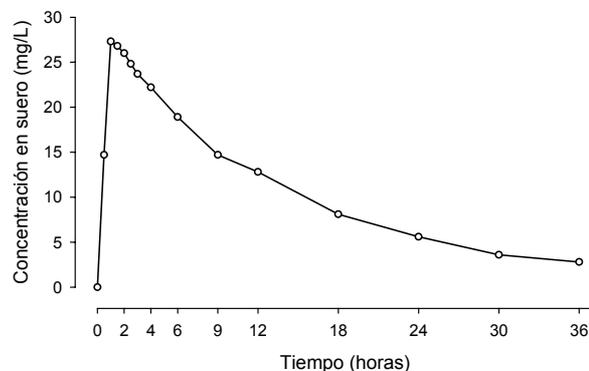


Figura 19. Farmacocinética en voluntarios sanos. Reproducido de¹⁸¹ con el permiso del editor ASM Press.

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas a la pirazinamida con estimaciones de sus frecuencias. Hay que señalar que estas estimaciones pueden variar según los grupos poblacionales.

Frecuentes (≥ 5 por 100)	Comunes (≥1 por 100- < 5 por 100)	Infrecuentes (≥ 1 por 1000- < 1 por 100)	Muy poco frecuentes (≤ 1 por 1000)
Artralgias	Nausea	Hepatitis Erupción Nausea	Anemia sideroblástica Lupus eritematoso Convulsiones Fotodermatitis

mo de la purina. Esto último produce una reducción de la excreción de ácido úrico y su acumulación, lo que se acompaña a veces por artralgias parecidas a la gota.^{310,325,326} El efecto supresor del ácido pirazinoico sobre la excreción del ácido úrico es máximo durante 24 horas.³²⁷ La retención de ácido úrico podría, por tanto, reducirse mediante la administración intermitente de pirazinamida.

Las erupciones^{200,328,329} y la náusea²⁰⁰ son reacciones adversas relativamente frecuentes. Anemia sideroblástica,^{75,93} lupus eritematoso,³³⁰ convulsiones,³³¹ y fotodermatitis³³² son reacciones menos frecuentes.

Interacciones

Potencia el efecto de la pirazinamida: El alopurinol aumenta la concentración plasmática de ácido pirazinoico que es responsable directo de la inhibición del urato renal.³³³ Por tanto, las artralgias inducidas por la pirazinamida no responden al alopurinol.

Se opone al efecto de la pirazinamida: La zidovudina tiene una interacción potencialmente peligrosa ya que apenas se detectan niveles de pirazinamida al combinarse los dos medicamentos.³³⁴ No obstante, no se han confirmado estas alteraciones.

La pirazinamida potencia el efecto del fármaco: No se ha identificado ninguno.

La pirazinamida se opone al efecto del fármaco: La pirazinamida puede tener un efecto antagonístico sobre los medicamentos que tienen un efecto uricosúrico tales como el ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, probenecid y preparados de radio-contraste que contengan yodo.^{335,336}

Etambutol

Descubrimiento. En 1961 se notificó la síntesis del etambutol (Figura 20)³³⁷ así como su excelente actividad contra *M. tuberculosis*, tanto *in vitro* como *in vivo*.³³⁸⁻³⁴⁰

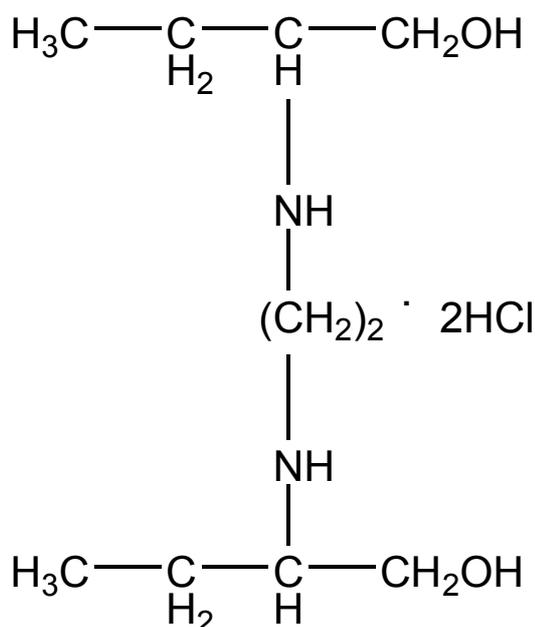


Figura 20. Estructura química del etambutol publicada por Thomas y colaboradores en 1961.³³⁷

Actividad, mecanismo de acción y resistencia. El etambutol es activo solo contra las micobacterias.³⁴⁰ Tiene una acción bactericida tanto sobre los bacilos extracelulares como los intracelulares.³⁴¹ La CIM del etambutol para *M. tuberculosis* es de unos 0,95-7,5 mg/L en caldo de cultivo y 1,9-7,5 mg/L en agar.^{21,23}

El etambutol inhibe específicamente la biosíntesis de la pared celular micobacteriana.⁴⁶ Actúa sobre la síntesis del arabinogalactan, el polisacárido principal de dicha pared.³⁴² Inhibe la polimerización del arabinogalactan de la pared y del lipoarabinomanan.^{343,344} Inhibe indirectamente la síntesis del ácido micólico (al limitar la disponibilidad de arabinan a los que se fijan los ácidos micólicos)³⁴⁵ y desencadena una cascada de cambios en el metabolismo de los lípidos de las micobacterias, lo que provoca una disgregación de los grupos de bacterias en otros más pequeños.³⁴⁶ Puede romper la “barrera de exclusión” localizada en la pared celular de *M. avium* y de esta forma permite la acción de otros fármacos, tanto intracelular como extra-celularmente.^{347,348}

La máxima proporción de mutantes resistentes al etambutol de una cepa sensible a la isoniacida capaces de crecer durante monoterapia con etambutol se ha estimado en 1 en 10⁸, aproximadamente.⁵³

Farmacocinética. La absorción del etambutol es rápida. Después de una dosis de 25 mg/kg, se alcanza una concentración máxima en suero de 4-5 mg/L aproximadamente a las 2-4 horas (Figura 21).^{349,350} Dicho medicamento no se metaboliza por completo. Un 80%, aproximadamente, se elimina por filtración glomerular y secreción tubular.^{349,351} El etambutol penetra en los tejidos de forma rápida y en concentraciones elevadas, incluidos pulmón, hígado y riñón en la tuberculosis experimental.^{352,353} No penetra bien en líquido cefalorraquídeo y cerebro.³⁵² La insuficiencia renal disminuye el aclaramien-

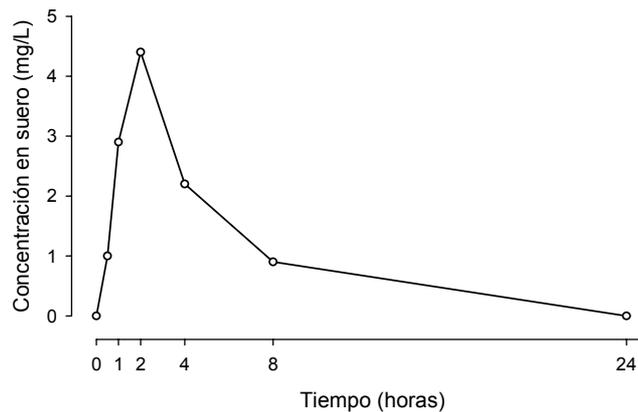


Figura 21. Farmacocinética del etambutol en voluntarios sanos. Reproducido de ³⁴⁹ con el permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

to y su vida media aumenta, por lo que se deben ajustar las dosis en estos pacientes.³⁵⁴ La ingesta de alimentos con elevado contenido graso alteran la farmacocinética del etambutol pero, seguramente, no de forma importante.³⁵⁵

Dosis. Internacionalmente, para evitar dificultades operacionales al cambiar las dosis y para disminuir su toxicidad, se ha acordado recomendar 15 mg/kg (15-20 mg/kg) durante todo el régimen terapéutico,^{8,13} a pesar de que se había recomendado administrar 15 mg/kg en la fase de continuación y 25 mg/kg en la fase intensiva.

Reacciones adversas (Tabla 5). La reacción adversa más importante del etambutol es la toxicidad ocular, que se notificó por primera vez en 1962,³⁵⁷ y que fue seguida de la publicación de numerosos casos.³⁵⁸⁻³⁷⁶ Se ha propuesto que su unión con el zinc o el cobre podría explicar muchas formas de toxicidad ocular.^{152,377} Se han descrito dos formas de toxicidad ocular^{372,378} La forma más frecuente es una alteración no inflamatoria de las fibras axiales del nervio óptico.³⁷⁸ Los enfermos con toxicidad central o axial sufren una reducción de la agudeza visual, escotoma central y pérdida de la capacidad de ver el color verde (que se ve como blanco o gris). A veces, se afecta la habilidad de ver el rojo, que se interpreta como rosado. Los pacientes con toxicidad periaxial sufren un defecto en los isópteros periféricos de su campo de visión, con poca o ninguna disminución de la agudeza visual y con discriminación normal de los colores rojo y verde. En ambos tipos de toxicidad, los discos ópticos y los fondos de ojo son

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas al etambutol con estimaciones de sus frecuencias. Hay que señalar que estas estimaciones pueden variar según los grupos poblacionales.

Frecuentes (≥ 5 por 100)	Comunes (≥1 por 100- < 5 por 100)	Infrecuentes (≥ 1 por 1000- < 1 por 100)	Muy poco frecuentes (≤ 1 por 1000)
		Neuritis retrobulbar Toxicidad ocular periaxial	Anemia aplástica Neumonía eosinofílica Trombocitopenia Hyperuricemia

normales. La incidencia de toxicidad ocular depende de la dosis.^{372,379} La probabilidad de recuperar la visión está relacionada con la dosis total administrada y con el grado inicial de pérdida de visión.³⁷⁰ Se ha recomendado no administrar etambutol en niños demasiado jóvenes para poder realizar pruebas objetivas de agudeza visual.³⁶³ Sin embargo, no hay evidencia de que los niños estén especialmente predispuestos a la toxicidad ocular,³⁸⁰ y, por tanto, se les puede administrar etambutol. Hay que ser precavido, no obstante, puesto que es posible que los niños no comuniquen con la misma frecuencia los cambios oculares. La toxicidad ocular es generalmente reversible al interrumpir la administración de etambutol pero puede ser prolongada.³⁶⁸

El etambutol, muy raramente, puede producir anemia aplásica.³⁶⁷ Raras veces puede causar infiltrados pulmonares con eosinofilia,³⁸¹ erupciones,^{367,382} exacerbación de lupus eritematoso,³³⁰ trombocitopenia³⁸³ e hiperuricemia.³⁸⁴

Interacciones

Potencia el efecto del etambutol: A pesar de citarse en algunos textos, no se ha demostrado con certeza que la etionamida y la isoniacida aumenten la toxicidad ocular del etambutol.

Se opone al efecto del etambutol: Los antiácidos con aluminio-magnesio reducen la absorción del etambutol y disminuyen y retrasan la C_{max} y T_{max} , respectivamente.³⁵⁵

El etambutol potencia el efecto del fármaco: No se ha identificado ninguno.

El etambutol se opone al efecto del fármaco: No se ha identificado ninguno.

Estreptomina

Descubrimiento. En 1916,³⁸⁵ Selman A. Waksman aisló *Actinomyces griseus* de una muestra de tierra, denominado *Streptomyces griseus* posteriormente.³⁸⁶ En 1939, su grupo de investigación inició un estudio extenso de las sustancias producidas por organismos provenientes del suelo con capacidad de destruir a otros (llamados por Waksman antibióticos).³⁸⁷ El primer antibiótico que se aisló fue la actinomicina en 1942, que pertenece a la especie *Actinomyces*.³⁸⁶ En septiembre 1943, se reidentificó *Streptomyces griseus*, y el aislamiento de la estreptomina se dio a conocer en enero 1944 (Figura 22).³⁸⁹ Hay que señalar que en la tabla original que presentaba la actividad antimicrobiana de la estreptomina había una sola y poco llamativa línea que mostraba su acción sobre *M. tuberculosis*, y ello no se mencionaba siquiera en el texto (Figura 23).³⁹⁰ Sin embargo, en el mismo año Schatz y Waksman publicaron un artículo dedicado especialmente a la acción de la estreptomina sobre *M. tuberculosis*.³⁹¹ Waksman recibió en 1952 el premio Nobel de Fisiología o Medicina.^{386,387}

Actividad, mecanismo de acción y resistencia. La estreptomina tiene un amplio espectro de actividad contra muchos microorganismos Gram positivos y Gram negativos y contra varias especies de micobacterias. Su acción sobre *M. tuberculosis in vivo* y en el cobayo ya se había dado a conocer en diciembre 1946.³⁹⁵ La CIM de *M. tuberculosis* es 0,25-2,0 mg/L.^{21,56} Se pensaba que la estreptomina era activa solo contra los bacilos de la tuberculosis que crecían extracelularmente, pero esto no fue confirmado por los experimentos que demostraron actividad contra bacilos que se encontraban también en el interior de macrófagos.³⁹⁶

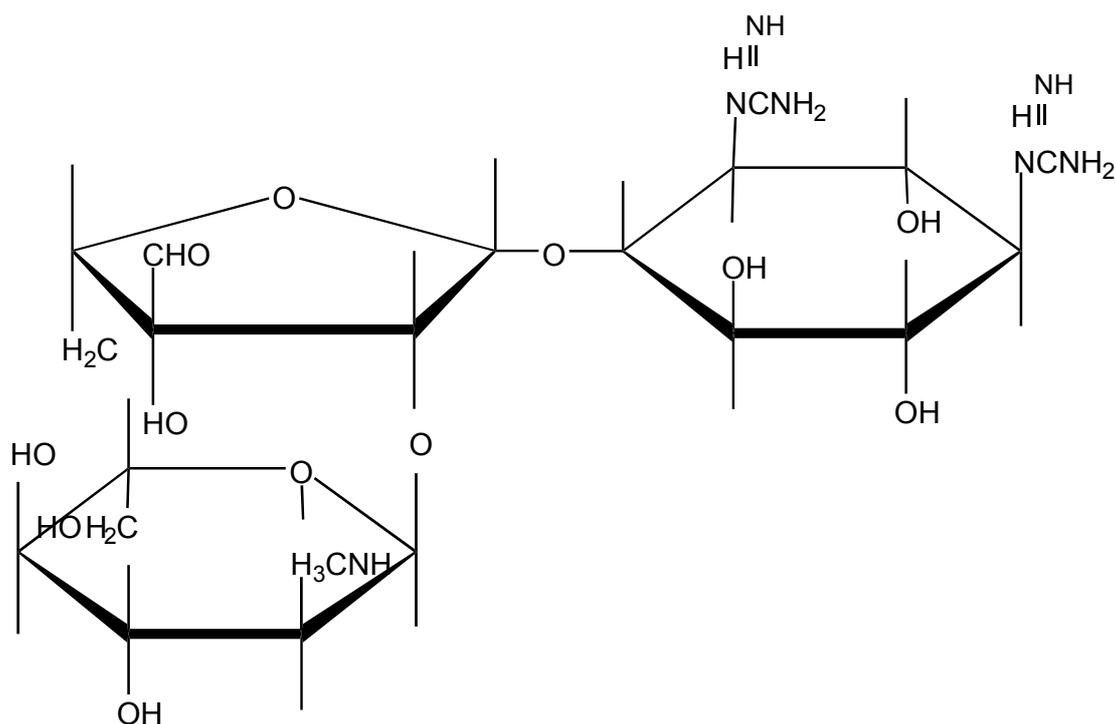


Figura 22. Estructura química de la estreptomicina, aislada por Schatz, Bugie y Waksman, publicada en 1944.³⁹⁰

La estreptomicina inhibe la síntesis proteica de *M. tuberculosis*. Actúa sobre los ribosomas y provoca una mala interpretación del código genético, inhibición de la interpretación del mRNA, y lectura de pruebas aberrante (*aberrant proofreading*).³⁹⁷

Hace medio siglo que se demostró que una cepa puede contener variantes distintas con diferentes niveles de sensibilidad (o resistencia) a la estreptomicina.³⁹⁸ Es interesante que los problemas que existen con las técnicas moleculares para identificar resistencias clínicamente importantes han llevado a varios autores a la conclusión de que el uso de medios de cultivos con fármacos, ya descrito en publicaciones precoces,³⁹⁸ y que parecía anticuado, pueda volver a ser una técnica útil.³⁹⁹ La resistencia se produce por un número limitado de mutaciones sin sentido (*missense*) en el gen *rrs* (16S rARN) o en el gen *rpsL* (proteína ribosómica S12).⁴⁰⁰

La máxima proporción de mutantes resistentes a la estreptomicina de una cepa sensible a la isoniacida capaces de crecer durante monoterapia con estreptomicina se ha estimado en 1 en 10⁸, aproximadamente.⁵³

Farmacocinética. La estreptomicina no se absorbe por el intestino o lo hace de forma insignificante, y su administración es por vía parenteral. Después de su administración intramuscular la absorción es rápida y se alcanzan concentraciones máximas en suero en una o dos horas (Figura 24).^{183,401} Como todos los aminoglicósidos, la estreptomicina se excreta por filtración glomerular. Al ser su excreción exclusivamente renal⁵⁶ se deberá ajustar la dosis cuando la función renal esté alterada. La estreptomicina penetra las membranas de forma limitada por lo que su concentración en líquido cefalorraquídeo es baja.⁴⁰²

Tabla III.

Comparación de los espectros bacteriostáticos de la estreptomina y de la estreptotricina. Sobre base de material bruto, seco, libre de ceniza.

Organismo	Tinción de Gram	Unidades de actividad por gr de material seco, libre de ceniza	
		Estreptomina x 1000	Estreptotricina x 1000
<i>B. subtilis</i> O	+	125	500
<i>B. mycoides</i> O	+	250	< 3
<i>B. mycoides</i> 317-911	+	20	< 3
<i>B. cereus</i>	+	30	< 3
<i>B. mesentericus</i>	+	15	—
<i>B. megatherium</i>	+	100	150
<i>S. aureus</i>	+	15	200
<i>S. lutea</i>	+	100	150
<i>M. phlei</i>	+	100	50
<i>M. tuberculosis</i>	+	30	—
<i>Phytomonas pruni</i>	—	100	400
<i>Listerella</i>	—	10	—
<i>Shigella gallinarum</i>	—	—	150
<i>E. coli</i>	—	25	100
<i>S. marcescens</i>	—	25	5
<i>A. aerogenes</i>	—	10	50
<i>P. vulgaris</i>	—	10	50
<i>S. aertycke</i>	—	2.5	—
<i>S. schottmülleri</i>	—	—	50
<i>Ps. fluorescens</i>	—	2	< 3
<i>Ps. aeruginosa</i>	—	1	< 3
<i>Cl. butylicum</i>	—	3	< 3

Figura 23. Tabla original de la publicación que daba cuenta del aislamiento de la estreptomina. Reproducido de³⁸⁹ con el permiso del editor Society for Experimental Biology and Medicine.

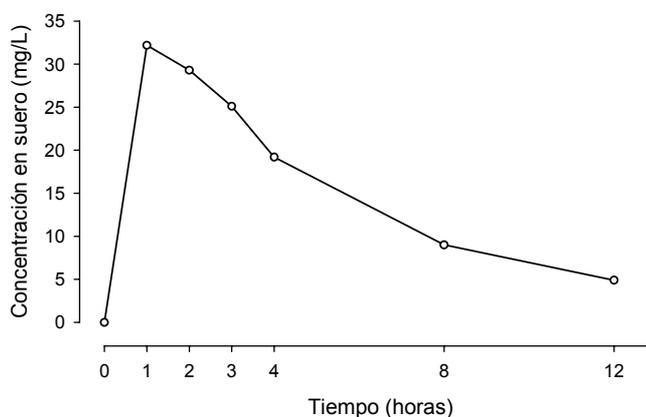


Figura 24. Farmacocinética de la estreptomina en enfermos con tuberculosis. Reproducido de¹⁸³ con el permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

Dosis. La toxicidad era frecuente al administrar dosis altas (en los primeros ensayos se daban hasta tres gr diarios) por lo que se buscaron dosis reducidas que no comprometieran su eficacia.⁴⁰³ La recomendación actual es dar 15 mg/kg (12-18 mg),^{8,13} con una dosis máxima, en general, de 1 gr en adultos. La dosis se reduce en pacientes de edad avanzada. Se debe administrar de forma parenteral, generalmente por inyección intramuscular, pero algunos prefieren la vía endovenosa porque se alcanzan niveles máximos más altos pero niveles mínimos más bajos.⁴⁰⁴

Reacciones adversas (Tabla 6). La principal reacción adversa de la estreptomina es la toxicidad véstibulo-coclear que, en general^{323,403,405} pero no siempre, depende de la dosis.⁴⁰⁶ Las reacciones de hipersensibilidad son también relativamente frecuentes e importantes,⁵⁶ y no tan solo en los pacientes sino incluso en el personal sanitario que administra el medicamento.⁴⁰⁷ La estreptomina no debe administrarse nunca durante el embarazo⁵⁶ porque penetra en el líquido amniótico y es ototóxica para el feto.⁴⁰⁸ Puede producir bloqueo neuromuscular⁴⁰⁹ que la neostigmina no revierte.⁴¹⁰

Tabla 6. Resumen de las reacciones adversas a la estreptomina con estimaciones de sus frecuencias. Hay que señalar que estas estimaciones pueden variar según los grupos poblacionales.

Frecuentes (≥ 5 por 100)	Comunes (≥1 por 100- < 5 por 100)	Infrecuentes (≥ 1 por 1000- < 1 por 100)	Muy poco frecuentes (≤ 1 por 1000)
Toxicidad vestibular	Toxicidad coclear Reacciones de hipersensibilidad	Alteraciones renales	Bloqueo neuromuscular

Interacciones

Potencia el efecto de la estreptomina: Los diuréticos como la furosemida⁴¹¹ y el ácido etacrínico⁴¹² incrementan la ototoxicidad.

Se opone al efecto de la estreptomina: No se ha identificado.

La estreptomina potencia el efecto del fármaco: Al igual que otros aminoglicósidos, la estreptomina tiene un efecto de bloqueante neuromuscular⁴¹³ y puede ocasionar depresión respiratoria después de la administración de fármacos de acción tipo curare, tales como pancuronium,⁴¹⁴ succinilcolina o tubocuronium,⁴¹⁵ o relajantes no depolarizantes como dialil-nortroxiferina.⁴¹⁶

La estreptomina se opone al efecto del fármaco: No se ha identificado.

Tioacetazona

Descubrimiento. Freund y Schander sintetizaron la benzaldehida-semicarbazona en 1896 y 1902, respectivamente.^{417,418} Más tarde a partir de este producto básico se desarrollaron derivados con acción anti-tuberculosa. Después de que las investigaciones con sulfonamidas detectaran que los tiazoles y los derivados del tiadiazol tenían actividad anti-micobacteriana,⁴¹⁹ Domagk y colaboradores en los laboratorios Bayer sintetizaron un nuevo tipo de fármacos, las tiosemicarbazonas, de las cuales se demostró que la tioacetazona (Figura 25) tenía actividad contra los bacilos de la tuberculosis.⁴²⁰

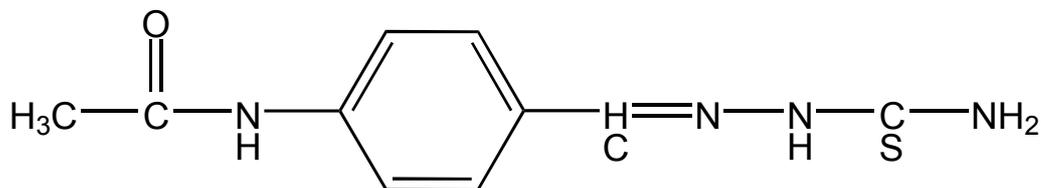


Figura 25. Estructura química de la tioacetazona, sintetizada por Domagk y colaboradores en 1946.⁴²⁰

Entre los numerosos derivados de las semicarbazonas hay tres que tienen especial actividad contra *M. tuberculosis*:⁴²¹

p-acetilamino-benzaldehido-semicarbazona;

p-metoxi-benzaldehido-semicarbazona

p-etilsulfona-benzaldehido-semicarbazona.

De estas, la p-acetilamino-benzaldehido-semicarbazona, que fue probada con el nombre de TB 1, y ahora se denomina tioacetazona, ha sido la semicarbazona más utilizada.

Actividad, mecanismo de acción y resistencia. Las tiosemicarbazonas, incluyendo la tioacetazona, son solo activas contra las micobacterias; en 1949⁴¹⁹ se publicaron resultados favorables de su actividad tanto *in vitro* como *in vivo*. La susceptibilidad de *M. tuberculosis* varía de forma considerable dependiendo de la técnica de la prueba de sensibilidad y del origen de la cepa.⁴²² Una comparación entre bacilos aislados en la India y bacilos aislados en el Reino Unido demostró que las cepas de la India eran mucho menos sensibles a la tioacetazona que las del Reino Unido.⁴²³ Esta variación geográfica fue confirmada más tarde.⁴²⁴⁻⁴²⁷ La sensibilidad de las cepas puede variar dentro de un mismo país.⁴²⁸ La correlación de los resultados *in vitro* e *in vivo* es, a menudo, no muy buena.⁴²⁹

No se ha aclarado todavía su modo de acción,⁴³⁰ aunque se ha demostrado que forma sales complejas de cobre y se ha propuesto que estas podrían ser el componente efectivo.⁴³¹

Existe resistencia cruzada parcial entre tioacetazona y etionamida.⁴²²

Farmacocinética. La tioacetazona se absorbe rápidamente y se alcanzan dosis máximas en suero unas cuatro horas (de dos a seis horas) después de su ingesta,⁴³²⁻⁴³⁴ y se elimina del suero en 24 horas casi completamente (Figura 26).⁴³⁴

Dosis. La dosis de tioacetazona recomendada hoy en día es 2,5 mg/kg al día.¹³ Solo se recomienda el régimen diario.

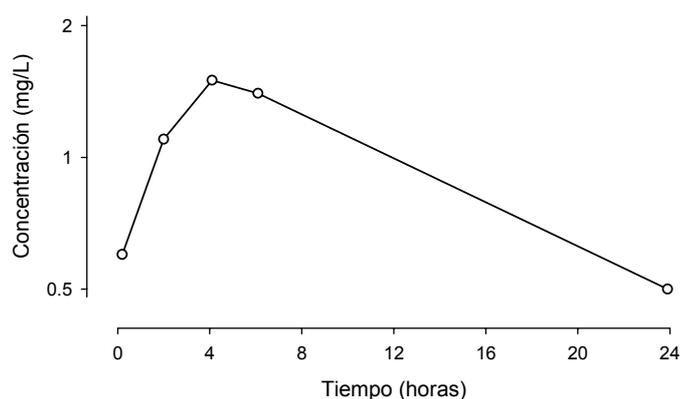


Figura 26. Farmacocinética de la tioacetazona en voluntarios sanos.⁴³⁴

Reacciones adversas (Tabla 7). La tioacetazona causa con frecuencia reacciones adversas,⁴³⁵⁻⁴³⁸ que pueden ocurrir en el 40% de los enfermos. Las reacciones más frecuentes son trastornos gastrointestinales (pérdida de peso, náusea, vómitos),⁴²¹ del sistema nervioso central,⁴²¹ y cutáneas.⁴³⁵ El British Medical Research Council coordinó una investigación internacional en 13 países sobre reacciones adversas a la tioacetazona.⁴³⁹ La frecuencia de reacciones adversas detectada fue del 21% en comparación con el 8% en enfermos que no la recibían. Más de la mitad de las reacciones fueron leves. Dicho estudio confirmó observaciones previas de que las reacciones adversas más frecuentes eran gastrointestinales y neurológicas (cefalea, visión borrosa, adormecimiento perioral, síntomas mentales y de nervios periféricos) seguidas de las cutáneas. Dos de cada 1000 pacientes desarrollaron agranulocitosis.⁴³⁹ La frecuencia de reacciones cutáneas variaba en distintas poblaciones. Diferencias en la alimentación pueden contribuir a ello; por ejemplo, el consumo de queso y pescado

Tabla 7. Resumen de las reacciones adversas a la tioacetazona con estimaciones de sus frecuencias. Hay que señalar que estas estimaciones pueden variar según los grupos poblacionales.

	Comunes (≥1 por 100- < 5 por 100)	Infrecuentes (≥ 1 por 1000- < 1 por 100)	Muy poco frecuentes (≤ 1 por 1000)
Frecuentes (≥ 5 por 100)			
Pérdida de peso	Necrolisis	Necrolisis tóxica	Agranulocitosis
Náusea	tóxica	epidérmica (en	
Vómitos	epidérmica	pacientes no	
Prurito	(en pacientes	infectados por VIH)	
Trastornos mentales	infectados por VIH)		
Cefalea			
Visión borrosa			
Adormecimiento perioral			

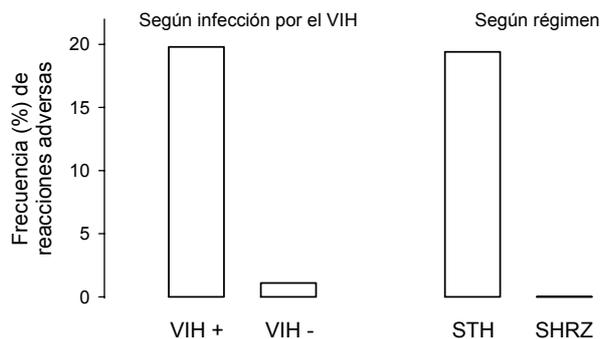


Figura 27. Demostración de la relación causal entre las reacciones cutáneas adversas y la tioacetazona, según la infección por el VIH y el régimen terapéutico.⁴⁴³

parece que aumentan el riesgo de reacciones adversas cutáneas y neurológicas.⁴⁴⁰

Se comprobó, relativamente pronto, que los pacientes infectados por el VIH tienen una susceptibilidad aumentada para desarrollar necrosis tóxica epidérmica al recibir medicamentos que contengan azufre, como la sulfadoxina⁴⁴¹ o el sulfametoxazol.⁴⁴² Se ha demostrado claramente la relación causal entre la incidencia de reacciones adversas cutáneas y el uso de la tioacetazona (Figura 27).⁴⁴³ Las reacciones pueden presentarse como prurito sin erupción, erupción sin epidermolisis, y de forma más grave como necrosis tóxica epidérmica.⁴⁴⁴ Esta última tiene una letalidad del 20% al 30%, dependiendo de los casos seleccionados (Figura 28). Tanto las reacciones como los fallecimientos ocurren relativamente pronto, más de la mitad teniendo lugar durante las tres primeras semanas de tratamiento (Figura 29) (Programa Nacional de Tuberculosis/Lepra de Tanzania y UICTER, datos no publicados). Existen numerosas publicaciones

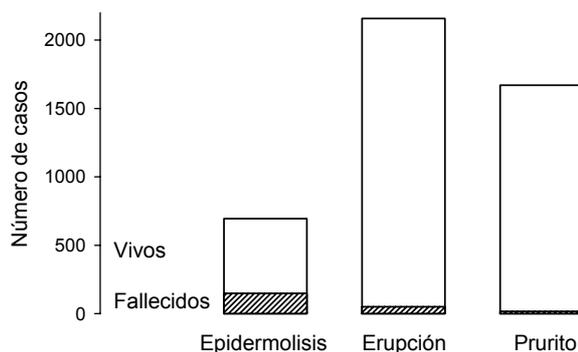


Figura 28. Reacciones cutáneas adversas y muertes asociadas al uso de la tioacetazona según el grado de severidad de la reacción. Programa Nacional de Tuberculosis / Lepra de Tanzania y UICTER, datos no publicados.

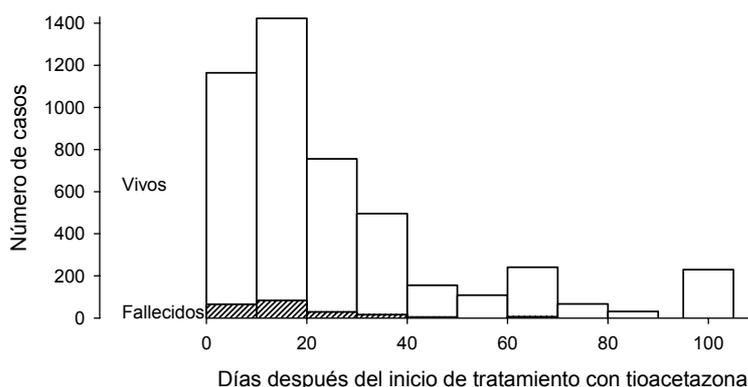


Figura 29. Reacciones cutáneas adversas y muertes asociadas al uso de la tioacetazona según la duración de su toma. Programa Nacional de Tuberculosis / Lepra de Tanzania y UICTER, datos no publicados.

que han confirmado la posible gravedad del uso de la tioacetazona en enfermos con tuberculosis infectados por el VIH.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁸ Así como la mayoría de las reacciones adversas son debidas a efectos tóxicos, las reacciones cutáneas son fundamentalmente idiosincrásicas y no están influenciadas por la reducción de la dosis.⁴²¹

Debido a esta fuerte asociación, la tioacetazona no debe administrarse nunca a enfermos infectados por el VIH.¹³ Es también una norma razonable no usarla en países donde se sabe que la prevalencia del VIH en enfermos con tuberculosis es elevada.^{449,450}

Interacciones. No se conocen interacciones de la tioacetazona con otros fármacos.

Combinaciones de dosis fijas

Se debe tratar a la tuberculosis con múltiples medicamentos. No es, por tanto, sorprendente que se hayan intentado desarrollar las llamadas combinaciones de dosis fijas. Estas combinaciones simplifican el tratamiento, minimizan los errores de prescripción y facilitan el suministro de los medicamentos.^{191,451} Las combinaciones de dosis fijas que contienen rifampicina pueden fácilmente provocar dificultades de biodisponibilidad y por ello se ha dispuesto una normativa específica para asegurar su calidad.^{452,453}

Son muy importantes las dosis de cada componente en las combinaciones de dosis fijas para prevenir la administración de dosis mayores o menores que las especificadas. En la Tabla 8 se muestra el resumen de las dosis por tableta recomendadas por la OMS.^{454,455}

Las combinaciones de dosis fijas aseguran que los medicamentos no podrán tomarse de forma individual, y, por tanto, disminuirá el riesgo de adquirir resistencias. Sin embargo, errores en la prescripción o una toma selectiva del número de tabletas pueden producir concentraciones subinhibitorias de todos los medicamentos. No se puede, por ello, al introducirlas en los programas nacionales, prescindir de observar directamente su ingesta.

Tabla 8. Combinaciones de dosis fijas (CDF) de fármacos anti-tuberculosos y dosis de los fármacos de forma individual recomendadas por la OMS.⁴⁵⁴

CDF por tableta	Administración diaria (mg fármaco)	Administración 3 veces por semana (mg fármaco)
{TH}	150 T + 300 H 50 T + 100 H*	—
{EH}	400 E + 150 H	—
{RH}	300 R + 150 H 150 R + 75 H 60 R + 30 H*	— 150 R + 150 H 60 R + 60 H
{RHZ}	150 R + 75 H + 400 Z 60 R + 30 H + 150 Z*	150 R + 150 H + 500 Z —
{RHZE}	150 R + 75 H + 400 Z + 275 E	—

*Para uso pediátrico.

T = tioacetazona; H = isoniacida; E = etambutol; R = rifampicina; Z = pirazinamida.

Principales requisitos para que un fármaco anti-tuberculoso sea eficaz

Es una práctica generalizada definir la acción de los agentes antimicrobianos como “bacteriostáticos” o “bactericidas”. Esta terminología puede no ser muy útil en la descripción de la actividad de los medicamentos anti-tuberculosos. Mitchison ha propuesto la utilidad de definir tres requisitos para un medicamento anti-tuberculoso (Tabla 9):⁴⁵⁶

- Actividad bactericida precoz
- Actividad esterilizante
- Capacidad para prevenir el desarrollo de resistencia al medicamento acompañante.

Tabla 9. Graduación de la actividad de los fármacos anti-tuberculosos. Reproducido de⁴⁵⁶ con el permiso del editor Churchill Livingstone.

Grado de actividad	Prevención de resistencia	Acción bactericida precoz	Acción esterilizante
Alto	isoniacida	isoniacida	Rifampicina
	rifampicina	etambutol	Pirazinamida
	etambutol	rifampicina	isoniacida
Bajo	estreptomina	estreptomina	estreptomina
	pirazinamida	pirazinamida	tioacetazona
	tioacetazona	tioacetazona	etambutol

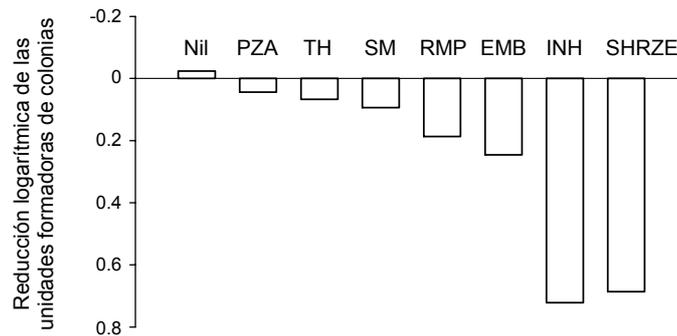


Figura 30. Actividad bactericida precoz de dos días de los fármacos anti-tuberculosos, medida como la reducción de unidades formadoras de colonias en esputo.²⁴

Acción bactericida precoz

Se define la acción bactericida precoz como la capacidad del fármaco de eliminar los bacilos de la tuberculosis durante los primeros días de tratamiento^{24,25,456} En un estudio en el que se medía el número de colonias en el esputo de enfermos nuevos tratados con múltiples regímenes, con un solo o con varios medicamentos durante las dos primeras semanas de tratamiento, se determinó que no había ningún fármaco o combinación de fármacos superior a la isoniacida sola durante los dos primeros días de tratamiento (Figuras 30 y 31).^{24,25} Posteriormente se confirmó la elevada acción bactericida precoz de la isoniacida.^{26,457} Es probable que la reducción rápida de la infectividad de los enfermos, una vez han iniciado la quimioterapia,^{29,30,458,459} sea debida, especialmente, al uso de la isoniacida.

Actividad esterilizante

Se define la actividad esterilizante como la capacidad de eliminar a los bacilos “persistentes”, después de haber eliminado al gran número de bacilos de crecimiento rápido. Grosset ha presentado un modelo que clasifica a estos dos componentes

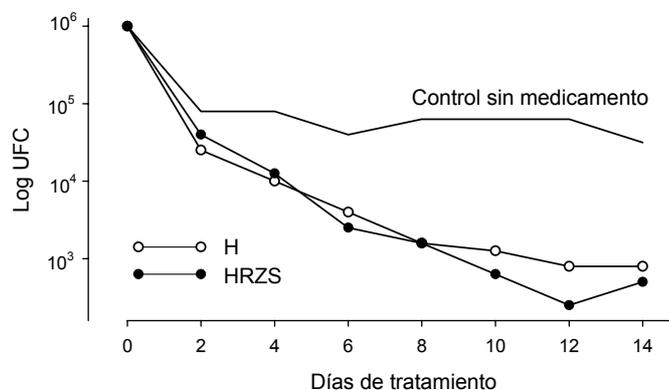


Figura 31. Actividad bactericida durante las dos primeras semanas de tratamiento de la isoniacida comparada con un régimen de cuatro medicamentos.²⁵

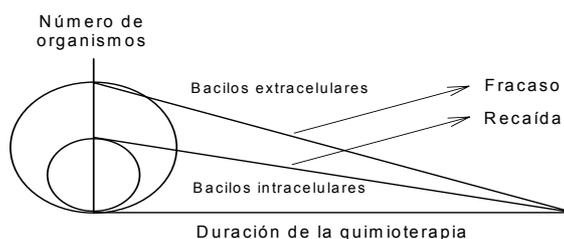


Figura 32. Representación esquemática que demuestra los mecanismos responsables del fracaso terapéutico y de la recaída. Reproducido de⁴⁶⁰ con permiso del editor Excerpta Medica.

principales de la quimioterapia (Figura 32).⁴⁶⁰ La incapacidad de destruir a los bacilos de crecimiento rápido, principalmente extracelulares, provoca el fracaso terapéutico, mientras que la incapacidad de erradicar a los persistentes causa las recaídas después de haber completado el tratamiento. Los bacilos persistentes son bacilos con una actividad metabólica más baja y que, por tanto, se reproducen más lentamente que los bacilos que se encuentran en las paredes de las cavidades. Se había propuesto que la eficacia de la rifampicina como agente esterilizante era debida a su actividad contra poblaciones especiales.⁴⁶¹ Ello pudo comprobarse en un experimento que usando la temperatura como forma de control, reproducía las condiciones apropiadas para generar un metabolismo alto o bajo en los bacilos de la tuberculosis.⁴⁶² A la temperatura corporal la rifampicina tenía tan solo una actividad ligeramente superior a la isoniacida durante un período de siete días. Si se elevaba la temperatura durante tan solo una hora al día para aumentar el metabolismo, la rifampicina era considerablemente más activa que la isoniacida (Figura 33).⁴⁶²

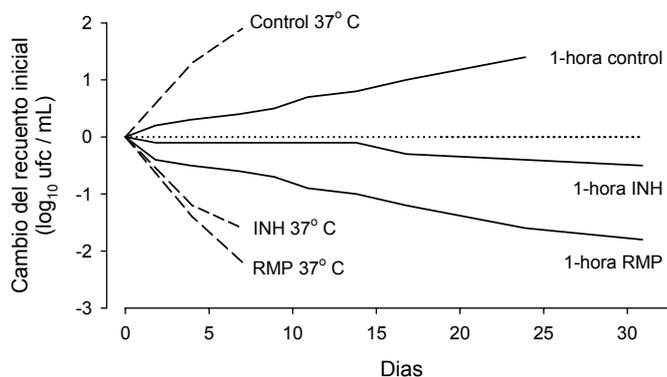


Figura 33. Comparación de la actividad de la isoniacida y de la rifampicina en experimentos que simulan actividad metabólica alta y baja. Reproducido de⁴⁶² con permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

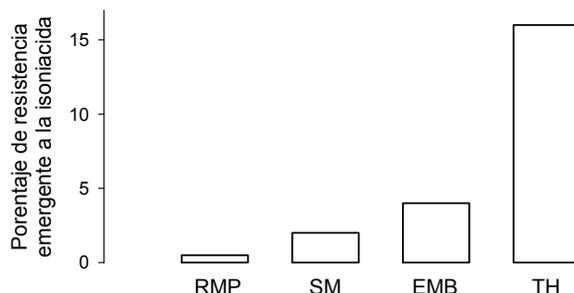


Figura 34. Capacidad de un fármaco anti-tuberculoso acompañante en prevenir la emergencia de resistencia a la isoniacida.⁴⁶³

Capacidad para prevenir la emergencia de resistencia al fármaco acompañante

La prevención de la emergencia de resistencia a los medicamentos se define como la capacidad de un fármaco para prevenir la selección de mutantes resistentes al medicamento que lo acompaña. En la práctica clínica no todos los medicamentos anti-tuberculosos tienen la misma capacidad de prevenir la emergencia de resistencia al medicamento acompañante (Figura 34).⁴⁶³

En resumen, se puede asignar a cada medicamento anti-tuberculoso una gradación de acuerdo a estas tres propiedades (Tabla 9).⁴⁵⁶ De esta forma se explica la elevada eficacia de los regímenes quimioterapéuticos con isoniacida, rifampicina y pirazinamida.

Emergencia de resistencia a los medicamentos antituberculosos

La prueba más evidente del mecanismo de emergencia de resistencia con importancia clínica es la monoterapia efectiva o funcional. Esta y otros mecanismos relacionados se discutirán detalladamente.

Hay varios mecanismos por los cuales los bacilos de la tuberculosis pueden adquirir resistencia:⁴⁶⁴

- Monoterapia efectiva o funcional;
- Monoterapia durante la esterilización de poblaciones especiales;
- Diferencias en la actividad bactericida;
- Concentraciones subinhibitorias;
- Diferencias en el efecto post-antibiótico (fase de latencia).

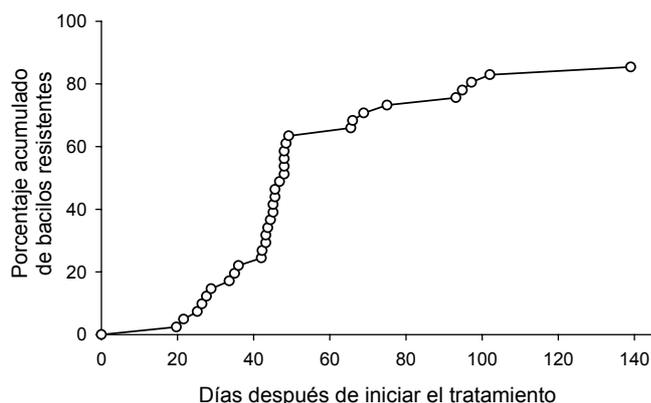


Figura 35. Emergencia de resistencia a la estreptomicina durante monoterapia en el ensayo del British Medical Research Council.⁴⁶⁵

Monoterapia efectiva o funcional

El primer ensayo clínico llevado a cabo en tuberculosis estuvo, obligatoriamente, limitado al primer fármaco desarrollado contra la tuberculosis, la estreptomicina. En el ensayo que ejecutó el British Medical Research Council, se incluyeron 109 enfermos en el brazo con estreptomicina.⁴⁶⁵ Se dispuso de las pruebas de sensibilidad seriadas de 41 enfermos, 35 de los cuales habían adquirido resistencia a la estreptomicina (Figura 35). No se puede precisar el momento en que emergió la resistencia porque hubo mucha variación en el intervalo entre los cultivos sensibles y los cultivos resistentes al efectuar las pruebas en los diferentes enfermos. Por ello, se determinó que la resistencia había aparecido en la mitad del período entre la obtención del último cultivo sensible y el primer cultivo resistente. La resistencia ya empezó a emerger a las tres semanas de tratamiento. A los dos meses de monoterapia con estreptomicina, la probabilidad de haber adquirido resistencia era de más del 60%.

La explicación de este fenómeno es que entre los múltiples bacilos sensibles que se encuentran en las lesiones cavitarias, ocurren mutaciones espontáneas con una probabilidad fija para cada medicamento que confieren resistencia a dicho medicamento. Las poblaciones bacilares que se encuentran en las lesiones cavitarias obtenidas del tejido pulmonar de los enfermos son del orden de 10^7 a 10^9 , mientras que las que se encuentran en los focos caseosos no son más de 10^2 a 10^4 bacilos.⁴⁶⁶ Se ha demostrado experimentalmente que el mecanismo de la resistencia es la selección de estos mutantes y no la adaptación al medicamento.⁴⁷⁶ En una lesión cavitaria que contenga 10^8 organismos habrán alrededor de 10^2 mutantes resistentes a la isoniacida (p.e., uno en un millón) que tendrán la oportunidad de multiplicarse y convertirse en la cepa dominante al irse eliminando los bacilos susceptibles (Figura 36).^{468,469}

Monoterapia durante la esterilización de poblaciones especiales

Los medicamentos no tienen la misma actividad contra todas las sub-poblaciones de bacilos. Estas sub-poblaciones se muestran en la Figura 37.⁴⁵⁶ Ninguno de los medicamentos actúa sobre la sub-población de bacilos “durmientes” o “latentes”⁴⁷⁰

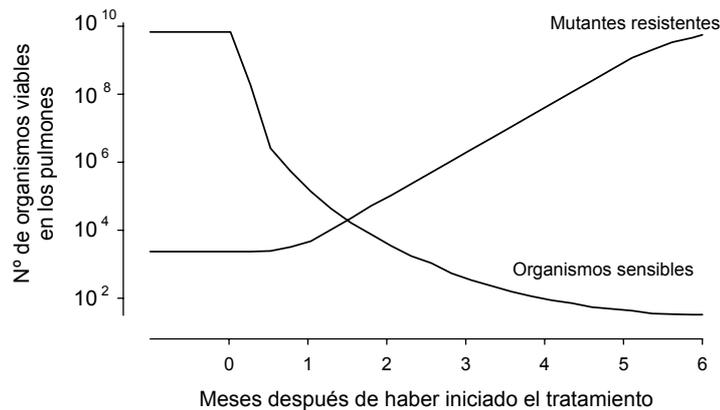


Figura 36. Presentación diagramática de la emergencia de resistencia a la isoniacida durante monoterapia con isoniacida. Reproducido de⁴⁶⁹ con permiso del editor Churchill Livingstone y del autor.

Otros medicamentos actúan sobre otras sub-poblaciones, como la pirazinamida que es activa solo en medio ácido. Si, por ejemplo, en un paciente que inicialmente tenga bacilos resistentes a la isoniacida y recibe isoniacida, pirazinamida y etambutol, el gran número de organismos que están metabolizando rápidamente -según la hipótesis de las sub-poblaciones-, recibiría monoterapia con etambutol. En estas poblaciones especiales, al recibir, de hecho, monoterapia, los bacilos mutantes resistentes tendrán ventaja para sobrevivir.⁴⁶⁴

Diferencias en la actividad bactericida

Entre todos los medicamentos anti-tuberculosos, la isoniacida es la que tiene mayor actividad bactericida precoz. Por ello, los mutantes resistentes a la isoniacida pueden tener una ventaja selectiva durante un período de dos días. En general, esto no tiene

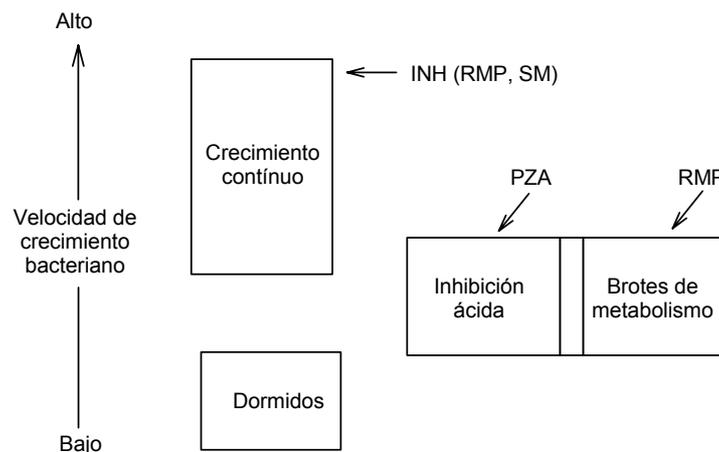


Figura 37. Hipótesis de las poblaciones especiales con indicación de las poblaciones bacterianas eliminadas inicialmente por los diferentes fármacos. Reproducido de⁴⁵⁶ con el permiso del editor Churchill Livingstone.

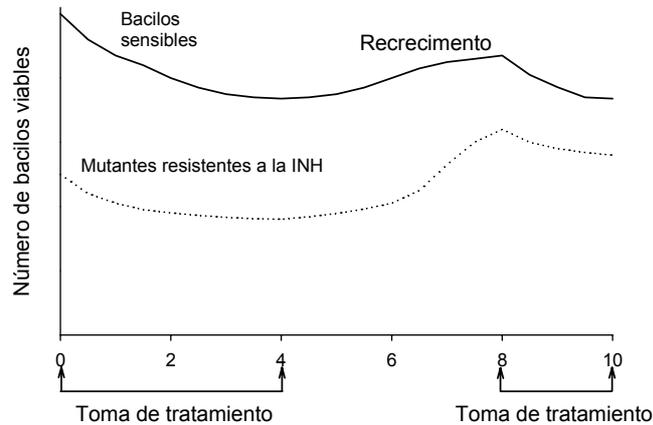


Figura 38. Efectos bactericidas durante dos fases iniciales de tratamiento con isoniacida y rifampicina de dos días de duración. Reproducido de⁴⁶⁴ con el permiso del editor Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

importancia ya que esta ventaja desaparece posteriormente. No obstante, si ocurriera que el tratamiento se interrumpiera a los dos días y luego se reiniciara durante otro período de dos días, la proporción de mutantes resistentes a la isoniacida habrá aumentado al final de cada ciclo (Figura 38).⁴⁶⁴

Concentraciones sub-inhedoras

Siempre que se administren concentraciones sub-inhedoras de un fármaco A, el crecimiento de los bacilos susceptibles al fármaco A quedará débilmente suprimido y su multiplicación natural se retrasará al interrumpirse la toma. Ello no ocurrirá con los mutantes resistentes al fármaco A que no se verán afectados por dicho fármaco, pero sí por los otros fármacos que se estén administrando simultáneamente (Figura 39).⁴⁶⁴ Por tanto, los mutantes resistentes al fármaco A tendrán una ventaja selectiva. Esto podría

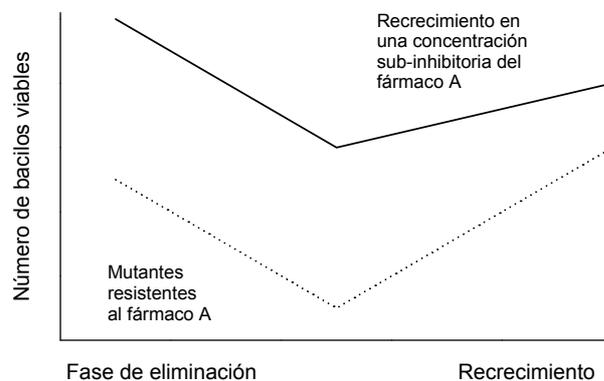


Figura 39. Concentraciones sub-inhedoras de fármacos anti-tuberculosos durante el recrecimiento. Reproducido de⁴⁶⁴ con el permiso del editor Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

constituir una situación no infrecuente ya que el número de tabletas que se deben ingerir (incluyendo las tabletas de combinaciones fijas) es elevado, y durante la auto-administración los pacientes pueden estar impulsados a tomar solo algunas de ellas. itchison⁴⁶⁴ ha indicado que este mecanismo sería más efectivo en los medicamentos con un margen terapéutico elevado, tal como la isoniacida, ya que la vida media efectiva de las concentraciones sub-inhedorias persistirían durante más tiempo que las de otros medicamentos.⁴⁷¹ Las diferencias farmacocinéticas de los medicamentos que se administran conjuntamente (por separado o combinados en tabletas) pueden ser tales que después de varias horas tan solo uno de los medicamentos sea todavía activo, lo que podría originar una monoterapia funcional. En pacientes con alteraciones de absorción gastro-intestinal se pueden observar concentraciones sub-inhedorias a uno o varios medicamentos.

Diferencias de efecto post-antibiótico (fase de latencia)

Cuando se interrumpe la toma de los medicamentos, el tiempo que tardan los bacilos en reiniciar el crecimiento (latencia post-antibiótico) difiere según las distintas medicaciones anti-tuberculosas (Figura 40).⁴⁷² Así, por ejemplo, el fármaco B (con una fase de latencia corta) elimina los mutantes resistentes al fármaco A (con una fase de retraso larga). Los mutantes resistentes al fármaco A empezarán a crecer antes al interrumpir ambos fármacos y tendrán una ventaja selectiva al final del ciclo (Figura 41).⁴⁶⁴

Ensayos clínicos del tratamiento de la tuberculosis pulmonar

A partir del descubrimiento de la estreptomina se han llevado a cabo ensayos clínicos con medicamentos anti-tuberculosos en diferentes combinaciones para determinar los regímenes terapéuticos efectivos de más corta duración y mejor tolerados. La forma estandarizada para estudiar un fármaco o una combinación de fármacos es el ensayo clínico controlado aleatorizado en el que se asigna a un grupo de pacientes el nuevo régimen (brazo experimental) o el régimen estándar (brazo control). La noción de aleatorización para reducir el sesgo de selección se introdujo por primera vez en la tuberculosis por el British Medical Research Council con el primer ensayo clínico de la

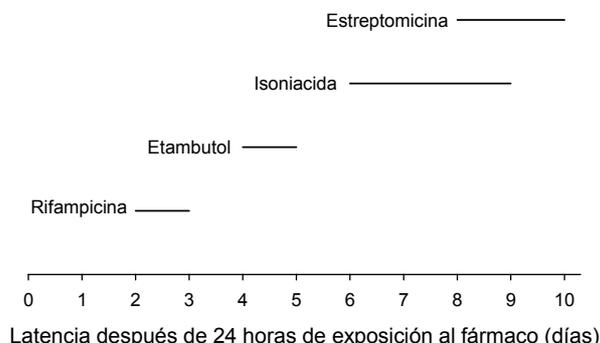


Figura 40. Efectos post-antibiótico con los períodos de latencia de *M. tuberculosis* antes de reiniciar el crecimiento después de la exposición en medio 7H10.⁴⁷²

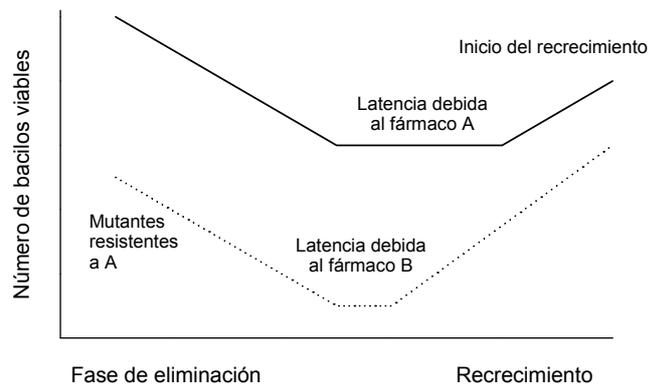


Figura 41. Efectos bacteriopáusicos¹ durante el recrecimiento de *M. tuberculosis*. Reproducido de ⁴⁶⁴ con el permiso del editor Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias.

estreptomicina.^{465,473,474}

Varias instituciones han llevado a cabo en todo el mundo ensayos clínicos. Sin embargo, es indudable que el liderazgo en el desarrollo de la quimioterapia moderna contra la tuberculosis lo tomaron el British Medical Research Council y sus colaboradores,^{122,475} el US Public Health Service y la US Veterans Administration.⁴⁷⁶

Hay que resaltar que a pesar de que la eficacia del tratamiento anti-tuberculoso era de sobras conocida, se consideró durante mucho tiempo que la tuberculosis no podía curarse; los objetivos principales eran las remisiones temporales y la prevención de la emergencia de resistencia. Esto es sorprendente cuando se tiene en cuenta que en los años 50 ya se había demostrado que la tuberculosis se podía curar aplicando las combinaciones terapéuticas apropiadas.^{477,478}

A continuación, haremos un resumen de los hechos más destacados que condujeron a la quimioterapia moderna. Para una descripción más detallada se puede consultar la extensa revisión de Fox y colaboradores del British Medical Research Council¹²² o los ensayos individuales llevados a cabo por el US Public Health Service.^{319,479-491}

Monoterapia con estreptomicina

Poco después del descubrimiento de la estreptomicina, se llevaron a cabo ensayos clínicos de monoterapia con estreptomicina en Gran Bretaña⁴⁶⁵ y los Estados Unidos.⁴⁹² En dichos ensayos se comprobó la marcada reducción de la letalidad por tuberculosis. Sin embargo, también se pudo comprobar que los enfermos mejoraban durante los primeros meses pero que más tarde empeoraban, a menudo debido a la adquisición de resistencia a la estreptomicina. Entre los enfermos que no habían fallecido la conversión del esputo no difería mucho entre los que recibían estreptomicina y los que no la recibían (Figura 42).⁴⁹² La selección de cepas resistentes representaba un problema de difícil solución. Así como la toxicidad se podía disminuir al reducir la dosis de

¹ Término empleado por Mitchison para denotar el efecto inmediato después de interrumpir un fármaco, ya sea bactericida, bacterioestático o esterilizante.

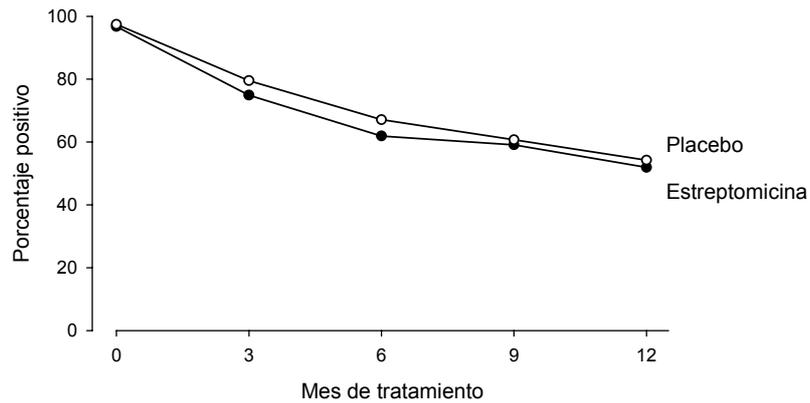


Figura 42. Conversión del cultivo de esputo en los pacientes tratados con estreptomicina comparados con placebo.⁴⁹²

estreptomicina o espaciando más su administración, no se pudo resolver el problema de la resistencia bacteriana.⁴⁹³ Los ensayos con estreptomicina tuvieron un impacto importante en la investigación de los 20 años siguientes, que se concentró sobre todo en los métodos para prevenir la emergencia de resistencia a los fármacos.

Estreptomicina más ácido para-aminosalicílico

La introducción del ácido para-aminosalicílico en el tratamiento de la tuberculosis permitió el desarrollo de la terapéutica combinada. El British Medical Research Council llevó a cabo un estudio de monoterapia con estreptomicina, monoterapia con para-aminosalicílico y terapia combinada con ambos medicamentos.^{494,495} Se demostró de forma inequívoca, y por primera vez, que la quimioterapia combinada reducía la adquisición de resistencia. De forma parecida, un ensayo clínico en Denver, Colorado, Estados Unidos demostró que la combinación de estreptomicina más para-aminosalicílico impedía la emergencia de resistencia, a diferencia de la monoterapia con cualquiera de los dos fármacos (Figura 43).⁴⁹³

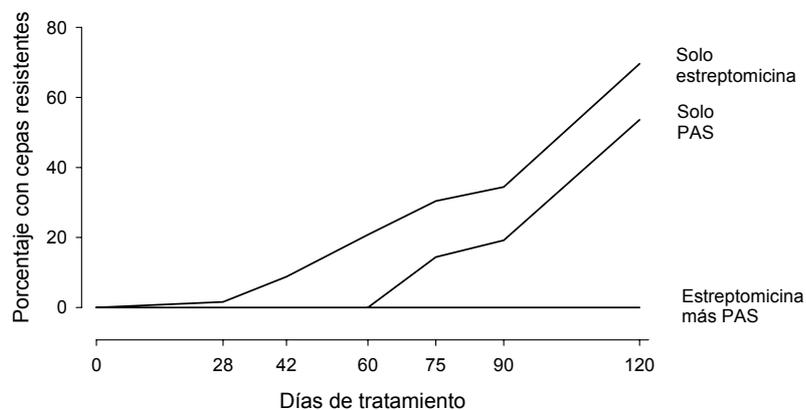


Figura 43. Emergencia de resistencia a la estreptomicina y/o al ácido para-aminosalicílico administrados solos o combinados. Reproducido de⁴⁹³ con el permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

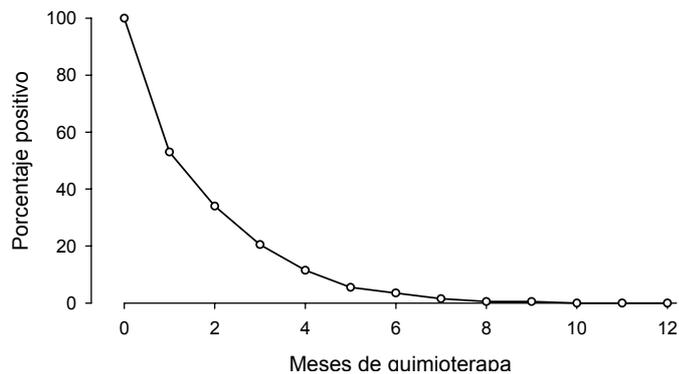


Figura 44. Conversión del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar por bacilos sensibles tratados con tres fármacos: estreptomina, ácido para-amino salicílico e isoniacida. Reproducido de⁴⁷⁷ con el permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

Estreptomina más ácido para-aminosalicílico más isoniacida

Después de la introducción de la estreptomina, un paso lógico hubiera sido comparar la eficacia de estreptomina más ácido para-aminosalicílico e isoniacida con un brazo control con estreptomina y ácido para-aminosalicílico, pero ni el US Public Health Service ni el British Medical Research Council llevaron nunca a cabo formalmente un ensayo clínico aleatorizado. Ello es sorprendente, sobre todo, porque se considera a este régimen con una combinación triple el avance decisivo en el tratamiento de la tuberculosis, ya que proporciona la certeza de curar de forma sistemática a los enfermos con una cepa sensible.

Es aun más curioso que en la historia de la medicina los buenos resultados de esta terapia combinada no merecieran siquiera un artículo completo. Las experiencias de Sir John Crofton y colaboradores fueron relegadas a la sección de correspondencia del *American Review of Tuberculosis* (Figura 44).⁴⁷⁷ La eficacia de este enfoque parecía que no dejaba muchas dudas, aunque un ensayo aleatorizado hubiera sido útil para despejar cualquier duda sobre los sesgos de selección y determinación. Un estudio posterior del British Medical Research Council, iniciado en 1956, añadía estreptomina de forma suplementaria hasta haber demostrado la sensibilidad al PAS.⁴⁹⁶ Ello indica que todavía no se había apreciado la importancia del componente de la prevención de resistencia en la fase intensiva. El informe del estudio 4 del US Public Health Service indicaba explícitamente que no había ninguna ventaja en administrar los tres medicamentos a los enfermos de origen reciente.⁴⁸² En el estudio 3 del US Public Health Service se compararon las combinaciones de estreptomina más isoniacida y de estreptomina más PAS; el regimen que contenía isoniacida demostró mayor capacidad de negativizar los cultivos bacteriológicos (Figura 45).⁴⁸¹ Sin embargo, no se determinó la diferencia entre un regimen con estreptomina, PAS e isoniacida comparado con otro con estreptomina más PAS.

A pesar de todo prevaleció el sentido común, y a finales de los años 50 el régimen aplicado en Edinburgo pasó a ser el régimen estándar,⁴⁹⁷ al menos en el Reino Unido, después de que un estudio del British Medical Research Council demostrara una conversión más rápida, menos fracasos bacteriológicos y menos recaídas.^{496,498} La OMS

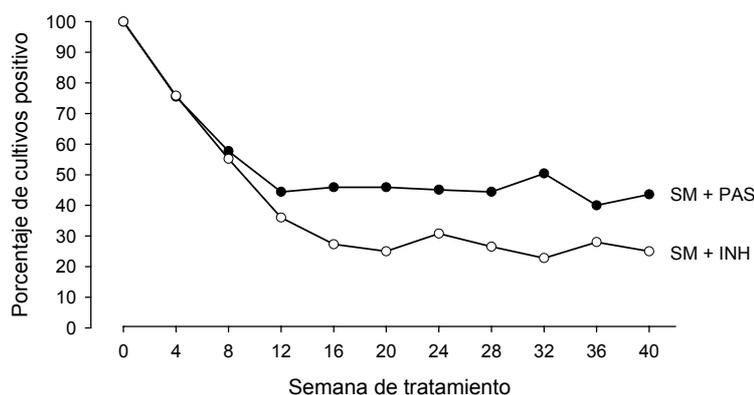


Figura 45. Conversión del cultivo de esputo en pacientes tratados con estreptomicina y ácido para-amino salicílico comparados con estreptomicina e isoniacida.⁴⁸¹

lo consideró uno de los regimenes principales para los países de pocos recursos.⁴⁹⁹ Tuvieron que transcurrir muchos años para que los expertos de otros países, después de un ensayo clínico comparativo a nivel internacional,⁵⁰⁰ se convencieran de su valor.

Isoniacida más etambutol

El etambutol se presentó como una alternativa atrayente debido a la frecuencia de efectos adversos asociados con el ácido para-aminosalicílico. El ensayo 16 del US Public Health Service demostró que no había diferencias en la conversión del esputo en los pacientes que, además de la isoniacida, recibían etambutol en lugar de ácido para-aminosalicílico (Figura 46), aunque si que había una reducción importante de los efectos adversos.⁴⁸⁴

Ni el US Public Health Service ni el British Medical Research Council estudiaron el régimen de 12 meses con isoniacida más etambutol durante todo el tratamiento, y con estreptomicina durante la fase intensiva, a pesar de que este régimen se ha usado extensivamente en los países de escasos recursos que han abandonado el uso de la tioacetazona.

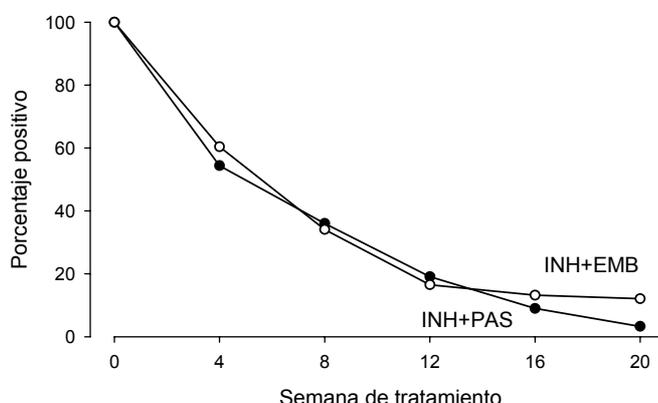


Figura 46. Conversión del esputo en los enfermos tratados con isoniacida más ácido para-aminosalicílico comparados con isoniacida más etambutol.⁴⁸⁴

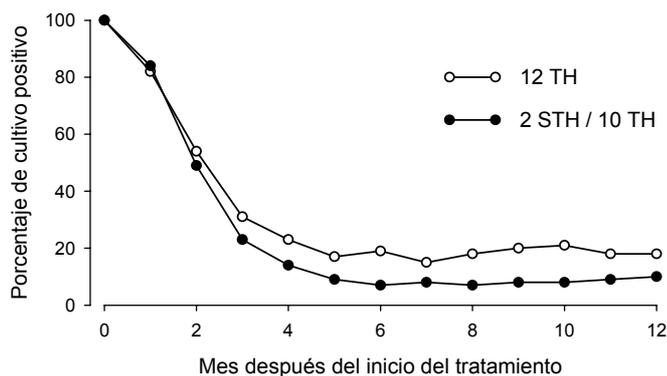


Figura 47. Efecto sobre la conversión del cultivo al añadir dos meses de estreptomina a un régimen de 12 meses con isoniacida más tioacetazona.⁵⁰¹

Isoniacida más tioacetazona

En África del Este se compararon regimenes de 12 meses con isoniacida más tioacetazona durante todo el tratamiento, y con estreptomina añadida durante los primeros dos meses en un grupo y sin ella en otro.⁵⁰¹ Se demostró que el suplemento de estreptomina durante dos meses provocaba una mayor tasa de conversión (Figura 47).

Rápidamente la tioacetazona substituyó al ácido para-aminosalicílico en los países de habla inglesa de África sub-Sahariana, al ser mejor tolerada y de más bajo costo.

Isoniacida más rifampicina

Cuando la rifampicina substituyó a la estreptomina se pudo demostrar una conversión más rápida (Figura 48).⁴⁸⁷ No obstante, esto no constituyó el principal avance de los regimenes quimioterapéuticos con rifampicina. Un ensayo en Francia aplicó regimenes con rifampicina de tres duraciones distintas: seis, nueve y doce meses.^{502,503} Se demostró que la duración óptima era nueve meses de isoniacida más rifampicina con un suplemento de etambutol o estreptomina durante los tres primeros meses, y que la tasa de recaída con este régimen después de un período de seguimiento extraordinariamente prolongado de 101 meses, fue tan solo de dos enfermos entre 85.⁵⁰³

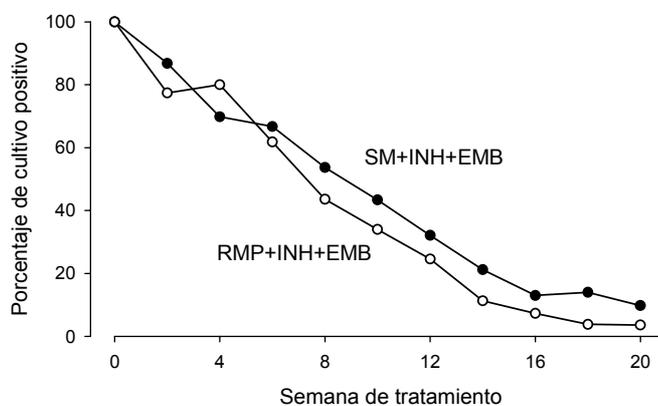


Figura 48. Efecto de sustituir estreptomina por rifampicina en la conversión del cultivo.⁴⁸⁷

La administración de rifampicina permitía aplicar un tratamiento curativo de duración inferior a un año, y esta nueva estrategia de curación adoptó el término de “quimioterapia de corta duración”.⁵⁰⁴

Isoniacida más rifampicina más pirazinamida (más un cuarto fármaco)

La pirazinamida, a pesar de su extraordinaria efectividad demostrada en modelos experimentales,^{505,506} no fue incluida en los regímenes quimioterapéuticos habituales debido a su hepatotoxicidad. El British Medical Research Council, basándose en la evidencia de que la adición de pirazinamida aceleraba la conversión del esputo, diseñó una serie de estudios. En 1970, se demostró por primera vez que la inclusión de rifampicina más pirazinamida a un régimen con isoniacida y estreptomina reducía de forma importante el riesgo de recaída.¹²²

El British Medical Research Council llevó a cabo un gran número de ensayos clínicos con regímenes que incluían, como mínimo, isoniacida, rifampicina y pirazinamida en la fase intensiva, y casi siempre estreptomina durante esta fase.¹²² Dos estudios en África del Este fueron fundamentales para las futuras investigaciones de esta combinación.^{507,508} En dichos ensayos se observó que los regímenes que incluían pirazinamida sin rifampicina eran casi tan efectivos como los que la incluían. Más tarde, se demostró también que ambos fármacos administrados de forma conjunta eran más efectivos que cuando se administraban solos.¹²² Estos estudios constituyeron la base de la terapéutica moderna.

Demostraron de manera consistente que la mejor forma de administrar los cuatro fármacos era darlos durante una fase intensiva de dos meses, seguida por una fase de continuación de cuatro meses con rifampicina más isoniacida o de seis meses con una combinación de fármacos sin rifampicina.

El papel del cuarto fármaco (estreptomina o etambutol) no está aclarado ya que pocos estudios lo han evaluado,^{491,509} pero, seguramente, en los pacientes con una cepa sensible desde el principio no es muy importante.¹²² La recomendación de no dar el cuarto medicamento a los pacientes con tuberculosis con esputo negativo no parece tener una base sólida. En los pacientes con tuberculosis pauci-bacilar puede justificarse un tratamiento más corto (ver más abajo), sin embargo, no parece correcto dejar de dar el cuarto medicamento durante la fase intensiva, ya que ello puede originar una monoterapia funcional con rifampicina en las lesiones que no tengan un pH bajo en los pacientes que inicialmente tienen una cepa resistente a la isoniacida (ya que la pirazinamida no es activa en dichas lesiones).

Fase de continuación con rifampicina

En Singapur se evaluó por primera vez un régimen que consistía en una fase intensiva de dos meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina seguido de una fase de continuación de cuatro meses con isoniacida y rifampicina, administradas a diario.^{510,512} La elevada eficacia de este régimen fue confirmada en el Reino Unido, y se comprobó que si se sustituía la estreptomina por el etambutol la efectividad era la misma.^{513,515} Este régimen se ha convertido en el régimen estándar de la mayoría de países industrializados para enfermos con organismos sensibles. Se han ensayado regímenes de duración más corta,^{516,517} pero la frecuencia de las recaídas impide acortar

la duración mínima a menos de seis meses. En los EE UU, el ensayo 21 del US Public Health Service evaluó el mismo régimen, pero sin el suplemento del etambutol o de la estreptomina en la fase intensiva (excepto en los enfermos con una elevada probabilidad de resistencia inicial), y se demostró que era eficaz.^{490,491} No obstante, dada la posibilidad de resistencia a los fármacos en muchos lugares entre los nuevos casos, se prefiere recomendar un régimen inicial de cuatro medicamentos, al menos en las áreas donde la resistencia sea elevada o desconocida. En el Reino Unido se recomienda siempre un régimen de cuatro medicamentos en la fase intensiva.⁵¹⁸ La UICTER y la OMS también recomiendan, en los lugares donde se administra este régimen, una fase intensiva con cuatro medicamentos para los enfermos nuevos con baciloscopia positiva y para otros casos graves de tuberculosis.^{8,13}

Fase de continuación sin rifampicina

Las opciones que existen actualmente para la fase de continuación sin administrar rifampicina son isoniacida más tioacetazona o isoniacida más etambutol.

En África del Este se comprobó que era muy eficaz un régimen con una fase intensiva de dos meses seguida de seis meses con isoniacida más tioacetazona.^{519,520}

No se ha llevado a cabo una evaluación de forma extensiva de una fase de continuación con etambutol. Un estudio en la India evaluó la efectividad de un régimen de ocho meses no supervisado con isoniacida más etambutol durante todo su curso, con rifampicina y pirazinamida adicionales durante la fase intensiva de dos meses.^{521,522} Todo el tratamiento fue auto-administrado y se comparó con un régimen de seis meses con rifampicina durante todo el curso, administrado dos veces por semana y supervisado, al menos, de forma parcial. Los resultados del régimen de ocho meses fueron muy alentadores. Durante la quimioterapia un 4% de pacientes tuvo una mala respuesta y un 5% recayó; la tasa de recaída fue tan solo la mitad en los grupos con tratamiento observado directamente.

Regimenes intermitentes

Se han estudiado de forma extensiva varios regimenes intermitentes para facilitar el tratamiento observado directamente.^{122,521} En Chennai (antes denominada Madras), India, todos los parámetros fueron mejores en los pacientes que recibieron dos veces por semana isoniacida más ácido para-aminosalicílico con suplemento de estreptomina durante la fase intensiva, comparados con los pacientes que recibían tratamiento una vez por semana con isoniacida más ácido para-aminosalicílico, bajo régimen auto-administrado.⁵²³ Este estudio representó un avance importante en la búsqueda de mejorar la adherencia mediante regimenes intermitentes.⁴⁹⁸

La mayoría de los ensayos han evaluado regimenes de seis meses con rifampicina, administrando cada dosis bajo observación directa. Por ejemplo, en Denver, Colorado, Estados Unidos, tuvo mucho éxito un régimen administrado diariamente solo durante las dos primeras semanas, y luego administrado dos veces por semana durante el resto del curso;⁵²⁴ en Polonia se han efectuado estudios parecidos.^{509,525}

Se ha demostrado que los regimenes intermitentes son (o son casi) tan eficaces como los regimenes diarios, y que facilitan la observación directa de la toma de medicamentos. Un problema potencial con los regimenes intermitentes es que los errores

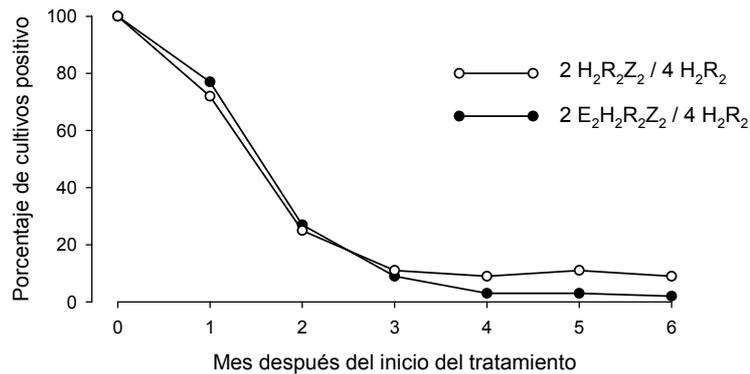


Figura 49. Efecto sobre la conversión del cultivo al añadir un cuarto fármaco (etambutol) durante los dos primeros meses a un régimen con rifampicina durante todo el régimen.⁵²¹

debidos a no tomar una dosis pueden tener un mayor impacto que el dejar de tomar una sola dosis en un régimen diario. Este problema puede incrementarse si se omite el cuarto fármaco durante la fase intensiva. En un estudio clínico controlado en la India con un régimen bisemanal, la conversión bacteriológica del esputo fue menor cuando se omitió el etambutol (Figura 49).⁵²¹ Los regímenes bisemanales podrían también ser inferiores aunque se tomen todos los medicamentos en las poblaciones en que una proporción elevada de pacientes sean acetiladores rápidos de la isoniacida, ya que estos pacientes tienen, en general, peores resultados cuando la toma de medicamentos está muy espaciada.¹²² Por ello, a pesar de que se ha estudiado la aplicación de ambos regímenes – de toma de dos y tres veces por semana-, los únicos regímenes recomendados por la OMS son los de administración de tres veces por semana.¹³

No todos los medicamentos son apropiados para su administración intermitente. La tioacetazona, por ejemplo, no puede usarse de forma intermitente.⁵²⁶ Además, el régimen intermitente está indicado solamente para facilitar la observación directa del tratamiento, y no para la terapia auto-administrada. Por ello, a menos que no se haya escogido un régimen con rifampicina en la fase de continuación, la cuestión principal es la eficacia de la terapia intermitente durante la fase intensiva del tratamiento.

Curiosamente, se sabe poco sobre la eficacia de un régimen intermitente durante una fase intensiva con cuatro fármacos, seguido de una fase de continuación sin rifampicina auto-administrada. Ha sido motivo de preocupación el hecho de que un régimen de ocho meses con administración intermitente desde su inicio pudiera ser inferior en los pacientes infectados por el VIH.⁵²⁷ Todo ello constituye una cuestión importante que requiere atención inmediata para facilitar los tratamientos directamente observados en los programas nacionales.

Regímenes terapéuticos de menos de seis meses de duración

En Singapur se estudiaron regímenes de cuatro meses de duración (con rifampicina durante todo el curso) para enfermos con tuberculosis confirmada por bacteriología pero las tasas de recaída fueron inaceptablemente elevadas.⁵¹⁰⁻⁵¹²

En Agra, India se ha estudiado un régimen de cuatro meses y medio de duración para tuberculosis pulmonar confirmada por bacteriología (baciloscopia de esputo y

cultivo).^{516,517} En este ensayo se administraron diariamente durante tres meses cuatro medicamentos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina) seguidos de isoniacida más rifampicina administradas también diariamente durante un mes y medio. Se pudo seguir a todos los pacientes menos uno para evaluar las recaídas, y de ellos tan solo uno recayó durante el período de seguimiento de dos años.⁵¹⁷ A pesar de la eficacia aparente de este régimen de cuatro meses y medio, no existen estudios que lo confirmen, la comunidad médica no lo ha aceptado nunca, e incluso sus resultados se han puesto en duda.⁵²⁸

Se han investigado regimenes más cortos para pacientes con baciloscopias repetidamente negativas.¹²² Cuando el primer cultivo era negativo (pero la enfermedad se consideraba radiologicamente activa) o positivo, las tasas de recaída fueron un 3% con un régimen de tres meses e inferiores con uno de cuatro meses.⁵²⁹ No obstante, en la práctica, incluso en los países donde se realizaron dichos estudios se han abandonado los regimenes de menos de seis meses para el tratamiento de los enfermos nuevos con tuberculosis pulmonar (pero no confirmada por bacteriología).

Actualmente, la OMS no recomienda regimenes de menos de seis meses para enfermos con tuberculosis no confirmada por bacteriología. El problema principal es la incertidumbre sobre la calidad de los exámenes bacteriológicos (la baciloscopia de esputo) de muchos programas nacionales de tuberculosis.

Ensayos clínicos en tuberculosis extrapulmonar

Se han estudiado mediante ensayos clínicos bien diseñados dos formas de tuberculosis extra-pulmonar: la tuberculosis de los nódulos linfáticos periféricos y la tuberculosis de la columna vertebral. Se han hecho numerosas investigaciones sobre el tratamiento de la tuberculosis del sistema nervioso central, pero debido al pequeño número de casos en cada estudio, no se conoce con certeza cual es el mejor tratamiento.

Tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos

La tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos (sobre todo cervicales y axilares) es la manifestación más frecuente de la tuberculosis extra-pulmonar en muchas poblaciones.⁵³⁰ En tiempos pasados, entre los grupos consumidores de leche, *M. bovis* era el principal causante de tuberculosis de los ganglios periféricos, especialmente en niños, pero en la actualidad es *M. tuberculosis*, casi de forma universal,⁵³¹ y afecta a todos los grupos de edad pero con una predilección por los jóvenes^{532,533} y por el sexo femenino.⁵³⁰

Se pensó durante mucho tiempo que el tratamiento de la tuberculosis linfática era quirúrgico debido a que se la consideraba un proceso patológico local. En un estudio retrospectivo de casos diagnosticados entre 1965 y 1973 en el Reino Unido⁵³⁴ se demostró que este concepto estaba equivocado.

En el Reino Unido se llevó a cabo un estudio prospectivo del tratamiento de la tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos, comparando dos regimenes de 18 meses, uno con isoniacida más etambutol, y el otro con isoniacida más rifampicina durante todo el curso, más estreptomina durante los dos primeros meses en ambos.⁴⁷⁶ No se encontraron diferencias en los resultados del tratamiento de los dos grupos.

En un segundo estudio prospectivo que llevó a cabo la British Thoracic Society, se comparó un régimen de 18 meses con otro de nueve meses.^{535,536} Los dos regimenes

se basaban en la administración de isoniácida más rifampicina durante todo el tratamiento, con etambutol como suplemento durante la fase intensiva de dos meses; no hubo diferencias en los resultados del tratamiento.

En un tercer estudio prospectivo en el Reino Unido, se compararon varios regímenes con isoniácida más rifampicina durante todo el tratamiento.⁵³⁷ El régimen control era el mismo que el régimen de nueve meses de la British Thoracic Society. Uno de los regímenes experimentales tenía la misma duración pero se sustituyó el etambutol por la pirazinamida. El segundo grupo experimental recibió el mismo régimen que el primero pero solo durante seis meses. No se detectaron diferencias entre los tres regímenes.

En una revisión de lo publicado se concluye que un régimen de seis meses parecido al que se aplica en la tuberculosis pulmonar es también adecuado para el tratamiento de la tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos.⁵³⁸

En los ensayos británicos se detectó que la tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos no siempre responde clínicamente al tratamiento, y que se puede declarar un fracaso terapéutico desde el punto de vista clínico. Los cultivos de material proveniente de nuevos ganglios que se estaban desarrollando durante el tratamiento o de abscesos que empezaban a drenar después de haber acabado el tratamiento, han permanecido bacteriológicamente estériles. Se ha postulado que este fenómeno sería debido a una respuesta inmunológica a la tubérculo-proteína.⁵³⁵

Tuberculosis de la columna vertebral

La tuberculosis de la columna vertebral es una de las formas más importantes, tanto por su frecuencia como por su capacidad de producir discapacidades permanentes. Se ha estimado que en la India más de la mitad de todas las manifestaciones tuberculosas osteo-articulares afectan a la columna vertebral.⁵³⁹

Antes del advenimiento de la quimioterapia anti-tuberculosa, el tratamiento consistía en reposo en cama, mejorar el estado nutricional del paciente, y, en algunos casos, la fusión espinal posterior.⁵⁴⁰

En los años 50 y primeros años 60, dos posiciones extremas caracterizaron las opiniones divergentes sobre el tratamiento correcto de la tuberculosis de la columna vertebral. En Nigeria se notificó el buen resultado del tratamiento con solo quimioterapia.^{541,542} En Hong Kong se publicaron excelentes resultados con fusión espinal anterior.⁵⁴³⁻⁵⁴⁶

Con estos antecedentes, el British Medical Research Council planificó^{539,547,548} y llevó a cabo una serie de ensayos clínicos controlados que originaron 14 publicaciones científicas.⁵⁴⁹⁻⁵⁶²

Los ensayos se llevaron a cabo en Hong Kong, India, Corea y Zimbabwe. Todos los ensayos evaluaron el papel de la quimioterapia y de varios tipos de intervenciones quirúrgicas invasivas y no invasivas. La quimioterapia tuvo una duración de seis a 18 meses según diferentes períodos de tiempo. El último ensayo demostró que un régimen de seis meses con isoniácida más rifampicina durante todo el tratamiento era tan efectivo como cualquier otro régimen.⁵⁶² Se concluyó que la quimioterapia estándar de corta duración con isoniácida más rifampicina y pirazinamida administradas en régimen externo debía constituir el tratamiento principal de la tuberculosis de la columna vertebral no complicada.⁵⁶¹

Basados en estos resultados, puede afirmarse que es probable que un régimen

efectivo para la tuberculosis pulmonar, será igualmente efectivo para tratar la tuberculosis de la columna vertebral.

Tuberculosis del sistema nervioso central

La meningitis tuberculosa es la manifestación más importante de la tuberculosis del sistema nervioso central. Se desconoce su tratamiento óptimo y las recomendaciones se basan en las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos y, en gran parte, en deducciones y sentido común.

La barrera hemato-encefálica provoca problemas especiales en la elección de las combinaciones de fármacos debido a que la penetración en el líquido cefalorraquídeo y su relación con las concentraciones en suero difieren mucho entre los fármacos anti-tuberculosos.

La cuestión clave es la proporción del fármaco fijada en plasma, ya que es probable que solo sea la parte no fijada la que penetra en el sistema nervioso central, lo que explicaría las diferencias entre la isoniacida y la pirazinamida por un lado, y la rifampicina por el otro.

La isoniacida es un fármaco que tiene una penetración excelente en el líquido cefalorraquídeo.^{61,563}

A diferencia de la isoniacida, la rifampicina penetra con dificultad en el líquido cefalorraquídeo,⁵⁶³ aunque se la encuentra en concentraciones más elevadas al inicio del tratamiento, en la fase en que las meninges están inflamadas.^{564,565} Sin embargo, como la tuberculosis no es una enfermedad localizada, el uso de la rifampicina es beneficioso para tratar otras lesiones que no sean las del sistema nervioso central y que podrían existir al mismo tiempo.

La pirazinamida tiene una penetración excelente en el líquido cefalorraquídeo.⁵⁶³

El etambutol no tiene buena penetración en las meninges normales o no inflamadas pero penetra bastante bien cuando están inflamadas.⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁸

La estreptomina penetra con dificultad en el líquido cefalorraquídeo.⁵⁶³

De entre las tioamidas, la etionamida tiene buena penetración en el líquido cefalorraquídeo.^{565,568-570}

Se ha recomendado, basándose en estas propiedades farmacocinéticas y en otras consideraciones, que para tratar la meningitis tuberculosa confirmada o su sospecha, se debería empezar con una fase intensiva que incorporase isoniacida, rifampicina y pirazinamida más estreptomina.⁵⁷¹ Se desconoce la duración de la fase de continuación pero basados en la información limitada que existe,⁵⁷² se recomienda isoniacida y rifampicina durante al menos siete meses.⁵⁶³ Este régimen puede ocasionar problemas en los enfermos con cepas resistentes a la isoniacida debido a las concentraciones impredecibles de la rifampicina. La etionamida, allí donde la haya, puede en este caso constituir una alternativa aunque sea peor tolerada.^{570,573}

Influencia de la infección por VIH sobre la elección de un régimen terapéutico

En los enfermos con tuberculosis infectados por el VIH hay dos cuestiones a tener en cuenta.

La primera tiene que ver con las primeras observaciones clínicas al tratar a los enfermos de tuberculosis infectados por el VIH con fármacos anti-tuberculosos: su tolerancia era inferior a la de los enfermos no infectados por el VIH.

La segunda cuestión está relacionada con la eficacia de los regímenes administrados normalmente. Los enfermos infectados por el VIH pueden tener diarrea, lo que puede comprometer, por la reducción de las concentraciones del fármaco en suero, la eficacia del régimen, lo que favorecería la emergencia de resistencia y la recaída subsiguiente.

Efectos adversos de los medicamentos

Los efectos adversos ocurren mucho más a menudo en los pacientes infectados por el VIH. Son frecuentes, especialmente, las reacciones de hipersensibilidad cutánea. La mayoría se han atribuido a la tioacetazona,^{443,445,447,574-577} y, en menor grado, a estreptomina,⁵⁷⁵ rifampicina,^{215,216,578} e isoniacida.⁵⁷⁸

Las frecuentes reacciones cutáneas debidas a la tioacetazona, a veces mortales, en los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH, descartan su administración en dichos pacientes.^{8,13} El mejor sustituto es el etambutol.

Se ha detectado un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas no cutáneas (hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales, trombocitopenia) debidas a la isoniacida⁵⁷⁸⁻⁵⁷⁹ y la rifampicina.⁵⁷⁸⁻⁵⁸⁰

La terapia anti-retroviral origina problemas especiales debido a las interacciones con la rifampicina que impiden la aplicación simultánea de los dos regímenes terapéuticos.

Eficacia del tratamiento

La enteropatía es frecuente en los enfermos infectados por el VIH por lo que la absorción de los medicamentos anti-tuberculosos puede estar reducida,⁵⁸¹ y ocasionar fracaso terapéutico, recaída⁵⁸² o adquisición de resistencia medicamentosa.⁵⁸³ Estudios farmacocinéticos en enfermos con sida en varios centros de Puerto Rico y de los Estados Unidos han demostrado que las concentraciones máximas en suero, especialmente de rifampicina y de etambutol, era inferiores a las esperadas.³³⁴ No obstante, no parece que la malabsorción de los medicamentos anti-tuberculosos constituya un problema importante en la mayoría de estos pacientes.^{584,585}

La conversión del esputo es rápida, e incluso más rápida en los enfermos VIH positivos que en los VIH negativos (Figura 50).⁵⁸⁶ Sin embargo, es preocupante el hecho de que la carga bacilar del esputo pueda no reflejar el número de bacilos que un enfermo alberga, y que fuera necesario un tratamiento prolongado.⁵⁸⁷

Los regímenes de seis a nueve meses de duración con rifampicina durante todo el curso han sido muy eficaces en cuanto a las bajas frecuencias de fracaso bacteriológico⁵⁷⁶ y recaída.^{579,588,589} En la práctica, los regímenes de ocho meses han dado buenos resultados.⁵⁹⁰ Al contrario, los regímenes de 12 meses que no incluyen rifampicina han producido fracasos^{591,592} y recaídas^{591,593,594} con elevada frecuencia. Cuando se ha dado el tratamiento anti-retroviral junto con el tratamiento anti-tuberculoso, se han producido reacciones paradójicas con empeoramiento clínico, que se

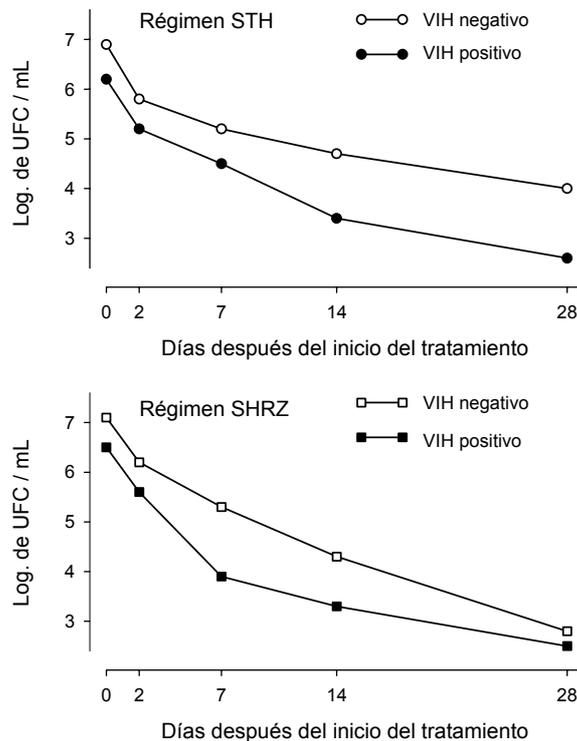


Figura 50. Respuesta bacteriológica a la quimioterapia en enfermos VIH negativos y VIH positivos, según el régimen terapéutico.⁵⁸⁶

piensa que son debidas a una respuesta inmunitaria.⁵⁹⁵ Los fármacos anti-retrovirales, tales como los inhibidores de la proteasa (saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (nevirapina, delaviridina y efavirenz) tienen interacciones importantes con las rifamicinas.⁵⁹⁶ La rifampicina reduce las concentraciones en sangre de los inhibidores de la proteasa. Por ello, la eficacia de estos últimos será menor si se administran junto a la rifampicina. Probablemente, la interacción con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina y lamivudina) no es de mucha importancia clínica.⁵⁹⁶

El US Public Health Service llevó a cabo el estudio 22, y comparó la eficacia de isoniacida más rifapentina administradas una vez por semana con isoniacida más rifampicina dos veces por semana en una fase de continuación de cuatro meses después de una fase intensiva de dos meses con cuatro medicamentos.⁵⁹⁷ No hubo ningún fracaso terapéutico entre los 61 enfermos co-infectados por el VIH. Sin embargo, tres de los 31 enfermos que siguieron la fase de continuación con rifampicina recayeron, todos ellos con organismos sensibles, pero cinco de los 30 enfermos que siguieron el tratamiento con rifapentina recayeron, cuatro de ellos habiendo adquirido resistencia a las rifamicinas. Es pues evidente que la isoniacida como medicamento acompañante no es adecuada en un régimen administrado una vez por semana, y los enfermos recibieron de hecho monoterapia con rifapentina. De forma análoga, es preocupante que los pacientes infectados por el VIH con resistencia inicial a la isoniacida puedan adquirir de forma subrepticia (sin fracaso aparente durante el tratamiento) resistencia a la

rifampicina si se tratan con este medicamento en la fase de continuación.⁵⁹⁸ De todas maneras, las causas por las que se adquirió resistencia a las rifamicinas en este estudio no se han esclarecido del todo, y parece ser que podrían atribuirse a una mala dosificación de la rifapentina.

Las recaídas después de completar el tratamiento son más frecuentes en los enfermos infectados por el VIH que en los no infectados,^{594,599} y su riesgo disminuye al administrar quimioterapia preventiva con isoniacida al acabar el tratamiento.⁵⁹⁹

Influencia de la resistencia a la isoniacida sobre la elección de un régimen

La isoniacida es el medicamento clave en el tratamiento de la tuberculosis y está incluida en todos los regimenes de primera línea. La existencia previa de resistencia inicial a la isoniacida puede producir resistencia adicional, especialmente si la administración del tratamiento no es adecuada, tal como sugiere la información que proviene del proyecto de vigilancia mundial de la fármaco resistencia de la OMS/UICTER (Figura 51).⁶⁰⁰

Los pacientes con resistencia inicial a la isoniacida a los que se administra una fase intensiva durante dos meses con cuatro medicamentos, seguida de una fase de continuación con isoniacida más tioacetazona fracasan más a menudo que los pacientes con organismos sensibles.^{519,601} Estos pacientes pueden tratarse otra vez de forma efectiva con un régimen que contenga rifampicina más etambutol durante todo el período, más pirazinamida durante los tres primeros meses, y estreptomicina en los dos primeros.^{8,13,602-604}

No está bien determinada la efectividad de este régimen de re-tratamiento cuando existe resistencia adicional al etambutol. No se conoce la eficacia de esta monoterapia funcional con rifampicina durante la fase de continuación en el régimen de re-tratamiento, ni su capacidad de causar fármaco resistencia en los pacientes infectados por el VIH.⁵⁹⁸

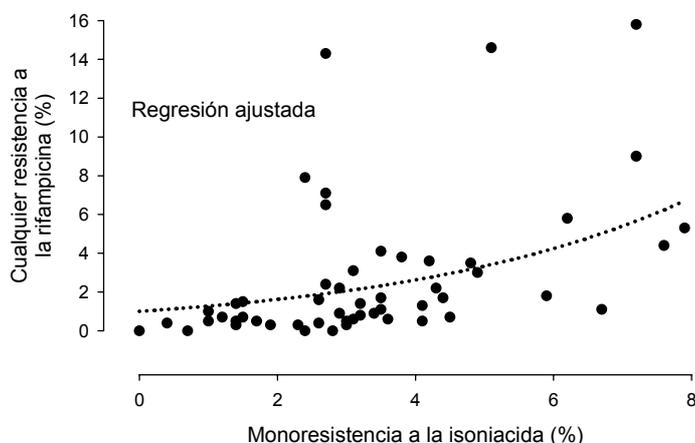


Figura 51. Correlación entre la mono-resistencia a la isoniacida y cualquier resistencia a la rifampicina en pacientes nunca tratados. Análisis ecológico del Proyecto Global de Vigilancia de Resistencia a los Fármacos Anti-tuberculosos.⁶⁰⁰

Influencia de la resistencia a isoniacida más rifampicina en la elección de un régimen

Los enfermos con tuberculosis multirresistente (bacilos resistentes al menos a isoniacida más rifampicina) pocas veces podrán curarse si reciben tratamiento con los seis fármacos esenciales. Bajo las condiciones de un programa, cuando existe multirresistencia, aplicando el re-tratamiento estándar recomendado por la OMS, los resultados no serán buenos. A menos que no remitan de forma espontánea, estos pacientes son incurables y, a menudo, en los países donde solo se dispone de los medicamentos esenciales, se convierten en excretores crónicos de bacilos.

Todos los fármacos que no sean los seis medicamentos esenciales tienen una menor eficacia, son más costosos y, en la mayoría de casos, se toleran mucho peor.⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸ No se sabe tampoco cual es la mejor estrategia terapéutica. Para tratar la tuberculosis multirresistente se ha propuesto la aplicación de un régimen estándar o de uno individualizado basado en las pruebas de sensibilidad.⁶⁰⁹ No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que hayan evaluado estos regimenes, y actualmente no hay experiencia suficiente que permita hacer unas recomendaciones en firme.

Consideraciones estratégicas, indicaciones y recomendaciones para la elección de los regimenes de tratamiento en un programa nacional de control de la tuberculosis

Se podrá minimizar el número de posibles errores terapéuticos mediante la aplicación sistemática en todo el país de regimenes estandarizados. La dosificación, forma de administración y duración de los regimenes estandarizados de tratamiento se basan en ensayos de eficacia clínica. Las alteraciones de los regimenes estándar solo están indicadas en caso de reacciones adversas a los medicamentos, en los pacientes con enfermedades pre-existentes que requieran modificaciones del régimen, o en caso de presencia confirmada o de sospecha de resistencia a uno o más medicamentos.

La OMS junto con la UICTER recomiendan regimenes de tratamiento estandarizados que varían de acuerdo con la categoría del paciente.¹³ Las tres categorías son:⁸

- Enfermos con baciloscopia positiva o con tuberculosis extra-pulmonar grave que no se han tratado nunca o que lo han sido solo por un mes;
- Enfermos con otras formas de tuberculosis (baciloscopia negativa y extra-pulmonar) que no se han tratado nunca o que lo han sido solo por un mes;
- Enfermos con baciloscopia positiva que han recibido tratamiento durante un mes o más tiempo (retorno después de fracaso terapéutico, retorno después de abandono, y recaída).

No se han hecho recomendaciones específicas sobre el tratamiento de los pacientes con enfermedad activa y bacteriología positiva después de haber completado un curso de re-tratamiento (excretores crónicos).

El objetivo principal de todo programa de control debe ser limitar al máximo la emergencia de resistencia a los medicamentos de que se disponga. Esto constituye un

principio normativo de toda quimioterapia, pero es especialmente importante en el control de la tuberculosis, porque el número de medicamentos está limitado y las posibilidades en un futuro cercano de disponer de nuevos medicamentos, a bajo precio y con una eficacia comparable a la isoniacida, rifampicina o pirazinamida son pocas en la mayoría de países de escasos recursos.

Elección de un régimen de primera línea

Los regimenes más eficaces son los de seis a ocho meses de duración. Todos se basan en una fase inicial de cuatro fármacos. La selección de un régimen de cuatro meses (con rifampicina) o de seis meses (sin rifampicina) depende de la disponibilidad de medicamentos y de personal, y de consideraciones sobre los regimenes de reserva (re-tratamiento), especialmente en el caso de fracaso terapéutico. Los regimenes de doce meses (sin rifampicina) se han usado extensamente para la tuberculosis no confirmada bacteriológicamente, pero su eficacia en enfermos infectados por el VIH es inferior a los regimenes alternativos, más cortos pero más intensos.

En los regimenes de ocho meses la fase de continuación consiste en isoniacida más tioacetazona durante seis meses. Una alternativa frecuente a la tioacetazona es el etambutol. Este cambio debilita potencialmente el régimen de re-tratamiento (monoterapia funcional con rifampicina en la fase de continuación). Ello aumenta el riesgo de desarrollo de multirresistencia. Por ello, la UICTER recomienda añadir pirazinamida durante todo el período de re-tratamiento⁸ cuando se ha usado etambutol en la fase de continuación del tratamiento inicial.

Muchos países han adoptado un régimen de primera línea con rifampicina durante todo el tratamiento. Los pacientes que realmente fracasan con dicho régimen tienen una probabilidad elevada de padecer multirresistencia inicial (o resistencia inicial a la isoniacida más resistencia adquirida a la rifampicina). Es muy poco probable que el régimen de re-tratamiento recomendado por la UICTER y por la OMS pueda curar a estos pacientes, y además existe el riesgo de que puedan adquirir resistencia al etambutol. No es seguro de que un re-tratamiento que incorpore etambutol más pirazinamida durante la fase de continuación pueda solucionar este problema. Existe el riesgo de perder ambos medicamentos dada su relativa debilidad. Ello se ha denominado el “efecto amplificador” (un nuevo término para un fenómeno antiguo: la adquisición sucesiva de fármaco-resistencia adicional) y ha sido detectado en brotes urbanos en Perú.^{610,611} Esto no se ha observado en áreas que aplican un régimen de primera línea con una fase de continuación sin rifampicina.⁶¹²

Regimenes de 8 meses

El régimen de ocho meses evaluado en África del Este (un régimen directamente observado de cuatro medicamentos con una fase intensiva de dos meses seguida de seis meses con isoniacida más tioacetazona auto-administradas) se ha convertido, en los programas que colaboran con la UICTER, en el principal régimen terapéutico para la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva.^{8,604} Los programas que basan su quimioterapia en este régimen están aplicando una intervención muy rentable.⁶¹³

En un estudio llevado a cabo en grandes áreas urbanas de Tanzania, la sustitución de la estreptomina por el etambutol durante la fase intensiva no afectó negativamente la adherencia a la terapia observada directamente;⁶¹⁴ en Madagascar,

bajo condiciones de rutina, los resultados del tratamiento fueron parecidos, aunque la proporción de fracasos fue algo mayor en el grupo de la estreptomicina.⁶¹⁵ También se obtuvieron buenos resultados en Benin.⁶¹⁶

Es probable que la sustitución de la tioacetazona por el etambutol tenga la misma efectividad, tal como demostró un ensayo clínico en la India en un grupo de pacientes con una baja prevalencia de infección por el VIH.^{521,522} Se recomienda a menudo la administración de etambutol, si no se puede usar tioacetazona debido a una elevada prevalencia de infección por el VIH.⁸

Regímenes de 6 meses

Los regímenes terapéuticos más cortos de eficacia demostrada para la tuberculosis confirmada por bacteriología consisten en seis meses de isoniacida más rifampicina, y un suplemento de pirazinamida con estreptomicina o con etambutol durante los dos primeros meses. Esto se ha comprobado de forma convincente cuando todos los medicamentos se toman diariamente durante todo el curso.¹²² En Polonia, no se detectaron fracasos ni recaídas en un estudio que aplicaba este régimen con la fase de continuación administrada dos veces por semana.⁵²⁵ En Singapur, se obtuvieron unos buenos resultados parecidos con el mismo régimen, con la fase de continuación administrada tres veces por semana.⁶¹⁷

La mayoría de países industrializados ha adoptado este régimen de elección para los enfermos sin antecedentes de tratamiento, administrando a diario la fase intensiva y a diario o de forma intermitente la fase de continuación.

Regímenes de 12 meses

Los regímenes de 12 meses mejor estudiados y que se aplican actualmente en los países de pocos recursos consisten en 12 meses de isoniacida más tioacetazona, con un suplemento de estreptomicina durante los dos primeros meses.¹²² Se ha empleado mucho este régimen para los pacientes sin antecedentes de tratamiento en los programas que colaboran con la UICTER. En estos pacientes, se administra a los casos con baciloscopia positiva que no puedan recibir una fase intensiva con rifampicina observada directamente, y a la mayoría de pacientes con baciloscopia negativa o con tuberculosis extra-pulmonar que no sea grave.

En Uganda, los dos resultados principales de interés que se evaluaron en enfermos infectados por el VIH, al comparar el régimen arriba descrito de 12 meses con uno de nueve meses con rifampicina durante todo el curso (más pirazinamida durante los dos primeros meses), fueron la frecuencia de reacciones adversas y la supervivencia.⁶¹⁸ Tal como era de esperar las reacciones adversas fueron más frecuentes en el primer régimen, pero la supervivencia después de dos años de seguimiento fue idéntica.

En Malawi, los enfermos infectados por el VIH con tuberculosis con baciloscopia negativa que recibieron un tratamiento de 12 meses (12 meses de isoniacida más tioacetazona o etambutol, con un suplemento de estreptomicina durante el primer mes) tuvieron una tasa de recaída muy elevada, cercana al 20% (en comparación al 7% en los enfermos VIH negativos).⁵⁹⁰ Estos resultados cuestionan el seguir aplicando este régimen en países con una prevalencia de VIH elevada en los enfermos con tuberculosis.

Elección del regimen de retratamiento

Se deben diseñar los regimenes terapéuticos de un programa nacional de control de la tuberculosis para poder curar a los enfermos que requieran un régimen de retratamiento, porque esta es la última oportunidad para estos enfermos de curarse. La necesidad de un régimen de retratamiento es debida a la mayor probabilidad de que exista resistencia a los medicamentos administrados en el tratamiento previo. Se ha demostrado de forma fehaciente que ello ocurre.⁶¹⁹ Un régimen de retratamiento eficaz debe incluir siempre, durante todo su curso, al menos dos fármacos a los cuales es probable que los bacilos sean todavía sensibles. Los países que unicamente disponen de los seis fármacos esenciales deben seleccionar un régimen de retratamiento basado en estos seis fármacos.

Como en un régimen de primera línea siempre se administra isoniacida, un enfermo que no responde al régimen terapéutico tiene muchas probabilidades de que ya sea resistente a la isoniacida desde el inicio del tratamiento. Siguiendo el principio de que un régimen de retratamiento debe incorporar al menos dos fármacos eficaces, no deberían usarse ni rifampicina ni etambutol como únicos fármacos acompañantes de la isoniacida en el momento del fracaso (definido como esputo con baciloscopia positiva a los cinco o más meses), para que estos fármacos sean efectivos en el régimen de retratamiento. Su administración, como único fármaco acompañante de la isoniacida, constituye en estos pacientes una monoterapia funcional y presenta el riesgo de desarrollar resistencia al fármaco acompañante (en este caso, rifampicina o etambutol). Esta ha sido la razón por la que la UICTER ha recomendado el uso de la isoniacida más tioacetazona en la fase de continuación. En caso de que emergieran bacilos resistentes a la tioacetazona, es probable que el retratamiento aún tuviera éxito.

El régimen de retratamiento propuesto por la OMS y la UICTER consiste en ocho meses de isoniacida, rifampicina y etambutol, más pirazinamida durante los tres primeros meses, y estreptomycin durante los dos primeros meses. Este régimen emplea todos los medicamentos disponibles salvo la tioacetazona. Es muy probable que con este régimen se cure todo enfermo que al empezar el tratamiento no tenga ya organismos resistentes a la isoniacida y a la rifampicina conjuntamente. Los enfermos con cepas multirresistentes tienen unos resultados, después de seguir el régimen de retratamiento, no mucho mejores que los resultados en la era anterior a la quimioterapia.⁶²⁰

Tratamiento de los enfermos con bacilos resistentes a la isoniacida y a la rifampicina

Los pacientes que fracasan después de recibir un tratamiento observado directamente con isoniacida y rifampicina durante todo el período (p.e., pacientes que fracasan con un régimen de primer línea de seis meses o con el régimen arriba mencionado de retratamiento de ocho meses), es más probable que tengan organismos resistentes a la isoniacida junto con la rifampicina (bacilos multirresistentes). En la mayoría de países de escasos recursos se llama a estos pacientes “excretores crónicos” y su suerte viene dada por el curso natural de la enfermedad puesto que los fármacos alternativos (aparte de los seis fármacos esenciales) no se encuentran, generalmente, en cantidad suficiente.

Se ha documentado la emergencia de tuberculosis multirresistente en un número creciente de países, y en algunos países se han alcanzado niveles que amenazan de

forma importante el control de la tuberculosis.^{621,622}

La OMS ha considerado este tema en una publicación oficial⁶⁰⁶ y en los informes de un taller.^{608,609}

El tratamiento curativo de la tuberculosis multirresistente plantea varios problemas:

- el elevado coste de los medicamentos necesarios (actualmente hasta 100 veces más que un régimen de primera línea);⁶⁰⁹
- la actividad relativamente débil de la mayoría de estos fármacos contra *M. tuberculosis*;
- la elevada frecuencia de reacciones adversas que requieren la atención de un especialista;
- la duración prolongada (se ha propuesto un mínimo de 21 meses);⁶⁰⁶
- las dificultades logísticas previstas para la administración de dichos regimenes en el marco de un programa nacional de tuberculosis;
- las dificultades para disponer de laboratorios con normas estandarizadas que identifiquen correctamente los patrones de sensibilidad;⁶²³
- lagunas en el conocimiento de cual es la mejor forma de tratamiento (individualizado o estandarizado).⁶²⁴

Al haber una demanda creciente para administrar estos medicamentos alternativos, y como los conocimientos técnicos acerca de su empleo apropiado son deficientes en la mayoría de países donde el problema se ha planteado o está emergiendo, el peligro de su uso mal controlado es significativo. En lugares que no estén preparados es probable que emerja resistencia de forma rápida.⁶²⁵ Es de esperar que la agenda diseñada por la OMS⁶⁰⁸ genere suficiente información de forma ordenada y a tiempo, y que la ejecución de un proyecto irá acompañada de los conocimientos técnicos apropiados para asegurar la curación de la tuberculosis en estas situaciones. Por desgracia, la tuberculosis multirresistente ha emergido precisamente en lugares donde ya el control de la tuberculosis era deficiente, y queda por ver si el deterioro de dicha situación podrá prevenirse con la introducción de los fármacos que potencialmente pueden curar a la tuberculosis multirresistente.

Seguimiento de los enfermos

No es suficiente recetar un curso adecuado de tratamiento; se debe asegurar que las medicaciones prescritas se estén tomando realmente hasta completar el tratamiento curativo con éxito.

Terapia observada directamente

El elemento clave para completar la terapia en el tiempo indicado y para prevenir la adquisición de resistencia a los fármacos es asegurar un tratamiento regular. Hace ya

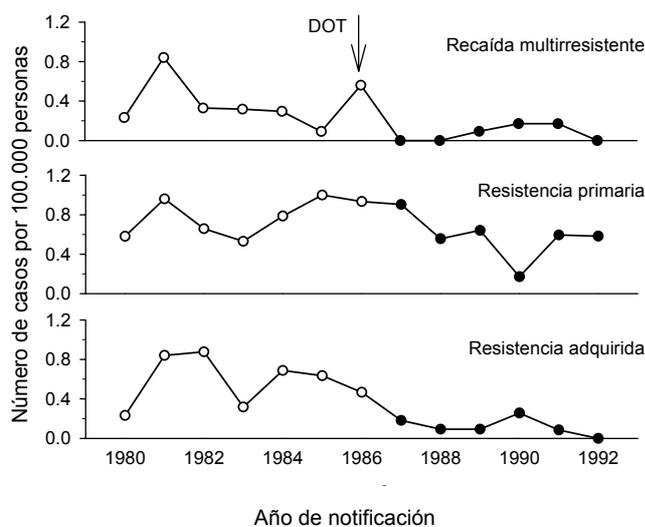


Figura 52. Efecto de la terapia observada directamente sobre la recaída, la resistencia primaria y la resistencia adquirida en Tarrant County, Tejas, Estados Unidos. La flecha indica el momento de la introducción de forma universal del tratamiento observado directamente. Reproducido de⁶³¹ con el permiso del editor Massachusetts Medical Society.

tiempo que se conocen los problemas para asegurar la adhesión a la quimioterapia auto-administrada,²⁷⁹ y para determinar la eficacia de los regimenes en los ensayos clínicos se ha aplicado sistemáticamente la observación directa de la toma de medicamentos durante una parte o todo el curso del tratamiento.¹²²

Se entiende por terapia observada directamente aquella en que una persona cualificada (generalmente pero no siempre,⁶²⁶ un trabajador sanitario) se asegura de que se toman las medicaciones observando su ingesta por el paciente.⁶²⁷ La terapia ambulatoria observada directamente está basada en los estudios llevados a cabo en Chennai (antes denominada Madras) y Hong Kong,⁶²⁸ al comprobar la necesidad de encontrar alternativas a la hospitalización de elevado coste.

La terapia observada directamente puede interpretarse como una medida coercitiva pero también puede contribuir a reforzar la relación entre el paciente y el trabajador sanitario.⁶²⁹ Si ello no ocurre, es posible que la terapia observada directamente no consiga incrementar la proporción de enfermos que completan el tratamiento.⁶³⁰

Los efectos principales que podemos esperar de la terapia observada directamente son una reducción del riesgo de adquirir resistencia y de la frecuencia de recaídas después de concluir la quimioterapia, tal como demostró claramente un estudio efectuado en los Estados Unidos (Figura 52).⁶³¹

¿Se puede controlar la emergencia de resistencia a los fármacos en un programa nacional de tuberculosis?

Las cepas resistentes a la isoniacida tienen, comparativamente, una ventaja, ya que los enfermos con estas cepas serán transmisores, de media, durante más tiempo que los

enfermos con cepas sensibles. Por ello, debería esperarse un aumento de la prevalencia de la resistencia primaria a la isoniacida. Sin embargo, en los programas que están bien llevados ello no ocurre.^{632,633} Algunos estudios sugieren que la transmisibilidad de las cepas sensibles a la isoniacida y las de las cepas resistentes es la misma,^{634,635} mientras que otros indican que la de las cepas resistentes es menor;¹²² es decir, todavía no se ha aclarado bien su transmisibilidad. No obstante, las cepas resistentes debido a una supresión del gen *katG* tienen una virulencia menor en los modelos con animales experimentales,^{636,637} mientras que una mutación en el gen *inhA* no tiene ningún efecto sobre la virulencia.⁶³⁶ Por tanto, es posible que una fracción de las cepas resistentes a la isoniacida tengan comparativamente una desventaja selectiva. Durante más de 12 años no se ha detectado multirresistencia (resistencia al menos a isoniacida y rifampicina) en ningún programa de tuberculosis efectivo que conste de una fase intensiva con los cuatro fármacos más potentes administrados de forma observada directamente, seguida de una fase de continuación auto-administrada sin rifampicina.⁶³² Esto podría indicar que un buen programa es capaz de controlar la tasa de emergencia de resistencia a los fármacos. Sin embargo, un estudio de Holanda ha demostrado que algunas mutaciones específicas del gen *katG* conllevan un elevado grado de resistencia y una probabilidad de producir casos secundarios tan grande como la de las cepas sensibles a la isoniacida.⁶³⁸

Las cepas resistentes solamente a la isoniacida pueden eliminarse prácticamente siempre cuando se aplican regímenes que contengan rifampicina y pirazinamida, y que administran rifampicina durante todo el curso.⁶⁰³ Por esta razón la introducción de los regímenes acortados en países como Argelia y Corea se vio acompañada de una reducción marcada de la resistencia a la isoniacida y de los excretores crónicos.^{639,640} Sin embargo, en Argelia la introducción de los regímenes acortados se acompañó de la aparición y del aumento progresivo de los casos de multirresistencia entre los pacientes ya tratados con anterioridad, seguramente relacionado con el hecho de que no se aplicaba el tratamiento observado directamente. La tasa de reducción de los casos de tuberculosis (y, especialmente, de los casos de retratamiento) en esta comunidad era mayor que la tasa de emergencia de multirresistencia, es decir, que se controlaba la resistencia a los fármacos. No obstante, quizás ello no hubiera ocurrido si en esta comunidad los casos de tuberculosis hubieran aumentado, en lugar de disminuir (p. e., si esta comunidad hubiese estado seriamente afectada por la infección por el VIH).

Esta es una de las razones por las que la UICTER ha mantenido una política muy conservadora con respecto a los regímenes terapéuticos, para preservar la utilidad de la rifampicina como agente efectivo en el esquema global de normas terapéuticas.

Tratamiento de las reacciones adversas a los fármacos

Expondremos a continuación las presentaciones clínicas principales de las reacciones adversas que pueden ocurrir en un paciente tratado con los fármacos esenciales y su enfoque terapéutico. Las reacciones adversas a los fármacos de segunda línea deben tratarse siempre por un especialista. Limitaremos la discusión a los síndromes clínicos más importantes que ocurren en la práctica diaria del tratamiento de la tuberculosis.

En todo paciente que reciba un tratamiento prolongado, pueden ocurrir alteraciones atribuidas, por el mismo paciente o por el personal sanitario, a los efectos adversos del tratamiento. Ello no siempre es verdad. En los extensos ensayos clínicos de quimioterapia preventiva llevados a cabo por el US Public Health Service en los contactos de enfermos con tuberculosis, se asignó un grupo de pacientes a recibir

tratamiento y otro grupo a recibir placebo con unas tabletas idénticas que no contenían medicación activa.⁶⁴¹ Ni el paciente ni el trabajador de salud conocían el tipo de tabletas que cada enfermo tomaba. Por tanto, lo que se observó durante el tratamiento ocurrió sin conocerse el tipo de tratamiento administrado. En algunos casos, el trabajador de salud interrumpió el tratamiento pensando que las reacciones adversas estaban causadas por los medicamentos.

Cuando se abrió el código que indicaba lo que el paciente recibía y se analizaron los resultados, se detectó que el 20% de las reacciones que se habían considerado que eran debidas a la “medicación”, resultaban ser efectos “placebo”.⁶⁴¹ Ello indica que las “reacciones adversas” constituían de hecho enfermedades inter-recurrentes o reacciones sin relación con el tratamiento, aunque pareciera que eran debidas a los medicamentos.

Esto tiene implicaciones importantes al evaluar las “reacciones adversas” en los enfermos bajo tratamiento anti-tuberculoso. Si se interrumpe uno de los medicamentos esenciales (como la isoniacida o la rifampicina) debido a lo que se considera (incorrectamente) una reacción adversa, se puede perjudicar de forma importante el resultado del tratamiento. Durante el tratamiento de un enfermo con tuberculosis, ante una posible reacción adversa medicamentosa deberá hacerse una evaluación cuidadosa antes de interrumpir un medicamento esencial, si no queremos reducir las oportunidades de obtener un tratamiento con éxito.

El paciente con hepatitis

Se debe sospechar una hepatitis clínica ante un enfermo que presente un síndrome de malestar, náusea, vómitos, anorexia, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia u orina oscura.⁶⁴²

Las alteraciones hepáticas durante la quimioterapia anti-tuberculosa no siempre son debidas a los fármacos, y pueden deberse a otras causas, como la ingesta de alcohol, cirrosis, hepatitis infecciosa, o a la misma tuberculosis. De todas formas, el tratamiento apropiado del enfermo requiere que sean consideradas como debidas a uno o más de los fármacos.

Los principales medicamentos sospechosos son isoniacida, pirazinamida y rifampicina. En tal caso (p.ej., durante la fase intensiva de la quimioterapia) se deberán interrumpir inmediatamente los tres medicamentos si los síntomas son graves o si aparece ictericia. Entonces se administra temporalmente etambutol más estreptomycin. Es poco probable que esta combinación sea hepatotóxica y, a pesar de que es una combinación débil, asegura un tratamiento temporal adecuado sin un riesgo elevado de producir resistencia medicamentosa. Cuando el paciente presente solo malestar y náuseas (sin ictericia), se podrá mantener la rifampicina en el régimen, ya que raras veces esta causa hepatitis.

Se administran estos dos fármacos hasta que los síntomas disminuyen, lo que ocurre, generalmente, al cabo de una o dos semanas.

Entonces se añade isoniacida a una dosis de 50 mg al día. Si no hay un deterioro clínico se puede aumentar en el día 4 la dosis de isoniacida a 100 mg, a 200 mg en el día 7 y a la dosis completa en el día 14.⁶⁴² Se sigue al paciente durante 7 días más, se reintroduce rifampicina, y si se tolera bien, se añade, finalmente, pirazinamida si se han tolerado bien la isoniacida y la rifampicina durante siete días, y si se habían administrado durante menos de dos meses antes de la aparición de la hepatitis. Este régimen tendrá buenos resultados en un 90% de los casos.⁶⁴²

Algunos clínicos prefieren reintroducir la isoniacida a dosis completa cuando las enzimas hepáticas (si se dispone de ellos) se hayan normalizado, o si no se dispone de las pruebas enzimáticas después de dos semanas (comunicación personal por escrito de D E Schraufnagel, 3 abril 2001; comunicación personal por escrito de R J O'Brien, 19 abril 2001).

El paciente con síntomas gastro-intestinales

Los síntomas gastro-intestinales como náusea, dolor y vómitos pueden representar signos prodrómicos de hepatitis y se deberá controlar clínicamente al enfermo. Además de la isoniacida, rifampicina y pirazinamida, la tioacetazona a menudo produce síntomas gastro-intestinales. Si un enfermo está tomando isoniacida y tioacetazona, es probablemente esta última la causante de los síntomas gastro-intestinales. Estas reacciones pueden tratarse fácilmente tomando la medicación con la comida o antes de ir a la cama. Es importante hacer un seguimiento de la respuesta. Si los síntomas no disminuyen, la combinación de isoniacida más tioacetazona debe sustituirse por isoniacida más etambutol. Si a pesar del cambio los síntomas persisten, hay que sospechar toxicidad hepática por isoniacida y tratar al paciente con estreptomycinina más etambutol hasta que los síntomas desaparezcan. Se podrá reintroducir la isoniacida más tarde, tal como se ha descrito anteriormente.

El paciente con alteraciones de la vista

Entre los medicamentos anti-tuberculosos, el etambutol es el causante más frecuente de alteraciones visuales. La toxicidad óptica no puede detectarse mediante fundoscopia. Si se sospecha que la causa es el etambutol se deberá retirar inmediatamente y nunca más darlo. Si ello ocurre durante la fase intensiva cuando se administra etambutol como cuarto medicamento acompañante, no es necesario reemplazarlo (aunque si se cree oportuno se puede administrar estreptomycinina). Si ocurre durante la fase de continuación cuando el paciente está tomando isoniacida más etambutol, este último se reemplazará por tioacetazona o rifampicina.

El paciente con toxicidad vestibulo-coclear

La toxicidad vestibulo-coclear es debida prácticamente siempre a la estreptomycinina. A menudo, pero no siempre, depende de la dosis. Por tanto, lo primero es comprobar que la dosis es la adecuada para el peso y para la edad (la toxicidad depende de ambos). Si no se puede reducir la dosis, o si la reducción no mejora la sintomatología, debe interrumpirse la estreptomycinina y no darse nunca más (a menos que el tipo de resistencia obligue a usarla). Puesto que, en general, se administra estreptomycinina solamente durante la fase intensiva como medicamento acompañante, podrá dejar de darse sin necesidad de sustituirla. No debe darse estreptomycinina nunca durante el embarazo debido al riesgo de provocar sordera en el feto.

El paciente con síntomas neurológicos

Se debe distinguir la toxicidad periférica de la toxicidad del sistema nervioso central debidas a los medicamentos anti-tuberculosos.

La parestesia es la manifestación más común de la neuropatía periférica, presentándose como hormigueo y adormecimiento, que empiezan en los pies y se extienden de forma proximal.⁴⁰⁸ Estos síntomas pueden acompañarse de mialgias, debilidad y ataxia. En general, la neuropatía periférica es debida a la isoniacida, es poco frecuente y ocurre tan solo en niños mal nutridos o en pacientes alcohólicos. La piridoxina es un tratamiento efectivo pero no debe darse más de 50 mg al día, ya que puede antagonizar a la isoniacida,¹⁰⁸ aunque se desconoce la importancia clínica de este antagonismo.

De forma poco frecuente, psicosis tóxica y convulsiones epilépticas pueden ocurrir con isoniacida; se ha detectado, raras veces, en pacientes con signos de malnutrición o malabsorción, un síndrome pelagroide (con dermatitis, diarrea y demencia). En general, la piridoxina es efectiva para tratar estos casos.

El paciente con reacciones de hipersensibilidad o con signos mucocutáneos de toxicidad

Las reacciones cutáneas medicamentosas, tales como prurito, exantemas, y las más graves como necrosis epidérmica tóxica, a veces acompañada por fiebre, pueden deberse a tioacetazona, isoniacida, rifampicina, estreptomycinina o pirazinamida. Las reacciones cutáneas por medicamentos son mucho más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH que en los no infectados. Si el paciente está bajo tratamiento con tioacetazona, esta es la causa más probable. Deberá interrumpirse inmediatamente y no darla nunca más.

Siempre que aparezca una erupción, con o sin fiebre, se deben interrumpir todos los medicamentos. Cuando disminuyen los síntomas, generalmente al uno o dos días, se vuelve a administrar el medicamento con menos probabilidades de ser el causante a una dosis de prueba. Habitualmente es la isoniacida y se administra a una dosis de 150 mg. Si el paciente tiene hipersensibilidad a la isoniacida aparecerá en dos o tres horas fiebre, prurito o erupción.⁴⁹⁹ Si la dosis de prueba no provoca reacción se puede intentar la dosis siguiente de prueba. Se introduce gradualmente durante los próximos días la dosis completa. Más tarde, se puede hacer lo mismo con la rifampicina empezando con una dosis de prueba de 75 mg (o menos), y así consecutivamente. Se puede desensibilizar, bajo observación estricta, a la rifampicina mucho más rápidamente, por ejemplo en un par de días.⁶⁴³ Puede que no sea necesario desensibilizar a la isoniacida si tan solo aparece prurito o erupción, ya que los síntomas a menudo desaparecen de forma espontánea.

Muy a menudo, se logra desensibilizar al paciente y todos los medicamentos pueden volver a darse al cabo de una o dos semanas. Hay que insistir en que no debe intentarse nunca la desensibilización a la tioacetazona.

El paciente con alteraciones hematológicas

Las discrasias sanguíneas representan solo el 10% del número total de reacciones adversas a los medicamentos pero constituyen aproximadamente el 40% de las reacciones mortales.⁹³ Pueden ocurrir con todos los seis medicamentos anti-tuberculosos esenciales. En pacientes sintomáticos se debe interrumpir el medicamento causante y no administrarlo nunca más.

En caso de leucopenia relativa y anemia hemolítica debida a la isoniacida, esta se eliminará definitivamente y se tratará la hemólisis, a menudo, con corticoesteroides. La anemia sideroblástica debida a la isoniacida responde, en general, a la piridoxina. Raras veces pueden ocurrir otras neutropenias, eosinofilia y trombocitopenia que responden a la interrupción de isoniacida. De forma parecida, la aplasia pura de células rojas que es poco frecuente responde a la interrupción de isoniacida. Suele haber una recuperación completa de la agranulocitosis después de eliminar el fármaco.

Con la excepción de la tioacetazona, las discrasias sanguíneas debidas a los medicamentos anti-tuberculosos no son frecuentes. Con toda probabilidad, sobre el terreno será extremadamente difícil poder identificar al fármaco responsable.

El paciente con toxicidad renal aguda

La toxicidad renal aguda puede ser debida a anemia hemolítica, glomerulonefritis y nefritis intersticial. La rifampicina es la causante más probable de esta reacción poco frecuente. Se deberá interrumpir y no darla nunca más. Si se desarrolla insuficiencia renal, se deberán reducir las dosis de etambutol y de estreptomycin según la función renal existente, ya que estos medicamentos se excretan casi en su totalidad por los riñones.

El paciente con dolor osteo-articular

La artralgia es una reacción frecuente debida a la acumulación de ácido úrico producida por la pirazinamida. Muchas veces la dosis de pirazinamida es mayor que la recomendada en los pacientes afectados y, entonces, deberá reducirse hasta los límites recomendados. Es frecuente que ello ocurra hacia el final de la fase intensiva cuando la pirazinamida puede eliminarse sin sustituirla. El ácido acetil-salícilico, en general, alivia los síntomas. La administración intermitente de la pirazinamida reducirá también el efecto de la retención de ácido úrico. El alopurinol no es efectivo.

El tratamiento del paciente con otros problemas médicos concomitantes

Los pacientes pueden presentar otros problemas médicos además de la tuberculosis que requerirán modificaciones del tratamiento estándar. En este capítulo se discuten algunos de los principales problemas médicos que requieren dichas modificaciones.

El paciente con alteraciones hepáticas

Los pacientes con alteraciones hepáticas leves o sin manifestaciones clínicas, incluyendo los alcohólicos, pueden tratarse con el régimen estándar, que deberá ajustarse solo cuando hayan signos clínicos de hepatitis, tal como se discutió en el capítulo anterior.

No se administrarán los medicamentos con mayor riesgo de producir reacciones hepatotóxicas a los enfermos que presenten signos clínicos de hepatitis. Estos incluyen isoniacida, rifampicina y pirazinamida. A estos enfermos se les puede tratar con etambutol más estreptomycin hasta que los signos agudos de la hepatitis desaparezcan.

Más tarde se podrá reintroducir isoniácida y/o rifampicina bajo estrecha vigilancia. Se deberá ajustar la duración del tratamiento dependiendo de la posibilidad de administrar estos medicamentos. Si no puede darse ni isoniácida ni rifampicina, probablemente se deberá alargar el tratamiento a 18 meses. La fase de continuación con estreptomícina y etambutol no debe darse más de tres veces por semana para disminuir la toxicidad acumulada de la estreptomícina.

El paciente con insuficiencia renal

La estreptomícina y el etambutol se excretan principalmente por los riñones y por ello su administración es segura si se hacen los ajuste necesarios en los enfermos con insuficiencia renal. Ello no es posible sin hacer un seguimiento de los niveles sanguíneos de los medicamentos o de la medición del aclaramiento de la creatinina, lo cual no suele ser posible en los países de pocos recursos. Por ello, el mejor tratamiento para dichos pacientes es isoniácida, rifampicina y pirazinamida en la fase intensiva. En la fase de continuación se podrá administrar isoniácida más tioacetazona o isoniácida más rifampicina. No deberá alterarse la duración del tratamiento.

El paciente con disminución auditiva o alteración del equilibrio

No debe administrarse estreptomícina a los pacientes con alteraciones vestibulo-cocleares. Se sustituirá la estreptomícina por el etambutol.

El paciente con alteraciones de la vista

A los pacientes con alteraciones de la vista, salvo miopía, hiperopia o presbiopia, no se les administrará etambutol. En estos casos se sustituirá el etambutol por la estreptomícina.

El paciente con malabsorción gastro-intestinal

Tal como demostró un estudio sobre los factores de riesgo para adquirir mono-resistencia a la rifampicina,⁶⁴⁴ la quimioterapia adecuada en los pacientes con malabsorción gastro-intestinal, reconocida o sospechada, puede plantear problemas importantes. Por otro lado, un estudio en Nairobi no detectó diferencias significativas en los perfiles farmacocinéticos de isoniácida, rifampicina y etambutol entre los pacientes infectados por el VIH y los no infectados, y no hubo asociación con la diarrea.⁵⁸⁴ De forma parecida, estudios en Sudáfrica demostraron que la malabsorción en pacientes asintomáticos infectados por el VIH no era un problema significativo y que no habían diferencias farmacocinéticas importantes entre los enfermos con sida.⁵⁸⁵ Es decir, puede que la malabsorción de los medicamentos anti-tuberculosos en pacientes infectados por el VIH no constituya un problema importante. De todas formas, parece razonable el incluir siempre estreptomícina por vía parenteral en los pacientes en los que se sospecha malabsorción.

La paciente embarazada

Las mujeres embarazadas con tuberculosis no presentan problemas especiales en su tratamiento. Probablemente hay que ajustar las dosis al incrementar el peso ya que el

volumen de distribución aumenta. La estreptomicina no debe administrarse debido al riesgo potencial de daño vestíbulo-coclear en el feto. La isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y tioacetazona son seguras en el embarazo, y no se han detectado efectos teratogénicos u otros en el feto.

Los medicamentos de segunda línea que no deben administrarse durante el embarazo son los aminoglicósidos, polipéptidos, tioamidas y quinolonas.

2. Tratamiento profiláctico

En esta monografía se define el tratamiento profiláctico como al tratamiento que se administra para prevenir la adquisición de la infección por *M. tuberculosis* en las personas expuestas a los bacilos de la tuberculosis.

No existe mucha evidencia que documente la eficacia de dicho tratamiento profiláctico. Resumimos aquí lo poco que se conoce.

Fundamentos y experiencias del tratamiento profiláctico

A principios de los años 50, Zorini comunicó varios experimentos sobre tratamiento profiláctico administrando diferentes dosis de isoniacida a cobayas.^{645,646} En resumen, a los cobayas se les dio isoniacida o placebo en el agua que bebían durante un mes y después se les inyectó *M. tuberculosis* por vía endoperitoneal. Los resultados no dejaron lugar a dudas: una proporción mucho mayor de los animales que habían tomado placebo desarrollaron tuberculosis en comparación con los que recibieron isoniacida.

En humanos, el efecto de la isoniacida en comparación con placebo para prevenir la conversión de la prueba de la tuberculina se ha evaluado en el contexto de los ensayos clínicos sobre quimioterapia preventiva.⁶⁴¹ Se aplicó la prueba de la tuberculina antes de asignar de forma aleatoria la administración de isoniacida o placebo durante un año. Al terminar el tratamiento, se comparó en los dos grupos la tasa de conversión de las personas que tenían inicialmente la prueba de la tuberculina negativa. Estos cuatro estudios del US Public Health Service se llevaron a cabo en varios grupos de pacientes (en una institución mental, en contactos de casos ya conocidos, en niños en escuelas y en contactos de casos nuevos de tuberculosis). En la Figura 53 se resume la protección contra la conversión de una prueba de tuberculina negativa a positiva conferida por un año de tratamiento con isoniacida.⁶⁴¹ Al ser los intervalos de confianza amplios (los números estudiados eran pequeños), el grado de protección es incierto.

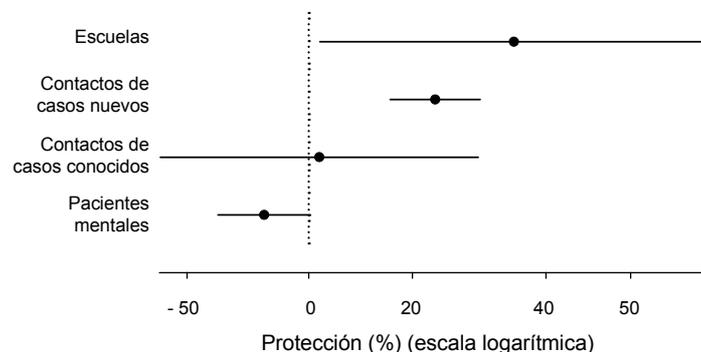


Figura 53. Protección conferida por el tratamiento profiláctico en la prevención de la adquisición de infección tuberculosa en cuatro ensayos clínicos llevados a cabo por el US Public Health Service.⁶⁴¹

Indicaciones y recomendaciones para la aplicación del tratamiento profiláctico

En la práctica, el tratamiento profiláctico se aplica muy pocas veces. Sin embargo, aunque existe poca evidencia, es lógico administrarlo a un recién nacido con uno de los progenitores, especialmente la madre, que sea potencialmente infeccioso. Esto se recomienda en los países industrializados,³⁵⁶ pero seguramente debería constituir una norma universal.

No se ha aclarado cual debería ser la duración del tratamiento profiláctico. Probablemente es necesario continuarlo durante tres meses después de la exposición.

Los niños menores de cinco años tienen también un riesgo elevado de adquirir la infección tuberculosa de una persona con baciloscopia positiva que viva en el mismo hogar, y si se infectan, tienen un riesgo elevado de progresar a tuberculosis con manifestaciones clínicas. Por ello, la UICTER recomienda en estas situaciones el tratamiento sistemático con isoniacida de los niños asintomáticos.⁸ Algunos de estos niños no se habrán aun infectado (el niño infectado es el objetivo principal) y, por tanto, lo que realmente recibirán es un tratamiento profiláctico.

3. Vacunación

Inicio del desarrollo de la vacuna

Vacuna con *Mycobacterium tuberculosis*

A comienzos del siglo XX, von Behring intentó vacunar (o tal como lo llamó, “jennerizar”) al ganado, utilizando dosis crecientes de *M. tuberculosis* vivo.^{647,648} De forma parecida, Webb en los Estados Unidos intentó hacer resistentes a los animales de experimentación a dosis crecientes de *M. tuberculosis* virulento, y también “vacunó” de la misma forma a unos pocos niños, aparentemente sin efectos adversos.⁶⁴⁹ A pesar de que este método parecía que protegía parcialmente al ganado y a otros animales de experimentación ante una nueva exposición al compararlos con los controles, en el caso de la “vacunación bovina” de von Behring y en los cobayos la protección era incompleta. Además, con la “jennerización” existía la posibilidad de que el microorganismo apareciera en la leche.⁶⁵⁰ Theobald Smith también señaló que existían serios peligros al desconocerse el período de incubación, a pesar de que el efecto inmediato pudiera parecer inocuo.⁶⁵⁰ Por ello este tipo de enfoque fue de corta duración.

No obstante, recientemente, ha vuelto a tomarse en consideración la idea de atenuar *M. tuberculosis* y usar dicha cepa atenuada como vacuna, y se espera que las propiedades vacunales de estos mutantes podrán comprobarse, al menos experimentalmente, en un futuro cercano.⁶⁵¹

Vacunación con *Mycobacterium chelonae*

A principios del siglo XX, Friedman propuso vacunar con *M. chelonae*, una micobacteria aislada en las tortugas.⁶⁵² Este método se aplicó principalmente para tratar la tuberculosis con manifestaciones clínicas, porque la razón para vacunar se basaba principalmente en la hipótesis de que las personas enfermas con tuberculosis podían incrementar su resistencia y suprimir la progresión de la enfermedad a la muerte.⁶⁵³ De acuerdo con los estándares actuales, probablemente, esta vacuna no tuvo ningún efecto. Tan solo se publicó un pequeño estudio que daba cuenta de los resultados de vacunar con *M. chelonae* a niños expuestos a tuberculosis pero sin signos clínicos de la enfermedad.⁶⁵⁴ El estudio era demasiado pequeño y no permitía interpretar significativamente la eficacia de esta vacuna. Excepto en Alemania, este método no tuvo nunca mucha repercusión y en los años siguientes cayó en el olvido al dirigirse la atención a la vacunación con BCG.

Vacunación con BCG

Desarrollo de la vacuna

Una cepa virulenta de *M. bovis*, aislada por Nocard en 1902, de la leche de una vaca con mastitis tuberculosa⁶⁵⁵ fue inoculada por primera vez, en un medio compuesto por

patata cocida y bilis glicerizada, el 8 de enero de 1908 por Albert Calmette (1863-1933) y Camille Guérin (1872-1961)⁶⁵⁶ en el Instituto Pasteur de Lille, Francia.

La cepa, que fue denominada bacilo Calmette-Guérin (BCG), fue sub-cultivada en 230 pases en medio de bilis-patata hasta 1921, cuando sus características dejaron de cambiar.

La cepa no causaba la muerte de cobayos después de 30 pases; después de 60 pases todavía era ligeramente virulenta para conejos y caballos, pero no era virulenta para cobayos, monos y becerros.⁶⁵⁵ A partir de 1912, se llevaron a cabo experimentos en becerros que demostraron su resistencia a infecciones posteriores con bacilos virulentos.⁶⁵⁵ Hay que señalar que el objetivo principal para desarrollar esta vacuna era la obtención de una vacuna efectiva contra la tuberculosis en cabras⁶⁵⁸ y ganado.^{658,659} Sabemos que no fue el medio de bilis glicerizada lo que originó la pérdida de virulencia.^{660,661} Griffith, mediante el sub-cultivo de cuatro cepas bovinas en el medio bilis-patata de Calmette, no consiguió reproducir los hallazgos de Calmette e inducir una atenuación estable.⁶⁶² Hasta el día de hoy, no se han aclarado todavía las razones de la pérdida de virulencia de la cepa BCG de *M. bovis*.

El 1 de julio de 1921, el pediatra Weill-Hallé pidió la vacuna para administrarla a un recién nacido cuya madre había fallecido de tuberculosis poco después de dar a luz. La abuela, que también sufría tuberculosis, era quien debía cuidar al niño.⁶⁶³ Se dio al niño 6 mg de BCG por vía oral durante seis meses, y el niño se desarrolló normalmente durante los seis meses siguientes sin ningún signo de enfermedad, ni por la vacuna ni por tuberculosis.^{655,663} Durante los tres años siguientes, se vacunaron 317 niños de corta edad (67 de ellos nacieron y fueron cuidados en familias con enfermos de tuberculosis) con 30 mg de vacuna BCG por vía oral, dada en tres tomas a intervalos de 48 horas.

Después de estos primeros experimentos en humanos, se distribuyó BCG a un gran número de laboratorios, especialmente en Europa, y una década después de su introducción se había administrado a cientos de miles de niños.⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁷ En Europa⁶⁶⁸⁻⁶⁷⁰ y en los Estados Unidos^{671,672} se iniciaron ensayos para evaluar su impacto.

No se incluyó una evaluación controlada de la eficacia de la vacuna, y uno de sus oponentes más obstinado fue Petroff en los Estados Unidos que dudaba de la inocuidad de la vacuna y de su eficacia.^{673,672} A pesar de la preocupación justificada acerca de la calidad de los datos relacionados con la eficacia, debido a todos los problemas metodológicos (como el sesgo de selección), parecía claro que la BCG reducía la letalidad por tuberculosis en niños expuestos bajo diferentes condiciones (Figura 54).⁶⁶⁶ También

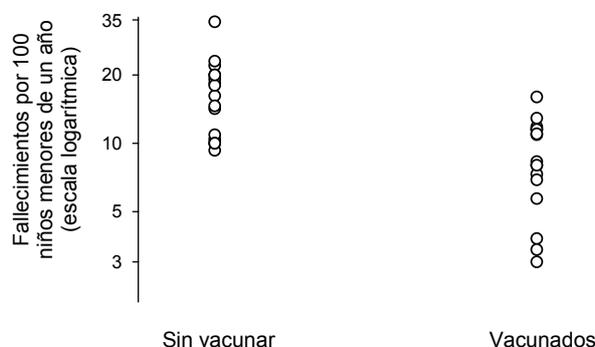


Figura 54. Primeras comparaciones, no controladas, de la letalidad bruta en niños menores de un año antes y después de la introducción de la vacunación con BCG hasta 1932 en 16 países.⁶⁶⁶

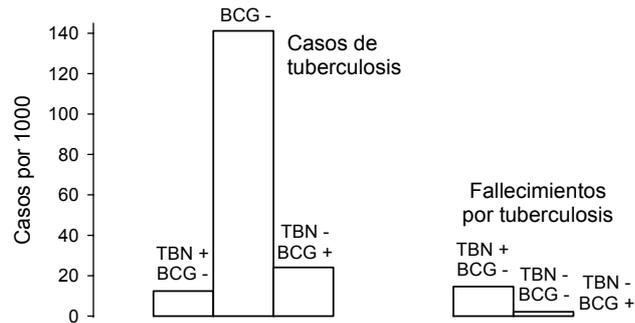


Figura 55. Resultados de una evaluación no aleatorizada, auto-seleccionada, del efecto de la vacunación con BCG sobre los casos y los fallecimientos por tuberculosis entre las estudiantes de enfermería en Noruega.⁶⁷⁰

parecía proteger contra la enfermedad y contra la muerte a las estudiantes adultas de enfermería expuestas intensamente a tuberculosis (Figura 55).^{668-670,675}

Se puso seriamente en duda la asunción de que la vacunación con BCG era segura cuando de 251 niños que habían sido vacunados, teóricamente con BCG, entre el 10 de diciembre de 1929 y el 30 de abril de 1930 en Lübeck, Alemania, 72 fallecieron de tuberculosis.⁶⁷⁶⁻⁶⁷⁸ A pesar de que no se hicieron públicas todas las circunstancias relacionadas con esta tragedia, pronto se hizo obvio de que la BCG no era la causante. Ya los análisis epidemiológicos preliminares, en julio de 1930, demostraron grandes diferencias de letalidad según la semana de vacunación (Figura 56), lo que indicaba que se habían mezclado cepas de virulencias distintas.⁶⁸⁰ Ello se confirmó bacteriológicamente al aislarse bacilos virulentos de tuberculosis en las muestras necrósicas pero no en la BCG.⁶⁷⁶

Las investigaciones epidemiológicas y bacteriológicas demostraron de forma concluyente que había lotes con BCG y *M. tuberculosis* en distintas proporciones que se habían administrado a los niños durante la epidemia.^{676,678,681,682} En los 53 casos mortales que se evaluaron a mediados de julio 1930, el intervalo entre la vacunación y el fallecimiento fue de 34 a 129 días con una mediana de 79 días.

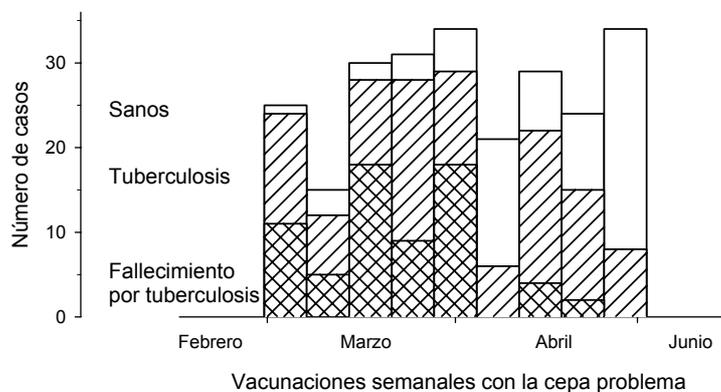


Figura 56. Curva de la epidemia de tuberculosis después de la mezcla accidental de la cepa vacunal de BCG con una cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis* en Lübeck, Alemania, 1930.⁶⁷⁶

La preocupación de Petroff sobre la posible reversión de la BCG y que adquiriera virulencia no se ha confirmado nunca, y su observación de la diferente morfología de las colonias virulentas y las avirulentas⁶⁷³ no ha sido confirmada.⁶⁷⁶

La familia de la cepa BCG

Hasta que se introdujo en Japón en 1943 la congelación en seco,⁶⁸³ la única forma de mantener una cepa viable era sub-cultivándola. Después de haber distribuido la cepa de la vacuna a varios laboratorios en el mundo, cada uno aplicando técnicas ligeramente diferentes para su mantenimiento, no debe sorprendernos que la familia BCG muestre una gran diversidad.⁶⁶⁰ La primera cepa francesa congelada en seco (1949) del Instituto Pasteur en París fue la cepa 1173-P₂, de la que provienen las cepas de Glaxo y la danesa.⁶⁸⁴

Trabajos recientes basados en la caracterización molecular de las diferentes sub-cepas han identificado varias mutaciones ocurridas en distintos momentos (Figura 57),⁶⁸⁵⁻⁶⁸⁷ e indican que varias sub-cepas de BCG son morfológica y genéticamente diferentes entre sí.

Historial de seguridad de la vacunación con BCG

Una extensa revisión ha demostrado que la BCG es una de las vacunas más seguras.^{688,689} No siempre se puede distinguir entre lo que constituye una reacción normal o una reacción adversa.⁶⁹⁰ La reacción normal produce un área indurada que mide de cinco a 15 mm. Alrededor de esta induración, blanda en el centro, se forma una costra que dura de tres a cuatro semanas. La costra cae a las seis-diez semanas dejando una cicatriz plana que mide 3-7 mm.⁶⁹⁰ La linfadenopatía regional, en ausencia de eritema o de formación vesicular, constituye también una reacción normal a la vacuna.⁶⁹¹ Las complicaciones incluyen lesiones cutáneas y linfadenitis regional

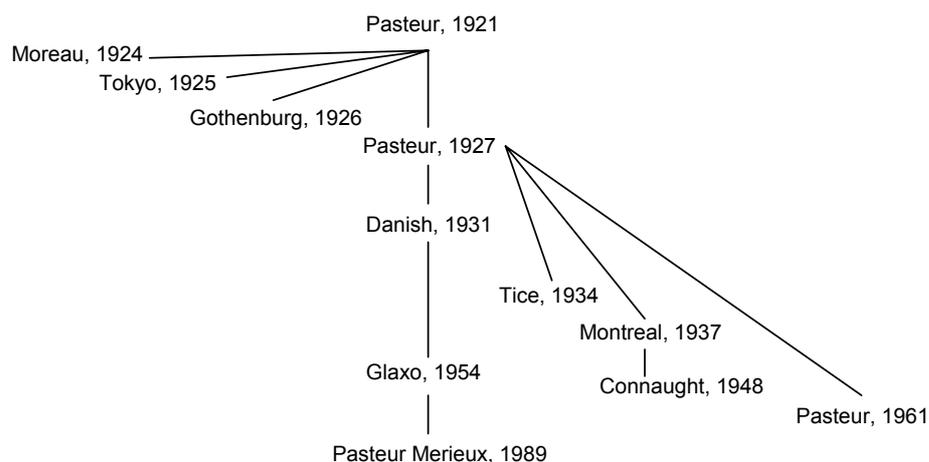


Figura 57. Propuesta de árbol genealógico de sub-cepas de vacuna BCG desde su aislamiento en el Instituto Pasteur en 1921. Reproducido de⁶⁸⁶ con permiso del editor Churchill Livingstone.

supurativa; lesiones más graves localizadas o múltiples (tales como lesiones músculo-óseas);⁶⁹²⁻⁶⁹⁴ y complicaciones -mortales y no mortales- debidas a reacciones de hipersensibilidad o a diseminación micobacteriana.^{688,689,695-702} El riesgo de complicaciones varia según el tipo de vacuna y la edad al vacunarse. El riesgo de osteomielitis osciló entre 0,01 a 50, el de lesiones múltiples o generalizadas entre 0,01 a 2 y el de casos mortales entre 0,01 a 1 por un millón de personas vacunadas.^{688,689} Las tasas más bajas de complicaciones se han detectado con la cepa Tokio, y las más altas con la cepa Goteburgo producida en Dinamarca.^{692,703}

En un estudio prospectivo en Sudáfrica, se comprobó que en 10 000 neonatos vacunados al nacer por vía intradérmica con la cepa Copenhague, a las seis semanas después de la vacunación la cicatriz se había curado en más del 95% de los niños, 1,5% no presentaba cicatriz vacunal, y 3% sufrían reacciones adversas.⁷⁰⁴ Todas las reacciones adversas estaban localizadas (supuración, abscesos, con linfadenopatía algunas veces).

Al ser la BCG una vacuna viva, al principio se tuvieron temores sobre su aplicación a personas infectadas por el VIH,⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁷ y se publicaron varios casos de micobacteriosis diseminada⁷⁰⁸⁻⁷¹⁴ y de meningitis micobacteriana producida por BCG.^{708,710,715} Un estudio de parejas madre-hijo, con y sin infección por el VIH, demostró que los niños infectados de madres infectadas tenían un riesgo algo más elevado de linfadenitis supurativa, pero que las manifestaciones eran leves y de fácil tratamiento (Figura 58).⁷¹⁶ Parece ser que la BCG puede permanecer viva durante décadas y causar complicaciones locales⁷¹⁷ o diseminadas⁷¹⁸ al ocurrir una inmunodepresión. No obstante, la mayoría de estos casos son hechos aislados, aunque se ha indicado que la enfermedad diseminada debida a la vacunación con BCG en niños infectados por el VIH, puede ser muy difícil de diagnosticar.⁷¹⁹ Sin embargo, un estudio en Zambia en niños sintomáticos infectados por el VIH de 15 meses de edad mediana, demostró que la micobacteremia debida a BCG es muy poco frecuente.⁷²⁰ La OMS no recomienda cambios importantes en las normas de vacunación con BCG salvo que un niño tenga un infección sintomática por el VIH,⁷²¹ esta recomendación no ha sido cuestionada.

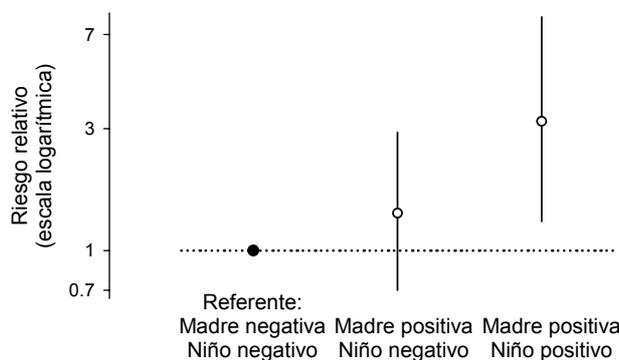


Figura 58. Riesgo relativo de complicación después de la vacunación con BCG en niños nacidos de una madre infectada por el VIH.⁷¹⁶

Tratamiento de las reacciones adversas debidas a la vacuna BCG

Niños con linfadenitis debida a BCG fueron distribuidos aleatoriamente para recibir isoniacida o no recibir tratamiento.⁷²⁴ No hubo diferencia en los dos grupos en la duración de la linfadenitis, y la isoniacida no previno la supuración. De forma parecida, niños con abscesos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir isoniacida o eritromicina (administrada como placebo).⁷²⁵ La respuesta fue la misma en los dos grupos. En otro estudio que comparaba tres tratamientos (por drenaje, por drenaje más isoniacida y administrando solo isoniacida) con otro grupo sin ninguna intervención, no se observaron diferencias entre las distintas intervenciones, y, especialmente, la isoniacida no produjo ninguna ventaja.⁷²⁶ La linfadenitis no supurativa constituye una reacción normal y es mejor no administrar tratamiento antibiótico.^{690,727}

Pacientes con linfadenitis supurativa después de recibir vacuna con BCG fueron asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento con aspiración por punción, introduciendo la aguja subcutáneamente a 2-3 cm del nódulo, o a no recibir tratamiento.⁷²⁸ La resolución fue significativamente más rápida, y el drenaje espontáneo ocurrió menos frecuentemente en el grupo tratado.

El tratamiento combinado está indicado para la micobacteriosis osteoarticular por BCG, pero los resultados (tanto las secuelas como las recaídas) en una serie de casos en Suecia no fueron siempre favorables.⁷²⁹

También está indicado un curso estándar de tratamiento (igual que para la tuberculosis con manifestaciones clínicas) en la micobacteriosis diseminada por BCG. Sin embargo, al ser una complicación poco frecuente no se ha podido llevar a cabo un estudio formal sobre el régimen terapéutico adecuado. Al aplicar un tratamiento, no hay que olvidar que la BCG, al igual que su organismo predecesor *M. bovis*, es resistente de forma natural a la pirazinamida.

Eficacia y efectividad de la vacunación con BCG

La eficacia es el grado en que una intervención produce un resultado beneficioso bajo condiciones ideales. La mejor manera, por tanto, de medir la eficacia es prospectivamente, en un ensayo clínico controlado. La efectividad, en cambio, toma en consideración las distintas limitaciones que hay sobre el terreno para la ejecución de una intervención.⁷³⁰ La efectividad se mide a menudo de forma retrospectiva, tal como en los estudios de casos y de controles. Se ha medido la eficacia (en ensayos clínicos) y la efectividad (en estudios de casos y de controles) en distintas situaciones. El principio en el que se basa el diseño de los estudios prospectivos y retrospectivos se resume en la Tabla 10. Se han complementado estos ensayos con ensayos comunitarios y estudios de contactos. Las variaciones en las estimaciones de la protección son amplias, oscilando entre la producción de perjuicio (más casos en los vacunados que en los controles) y un alto nivel de protección.

La eficacia de la vacunación con BCG se mide mejor en un ensayo clínico prospectivo, mientras que los estudios retrospectivos (tales como los estudios de casos y de controles, de contactos, o de casos y de población) permiten la estimación de la efectividad en su aplicación de rutina, aunque los posibles efectos de confusión no se puedan controlar fácilmente.

En resumen, los ensayos clínicos constituyen una medición prospectiva de los casos que ocurren entre las personas expuestas. Por tanto, los ensayos clínicos empiezan

Tabla 10. Diseño de estudios de ensayos clínicos y de casos y de controles.

Diseño de un ensayo clínico

Exposición	Resultado		Persona-tiempo de observación
	Característica presente	Característica ausente	
Exposición presente	A	B	N ₁
Exposición ausente	C	D	N ₂
Total	A+C	B+D	N ₁ +N ₂

Tasa de incidencia en los expuestos: A / N_1
Tasa de incidencia en los no expuestos: C / N_2
Riesgo relativo: $(A / N_1) / (C / N_2)$

Diseño de un estudio de casos y de controles

Exposición	Resultado		Total
	Caso	Control	
Exposición presente	a	b	a+b
Exposición ausente	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N=a+b+c+d

Posibilidad (*odds*) en los expuestos: a / c
Posibilidad (*odds*) en los no expuestos: b / d
Posibilidad relativa: $(a / c) / (b / d)$

observando la exposición (si se ha dado o no la vacuna BCG) y luego observan el resultado (tuberculosis) en un grupo de individuos, preferentemente asignados de forma aleatoria a la exposición (Tabla 10).⁷³¹ Estos estudios tienen como base la población y el denominador es el número de personas-años de observación. Las medidas son las tasas de incidencia en los expuestos y los no expuestos y la medida resumen es el riesgo relativo (el riesgo en los expuestos dividido por el riesgo en los no expuestos). La eficacia vacunal (en porcentaje) se calcula así: $(1 - \text{riesgo relativo}) \times 100$.⁷³² Los intervalos de confianza del 95% se han calculado (o cuando ha sido necesario se han recalculado) aplicando la fórmula propuesta por Orenstein en su revisión sobre la evaluación de la eficacia vacunal,⁷³² a menos que los autores proveyeran las estimaciones resumen ajustadas o estratificadas.

Para reducir los costes producidos por los ensayos clínicos y obtener resultados más rápidamente, se ha propuesto medir la efectividad de la vacuna BCG por medio de estudios (retrospectivos) de casos y de controles.⁷³³ Brevemente, los estudios de casos y de controles empiezan observando el resultado (tuberculosis) y luego observan la exposición (administración o no de la vacuna BCG) en un grupo de pacientes con el resultado, comparados con un grupo control seleccionado correctamente de personas sin el resultado (Tabla 10).⁷³⁴ No se puede calcular el riesgo relativo ya que esta medida está limitada a los estudios con base poblacional. La medida del riesgo en un estudio de casos y de controles es la razón de posibilidades (*odds ratio*). En las enfermedades de poca frecuencia, la razón de posibilidades se aproxima al riesgo relativo de un ensayo clínico.

Las ventajas y desventajas de los estudios de casos y de controles están relacionadas con el hecho de constituir estudios observacionales, de tener sujetos

seleccionados en base a tener o no la enfermedad, y en usar controles que provienen de la población de donde se obtienen los casos.⁷³⁵ Las ventajas de los estudios de casos y de controles incluyen el evitar problemas éticos que surgen cuando ya hay evidencia de que la vacuna es mejor que el placebo; el poder llevarlos a cabo en menos tiempo que los estudios aleatorizados; y el necesitar un número mucho menor de sujetos. Por ello, son mucho más baratos que los ensayos clínicos aleatorizados.⁷³⁵

La mayor dificultad en el diseño de los estudios de casos y de controles es la selección de los controles apropiados, ya que tienen que seleccionarse de forma que puedan compararse a los casos en todo salvo en el resultado. Un sesgo en la selección que impida esta comparabilidad puede invalidar los hallazgos del estudio.

Los resultados de algunos estudios de casos y de controles se resumen más abajo. La efectividad vacunal (en porcentaje) estimada mediante un estudio de casos y de controles es: $(1 - \text{razón de posibilidad}) \times 100$.⁷³² Para los estudios de casos y de controles no apareados, los intervalos de confianza de 95% se calcularon (o recalcularon si era necesario) utilizando el método de Wolf.⁷³⁴ Para los análisis apareados y ajustados, se escogieron los intervalos de confianza publicados por los autores de los estudios. Para los estudios apareados, si no se menciona otra cosa, se calculó el intervalo de confianza alrededor de la razón de posibilidades bruta descrita más arriba.

Estudios prospectivos y retrospectivos de la vacunación con BCG

En uno de los primeros ensayos en que se aplicó un diseño con una metodología razonablemente correcta (asignación alternativa sistemática), se dio BCG a niños expuestos a un progenitor con tuberculosis y se comparó con un grupo parecido que no recibió la vacuna.⁷³⁶ El impacto sobre la letalidad fue dramático, con una reducción del riesgo del 82% (Figura 59). De todas formas, las dudas sobre la eficacia de la vacuna BCG persistieron, especialmente en los Estados Unidos, pero también en el Reino Unido,⁶⁷⁹ sobre todo por los diseños incorrectos de muchos estudios.

Uno de las diferencias más evidentes que se observan en la protección que confiere la BCG muestra que la edad al vacunarse es importante. También es de impor-

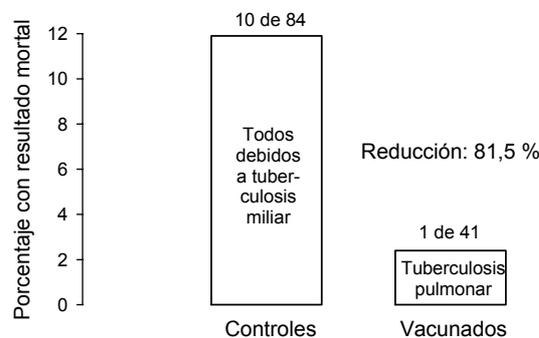


Figura 59. Comparación de la letalidad por tuberculosis en recién nacidos vacunados y no vacunados con BCG en un ensayo clínico con asignación sistemática al brazo experimental o al brazo control.⁷³⁶

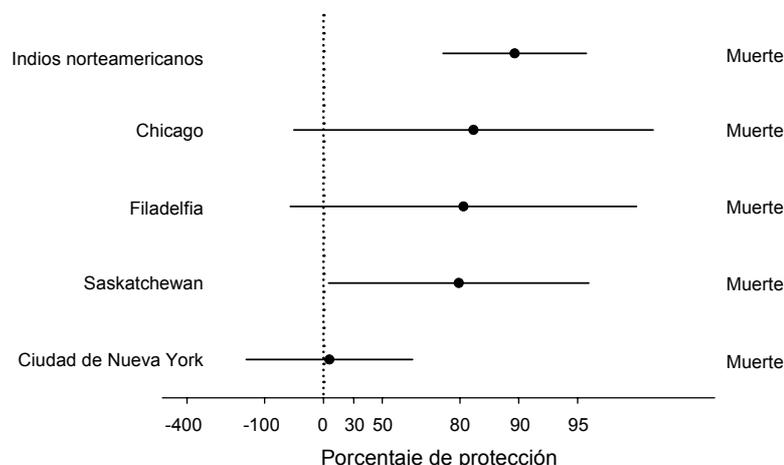


Figura 60. Resultados de cinco ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de la vacuna BCG contra la muerte por tuberculosis.^{736,741-744}

tancia fundamental el tipo de tuberculosis que se quiere prevenir mediante la vacunación.

En el resumen siguiente, se identifican como prospectivos o retrospectivos los estudios más conocidos publicados en lengua inglesa. Para cada uno de estos dos tipos de estudios, se examinan cinco parámetros:

- protección contra la tuberculosis diseminada y la meningitis tuberculosa, y contra la muerte por tuberculosis;
- protección conferida a los niños mediante la vacunación de los recién nacidos o niños menores de un año;
- protección conferida al vacunar a los niños mayores de un año;
- protección conferida al vacunar a adolescentes o adultos;
- protección conferida al vacunar a personas de diferentes edades.

Protección conferida por la vacuna BCG contra la tuberculosis diseminada y meníngea, y contra la muerte por tuberculosis

Cinco extensos estudios prospectivos han evaluado la protección que confiere la vacunación con BCG contra la muerte por tuberculosis (Figura 60).^{736,738-744} Todos estos estudios se llevaron a cabo antes del advenimiento de la quimioterapia curativa. Cuatro estudios demostraron una estimación puntual de la eficacia protectora del 80% o más, y uno no detectó protección. Los intervalos de confianza fueron amplios en todos los estudios porque el número de sucesos era pequeño.

Varios estudios retrospectivos (incluyendo a dos que utilizaron dos grupos control diferentes) han examinado la protección contra la tuberculosis diseminada y meníngea (Figura 61).⁷⁴⁵⁻⁷⁵³ La efectividad de la protección fue, en general, superior al 80% y en ningún caso el intervalo de confianza del 95% incluyó cero.

La conclusión de todos estos estudios es que la BCG confiere muy buena protección contra la muerte por tuberculosis, contra la forma diseminada y contra la meningitis tuberculosa.

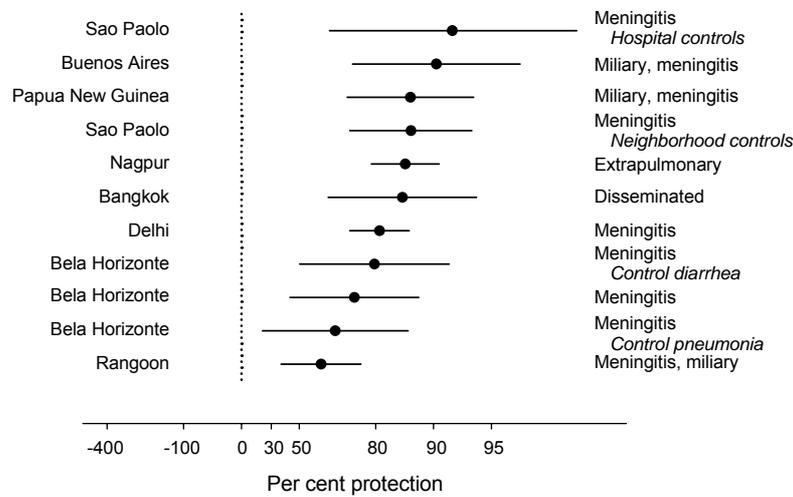


Figura 61. Resultados de los estudios retrospectivos sobre la efectividad de la vacuna BCG contra muerte por meningitis, otras formas extra-pulmonares, o forma diseminada tuberculosas.⁷⁴⁵⁻⁷⁵³

Protección conferida por la vacuna BCG a los recién nacidos y a los niños menores de un año

Tres estudios prospectivos han verificado la eficacia protectora de la BCG administrada a recién nacidos o a niños menores de un año contra todas las formas de tuberculosis (Figura 62).^{742,743,754} La estimación puntual de la eficacia fue del 50% al 80%.

Varios estudios retrospectivos han examinado la efectividad de la vacunación en recién nacidos o menores de un año (Figura 63).^{742,748,753,755-762} El nivel de protección en estos estudios varía mucho, pero frecuentemente es superior al 50%. Hay que resaltar el estudio de Zambia, que estratificó las estimaciones de la efectividad por infección del VIH,⁷⁶⁰ y demostró que los niños infectados no estaban protegidos en comparación con una protección del 60% en los niños no infectados por el VIH.

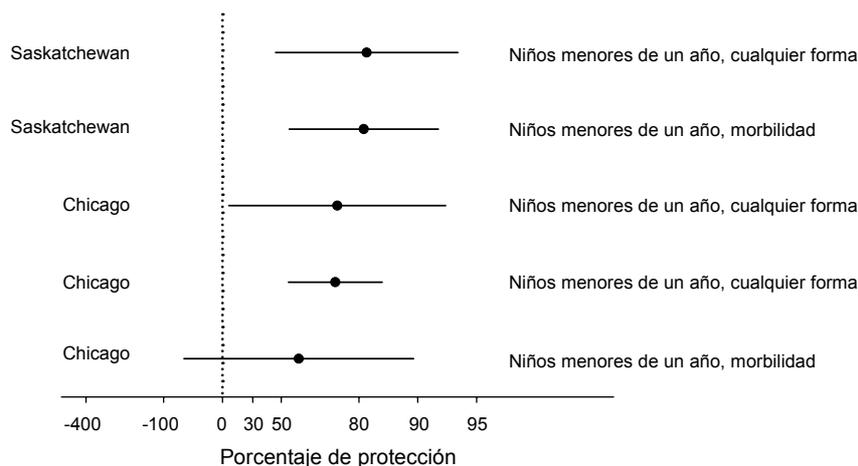


Figura 62. Resultados de los estudios prospectivos sobre la eficacia de la vacuna BCG contra la tuberculosis en recién nacidos y niños menores de un año.^{742,743,754}

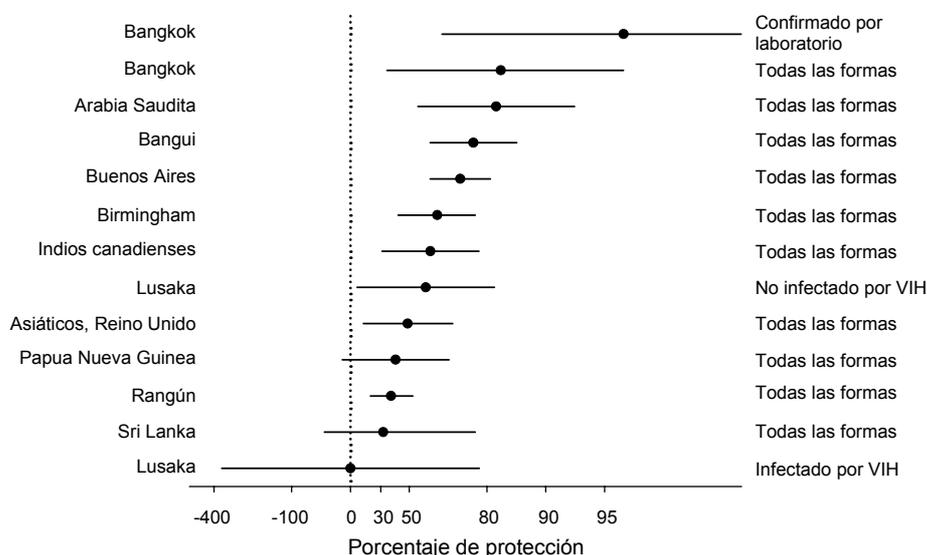


Figura 63. Resultados de los estudios retrospectivos sobre la efectividad de la vacuna BCG contra la tuberculosis en recién nacidos y niños menores de un año.^{747,748,753,755-762}

Protección conferida por la vacuna BCG a los niños mayores de un año

Tan solo existen tres estudios sobre vacunación con BCG en niños mayores (Figura 64).⁷⁶³⁻⁷⁶⁸ Todos ellos mostraron unos niveles de protección muy bajos, inferiores al 30%. En Chingleput, en el sur de la India, donde la BCG confirió poca o ninguna protección, se detectó una tendencia a proveer algo de protección a los niños menores de 15 años, pero la tendencia fue negativa (más casos en los vacunados que en los no vacunados) en personas de mayor edad (Figura 65).⁷⁶⁵

Tres estudios retrospectivos en niños demostraron también niveles de protección muy diferentes, del 16% al 74% (Figura 66).^{750,769,770}

Estos estudios sugieren que la vacunación de los niños de mayor edad no protege contra la tuberculosis de igual forma que cuando se vacuna a una edad más precoz.

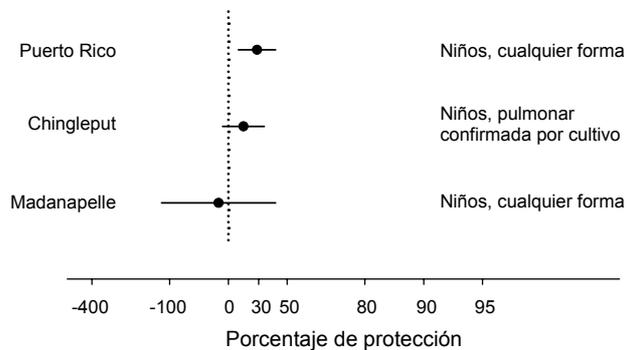


Figura 64. Resultados de los estudios prospectivos sobre la eficacia de la vacuna BCG contra la tuberculosis en niños mayores de un año.⁷⁶³⁻⁷⁶⁸

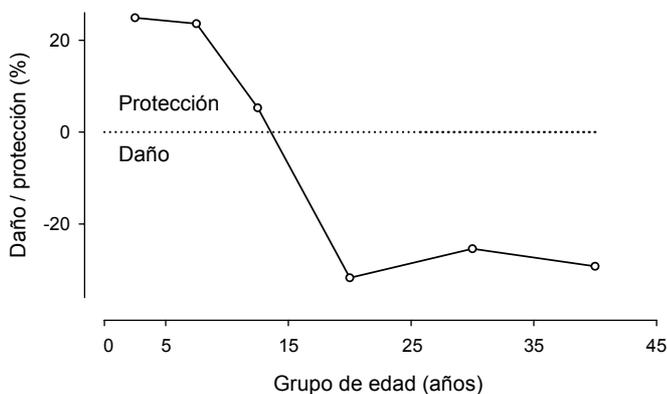


Figura 65. Protección de la vacuna BCG por edad, Chingleput, India.⁷⁶⁵

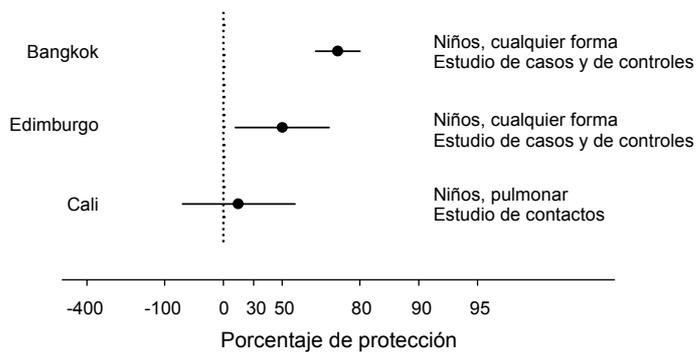


Figura 66. Resultados de los estudios prospectivos de la efectividad de la vacuna BCG contra la tuberculosis en niños mayores de un año.^{750,769,770}

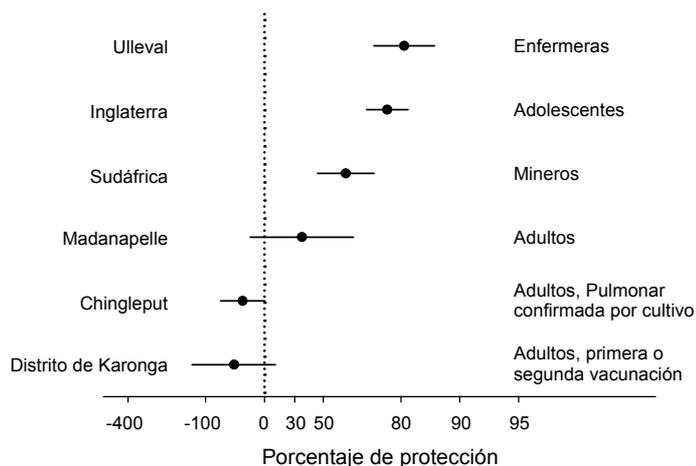


Figura 67. Resultados de estudios prospectivos de la eficacia de la vacuna BCG contra la tuberculosis en adultos.^{668,670,763-765,767,768,771-778}

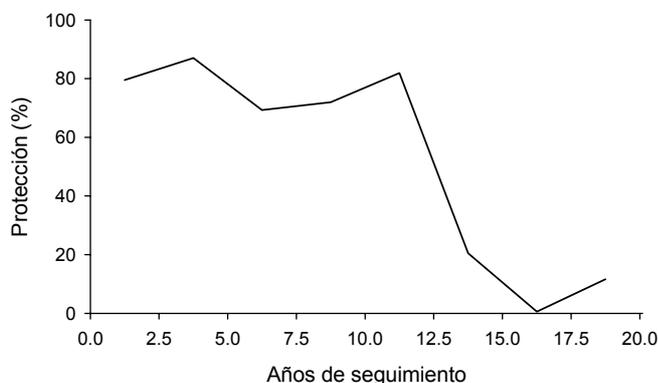


Figura 68. Protección de la vacuna BCG en escolares británicos durante el seguimiento.⁷⁷⁶

Protección conferida por la vacuna BCG a los adolescentes y adultos

Seis estudios prospectivos han examinado la protección de la vacuna BCG contra la tuberculosis en adolescentes o adultos (Figura 67).^{668,670,763-765,767,768,771-778} El estudio de Ulleval, Noruega fue el primer estudio prospectivo jamás realizado.⁶⁶⁸⁻⁶⁷⁰ Sin embargo, no cumple los requerimientos actuales de un ensayo controlado, ya que las estudiantes de enfermería que al inicio tenían una prueba de tuberculina negativa podían escoger el ser o no ser vacunadas. En este contexto, el estudio llevado a cabo en Inglaterra (donde se aplicó *M. microti* y no BCG) continúa siendo el único estudio con un buen estándar metodológico que ha demostrado un nivel de protección muy elevado, cercano al 80%, en este grupo de edad.⁷⁷¹⁻⁷⁷⁶ Los demás estudios han demostrado poca o nula protección, con una tendencia a tener un efecto negativo potencial en la India.^{763-765,777} En Inglaterra, se vio que la protección duraba unos 10 años antes de que disminuyera rápidamente (Figura 68).⁷⁷⁶ Por el contrario, en Chingleput, donde en conjunto no hubo protección, la vacuna tuvo un efecto negativo (más casos que en el grupo control) durante los primeros cinco años y una protección mínima después (Figura 69).⁷⁶⁵

Los dos estudios retrospectivos demuestran una efectividad protectora del 10%⁷⁷⁹ y cercana al 60%,⁷⁸⁰ respectivamente (Figura 70).

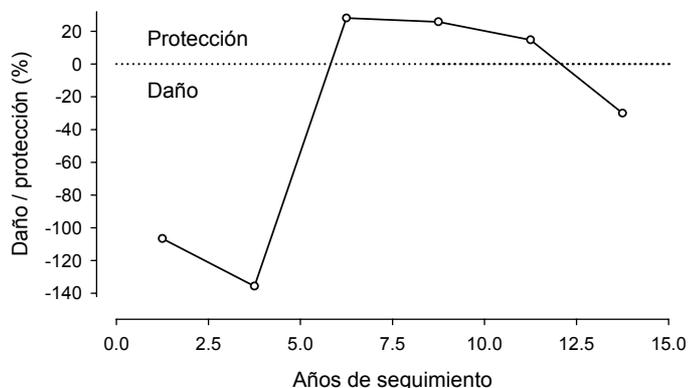


Figura 69. Protección de la vacuna BCG en Chingleput, India durante el seguimiento.⁷⁶⁵

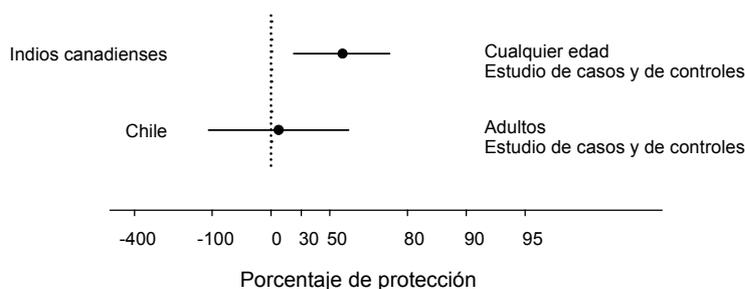


Figura 70. Resultados de estudios retrospectivos de la eficacia de la vacuna BCG contra la tuberculosis en adultos.^{779,780}

Estos estudios parecen indicar que la vacunación de adolescentes o de adultos es pocas veces una intervención útil.

Protección conferida por la vacuna BCG en varios grupos de edad

De los siete ensayos clínicos que han estudiado la eficacia protectora en grupos con un amplio espectro de edad, con un predominio de personas mayores de un año, dos demostraron un nivel elevado de protección de alrededor del 80%, mientras que todos los demás demostraron muy poca o ninguna protección (Figura 71).^{738,763-765,767,768,781-787}

Estas observaciones confirman que la aplicación de la vacuna BCG en grupos de edad mayores de un año es pocas veces una intervención útil.

Un estudio retrospectivo en Gambia comprobó que 35 pacientes entre 200 sin cicatriz de BCG fallecieron durante la quimioterapia, mientras que de los 85 con cicatriz ninguno falleció.⁷⁸⁸ A pesar de haberse prestado mucha atención en ajustar por los factores potenciales de confusión (y, sin embargo, el efecto se mantuvo), los autores

fueron muy cautelosos en concluir que la vacuna BCG reduce la letalidad por tuberculosis pulmonar.

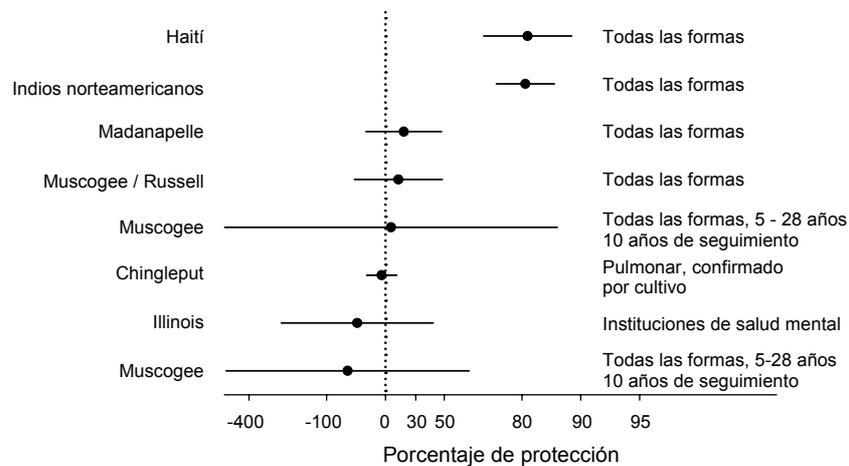


Figura 71. Resultados de estudios prospectivos sobre la eficacia de la vacuna BCG contra la tuberculosis en todas las edades.^{738,763-765,767,768,781-787}

Hipótesis sobre la variabilidad de la eficacia de la vacuna BCG

A pesar de que la evidencia en conjunto es bastante clara a favor de un efecto protector de la vacuna BCG, la variabilidad que se observa es amplia, tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos. Se han formulado varias hipótesis para explicar estas discrepancias. Smith⁷⁸⁹ y Smith & Fine⁷⁹⁰ han revisado a fondo la evidencia, y sus evaluaciones son una guía y fuente importante de las nociones siguientes.

Las hipótesis principales para explicar la variabilidad observada en la protección conferida por la BCG incluyen:

- Diferencias en los criterios metodológicos;
- Diferencias en las cepas vacunales;
- Diferencias en las dosis de vacuna;
- Diferencias de la virulencia de las cepas de *M. tuberculosis*;
- Diferencias en el riesgo atribuible a la reinfección tuberculosa exógena;
- Diferencias en la composición genética de las personas vacunadas;
- Diferencias en el estado nutricional de las personas vacunadas;
- Diferencias de la prevalencia de la infección con micobacterias ambientales;
- Otros factores.

Diferencias en los criterios metodológicos

Obviamente, no todos los estudios pueden llevarse a cabo con la metodología rigurosa que requieren los estándares ideales para su diseño.^{731,734} De los ensayos clínicos, varios han sido excluidos de revisiones importantes y de meta-análisis, como los de Colditz y colaboradores.^{791,792} Estos autores encontraron que la puntuación sobre la validez del estudio explicaba el 66% de la variación en los ensayos clínicos prospectivos y el 36% en los estudios retrospectivos de casos y de controles,⁷⁹¹ y tan solo el 15% en los estudios de casos y de controles de protección por BCG contra la tuberculosis en niños menores de un año.⁷⁹² No obstante, el ensayo quizás más importante que había demostrado la falta de protección contra la tuberculosis confirmada bacteriológicamente, llevado a cabo en Chingleput, India, fue considerado de alta calidad científica por un comité de expertos encargado específicamente por la OMS para determinar la validez del ensayo.⁷⁹³

Hay que recordar que el grado de protección no puede interpretarse literalmente y hay que tener en cuenta lo que el estudio quiere investigar. Los ensayos de BCG (tanto prospectivos como retrospectivos) evalúan la protección contra varios resultados tales como estado mórbido (tuberculosis o muerte por tuberculosis) y localización de la enfermedad (p.ej., pulmonar, extra-pulmonar de una sola localización, y tuberculosis diseminada), teniendo en cuenta factores como la confirmación bacteriológica del caso, la edad de los pacientes, y el tiempo transcurrido desde la vacunación. Lo que si parece que se puede deducir de los estudios es la tendencia de la BCG en conferir el mayor grado de protección durante los primeros años después de la vacunación, contra la muerte por tuberculosis, las manifestaciones de la enfermedad diseminada, y la tuberculosis no confirmada por bacteriología. Resumiendo estos hallazgos: la BCG es, en general, más efectiva contra las formas graves de tuberculosis que tienen lugar poco después de la infección adquirida a una edad precoz. Por tanto, toda evaluación de la eficacia protectora de la vacuna BCG deberá estratificarse de acuerdo con estas variables.

Diferencias en las cepas vacunales

Las cepas de vacuna BCG que hoy existen difieren mucho en fenotipo y genotipo.^{660,661,685,686} Se ha propuesto que estas diferencias en las cepas vacunales podrían ser la causa de las variaciones en la eficacia de la vacuna. En el modelo del conejo, no todas las cepas de BCG (y de *M. microti*) confirieron el mismo grado de protección.⁷⁹⁵ Sin embargo, el argumento de más fuerza contra esta hipótesis proviene del estudio de Chingleput, donde se aplicaron dos cepas vacunales⁷⁶³⁻⁷⁶⁵ que habían demostrado una elevada eficacia en otros lugares pero que no fueron eficaces en Chingleput. Además, uno de los estudios (un estudio de casos y de controles en Indonesia) citado como evidencia de la distinta efectividad de las cepas, examinó varias normas de vacunación, y por tanto necesariamente constituía un estudio no concurrente, y que, además, no se había ajustado por el tiempo transcurrido desde la vacunación.⁷⁹⁶

Diferencias en las dosis de la vacuna

Se ha administrado la vacuna BCG por diferentes vías, inicialmente por vía oral y más tarde parenteral. Esta última forma de administración puede haberse hecho por vía intradérmica o transdérmica mediante dispositivos de multipuntura. La dosis que llega al objetivo deseado puede, por tanto, haber variado. Sin embargo, las observaciones siguientes parecen ir en contra de la hipótesis de la influencia del efecto de dosis diferentes. Tres ensayos clínicos controlados con una baja eficacia,^{768,785,786} y otro con

una eficacia elevada administraron la vacuna mediante multipuntura.⁷⁴² Además, el ensayo de Chingleput tuvo en cuenta en su diseño, específicamente, la posibilidad del deterioro de la actividad de la vacuna sobre el terreno, y distribuyó a las personas en dos grupos que recibieron dosis diez veces diferente, y no se detectó ninguna diferencia en su efecto.⁷⁶³⁻⁷⁶⁵

Diferencias en la virulencia de las cepas de *M. tuberculosis*

En múltiples ocasiones se ha demostrado que no todos los bacilos de la tuberculosis tienen la misma virulencia, tanto los *M. bovis* de la BCG⁷⁹⁷ y *M. tuberculosis* en general^{798,799} y, en particular, las cepas resistentes a la isoniacida.^{38,800-802}

La hipótesis de que la frecuencia relativa de bacilos de la tuberculosis de mayor o menor virulencia incide sobre la eficacia de la protección observada de la vacuna BCG se basa en el argumento de que los bacilos de menor virulencia pueden producir también reacciones cutáneas a la tuberculina de menor tamaño. Estas personas entonces podrían considerarse como “no rectoras”, es decir, personas no infectadas por los bacilos de la tuberculosis, y por ello ser candidatas a vacunarse. La vacunación de personas infectadas podría por ello enmascarar cualquier efecto protector de la vacuna BCG, ya que la vacunación no debería conferir ninguna protección a las personas que ya están infectadas.⁸⁰³

Este argumento no tiene en cuenta el hecho de que la vacuna BCG no ha conferido protección alguna en varios ensayos. Dependiendo de la proporción de individuos que no estaban infectados por micobacterias ambientales en el momento de la vacunación con BCG, el enmascaramiento de la protección de la vacuna sería incompleto.

Diferencias en el riesgo atribuible a la reinfección tuberculosa exógena

La vacuna BCG debería conferir protección contra la tuberculosis producida por una infección adquirida después de la vacunación. No se piensa que pueda conferir mayor protección que una infección adquirida de forma natural. La protección que confiere una infección primaria contra la enfermedad debida a una reinfección es incompleta.⁸⁰⁴⁻⁸¹¹ Por ello, la eficacia protectora de la BCG puede enmascararse progresivamente a medida que aumente la contribución de casos atribuidos a reinfección.^{812,813} Siguiendo este argumento, la protección conferida por la BCG debería ser inferior allí donde el riesgo de infección por *M. tuberculosis* (y, por tanto, de reinfección) fuera elevada.

No obstante, las observaciones no lo confirman. El riesgo anual de infección en el Reino Unido se ha reducido con el tiempo de forma considerable,⁸¹⁴ y, en cambio, la protección conferida por la BCG se ha mantenido elevada y, prácticamente, no ha cambiado.⁷⁶¹

Diferencias en la composición genética de las personas vacunadas

Se han observado, al menos en un estudio, diferencias en la protección conferida por la BCG entre varones y hembras,⁷⁶⁶ y por ello, otros factores genéticos podrían tener un papel en la diferente protección que confiere la BCG. Sin embargo, la observación de que la BCG no confirió, prácticamente, ninguna protección a los niños (menores de un

año) en Chingleput,⁷⁶⁵ pero confirió una protección alta a los niños del sub-continente indio que vivían en el Reino Unido^{758,761} iría en contra de esta hipótesis.

Diferencias en el estado nutricional de las personas vacunadas

Podría esperarse que un mal estado nutricional afectaría negativamente la eficacia protectora de la vacuna BCG ya que el estado nutricional influye sobre el funcionamiento del sistema inmunitario celular. Sin embargo, la BCG confirió una protección muy alta contra la muerte por tuberculosis en niños indios norteamericanos con un mal estado nutricional, e incluso más alto que en adolescentes británicos bien nutridos,⁷⁷⁶ lo cual parece ir en contra de esta hipótesis.

Diferencias de prevalencia de la infección por micobacterias ambientales

Se ha utilizado la vacuna BCG no solo como protección contra la tuberculosis pero también contra la lepra,⁸¹⁵⁻⁸²¹ y a menudo con mejores resultados que en la prevención de la tuberculosis.^{777,822,823} Es, por tanto, aparente que diferentes especies de micobacterias (en este caso *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG, *M. microti* y *M. leprae*) modifican la respuesta inmunológica a la infección por otras especies de micobacterias.⁸²⁴ Por ello, se ha propuesto que la infección por una especie de micobacteria desencadenaría una respuesta inmunológica celular preparada para eliminar más rápidamente micobacterias de otra especie adquiridas durante una infección posterior. Esto se hace más evidente en la protección (limitada) que confiere una infección por *M. tuberculosis* contra una reinfección con bacilos de la tuberculosis,⁸¹⁰ y los efectos aparentemente similares de *M. bovis* en ciertas circunstancias. El hecho de que la BCG pueda conferir protección contra la lepra indicaría que la protección cruzada no estará limitada a las especies de micobacterias relacionadas estrechamente.

Se ha postulado que las distintas especies de micobacterias inducen respuestas inmunológicas diferentes, algunas incrementando la protección contra infecciones por otras micobacterias, mientras que otras aumentarían la susceptibilidad a la progresión a enfermedad.⁸²⁵ Se ha examinado en modelos experimentales la protección en el cobayo conferida por la vacunación con *M. bovis* BCG, *M. fortuitum*, *M. avium*, *M. kansasii*, y *M. scrofulaceum* (entonces denominado cepa Gause).⁸²⁶ Todas las micobacterias ambientales confirieron alguna protección pero con un amplio grado de variación, aunque ninguna fue tan elevada como la proporcionada por la vacuna BCG. Por todo ello, se ha pensado que la baja protección conferida por la BCG en Georgia en comparación con la elevada protección observada en Gran Bretaña podría ser debida a la diferencia de prevalencia de la infección por micobacterias ambientales.⁸²⁶ Edwards y colaboradores demostraron una protección parecida contra *M. tuberculosis* aislado en Chingleput vacunando con el complejo *M. avium* o con la cepa danesa de BCG.⁸²⁷ Orme and Collins demostraron que la infección por vía aérea con *M. avium* en ratones era tan efectiva como la BCG por vía endovenosa contra una inoculación de bacilos virulentos de la tuberculosis.⁸²⁸ Brown y colaboradores dieron a ratones *M. vaccae* en el agua que bebían, y después les administraron BCG y midieron la respuesta proliferativa de las células esplénicas.⁸²⁹ Los resultados demostraron que, dependiendo del momento de la exposición de los ratones a *M. vaccae* antes de su vacunación con BCG, *M. vaccae* podía aumentar, enmascarar o interferir la expresión de la sensibilización por BCG.

Si las micobacterias ambientales protegen realmente contra *M. tuberculosis* y su infección tiene lugar antes de la administración de la BCG, entonces el efecto de esta última quedará, al menos en parte, enmascarado.⁸¹³ Esto puede explicar la mayor protección que confiere la BCG al administrarse a edad más precoz, tal como se verificó en Chingleput.⁷⁶⁵

Además, debería esperarse que el riesgo de contraer tuberculosis fuera mayor en las personas inicialmente negativas a la prueba de la tuberculina que en los individuos con reacciones a la tuberculina de pequeño tamaño (con mayor probabilidad de que fueran debidas a micobacterias ambientales que a bacilos de la tuberculina).

En Puerto Rico, la protección por la BCG era mayor en las áreas rurales, donde la sensibilidad no específica era mayor que en las áreas urbanas.⁸³⁰ Sin embargo, en Chingleput la tasa de tuberculosis en las personas con una reacción mayor de 9 mm a una sensitina derivada del complejo *M. avium* (PPD-B) fue idéntica a la de las personas con reacciones de 0-9 mm.⁷⁶⁵

En el Reino Unido, el riesgo de tuberculosis era mayor en los adolescentes inicialmente negativos a la prueba de la tuberculina que en aquellos que reaccionaban solamente a 100 unidades de tuberculina, pero el riesgo disminuyó con el tiempo (Figura 72).⁷⁷⁶ La protección que confiere contra la tuberculosis una reacción a la tuberculina de este tamaño, inducida solamente por una dosis tan elevada de tuberculina, es extraordinariamente parecida (aunque menor) a la conferida por la vacuna BCG (Figura 73).

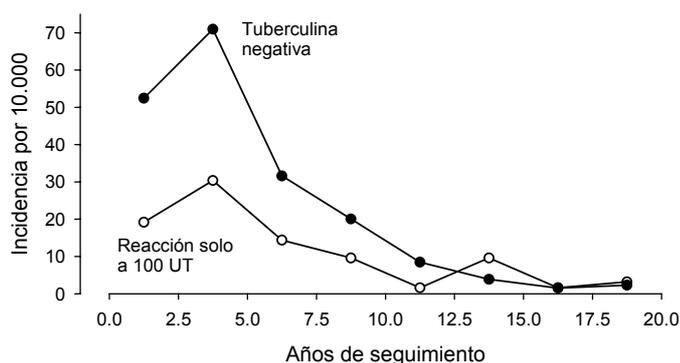


Figura 72. Riesgo de tuberculosis durante el seguimiento de escolares británicos que recibieron placebo, por el tamaño de la reacción inicial a la prueba de la tuberculina; ensayo de la BCG, Gran Bretaña.⁷⁷⁶

En el ensayo de Karonga, Malawi el riesgo de tuberculosis durante el seguimiento fue inferior en los que tenían inicialmente una reacción a la tuberculina de 6-10 mm (Figura 74).⁸³¹ Después de ajustar por edad y sexo, el riesgo fue también inferior en los que tenían reacciones de 1-5 mm que en los que no reaccionaban.⁸³²

Unas observaciones hechas en Suecia ha demostrado que las diferentes especies de micobacterias actúan sobre el sistema inmunológico. Después de la interrupción de la vacunación masiva con BCG, hubo un aumento considerable de las linfadenitis periféricas debidas a micobacterias ambientales (Figura 75) (^{703,833,834} y V. Romanus, comunicación personal por escrito, 18 de febrero 2000). De forma parecida, en la República Checa, la incidencia de linfadenitis en niños debida a *M. avium* después de interrumpirse la vacunación con BCG fue de 3,6 comparada con 0,2 por 100 000 personas-años entre los niños vacunados a petición de sus padres,⁸³⁵ lo que sugería una

protección del 95% (intervalo de confianza de 95% del 88% al 98%) por la BCG contra la linfadenitis por *M. avium*.

Aunque no todas estas observaciones coinciden con la hipótesis de que las micobacterias ambientales puedan enmascarar la protección que confiere la BCG en su ausencia,⁸³² si que podría explicar, en gran parte, determinadas variaciones de la eficacia observada.

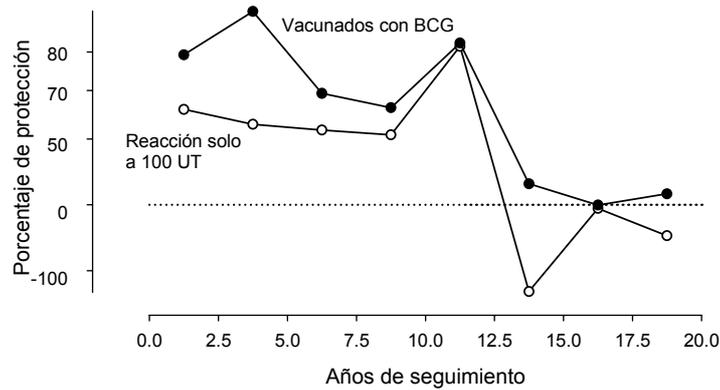


Figura 73. Comparación de la protección por la vacuna BCG y por supuesta infección con micobacterias ambientales en escolares británicos.⁷⁷⁶

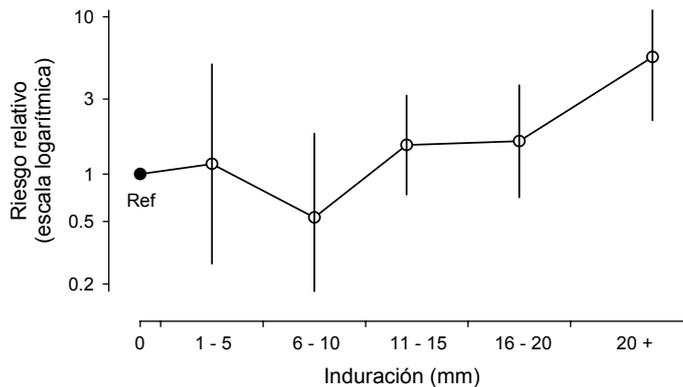


Figura 74. Riesgo de tuberculosis por el tamaño de la reacción inicial a la tuberculina, distrito de Karonga, Malawi. Reproducido de⁸³¹ con el permiso del editor Elsevier Science.

Otros factores

Se ha sugerido que la infestación por parásitos, especialmente por helmintos, podría afectar la respuesta inmunitaria de las células T a los antígenos micobacterianos.⁸³⁶ El tratamiento anti-helmíntico mejoró significativamente la proliferación de células T y la producción de gama-interferón. Esto podría explicar, en parte, la menor eficacia de la BCG en países donde la infestación por helmintos es común.⁸³⁶

Revacunación con BCG

En muchos países, volver a vacunar con BCG al empezar la escuela o más tarde es o ha sido la norma. No hay ninguna evidencia de que ello aumente la protección contra la tuberculosis,^{723,837,838} pero en el norte de Malawi se ha visto que incrementa de forma importante la protección contra la lepra.⁷⁷⁷ Los calendarios de revacunación están dirigidos a menudo al período de la vida con menor riesgo de tuberculosis (5-14 años) y a una población en que la protección conferida por la BCG es dudosa o como máximo variable.

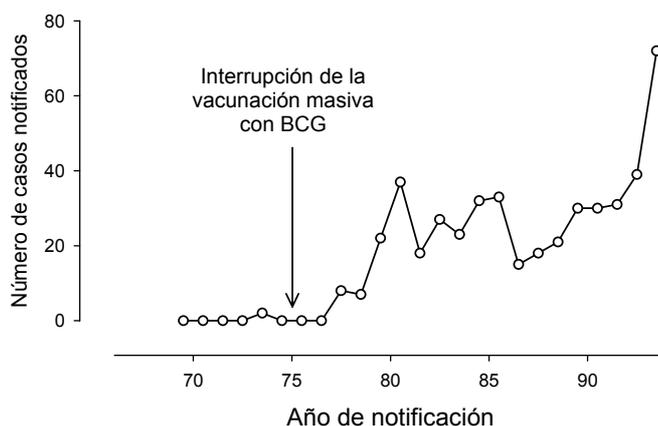


Figura 75. Casos notificados de micobacteriosis debidos al complejo *M. avium*, Suecia, 1969-1993. Datos brindados por V. Romanus, Instituto Sueco de Enfermedades Infecciosas.

Otros efectos de la BCG (salvo los dirigidos contra la tuberculosis)

Se ha comprobado que la BCG protege contra la lepra en algunas situaciones^{815-818,839} pero no en otras.⁸¹⁹ También se ha demostrado que es efectiva contra *M. ulcerans*, aunque aparentemente con una protección de muy corta duración.⁸⁴⁰

La indicación mejor conocida de la vacuna BCG, aparte de las enfermedades micobacterianas, es su empleo como agente inmunomodulador en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga^{841,850} y, en menor grado, del melanoma maligno.⁸⁵¹ También se ha sugerido que la BCG reduce el riesgo de atopía y de asma,⁸⁵²⁻⁸⁵⁴ y se han notificado reducciones en el riesgo de nematodos intestinales en niños⁸⁵⁵ y en pacientes infectados por el VIH.^{856,857}

Indicaciones y recomendaciones para la aplicación de la vacuna BCG

Cada año, aproximadamente, se vacunan 100 millones de niños con BCG.⁷²³ El número de dosis producidas en el año 2000, en orden decreciente, fueron la cepa Copenhague 1331, Tokio 172, Sofia SL 222, Pasteur 1173, Glaxo 1077 y la cepa rusa.⁷²³

Ha habido grandes variaciones en la protección conferida por la vacuna BCG en diferentes ensayos pero hay evidencia sustancial de que la BCG confiere protección contra la tuberculosis, especialmente contra la meningitis y muerte por diseminación tuberculosa en niños. Allí donde tiene efecto, su efecto protector disminuye con el

tiempo, y desaparece a los 15-20 años. La evidencia de que la vacunación con BCG protege a los adultos con tuberculosis confirmada bacteriológicamente ha sido menos consistente.

Al vacunarse con BCG en edad precoz y estar la protección conferida limitada temporalmente, su efecto sobre la tuberculosis confirmada por bacteriología en los adultos no es consistente, y no puede esperarse que tenga un gran impacto sobre la epidemiología de la tuberculosis.^{858,859}

No sería correcto concluir de los estudios de meta-análisis que la BCG confiere un tipo de protección media.^{791,792} La amplitud observada de la protección es real y todavía no está del todo explicada.

A la luz de la evidencia, la OMS recomienda aplicarla a recién nacidos o tan pronto como sea posible.^{793,860} Esto es aún una norma correcta para aquellos países con una alta prevalencia de tuberculosis y donde la meningitis tuberculosa sea frecuente, discapacitante y mortal. Esta norma no clarifica el papel de la BCG en las zonas donde la tuberculosis en niños es infrecuente.

La UICTER ha desarrollado unas recomendaciones para interrumpir la vacunación masiva con BCG.⁸⁶¹ Tres elementos claves deben considerarse antes de decidir dejar de administrar la vacuna BCG.

El primero es el grado de protección que realmente confiere la BCG en una zona determinada. En los Estados Unidos, la escasa eficacia de la vacuna BCG en Georgia, Georgia-Alabama, y Puerto Rico tuvo una influencia importante en la decisión de no aplicar de forma rutinaria la vacuna BCG. Como, generalmente, estos estudios prospectivos no pueden llevarse a cabo por la limitación de recursos, la efectividad puede medirse, alternativamente, mediante estudios de casos y de controles o estudios de contactos.

El segundo es la frecuencia de las formas graves de tuberculosis en niños (meningitis, formas diseminadas) comparada con la frecuencia de reacciones adversas producidas por la propia vacuna. Donde esto mejor se ha estudiado es en Suecia donde se detectó que la frecuencia de reacciones adversas por la vacuna BCG (micobacteriosis por BCG osteo-articular y diseminada) era superior a la incidencia de los casos que la vacuna debería haber prevenido (Figura 76).⁷⁰³ De forma parecida, la vacunación con BCG puede dejar de ser costo-efectiva al disminuir la frecuencia de tuberculosis en niños, con lo cual para prevenir un caso, hay que vacunar a un número creciente de niños.

El tercer elemento a considerar es el valor que se da en mantener la utilidad de la interpretación de los resultados de la prueba cutánea de la tuberculina. La vacuna BCG provoca una sensibilización a la tuberculina y complica la interpretación de la prueba de la tuberculina. En los países industrializados, donde se tiene en perspectiva una estrategia para la eliminación de la tuberculosis, la prueba de la tuberculina es una herramienta importante para identificar a las personas infectadas por tuberculosis, que tienen un riesgo elevado de progresar a enfermedad y que podrán beneficiarse de una quimioterapia preventiva.

La OMS no recomienda la revacunación porque no se ha demostrado su utilidad.⁸⁶² La falta de evidencia no es sinónimo de falta de eficacia. La revacunación al empezar la escuela es probable que no sea efectiva (aunque fuera eficaz, entendiendo como eficaz su rendimiento bajo condiciones controladas), porque coincide con el período de edad en que el riesgo de tuberculosis es menor.

Finalmente, en lo que se refiere a la infección por el VIH, la OMS ha concluido, después de un examen detenido de la información existente, que no hay que alterar la normativa de la vacunación con BCG, a menos que la infección por el VIH sea sintomática (SIDA).⁷²¹ Ello también parece constituir una recomendación razonable dada la falta de evidencia de que aumente la frecuencia de reacciones adversas graves en niños vacunados con BCG y que hayan sido infectados por la madre con el VIH. Sin embargo, se ha demostrado que la infección con el VIH disminuye el efecto protector contra la tuberculosis extra-pulmonar.⁸⁶³ En los países industrializados donde hay, en general, una menor necesidad de vacunar con BCG, se suele recomendar no administrar BCG a las personas infectadas por el VIH.⁸⁶⁴

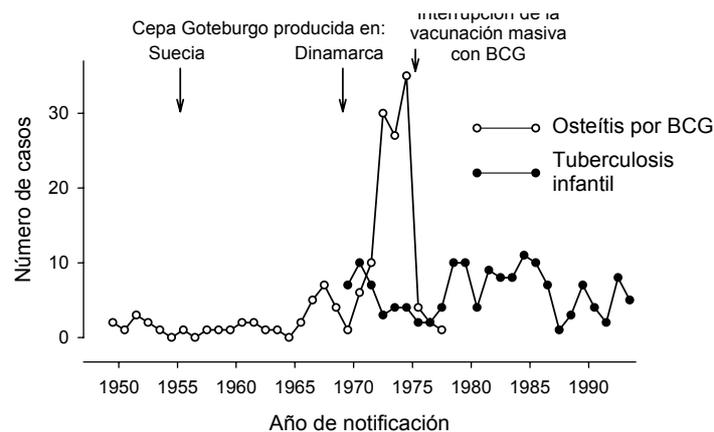


Figura 76. Osteítis debida a la vacuna BCG e incidencia de tuberculosis pulmonar en niños nacidos en Suecia, Suecia, 1949-1993.⁷⁰³

La vacuna desecada por congelación debe mantenerse refrigerada y protegida de la luz, y deberá diluirse únicamente poco antes de usarla. En la mayoría de países, la vacuna BCG se administra por vía intradérmica, en general inyectándose con una aguja del calibre 25 o 26, en la región donde se inserta el deltoides en la parte alta del brazo.⁸⁶⁵ La mayoría de fabricantes (incluyendo todos los proveedores de vacuna a la UNICEF, el mayor comprador en el mundo) recomiendan una dosis de 0,05 ml para niños menores de un año y una dosis doble para los niños de más edad.

Ha sido difícil valorar la vacunación de los trabajadores sanitarios que padecen un mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis*, especialmente en lugares en que la tuberculosis multirresistente es frecuente. La incertidumbre viene dada por la escasez de datos sobre la protección contra tuberculosis en adultos, y, en general, por el bajo nivel de protección (o ninguna protección) en adultos en los ensayos clínicos. Los análisis de decisiones parecen favorecer el uso de la vacuna BCG en dichos lugares,⁸⁶⁶ pero se ha discutido dicha conclusión, basada en el argumento de que se elimina en los vacunados la posibilidad de saber si se han infectado o no por tuberculosis (por la pérdida de la especificidad de la prueba de la tuberculina).⁸⁶⁷ No obstante, en áreas donde se haya demostrado que la vacuna BCG confiere una protección elevada en los adultos, donde exista un riesgo elevado de que los trabajadores sanitarios se infecten, y donde la tuberculosis multirresistente sea frecuente, se puede tomar en consideración vacunar con BCG a los trabajadores sanitarios. Allí donde no se cumplan estas condiciones puede ser más apropiado no vacunarlos.

Resumiendo, a falta de una alternativa mejor, la vacuna BCG sigue siendo una herramienta útil para la protección del individuo contra las formas discapacitantes y letales de la tuberculosis infantil en la mayoría de lugares del mundo donde la

prevalencia de la tuberculosis sea elevada. No puede esperarse, sin embargo, que tenga un gran impacto sobre la situación epidemiológica de la tuberculosis.^{858,859}

4. Quimioterapia preventiva

A principios de los años 50, Lincoln publicó sus observaciones sobre la quimioterapia y su efecto sobre la letalidad debida a la tuberculosis primaria.⁸⁶⁸ Especialmente, los fallecimientos por meningitis se redujeron del 100% al 17% con la estreptomina y el ácido para-aminosalicílico, y al 12% con la introducción de la isoniacida. Ninguno de los enfermos con tuberculosis miliar tratados con isoniacida sola o en combinación con otros fármacos desarrolló meningitis tuberculosa. Concluyó que:

*“... el uso de la isoniacida deberá considerarse para todo niño con tuberculosis primaria activa y, seguramente, también para cada niño con una conversión reciente de la prueba de la tuberculina aunque la radiografía de tórax sea normal. La duración del tratamiento debería ser probablemente de un año para cubrir el período durante el cual es más probable que se desarrolle meningitis...”*⁸⁶⁸

Se debe dar crédito a varios investigadores que tuvieron la idea de administrar quimioterapia preventiva;⁶⁴¹ este es seguramente uno de los primeros informes en que se describe de forma tan clara el calendario de investigación que el US Public Health Service, y más tarde otras instituciones, seguirían.

Hay que resaltar que aquí se señalan dos cuestiones. La primera es la prevención de las complicaciones de la tuberculosis con manifestaciones clínicas; la segunda es la prevención de enfermedad después de una infección asintomática reciente. En esta monografía definimos el término quimioterapia preventiva como el tratamiento de la infección tuberculosa latente, asintomática, con la intención de reducir el riesgo de progresión a enfermedad con manifestaciones clínicas, y no lo que constituye, fundamentalmente, quimioterapia de la tuberculosis activa. Sin embargo, esto fue el objetivo del primer ensayo controlado del US Public Health Service que demostró una protección del 70% con la monoterapia con isoniacida contra el desarrollo de complicaciones secundarias a la tuberculosis primaria.^{641,869,870} De forma parecida, un ensayo controlado llevado a cabo en la India en pacientes con lesiones radiográficas mínimas, que no se sabía con certeza si eran activas o inactivas, demostró una protección del 68% contra la tuberculosis confirmada por bacteriología.⁸⁷¹ Ya no trataremos más, de ahora en adelante, este tipo de investigación.

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos de quimioterapia preventiva (en el sentido estricto de la definición que empleamos aquí). Incluyeron un número de variables, tales como personas con diferentes riesgos de padecer tuberculosis, diferentes agentes anti-tuberculosos, y duración del tratamiento. Aunque no haremos una lista exhaustiva de todos los ensayos, hemos seleccionado los más conocidos para revisar la eficacia conferida por la quimioterapia preventiva en ensayos clínicos controlados aleatorizados en distintos lugares.

Para poder obtener resultados comparables, se han calculado los intervalos de confianza del 95% de Wald⁷³¹ de todas las eficacias estimadas en los ensayos, salvo que los autores proveyeran razones de riesgo ajustadas (en algunas publicaciones recientes) o que no hubiera suficiente información para recalcularlos los intervalos de confianza. En este caso, se usaron los intervalos de confianza publicados por los autores.

Prevención de la enfermedad en las personas que reaccionan a la prueba de la tuberculina

Las personas que reaccionan a la tuberculina, pero que se infectaron en un pretérito remoto, tienen un riesgo anual relativamente pequeño de progresar a tuberculosis clínicamente activa comparados con aquellas que se infectaron recientemente.¹ Aunque el momento exacto de la adquisición de la infección raras veces se conoce en una persona determinada, se han hecho varios estudios en pacientes cuya infección tuberculosa, probablemente, no fue adquirida en promedio en un tiempo reciente (tiempos muy dispersos de adquisición). El primer punto de interés es la eficacia de la quimioterapia preventiva en conferir protección contra la progresión a tuberculosis durante, y solo durante, el período de tratamiento. Tres de los cuatro ensayos en los que existe esta información administraron isoniacida durante doce meses,^{641,872-874} y durante nueve meses en uno.⁸⁷⁵ Los resultados obtenidos al final del tratamiento se resumen en la Figura 77.

La tuberculosis era mucho más frecuente en los pacientes de instituciones mentales que en la población general de los Estados Unidos, y fue lógico considerar a este grupo para la administración de quimioterapia preventiva y reducir el riesgo de reactivación endógena de la enfermedad.⁸⁷² Se incluyeron personas de todas las edades, aunque las personas mayores constituyeron el grueso de los participantes, con un promedio de edad de unos 50 años. Después de excluir a las personas con una tuberculina negativa al inicio del estudio, la protección conferida por la isoniacida durante el año de tratamiento fue del 81%.

En otro ensayo clínico del US Public Health Service se incluyeron personas que habían estado en contacto durante diferentes períodos con enfermos con tuberculosis notificada.⁸⁷⁴ Algunos de los casos índice se habían curado ya hacia tiempo de la enfermedad activa, mientras que otros todavía estaban bajo tratamiento. Los contactos que ya habían desarrollado tuberculosis en el momento de la selección se excluyeron del ensayo. Más de la mitad de los participantes eran inicialmente negativos a la tuberculina, y no se publicó la estratificación según el resultado inicial de la prueba de la tuberculina. El riesgo de tuberculosis durante el año de tratamiento era muy bajo y, por tanto, el intervalo de confianza alrededor del punto observado de protección

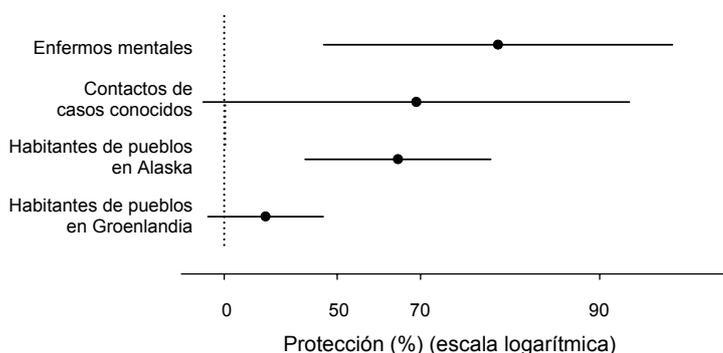


Figura 77. Protección de la terapia preventiva con isoniacida contra la tuberculosis durante el año de tratamiento en personas que reaccionan a la prueba de la tuberculina.^{641,872-875}

estimada del 69% fue muy amplio. Sin embargo, ocho de los nueve casos observados en el grupo placebo ocurrieron en personas con una prueba inicial de la tuberculina positiva.

En Alaska, cuando la tasa de infección anual era casi 100 veces mayor que en la zona continental de los Estados Unidos, se efectuó un ensayo de quimioterapia preventiva comunitaria.^{641,873} La tasa de infección anual en el servicio del Bethel Hospital, donde se llevó a cabo el estudio, era del 25%, el riesgo de infección por tuberculosis más elevado jamás declarado.⁸⁷⁶ El riesgo de infección ya había disminuido considerablemente cuando se inició el estudio. No fue posible hacer la prueba de la tuberculina a todas las personas debido a las difíciles condiciones climáticas y de transporte. Aproximadamente un tercio de aquellos a los que se les hizo la prueba tenían una reacción de menos de 5 mm de diámetro. Durante el año de tratamiento la protección conferida por la isoniacida fue del 66%. En todos los niveles de adherencia (cantidad de isoniacida ingerida) hubo protección, e indicando que seis meses de isoniacida podrían haber sido suficientes.⁸⁷⁶

En Groenlandia a mediados de los años 50, se dieron cuenta de que la mayoría de casos de tuberculosis ocurrían durante los años inmediatos después de la infección primaria. Por ello, se inició un ensayo para estudiar la eficacia de la quimioterapia preventiva a nivel de la comunidad.^{875,877} Se excluyó del ensayo a los niños menores de 15 años. Durante nueve meses se administró semanalmente placebo o isoniacida. La mitad de los participantes recibieron todas las dosis, y más del 80% recibieron al menos tres cuartas partes del total de las dosis. La protección bruta conferida por la isoniacida durante el año después del comienzo del tratamiento fue del 22%. Por razones que no se han podido explicar, no se observó protección en las personas menores de 25 años, a diferencia de la protección del 56% que se detectó en el grupo de 25-34 años, y de una protección intermedia en los demás grupos de edad.

Prevención de la enfermedad en las personas con factores de riesgo

El riesgo de tuberculosis en las personas infectadas por tuberculosis desde hace tiempo (las personas estudiadas en los ensayos presentados más arriba) es bastante pequeño, por tanto la efectividad de un programa de quimioterapia preventiva es relativamente modesta. Por el contrario, es muy interesante estudiar la eficacia de la quimioterapia preventiva con isoniacida en personas con un mayor riesgo conocido de tuberculosis, porque la fracción atribuible de casos que se podrán prevenir será relativamente elevada si la prevalencia del factor de riesgo es también elevada.

Infección adquirida recientemente

La infección tuberculosa adquirida recientemente no solo está asociada con un mayor riesgo de progresión a tuberculosis, pero también ocurre con frecuencia. Para ilustrarlo, seleccionamos cuatro estudios de quimioterapia preventiva en contactos de casos índice de tuberculosis recientemente diagnosticados (Figura 78).⁸⁷⁸⁻⁸⁸¹

En abril 1960, un paciente con tuberculosis pulmonar en un campamento de marinos de la Armada Real de los Países Bajos infectó a un gran número de compañeros en el cuartel.⁸⁷⁸ Al comenzar el servicio en enero, 59 de los hombres que habían compar-

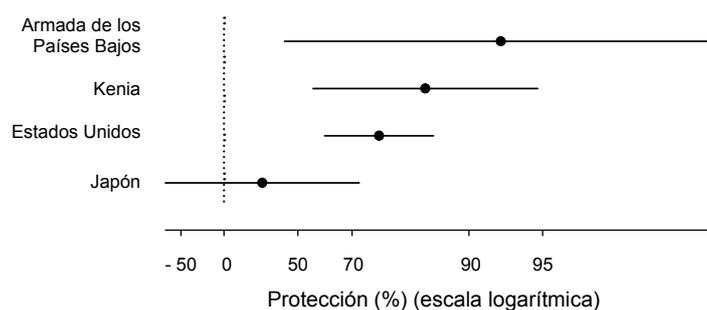


Figura 78. Protección conferida por el tratamiento preventivo con isoniacida contra la tuberculosis en contactos de enfermos de tuberculosis.⁸⁷⁸⁻⁸⁸¹

tido su barracón tenían una prueba de la tuberculina negativa, mientras que en abril, 56 de ellos habían convertido la reacción de la tuberculina. En todo el campamento, se registraron 305 conversiones entre los 1105 hombres inicialmente negativos. Se efectuó un ensayo controlado doble ciego en las 261 personas que convirtieron la prueba de la tuberculina y que no fueron excluidas porque se habían licenciado o por haber contraído tuberculosis al iniciarse el ensayo. Después de un año, nueve casos desarrollaron tuberculosis en el grupo placebo comparados con solo uno en el grupo de la isoniacida. Durante el seguimiento por un período total de cuatro años, se desarrollaron tres casos adicionales, todos en el grupo placebo, indicando una protección en conjunto del 93%.

En Nairobi, Kenia, se distribuyó de forma aleatoria a los contactos de casos nuevos de tuberculosis para que recibieran isoniacida o placebo durante un año.⁸⁸⁰ Durante el año de tratamiento y los dos años de seguimiento, la quimioterapia preventiva confirió una protección del 85% contra la tuberculosis confirmada por cultivo.

El US Public Health Service llevó a cabo un extenso ensayo en contactos de nuevos casos de tuberculosis.⁸⁷⁹ Se excluyó del ensayo a los contactos diagnosticados con tuberculosis en el examen inicial. Hubo más de 25 000 contactos candidatos para alistarse. De ellos, el 48% tenían reacciones a la tuberculina de 5 o más mm de induración. Aproximadamente, dos tercios de los contactos tenían menos de 20 años. Se estimó que unos dos tercios de los participantes en el estudio tomaron toda la medicación, y un 80% tres cuartas partes o más. La isoniacida confirió un 77% de protección contra la tuberculosis en los contactos que pudieron re-examinarse al final del período de tratamiento de 12 meses.

En el Japón, se asignó aleatoriamente a los contactos de casos nuevos de tuberculosis para recibir placebo o isoniacida.⁸⁸¹ La protección fue solo del 30%, con intervalos de confianza que incluían cero.

Infección con el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por el VIH es el factor de riesgo identificado como el más importante en la progresión de la infección tuberculosa a tuberculosis. No se podía asegurar que la quimioterapia preventiva con isoniacida tendría la misma efectividad en los pacientes infectados por el VIH que en los pacientes inmunocompetentes, al alterar el VIH tan profundamente la respuesta biológica a *M. tuberculosis*.

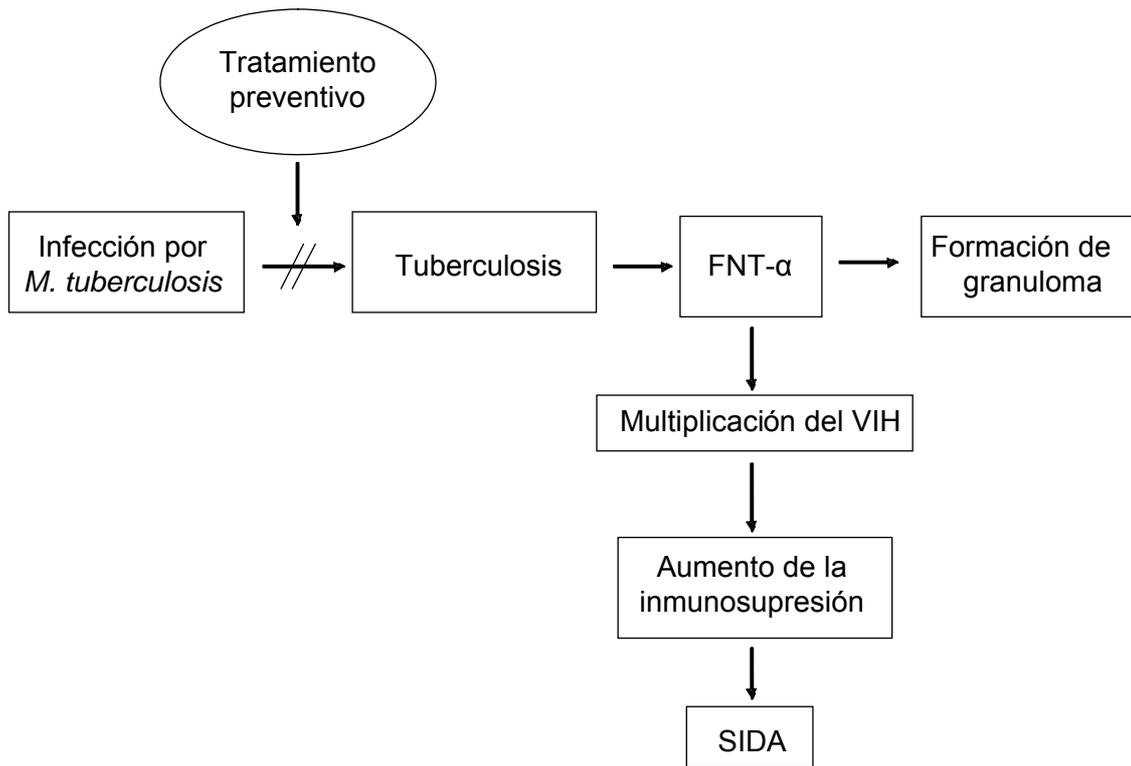


Figura 79. Presentación esquemática del impacto de la tuberculosis en la producción de FNT- α y la multiplicación del VIH, y prevención de la cadena de acontecimientos con terapia preventiva.

La tuberculosis va acompañada de un aumento del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). El FNT- α también aumenta la multiplicación *in vitro* del VIH.⁸⁸² Por tanto, se podría pensar que la prevención del desarrollo de la tuberculosis también retrasaría la aparición del SIDA en los pacientes infectados por el VIH (Figura 79). No hay, sin embargo, mucha evidencia epidemiológica de que ello ocurra.⁸⁸³

En distintos lugares se han ejecutado una serie de ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de la isoniacida (y de otros fármacos) comparada con placebo para proteger a las personas infectadas por el VIH contra la tuberculosis (Figura 80).

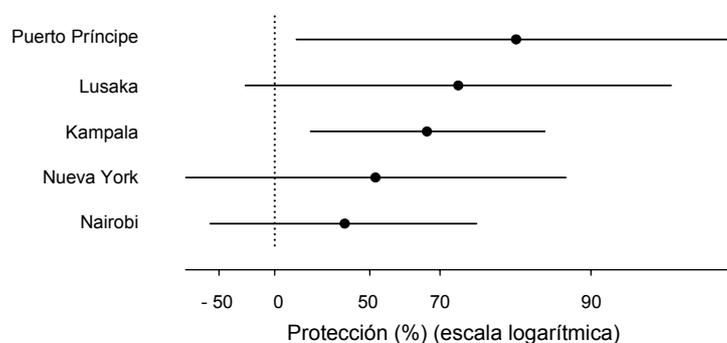


Figura 80. Protección conferida por el tratamiento preventivo con isoniacida contra la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH.⁸⁸⁴⁻⁸⁸⁸

El primero de estos estudios se llevó a cabo en Puerto Príncipe, Haití.⁸⁸⁴ Se evaluó la eficacia de 12 meses de isoniacida comparada con placebo. La protección en las personas con una reacción a la prueba de la tuberculina de 5 o más mm de induración fue del 83%. No obstante el grupo era pequeño y, por tanto, los intervalos de confianza eran amplios. Una observación adicional fue comprobar el retraso del desarrollo de la enfermedad por el VIH en el grupo que había recibido isoniacida comparado con el que había recibido placebo. El análisis de supervivencia también demostró una protección significativa contra las enfermedades defensorias de SIDA y contra las muertes por SIDA en las personas positivas a la tuberculina, pero no en las negativas.

En Lusaka, Zambia, personas infectadas por el VIH fueron asignadas aleatoriamente para recibir isoniacida o placebo dos veces por semana durante seis meses, y un tercer grupo un régimen combinado de rifampicina más pirazinamida.⁸⁸⁵ El seguimiento fue de 1,8 años de mediana. Las principales medidas de los resultados fueron la incidencia de tuberculosis y el fallecimiento. En las personas con una reacción a la tuberculina de 5 o más mm de induración, el punto estimado de protección fue del 74%, pero dado el pequeño número de personas, los intervalos de confianza eran amplios e incluían cero. No hubo diferencia en la letalidad entre los grupos que recibían quimioterapia preventiva o placebo. Una observación importante fue comprobar que el efecto de la quimioterapia disminuía después de finalizar el tratamiento, o sea que a los 18 meses de haberlo acabado las tasas de incidencia en los grupos tratados y no tratados eran iguales.

En Kampala, Uganda, se asignaron en un ensayo aleatorizado a los pacientes infectados por el VIH en cuatro grupos: placebo, isoniacida durante seis meses, o dos regimenes con rifampicina (uno con y el otro sin pirazinamida). En los pacientes con una reacción a la tuberculina de 5 o más mm de induración, la isoniacida redujo el riesgo de tuberculosis un 67% durante un seguimiento medio de 15 meses.⁸⁸⁶ No hubo diferencias de supervivencia entre los grupos.

Diferentes centros en la ciudad de Nueva York y en otros lugares efectuaron un ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia de la isoniacida en los pacientes anérgicos infectados por el VIH.⁸⁸⁷ Se definió a la anergia como la reacción a la tuberculina de menos de cinco milímetros de induración y de menos de dos milímetros al antígeno de las paperas y al toxoide del tétanos. Adicionalmente, se consideró que los pacientes pertenecían a grupos con un riesgo de padecer infección por tuberculosis. Tan solo nueve casos de tuberculosis ocurrieron en toda la cohorte de más de 500 pacientes durante un seguimiento de 30 meses, después de interrumpir el tratamiento de seis meses con placebo o con isoniacida: tres casos en el grupo de la isoniacida y seis en el grupo placebo. Ello corresponde a una protección total del 52%, pero con intervalos de confianza de 95% que incluyen el cero.

En Nairobi, Kenia, se asignó de forma aleatoria a los pacientes infectados por el VIH para recibir isoniacida diariamente durante seis meses o recibir placebo (independientemente del resultado de la prueba de la tuberculina).⁸⁸⁸ Las medidas de los resultados fueron la incidencia de tuberculosis y el fallecimiento. El período de seguimiento desde el alistamiento fue de una media de 1,8 años. La protección en las personas con prueba de la tuberculina positiva (sin precisar más la definición) fue del 40%, pero con intervalos de confianza que incluían cero. Se detectó una ligera reducción, estadísticamente significativa, del riesgo de fallecer en las personas con prueba de la tuberculina positiva, tratadas con isoniacida al compararlas con los controles.

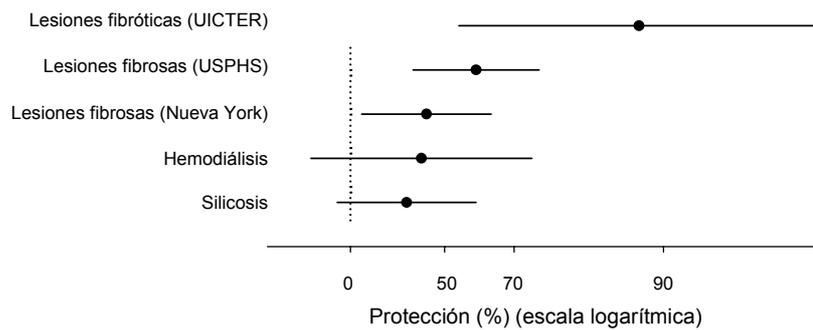


Figura 81. Protección conferida por el tratamiento preventivo con isoniacida contra tuberculosis en pacientes con lesiones fibróticas, hemodiálisis o silicosis.^{123,641,891-893}

Tuberculosis curada de forma espontánea con lesiones fibróticas residuales

Los pacientes con tuberculosis curada de forma espontánea que tienen lesiones fibróticas son, a menudo, una fuente importante de reactivación, especialmente, en países donde el riesgo de tuberculosis ha disminuido rápidamente y donde la mayoría de casos provienen de la reactivación endógena. Tres estudios discutiremos a continuación (Figura 81).

En Europa, el Comité de Profilaxis de la UICter efectuó un extenso ensayo en pacientes con lesiones fibróticas.^{123,889} Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en cuatro grupos de 7000 pacientes cada uno. Un grupo control recibió placebo y tres grupos recibieron tres, seis o doce meses de isoniacida. El seguimiento después del tratamiento fue de cinco años. En las personas que completaron los doce meses y que siguieron el régimen prescrito de quimioterapia, la protección conferida por la isoniacida fue del 93%. El efecto fue mayor en los que tenían lesiones radiográficas de mayor tamaño.

De forma parecida, el US Public Health Service llevó a cabo un estudio en pacientes con lesiones inactivas y los siguió durante cinco años después de su alistamiento en un ensayo aleatorizado de doce meses de isoniacida *versus* placebo.⁶⁴¹ La isoniacida confirió una protección del 60%.

En otro estudio, en Nueva York, se administró dos años de isoniacida a pacientes con lesiones inactivas.^{890,891} El número de pacientes era pequeño y la protección conferida fue del 43% durante un período de seis años a partir del alistamiento.

Silicosis

Es bien sabido que la silicosis constituye un factor de riesgo para tuberculosis y su prevalencia es alta en países con industria minera; en determinados ambientes (trabajadores en canteras de granito) hay escasa protección contra la inhalación del polvo de sílice. En un estudio conjunto organizado por el Hong Kong Chest Service, el Tuberculosis Research Centre, Madras y el British Medical Research Council, se alistó a los pacientes en Hong Kong en un ensayo aleatorizado doble ciego, administrándose

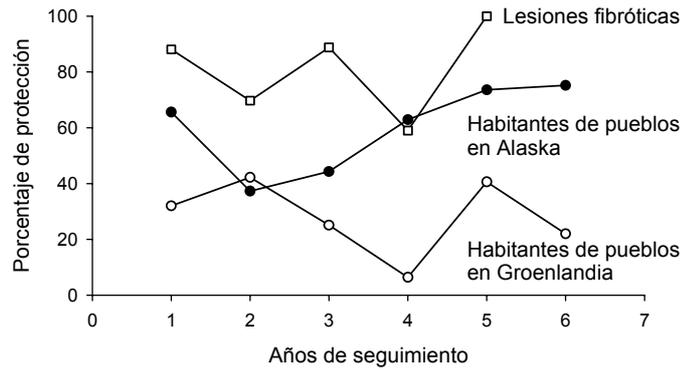


Figura 82. Eficacia a largo término de la quimioterapia preventiva con isoniacida.^{123,641,876}

seis meses de isoniacida (y dos brazos que incluían rifampicina) o placebo.⁸⁹² Durante los cinco años de seguimiento, la isoniacida confirió una protección del 34%, pero el intervalo de confianza 95% incluía cero (Figura 81).

Insuficiencia renal

En un estudio relativamente pequeño, se asignaron de forma aleatoria a 184 enfermos en diálisis renal o con trasplantes renales para recibir un año de isoniacida o placebo. Después de finalizar el tratamiento, se les siguió durante un año. La isoniacida confirió una protección del 41% a los que completaron el tratamiento, pero el intervalo de confianza incluía cero (Figura 81).⁸⁹³

Prevención de la enfermedad después de interrumpir la quimioterapia preventiva

Una cuestión a tener en cuenta es la duración de la eficacia de la quimioterapia preventiva con isoniacida. En los tres estudios que aquí discutimos, la protección no se alteró durante los cuatro o cinco años después de la interrupción de la quimioterapia preventiva (Figura 82).^{123,875,876} Otros estudios demostraron un mantenimiento de la eficacia parecido durante períodos más largos.⁶⁴¹ En el seguimiento más prolongado que se ha comunicado en Bethel, Alaska, la protección se mantuvo por más de 19 años.⁸⁹⁴

No obstante, en áreas donde el riesgo de infección sea elevado y una gran proporción de casos provenga de las personas infectadas recientemente, es posible que la protección disminuya con el tiempo. Sin embargo, una vez se han eliminado los bacilos de la tuberculosis, se puede esperar que persista algún grado de protección contra la reinfección causante de enfermedad, similar a la obtenida con la vacuna BCG.

Prevención de la enfermedad con regímenes de diferentes duraciones

No se ha determinado de modo satisfactorio la duración necesaria del tratamiento con isoniacida para conferir una protección óptima. De hecho, el único estudio que buscaba una evidencia directa fue el del Comité sobre Profilaxis de la UICTER (Figura 83).¹²³

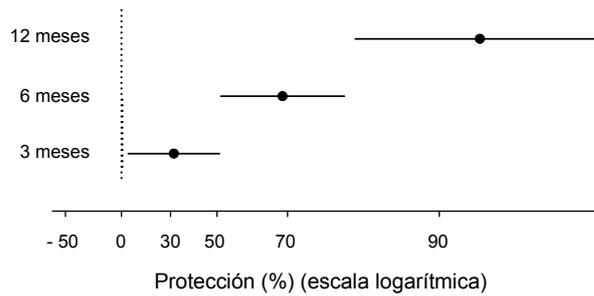


Figura 83. Impacto de la duración de la toma del tratamiento preventivo con isoniacida sobre la eficacia protectora.¹²³

En las personas “completadores-adherentes” la respuesta es clara. El mayor beneficio se obtuvo con doce meses de quimioterapia con una protección del 93%, mientras que seis meses de tratamiento confirió una protección de 69%, y tres meses una de 32%.

Sin embargo, si se analizara a todos los pacientes (y no solamente a aquellos “completadores-adherentes”) las diferencias entre seis y doce meses serían mucho más pequeñas, puesto que la adherencia disminuye con la prolongación del tratamiento. Por esta razón, y considerando el riesgo acumulado de las reacciones adversas medicamentosas y los costes personales, se ha sugerido que la quimioterapia de seis meses es más rentable que la de doce meses.⁸⁹⁵

No obstante, la consideración principal al seleccionar un régimen (curativo o preventivo) es la eficacia; la segunda es la efectividad.

Teniendo en cuenta estas observaciones, se ha recomendado la administración de quimioterapia preventiva durante seis a doce meses, haciéndose todos los esfuerzos para asegurar la adherencia durante seis meses.³⁵⁶ Los ensayos en los Estados Unidos de quimioterapia preventiva con isoniacida demostraron que la duración óptima estaba alrededor de los nueve meses (Figura 84).⁸⁹⁶ Actualmente, la American Thoracic Society y los US Centers for Disease Control recomiendan nueve meses de tratamiento con isoniacida.⁸⁹⁷ La British Thoracic Society recomienda quimioterapia preventiva durante seis a doce meses, siendo la duración más prolongada para las personas infectadas por el VIH.^{898,899}

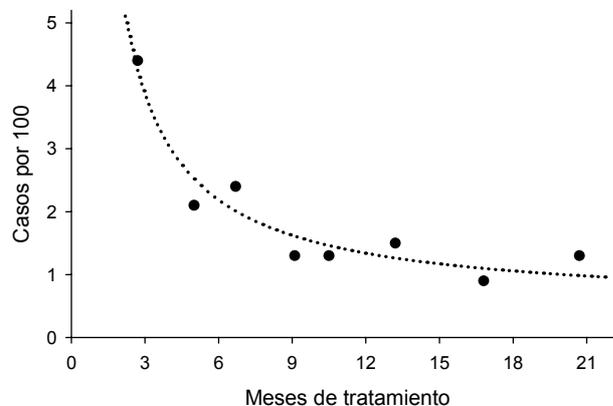


Figura 84. Riesgo de tuberculosis y duración del tratamiento preventivo con isoniacida en los estudios de quimioterapia preventiva de Bethel, Alaska. Reproducido de⁸⁹⁶ con el permiso del editor UICter.

Prevención de la enfermedad con fármacos otros que la isoniacida

La rifampicina ha sido muy efectiva en la reducción de la duración de la quimioterapia requerida para la tuberculosis.^{122,504} Se ha propuesto que su actividad es especialmente efectiva en las sub-poblaciones micobacterianas que solo tienen brotes cortos de actividad metabólica.⁴⁵⁶ Ello ocurre probablemente en la infección tuberculosa latente, y es, por tanto, lógico pensar que la rifampicina pueda ser efectiva en la quimioterapia preventiva, y que también pueda reducir, en comparación con la isoniacida, la duración del tratamiento necesario.

En el modelo del ratón, Lecoecur y colaboradores comprobaron la eficacia de la rifampicina, combinada o no con otros fármacos, en comparación con la isoniacida como medida de quimioterapia preventiva.⁹⁰⁰

Se provocó la infección sub-clínica latente mediante vacunación con BCG e inoculación posterior con *M. tuberculosis*. Después de un aumento inicial de los bacilos viables, se produjo un número estable en el bazo, lo que indicaba que la población relativamente limitada no seguía multiplicándose cuando se administraba el medicamento. En un primer experimento, se repartieron los ratones en cinco grupos: 1) sin tratamiento, 2) isoniacida durante seis meses, 3) rifampicina durante dos meses, 4) rifampicina más isoniacida durante dos meses, y 5) rifampicina más isoniacida y pirazinamida durante dos meses (Figura 85). Este experimento demostró que dos meses de quimioterapia preventiva con rifampicina eran tan efectivos como seis meses de isoniacida.⁹⁰⁰

En un segundo experimento, se evaluó la eficacia relativa de distintas combinaciones con rifampicina durante distintos períodos con isoniacida. Los ratones recibieron: 1) seis meses de isoniacida, 2) tres meses de rifampicina más isoniacida más pirazinamida, 3) tres meses de rifampicina, 4) dos meses de rifampicina más pirazinamida. Se calibró el experimento para asegurar que al terminar el tratamiento quedarían bacilos viables para que pudieran cultivarse del bazo en el momento de interrumpir el tratamiento y seis meses más tarde. Todas las combinaciones con rifampicina fueron superiores a la isoniacida durante seis meses (Figura 86).⁹⁰⁰ La mejor

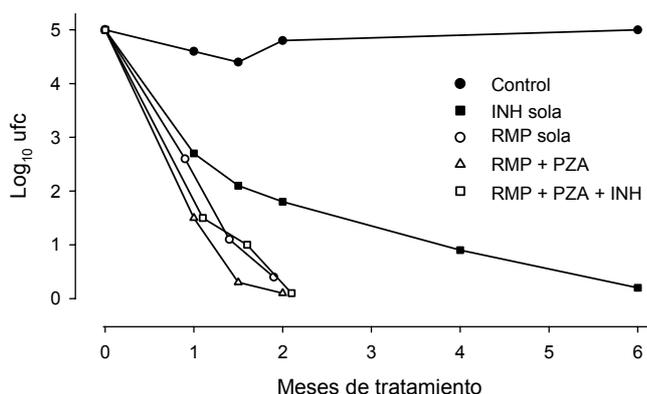


Figura 85. Infección tuberculosa latente en el modelo del ratón y eficacia de varias duraciones y combinaciones de tratamiento preventivo sobre el número de bacilos en el bazo. Reproducido de⁹⁰⁰ con el permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

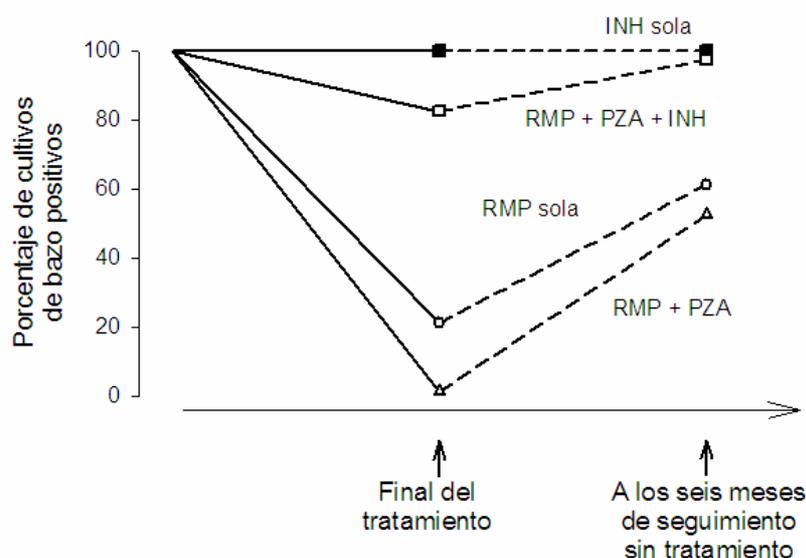


Figura 86. Infección tuberculosa latente en el modelo del ratón y eficacia de varias combinaciones de tratamiento preventivo con rifampicina sobre el número de bacilos en el bazo. Reproducido de⁹⁰⁰ con el permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

combinación fue la rifampicina más pirazinamida (sin isoniacida). La rifampicina sola durante tres meses también fue muy efectiva.

Existen dos tipos de estudios para comprobar en humanos la hipótesis de que la rifampicina con o sin isoniacida es, primero, eficaz, y, segundo, equivalente o mejor que la isoniacida sola, incluso si se administra durante menos tiempo. El primer tipo consiste en comparaciones de rifampicina y de combinaciones de rifampicina con placebo; el segundo tipo compara rifampicina y combinaciones de rifampicina con isoniacida (estudios de equivalencia). La hipótesis y los requerimientos del tamaño de la muestra son distintos en los dos tipos de estudios.

Rifampicina y combinaciones de rifampicina comparados con placebo

Se han efectuado estudios que comparan la rifampicina (y combinaciones) con placebo en pacientes con silicosis y en pacientes infectados por el VIH (Figura 87).^{885,886,892}

En Kampala, Uganda, se administró a dos grupos regimenes con rifampicina. Comparada con placebo, la administración diaria durante tres meses de rifampicina más isoniacida confirió una protección del 60% en los pacientes infectados por el VIH y con reacción positiva a la tuberculina. Rifampicina más isoniacida más pirazinamida administradas durante tres meses confirieron una protección del 49%.⁸⁸⁶

En el estudio de pacientes con silicosis en Hong Kong presentado más arriba, además de los grupos de isoniacida (durante seis meses) y placebo, dos grupos adicionales contenían rifampicina. Uno de ellos consistía en doce semanas de rifampicina sola y el otro doce semanas de rifampicina más isoniacida.⁸⁹² Todos los medicamentos se dieron diariamente. La rifampicina sola confirió una protección del 46%. Rifampicina más isoniacida durante el mismo período confirió un 29% de protección, con el intervalo de confianza que incluía cero.

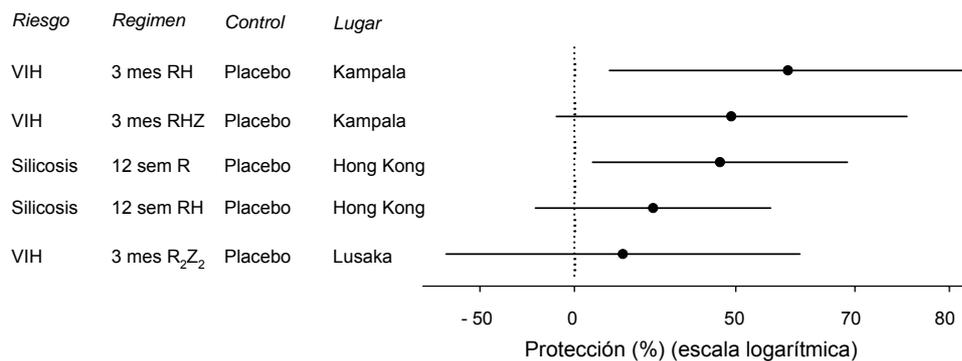


Figura 87. Protección contra la tuberculosis por tratamientos preventivos que contengan rifampicina en personas infectadas por el VIH o con silicosis.^{885,886,892}

En Lusaka, Zambia, un régimen de rifampicina más pirazinamida administrado durante tres meses, dos veces por semana, confirió una protección a pacientes infectados por el VIH de 19% (los intervalos de confianza incluían cero) contra la tuberculosis confirmada.⁸⁸⁵

Rifampicina y combinaciones de rifampicina comparadas con isoniacida

Algunos estudios han suministrado información sobre la equivalencia de la quimioterapia preventiva con rifampicina o con isoniacida (Figura 88).^{885,892,901,902} Hay que insistir en que estos estudios se hicieron en pacientes con factores de riesgo (silicosis, infección por el VIH).

En Hong Kong, doce semanas de rifampicina confirieron una protección del 44% en comparación con seis meses de isoniacida, una superioridad que era significativa estadísticamente, mientras que la protección del 25% de un régimen de rifampicina más isoniacida durante doce semanas no fue estadísticamente diferente de la protección conferida por la isoniacida.⁸⁹² Por ello, en conjunto, la protección contra la tuberculosis conferida por la quimioterapia preventiva en los pacientes con silicosis fue relativamente escasa, y rifampicina sola resultó ser superior a rifampicina más isoniacida.

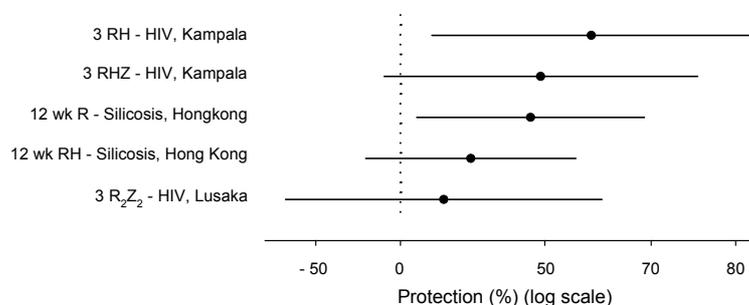


Figura 88. Protección contra la tuberculosis por tratamientos preventivos con rifampicina en personas infectadas por el VIH o con silicosis comparados con tratamiento preventivo con isoniacida (estudios de equivalencia).^{885,892,901,902}

En Cité Soleil y Cazeau, Haití, pacientes infectados por el VIH y con una reacción a la tuberculina de cinco o más mm de induración fueron asignados de forma aleatoria a recibir isoniacida durante 24 semanas o rifampicina más pirazinamida durante ocho semanas.⁹⁰¹ Todos los medicamentos se dieron dos veces por semana, la primera dosis semanal de forma observada directamente y la segunda de forma auto-administrada. La protección total conferida por el régimen con rifampicina fue inferior al 30%, con los intervalos de confianza que incluían cero. Durante los primeros diez meses después del inicio, el riesgo en los pacientes que siguieron el régimen con isoniacida fue significativamente inferior al de los que tomaron rifampicina.

De forma similar, en Lusaka, Zambia, isoniacida durante seis meses confirió mejor protección que rifampicina más pirazinamida durante tres meses, pero los intervalos de confianza fueron amplios, la diferencia no era significativa estadísticamente, y el efecto protector en los dos grupos desapareció después de dos a tres años.⁸⁸⁵ La evaluación a largo término demostró que la protección duró unos dos años y medio y ninguno de los regímenes tuvo un impacto sobre la progresión del VIH o la letalidad.⁹⁰³

En un estudio multi-céntrico en el que participaron 53 unidades de tratamiento en Brasil, Haití, México y los Estados Unidos, se distribuyó de forma aleatoria a un total de 1583 pacientes infectados por el VIH para recibir isoniacida durante doce meses (grupo control) o rifampicina más pirazinamida durante dos meses (grupo experimental).⁹⁰² Uno de los criterios de inclusión era una reacción a la prueba de la tuberculina de cinco o más milímetros de induración. La protección relativa del régimen de dos meses para los casos confirmados bacteriológicamente fue del 33%, y del 5% para los casos confirmados y probables. El intervalo de confianza 95% fue relativamente restringido, incluía cero, y, por tanto, sugería equivalencia (la hipótesis del estudio) entre los dos regímenes. El grupo experimental completó el tratamiento en mayor grado que el grupo control.

Efectividad de la quimioterapia preventiva

No quedan muchas dudas sobre la eficacia de la quimioterapia preventiva, al menos con isoniacida administrada durante doce meses a personas con infección tuberculosa y sin riesgos adicionales. Hay indicios de que un régimen de nueve meses puede ser tan eficaz en reducir el riesgo de tuberculosis como uno de doce. La eficacia de isoniacida en pacientes con factores de riesgo no está esclarecida del todo, y muchos estudios con pacientes infectados por el VIH no tienen una muestra adecuada de pacientes. Parece también que los regímenes más cortos con rifampicina pueden conferir una protección similar, pero la duración óptima y el papel de los fármacos acompañantes no están bien establecidos. Una limitación de la mayoría de los ensayos de quimioterapia preventiva ha sido la auto-administración de los fármacos, y por ello constituyen más un reflejo de la efectividad que de la eficacia del régimen estudiado.

Todos los estudios que han evaluado este componente han demostrado claramente, tal como cabía esperar, el efecto negativo de la falta de adherencia sobre la efectividad del régimen. Esto ha ocurrido incluso en los ensayos clínicos donde es posible que la adherencia sea superior que en el quehacer de rutina de un programa nacional.

Varios estudios han demostrado también que es importante el tipo de pacientes seleccionados para recibir quimioterapia preventiva, y que, si las personas seleccionadas tienen un riesgo bajo de tuberculosis, se tendrá que tratar a un gran número para prevenir un solo caso.

Tabla 11. Efectividad del tratamiento preventivo. Efectividad del tratamiento preventivo dependiendo del riesgo de tuberculosis, de la eficacia del régimen terapéutico, y de la adherencia al mismo. Todos los parámetros se indican en fracciones. El riesgo de tuberculosis se hace oscilar entre 0,05 (riesgo acumulado estimado durante los primeros cinco años después de infectarse) y 0,30 (riesgo acumulado estimado de una persona doblemente infectada con *M. tuberculosis* y VIH).

Riesgo de tuberculosis	Eficacia del régimen	Adherencia al tratamiento	Efectividad global	Número de personas que hay que tratar para prevenir un caso
0,05	0,60	0,30	0,009	111
0,10	0,60	0,30	0,018	56
0,30	0,60	0,30	0,054	19
0,30	0,90	0,30	0,081	12
0,30	0,90	0,50	0,135	7
0,30	0,90	0,80	0,216	5

De forma simplificada, podemos resumir la efectividad operativa como el producto del riesgo de tuberculosis dada la presencia de infección tuberculosa, la eficacia del régimen, y la adherencia a los medicamentos prescritos. La Tabla 11 muestra varios ejemplos, y resume diferentes situaciones y el impacto sobre la efectividad operacional de conjunto. Los riesgos de tuberculosis que se indican aquí son para personas con infección tuberculosa de larga duración, con infección tuberculosa reciente y con infección concomitante con el VIH (0,05, 0,10 y 0,30 para los riesgos respectivos de tuberculosis). Los ejemplos de la eficacia se han tomado de los rangos de la quimioterapia preventiva con isoniacida, y la adherencia se ha calculado mediante la variación que se puede esperar en diferentes pacientes que no presenten síntomas. La efectividad total es el producto de estas tres variables, y el número de pacientes que se debe tratar para prevenir un caso es el valor recíproco de la efectividad. El ejemplo muestra que la efectividad dependerá mucho de los pacientes seleccionados, del tipo de régimen, y del grado de adherencia al tratamiento de los pacientes. Aunque la realidad no sea tan sencilla como en este ejemplo (se asume que cada componente reduce proporcionalmente la efectividad) puede ser de ayuda para decidir en que circunstancias hay que recomendar la quimioterapia preventiva. La indicación dependerá de la disponibilidad de medios, puesto que la efectividad global es, en cualquier circunstancia, relativamente modesta. No se ha considerado en este modelo la probabilidad de infección tuberculosa que existe cuando se registra una prueba de tuberculina “positiva”.

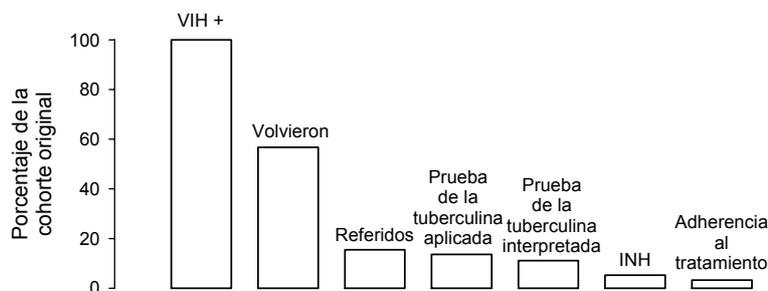


Figura 89. Factibilidad operacional de la aplicación de tratamiento preventivo en un centro de consejería y pruebas de infección por el VIH.⁹⁰⁵

En un estudio en Kampala, Uganda, se evaluó la factibilidad operacional y la efectividad de la quimioterapia preventiva en una población de alto riesgo, aparentemente motivada para acudir a un centro de pruebas voluntarias del VIH.⁹⁰⁵ En los pacientes que se detectó que eran VIH positivos, solo un 60% volvió para conocer el resultado y recibir consejería (Figura 89), y de estos solo una pequeña fracción fue referida para evaluar su elegibilidad para recibir quimioterapia preventiva. Obviamente, a pesar de tratarse de un estudio, la colaboración no fue buena. A otros pacientes no se les practicó la prueba de la tuberculina o esta no fue interpretada, solo una fracción de ellos fueron candidatos para quimioterapia preventiva, y no todos los candidatos fueron adherentes. Solo un 3% de la cohorte inicial completó la quimioterapia preventiva, y nunca se evaluó la eficacia.

Indicaciones y recomendaciones para la aplicación de la quimioterapia preventiva

Es obvio que el lugar que ocupará la quimioterapia preventiva en el contexto de un programa nacional de control de la tuberculosis dependerá sobre todo de la situación epidemiológica y de la disponibilidad de medios. Una mejora rápida de la situación epidemiológica y unos medios suficientes van a menudo de la mano, y también ocurre la situación inversa.⁹⁰⁶

En los países industrializados donde se están considerando estrategias para la eliminación de la tuberculosis, la quimioterapia preventiva jugará un papel importante. La situación es muy diferente en los países con una elevada e incluso con un aumento de la carga de tuberculosis donde los medios son escasos, incluso para tratar a todos los casos detectados de tuberculosis confirmada por bacteriología.

En cuanto a la disponibilidad de medios, hay que tener en cuenta que el coste de la isoniacida es la parte menos importante en la mayoría de situaciones. Los problemas logísticos pueden, no obstante, provocar limitaciones importantes en países de escasos recursos. Sumamente importante es la capacidad de excluir la presencia de tuberculosis activa. Especialmente en el adulto, puesto que la carga bacilar de tuberculosis no diagnosticada puede ser suficientemente elevada para permitir la selección de mutantes resistentes a la isoniacida si se administra monoterapia. En el estudio de Uganda,⁹⁰⁵ una proporción importante de los pacientes infectados por el VIH que fueron examinados sufría tuberculosis pulmonar activa, y no todos ellos tenían la baciloscopia del esputo positiva. Es por ello que la OMS, con buenos razones, ha recomendado que antes de iniciar la quimioterapia preventiva sea obligado obtener baciloscopia de esputo y tomar una radiografía de tórax en los pacientes infectados por el VIH.⁹⁰⁷

La UICTER recomienda en los países de pocos recursos la quimioterapia preventiva solo a los niños menores de cinco años asintomáticos que viven en el mismo hogar de un nuevo caso con baciloscopia positiva.⁸ Este es un grupo de personas con un riesgo elevado de infectarse debido a la intimidad del contacto. Puede administrarse quimioterapia preventiva (o tratamiento preventivo en los niños que no se han infectado) sin hacer investigaciones previas salvo una revisión clínica. Incluso ante un complejo primario asintomático, la carga bacilar es demasiado pequeña en estos niños para que provoque un problema seleccionando bacilos resistentes a la isoniacida. El medicamento de elección es la isoniacida (5 mg/kg), al ser el fármaco más barato y con el que se tiene más experiencia. La duración del tratamiento puede ajustarse de un modo práctico a la duración del tratamiento de la tuberculosis indicado para el caso índice

(p.e., entre seis y doce meses). Los programas nacionales que deseen expandir el programa de quimioterapia preventiva a otros grupos de riesgo, deberán adherirse estrictamente a las medidas arriba indicadas para excluir tuberculosis activa antes de iniciar quimioterapia preventiva.

Apéndice 1

Tratamientos adjuntos

Tratamiento adjunto con corticoesteroides

El papel de los corticoesteroides en el tratamiento de la tuberculosis no se conoce con precisión y las opiniones relacionadas con su empleo en distintas situaciones clínicas no son unánimes. Aquí revisaremos la evidencia que existe a favor y en contra de su uso, siguiendo la extensa revisión de Dooley et al.,⁹⁰⁸ junto con otros informes adicionales.

Tuberculosis pulmonar

El valor de los corticoesteroides en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar ha sido evaluado en varios ensayos controlados.⁹⁰⁹⁻⁹²⁰

En ninguno de estos estudios la terapia con corticoides influyó sobre la conversión de la baciloscopia del esputo; en un estudio la conversión fue más rápida en el grupo control, y en otro estudio lo fue en el grupo tratado con corticoides.

Por otra parte, en general, existe una mejoría clínica y radiológica más rápida en el grupo tratado con corticoides, especialmente en los enfermos más graves. En el ensayo del US Public Health Service, la prednisolona provocó una mejoría radiológica más frecuente y más rápida de los infiltrados en los enfermos negros, pero no en los blancos.⁹¹⁸

Durante el seguimiento de cinco años del estudio de la US Veterans Administration, se demostró que era menos probable que los enfermos tratados con corticoesteroides hubieran fallecido debido a una recaída de la tuberculosis o debido a una enfermedad respiratoria como bronquitis, insuficiencia respiratoria o neumonía.⁹¹⁷

Un ensayo clínico controlado en la India es importante por dos razones.⁹²⁰ Primero, por ser el único estudio en el que se administraron corticoesteroides como terapia adjunta en un régimen con rifampicina. Segundo, al demostrar que los enfermos tratados con corticoesteroides que tenían cepas inicialmente resistentes a la isoniacida y a la estreptomina tenían una respuesta bacteriológica peor que aquellos no tratados con corticoesteroides. Ya se habían observado con anterioridad los efectos negativos de los corticoides en enfermos que recibían quimioterapia de forma subóptima.⁹²¹ Esta observación se había hecho previamente en modelos animales,^{922,923} y no constituye un hallazgo inesperado.

En un estudio no controlado en Zambia, los enfermos infectados por el VIH en tratamiento de tuberculosis que recibieron corticoesteroides desarrollaron herpes zoster y sarcoma de Kaposi significativamente más a menudo, pero la linfadenopatía generalizada mejoró.⁹²⁴

Por tanto, no se puede recomendar la administración de rutina de corticoides como terapia adjunta para tuberculosis pulmonar. Además de las múltiples reacciones adversas relacionadas con el uso de corticoides, en los países tropicales es frecuente la infestación parasitaria, y los corticoides en estos pacientes pueden precipitar su diseminación⁹²⁵ y la formación de abscesos.⁹²⁶

La indicación de los corticoides en tuberculosis pulmonar está restringida a los pacientes muy enfermos con mal pronóstico y en los que, por tanto, los corticoides podrían salvarles la vida.^{7,927}

Tuberculosis extra-pulmonar

Tuberculosis de las membranas serosas

Tuberculosis pleural

Existe un número de estudios que han evaluado el empleo de corticoesteroides en la tuberculosis pleural.⁹²⁸⁻⁹³⁷ No se han ejecutado todos los estudios con el mismo rigor y en solo ocho hay información suficiente para poder evaluarlos adecuadamente.^{928-933,936,937}

La mayoría de estudios demostraron una resolución más rápida de los derrames en los enfermos tratados con corticoides. De los estudios que tomaron como indicador final el grosor pleural residual, tres observaron un menor grosor pleural en el grupo de enfermos tratados con corticoides⁹³⁰⁻⁹³² y dos no detectaron ninguna diferencia entre los grupos placebo y los tratados con corticoides.^{936,937}

De estos estudios se puede deducir que el valor de los corticoides en el tratamiento del derrame pleural es dudoso. Teniendo en cuenta las posibles reacciones adversas, seguramente no deberían administrarse corticoides de forma rutinaria para tratar el derrame pleural tuberculoso.

Tuberculosis del pericardio

La eficacia de la terapia corticoidea para la pericarditis tuberculosa puede diferir según los estadios fisiológicos de la enfermedad (efusiva, efusiva-constrictiva, y constrictiva).⁹⁰⁸ No se han considerado estos aspectos en varios estudios retrospectivos y los indicadores finales no estaban bien definidos.^{938,939} La importancia del estadio de la enfermedad se tomó en cuenta en un estudio retrospectivo y se observó que en los pacientes tratados con corticoides la reducción del derrame pericárdico fue más rápida en comparación con los que no los recibieron.⁹⁴⁰

En Transkei, Sudáfrica, se llevaron a cabo estudios prospectivos para evaluar el uso de corticoides en el tratamiento de la pericarditis tuberculosa.⁹⁴¹⁻⁹⁴⁴ Estos estudios demostraron que menos pacientes con pericarditis aguda tratados con corticoides necesitaron drenajes repetidos,⁹⁴¹ y que los pacientes con pericarditis efusiva-constrictiva mejoraron más rápidamente.⁹⁴² No hubo diferencias en la constricción en ningún estudio, pero en los pacientes con derrame pericárdico agudo, los que recibieron corticoides tuvieron un riesgo menor de fallecer. Los corticoides redujeron la letalidad de forma significativa en pacientes infectados por el VIH en Harare, Zimbabwe.⁹⁴⁵

De estos estudios se puede concluir que el tratamiento adjunto con corticoides parece indicado en los enfermos con pericarditis tuberculosa.

Tuberculosis peritoneal

Debido a las patogénesis parecidas de la tuberculosis peritoneal y pericárdica, ambas afectando a membranas serosas, se podría esperar un efecto beneficioso del uso de corticoides en la tuberculosis peritoneal similar a su uso en la pericarditis tuberculosa.⁹⁴⁶ Alternativamente, se podría argumentar que la peritonitis tuberculosa se parece más a la

pleuresía tuberculosa. En un estudio retrospectivo en Arabia Saudita, para comparar la utilidad del tratamiento adjunto con corticoides, se tomaron como indicadores finales la frecuencia de dolor abdominal recurrente y el número de visitas al departamento de urgencias.⁹⁴⁷ El efecto de los corticoides fue una reducción de la frecuencia de ambos. Sin embargo, al ser una evaluación retrospectiva de casos comparando a pacientes tratados con corticoides con pacientes que no los habían recibido, no se pueden sacar conclusiones firmes. Un estudio prospectivo asignó los pacientes a un tratamiento de tres meses con prednisona o con placebo, y evaluó el fallecimiento y la obstrucción intestinal como indicadores finales.⁹⁴⁸ Los pacientes tratados con corticoides tuvieron un mejor curso, pero al ser la muestra pequeña no se detectó una diferencia significativa en la frecuencia de los indicadores.

Meningitis tuberculosa

Existen numerosas publicaciones sobre el tratamiento adjunto con corticoides de la meningitis tuberculosa.⁹⁴⁹⁻⁹⁶⁴ No obstante, no todos los estudios publicados son ensayos controlados prospectivos.

En ninguno de los nueve ensayos prospectivos el resultado del tratamiento fue peor en el grupo tratado con corticoides que en el grupo control. Mejoró la supervivencia en el grupo tratado con corticoides en cuatro estudios,^{957,960,961,964} tendió a mejorar en uno,⁹⁶³ y no fue mejor en cuatro.^{955,956,959,964} En cuatro estudios, se detectaron menos secuelas en el grupo tratado con corticoides.^{959,960,963,964}

En los estudios que evaluaron el estadio de la enfermedad y los efectos de los corticoides se observó que no tenían efecto cuando la enfermedad era leve o en fase terminal (determinado por el grado de afectación neurológica), pero que el beneficio era significativo en los pacientes en fases intermedias de la enfermedad.^{954,957,960} En uno de estos estudios,⁹⁵⁷ se determinó que el resultado del tratamiento era el mismo con dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg de dexametasona. La duración del tratamiento corticoideo en este estudio fue de un mes.

Hay evidencia suficiente para recomendar el uso de los corticoides para mejorar la supervivencia de los enfermos con tuberculosis meníngea y cerebral en los estadios moderados y graves, aunque no todos ellos se beneficiarán de ello.

Tratamiento corticoesteroideo en otras formas de tuberculosis

Se han administrado corticoides en otras formas de tuberculosis.

Se ha demostrado que es beneficioso el uso de corticoides en el tratamiento de la tuberculosis endobronquial.^{965,966} En niños con obstrucción bronquial debida a linfadenopatía hilar, los síntomas desaparecieron más rápidamente y hubo menos complicaciones en los niños tratados con corticoides comparados con los controles.⁹⁶⁷

Es conocido que los enfermos con tuberculosis linfática periférica, a menudo durante el curso de la quimioterapia, desarrollan nuevos ganglios y abscesos que drenan, y que son bacteriológicamente estériles y se consideran como una reacción inmunológica.⁵³⁵ Sería deseable evaluar la posible utilidad del tratamiento adjunto con corticoides, pero no se ha efectuado ningún ensayo que haya investigado esta cuestión.

Se han publicado estudios sobre el uso de corticoides en el tratamiento de la

tuberculosis genito-urinaria,^{968,969} pero su diseño no ha permitido sacar conclusiones sobre la eficacia para reducir las estenosis ureterales.

El papel de la cirugía en la era de la quimioterapia

La cirugía ha tenido un papel importante en la historia del tratamiento de la tuberculosis, y el desarrollo de la cirugía torácica fue consecuencia, especialmente, del tratamiento de la tuberculosis pulmonar.^{679,970,971} Los buenos resultados de la quimioterapia han obviado la necesidad de la intervención quirúrgica en los tratamientos de rutina.

Las indicaciones habituales de la cirugía en la tuberculosis son para tratar complicaciones: pnoneumotórax, insuficiencia respiratoria debida a derrame pleural masivo, engrosamiento pleural restrictivo extenso, pericarditis restrictiva, hidrocefalo obstructivo, alteraciones de los nervios de curso largo en la espondilitis tuberculosa, y obstrucción ureteral. Con la excepción de la resistencia a múltiples medicamentos, no hay, en la práctica indicaciones quirúrgicas para el tratamiento primario de la tuberculosis. Las normas para este tipo de cirugía son las mismas que para la cirugía de estas complicaciones debidas a otras causas.

En países industrializados, se ha intervenido quirúrgicamente con un éxito moderado a pacientes con cepas resistentes a todos, o virtualmente todos, los fármacos.⁹⁷²⁻⁹⁷⁶ Sin embargo, los servicios quirúrgicos requeridos no suelen existir en los programas nacionales de control de la tuberculosis de los países de pocos recursos aunque, por fortuna, son pocas veces necesarios.

Resumiremos a continuación las indicaciones más frecuentes y que no requieren procedimientos quirúrgicos complicados.

Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis del sistema respiratorio

Pioneumotórax tuberculoso

El desarrollo de un empiema o, más exactamente, de un pioneumotórax tuberculoso es una complicación conocida en enfermos con cavidades cerca de la pleura.^{977,978} En estos enfermos la penetración de los medicamentos antituberculosos en el espacio pleural y en el empiema puede ser sub-óptima e incluso, puede provocar la adquisición de resistencia.⁹⁷⁹ Además, al contrario que en las derrames pleurales, es poco probable que el empiema se reabsorba, y, por tanto, el drenaje del pus está, generalmente, indicado.

Sobre el terreno, la intervención más simple y efectiva es la inserción de un drenaje de tal forma que pase por encima de dos o tres costillas antes de penetrar en el espacio pleural. El drenaje debe suturarse a la piel. Se coloca al enfermo encima de una cama a un metro del suelo, y el tubo de drenaje se dirige a un frasco lleno de agua que sirve de llave hídrica. En los enfermos con el pulmón totalmente colapsado, es posible que este se expanda pero dejando como secuela un engrosamiento pleural. Como la decorticación, en general, no será posible, este es el mejor resultado que se podrá obtener en estos casos.

Tuberculosis pleural

A menudo se deben drenar los derrames pleurales masivos para aliviar al paciente de la insuficiencia respiratoria. Hay que ser cuidadoso y no extraer más de un litro aproximadamente en cada punción para evitar alteraciones cardíacas y electrolíticas. Acompañada de una quimioterapia adecuada, la eliminación del líquido acumulado suele ser rápida. Algunos expertos recomiendan el drenaje completo del derrame,⁹³⁷ pero no es seguro que esto sea necesario.

Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis vertebral

Tal como describimos anteriormente (Capítulo 1), la quimioterapia sola da excelentes resultados en la tuberculosis vertebral. Únicamente la “intervención radical de Hong Kong” mejora algo los resultados de la quimioterapia, pero no de forma significativa.⁵⁶² Esta operación, dada su complejidad, no es factible en la periferia de los programas nacionales, en los que la quimioterapia sola es la clave del éxito.

Los abscesos superficiales podrán drenarse con una aguja, pero pueden recurrir después de la intervención.⁹⁸⁰

Apéndice 2

Fármacos activos que no sean los fármacos esenciales y clases de fármacos (medicamentos de segunda línea)

Existen numerosos fármacos, además de los medicamentos anti-tuberculosos de primera línea expuestos en el Capítulo 1, a menudo denominados “fármacos de segunda línea”, que han mostrado actividad contra *M. tuberculosis*. En general, estos medicamentos son menos eficaces, están asociados a un mayor número de reacciones adversas y son más caros. En la mayoría de países de escasos recursos estos medicamentos no suelen estar disponibles en los programas nacionales. Si lo están, es mejor limitar su uso a los especialistas con experiencia en el manejo de las reacciones adversas.

Sin embargo, la emergencia global de multirresistencia (resistencia, como mínimo, a la isoniacida y a la rifampicina) ha motivado discusiones sobre su uso a mayor escala.^{605,607-609,611,981-983} Es por esta razón que presentamos aquí una breve exposición de estos medicamentos.

Aminoglicósidos (salvo estreptomina)

Amicacina

La amicacina es un aminoglicósido semisintético, obtenido por Kwaguchi y colaboradores mediante la acetilación del 1-aminogruppo del fragmento de la 2-desoxistreptamina de la kanamicina A en el laboratorio de Bristol-Banyu en el Japón,⁹⁸⁴ y que se publicó en 1972.⁹⁸⁵

La amicacina tiene una amplia actividad, especialmente contra las bacterias Gram negativas⁹⁸⁶ y es activa contra *M. tuberculosis*.⁹⁸⁷ Algunos investigadores han observado que, en general, es más activa contra *M. tuberculosis* que los demás aminoglicósidos.^{224,283} Se pueden dar resistencias cruzadas con otros aminoglicósidos,²⁸³ y ello es especialmente frecuente con la kanamicina, y de forma incompleta con el polipéptido capreomicina.⁹⁸⁸ La amicacina es, a menudo, activa contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomina.⁹⁸⁹ Sin embargo, posee poca actividad bactericida precoz.⁹⁹⁰ Al igual que otros aminoglicósidos, la amicacina no es absorbida por vía oral y su administración suele ser por vía intramuscular o endovenosa, a una dosis de 7,5-15 mg/kg (dependiendo del intervalo de administración).

Al igual que otros aminoglicósidos, la amicacina afecta la placa neuromuscular y puede provocar su bloqueo,^{409,410,991} un efecto que el litio puede disminuir,⁹⁹² pero que no se revierte con neostigmina.

La indometacina puede interactuar con la amicacina en los recién nacidos aumentando sus niveles en suero a concentraciones tóxicas.⁹⁹³ Los relajantes musculares como la tubocurarina, succinilcolina o decametanium pueden incrementar la neurotoxicidad.

Kanamicina

La kanamicina se aisló de *Streptomyces kanamyceticus* por Umezawa y colaboradores en 1957.⁹⁹⁴ Es una mezcla de kanamicina A, B y C.⁹⁹⁵⁻⁹⁹⁷

La kanamicina es activa contra varias bacterias Gram negativas y micobacterias, incluyendo *M. tuberculosis*.⁹⁹⁸

No se absorbe por vía oral, pero la administración intramuscular produce al cabo de una hora niveles máximos en suero y la vida media es de unas 4-6 horas.⁹⁹⁸ Se excreta sobre todo por los riñones y, por tanto, al igual que con todos los aminoglicósidos, se deben ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal.⁹⁹⁸

La dosis de kanamicina es de 0,5-1 gr al día.⁹⁹⁸

De forma parecida a los otros aminoglicósidos, la toxicidad del octavo par craneal es la más importante. La toxicidad auditiva es mayor que la vestibular⁹⁹⁸ y es muy frecuente, afectando al 20% de los pacientes después de tres meses de tratamiento, y hasta el 60% después de seis.⁹⁹⁹ Como otros aminoglicósidos, la kanamicina puede causar bloqueo neuromuscular.⁴⁰⁹ Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal y, raras veces, alergias.⁹⁹⁸

Igual que con los otros aminoglicósidos, se piensa que la resistencia se adquiere mediante un solo plásmido extracromosómico con una selección en varios pasos.¹⁰⁰⁰ Las cepas resistentes a la capreomicina no suelen ser resistentes a la kanamicina.⁴⁷⁶ Lo inverso parece que si ocurre cuando hay una resistencia baja a la kanamicina pero no si la resistencia es alta.⁴⁷⁶

Capreomicina

La capreomicina es un antibiótico polipéptido aislado del *Streptomyces capreolus* por Herr y colaboradores en los Lilly Research Laboratories en 1959.¹⁰⁰¹

La capreomicina es activa contra varias especies de micobacterias, incluyendo *M. tuberculosis*.^{1002,1003}

Como los demás aminoglicósidos, la capreomicina produce toxicidad auditiva, vestibular y renal.¹⁰⁰⁴ También como los aminoglicósidos, no se absorbe oralmente y su administración suele ser intramuscular. La hipocalcemia es una reacción adversa poco frecuente.¹⁰⁰⁴

La resistencia cruzada con la kanamicina es incompleta.¹⁰⁰⁵

Cicloserina

La cicloserina (originalmente denominada orientomicina) se aisló por primera vez en 1952 de una cepa de *Streptomyces*, que Kurosawa denominó cepa K-300.¹⁰⁰⁶ Un compuesto descubierto dos años más tarde en los Estados Unidos fue identificado como el mismo por Shoji,¹⁰⁰⁷ y Mitui y Imaizumi en 1957,¹⁰⁰⁸ pero antes los laboratorios Lederle lo habían aislado y habían reconocido que era idéntico a la oxamicina, aislada en los laboratorios Merck,¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹ y en los laboratorios Pfizer.¹⁰¹² La cicloserina se puede aislar de *Streptomyces orchidaceus*, *S. garyphalus*, o *S. lavendulae*.

Es activa contra *M. tuberculosis* y varias especies de bacterias Gram positivas.¹⁰⁰⁶

La cicloserina inhibe la síntesis de la pared celular^{103,1014} al inhibir la síntesis de peptidoglican, bloqueando la acción de la D-alanin racemasa y D-alanin:alanin sintetasa.⁴⁶

Se absorbe rápidamente después de su administración oral, con un nivel máximo en suero de 10-50 mg/L a las 0,5-4 horas después de su ingesta.

Se administra usualmente dos o tres veces al día (250 mg/día) pero, a menudo, se da en una sola toma.¹⁰¹⁵ Las principales reacciones adversas son las neurológicas y psiquiátricas,^{159,1016-1022} pero se ha administrado a enfermos mentales con tuberculosis sin ocurrir toxicidad psiquiátrica importante.¹⁰²³ En una revisión de varios informes, se detectaron reacciones adversas a la cicloserina en más del 20%.¹⁰⁰⁶ Vértigo y desorientación fueron las más frecuentes. Se observaron a menudo alteraciones neuropsiquiátricas como somnolencia, habla dificultosa, psicosis y reacciones epileptiformes,¹⁰¹⁶ así como cambios electroencefalográficos y coma. Estos efectos, tal como se ha demostrado en animales experimentales, son debidos probablemente a una interacción con algunos inhibidores de la monoamino oxidasa.¹⁰²⁴

Con menor frecuencia se ha detectado depresión cardiaca, parestias, parestesias y cefalalgia, exantemas pruríticos, fiebre medicamentosa, elevaciones de las enzimas hepáticas, y alteraciones gastrointestinales. Dosis más pequeñas y su administración dos veces al día, en lugar de una sola vez, disminuyen la frecuencia de las reacciones adversas. Se ha detectado el síndrome de Stevens-Johnson en enfermos infectados por el VIH.¹⁰²⁶

La cicloserina interactúa con el alcohol, aumentando sus efectos tóxicos.¹⁰²⁶

La determinación de la resistencia a cicloserina es dificultosa y los resultados de laboratorio se correlacionan poco con la clínica (Figura 90).⁴⁶⁶

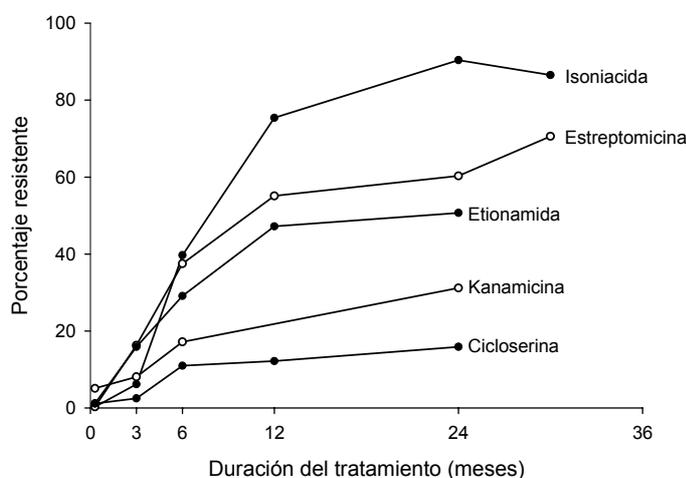


Figura 90. Proporción en pulmones resecados de cepas de *M. tuberculosis* resistentes in vitro a fármacos anti-tuberculosos en función de la duración del tratamiento, no conteniendo la cepa organismos sensibles. Reproducido de⁴⁶⁶ con permiso del editor American Thoracic Society en la American Lung Association.

Ácido para-aminosalicílico

En 1940, Bernheim demostró que el ácido salicílico y el ácido benzoico incrementaban el consumo de oxígeno y de dióxido de carbono de *M. tuberculosis*.¹⁰²⁷ Basado en estas observaciones, Lehman investigó más de 50 derivados del ácido benzoico con el propósito de encontrar una sustancia activa contra *M. tuberculosis*. El compuesto

identificado de mayor actividad fue el ácido para-aminosalicílico, y los primeros resultados fueron publicados en Lancet en 1946.¹⁰²⁸ Pocos después aparecieron los primeros informes que demostraban en modelos experimentales una actividad importante anti-tuberculosa.²⁵⁶ El ácido para-aminosalicílico pasó a constituir un componente básico al inicio de la terapia combinada hasta que fue reemplazado por el etambutol, que se tolera mejor.¹²²

Es probable que haya sido el ácido para-aminosalicílico, y no la estreptomina, el primer fármaco anti-tuberculoso aplicado específicamente contra *M. tuberculosis*, tal como se ha sugerido en un editorial¹⁰²⁹ y en la propia correspondencia de Lehman (reproducido con el permiso del South African Medical Journal).^{1030,1031}

*“Estimado Dr Dubovsky,
Me han enviado su carta dirigida al Director del Laboratorio Central en el Sahlgrens Hospital. Es la carta más extraordinaria que he recibido en muchos años. Usted es la primera persona fuera de Suecia que ha prestado atención al hecho de que el uso clínico del PAS fue anterior al de la estreptomina, ocho meses antes... Quizás se pregunte porqué no publiqué el primer artículo sobre el PAS hasta tanto tiempo después de haberse administrado clínicamente. La razón es que Ferrosan, una compañía pequeña, no había patentado el PAS, y no me atrevía a publicar la fórmula del PAS, por miedo a que otras compañías de mayor envergadura empezaran a producirlo...”*

La CIM de *M. tuberculosis* es 1 mg/L.¹⁰³²

De forma análoga a la observación de que el ácido benzoico inhibe la respiración del bacilo de la tuberculosis,¹⁰²⁷ el ácido para-aminosalicílico puede ser convertido en co-enzima F de la bacteria en lugar de ácido paraaminobenzoico, y, por tanto, inhibir su crecimiento.⁴³⁰

Las concentraciones máximas se alcanzan en 5-8 horas con 4 gr de ácido para-aminosalicílico dos veces al día, y permanecen por encima de la CIM durante el período entre las dosis.¹⁰³²

Se tolera mejor la forma granular del ácido para-aminosalicílico que las tabletas que se usaban anteriormente. También se han notificado buenos resultados con la administración endovenosa.¹⁰³³

El ácido para-aminosalicílico es un medicamento desagradable debido al volumen que hay que ingerir y a la frecuencia de reacciones adversas,¹⁰³⁴ que incluyen alteraciones gastrointestinales y cutáneas.¹⁰³⁵ Puede causar hipotiroidismo^{1036,1037} y malabsorción intestinal.^{1038,1039} Entre las alteraciones hematológicas destaca la trombocitopenia en adultos^{1040,1041} y en niños.¹⁰⁴²

El ácido para-aminosalicílico puede provocar un aumento de los niveles de isoniacida en sangre¹⁰⁴³⁻¹⁰⁴⁵ e hipoglucemia en diabéticos.¹⁰⁴⁶

Quinolonas

Las quinolonas son potencialmente útiles en el tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente a los medicamentos. Las quinolonas estudiadas incluyen ciprofloxacina,¹⁰⁴⁷⁻¹⁰⁵⁶ clinafloxacina,¹⁰⁵¹ difloxacina,¹⁰⁵⁵ enoxacina,¹⁰⁵⁵ fleroxacina,¹⁰⁵⁷ gatifloxacina,¹⁰⁵⁸ levofloxacina,^{1051,1058-1060} lomofloxacina,^{1061,1062} moxifloxacina,^{1061,1063} norfloxacina,¹⁰⁵⁵ ofloxacina,^{1051,1053-1055,1064-1068} sitafloxacina,¹⁰⁵⁸ esparfloxacina,¹⁰⁵¹ temafloxacina,¹⁰⁵¹ y

tosufloxacin. ¹⁰⁵¹ La mayor parte de la experiencia clínica acumulada ha sido con ofloxacin y ciprofloxacina. Algunas quinolonas tienen poca o ninguna actividad contra *M. tuberculosis*, mientras que el potencial de otras es mucho mayor. ¹⁰⁶⁹

Las fluoroquinolonas inhiben la ADN girasa de *M. tuberculosis*. ¹⁷⁶

Las CIM de la ciprofloxacina y de la ofloxacin están sustancialmente por debajo de los niveles que se pueden alcanzar en suero. La actividad bactericida precoz de la ciprofloxacina no es tan marcada, sin embargo, como la de la isoniacida, e inferior a la de la ofloxacin. ²⁷ Hay evidencia anecdótica, desde el punto de vista clínico, de que incluso la administracin prolongada de ciprofloxacina puede no ser suficiente para la prevencin de la reactivacin tuberculosa. ¹⁰⁴⁷

Los niveles de ciprofloxacina en muestras de biopsias bronquiales están por encima de los niveles en suero, indicando que el fármaco se acumula en el parénquima pulmonar. ¹⁰⁵²

Se ha administrado con buenos resultados una dosis diaria de 600-800 mg. ¹⁰⁶⁷

Las quinolonas provocan en animales cambios en el cartílago inmaduro de las articulaciones que sostienen el peso, pero estas alteraciones no se han demostrado en niños y adolescentes. ¹⁰⁷¹

Los antiácidos disminuyen las concentraciones de quinolonas en suero. ¹⁰⁷²

La resistencia a las quinolonas aparece con rapidez, y siempre se observan resistencias cruzadas. ¹⁰⁷³ La causa más frecuente de resistencia es debida a las mutaciones del gen *gyrA* que codifica la ADN girasa, ¹⁰⁷³ una enzima necesaria para la replicación y transcripcin de los genes. ¹⁰⁷⁴ Las quinolonas deben administrarse combinadas con al menos dos fármacos anti-tuberculosos más, ya que en muchos pacientes se puede desarrollar resistencia rápidamente. ¹⁰⁷⁵

Rifamicinas (salvo rifampicina)

Rifabutina

La rifabutina es un espiropiperidil semi-sintético, derivado de la rifamicina S, ¹⁰⁷⁶ sintetizada en los laboratorios de Farmitalia Carlo Erba por Marsili y colaboradores; su síntesis se publicó en 1981. ¹⁰⁷⁷

La rifabutina es activa contra un amplio espectro de microorganismos, incluyendo bacterias Gram positivas y Gram negativas, y micobacterias. ^{1078,1079} Entre la micobacterias es más activa, en particular, contra las especies ambientales que son resistentes de forma natural a la rifampicina, ^{1080,1081} incluyendo al complejo *M. avium*. ¹⁰⁸¹⁻¹⁰⁸⁵ A pesar de que la resistencia cruzada con la rifampicina sea frecuente, también es activa contra un pequeño grupo de cepas de *M. tuberculosis* que tienen una baja resistencia a la rifampicina. ¹⁰⁸³ La proporcin es, sin embargo, en general, demasiado pequeña para que este medicamento sea útil en enfermos con resistencia a la rifampicina. ¹⁰⁸⁶ Los resultados del tratamiento en enfermos con organismos sensibles son parecidos a los obtenidos con la rifampicina. ¹⁰⁸⁷⁻¹⁰⁸⁹ No obstante, hay estudios sobre la actividad bactericida precoz que sugieren que es menos activa que la rifampicina contra los bacilos extra-celulares. ¹⁰⁹⁰

La rifabutina se disuelve mejor en lípidos que la rifampicina por lo que la penetración tisular también es mejor. ¹⁰⁹¹ Tiene una vida media más prolongada y se metaboliza extensamente. ¹⁰⁹¹

La dosis diaria (y bisemanal) recomendada de rifabutina es de 5 mg/kg.⁸⁹⁷

Las reacciones adversas que se han detectado con la rifabutina son parecidas a las de la rifampicina e incluyen exantema, hepatitis, fiebre, trombocitopenia, tinción anaranjada de los fluidos corporales, artralgia, uveitis y leucopenia.^{897,1076} Algunas de estas reacciones pueden potenciarse por la interacción con los anti-retrovirales inhibidores de la proteasa.

La rifabutina induce al metabolismo hepático pero no de forma tan marcada como la rifampicina.¹⁰⁹¹ No afecta a la farmacocinética de los medicamentos anti-retrovirales que se excretan por la orina.¹⁰⁹¹ Varios estudios sobre interacción han demostrado que la rifabutina es un inductor menos potente de la familia del citocromo P-450, y que por tanto provoca menos interacciones clínicas significativas,¹⁰⁹² o menos pronunciadas²⁸¹ que la rifampicina. En especial, hay menos interacciones con los inhibidores de la proteasa,^{897,1093} y constituye la rifamicina de elección en los enfermos que están recibiendo tratamiento anti-retroviral de gran actividad (TARGA).

A concentraciones sub-inhedoras, se adquiere resistencia menos rápidamente que con rifampicina.¹⁰⁹⁴ De forma parecida a la rifampicina, la adquisición de resistencia se acompaña a menudo con mutaciones en el gen *rpoB*.¹⁰⁹⁵ No obstante, hasta un 20% de los mutantes resistentes a la rifampicina con mutaciones en el gen *rpoB* son sensibles a la rifabutina.¹⁰⁹⁶ Esta diferencia no es debida a un mecanismo adicional de resistencia, sino a que algunas mutaciones seleccionadas por la rifampicina no modifican de forma suficiente la estructura de *rpoB* para que esta proteína se haga resistente a la rifabutina (A. Telenti, comunicación personal, 15 de marzo de 2001).

Rifapentina

La rifapentina (ciclopentil rifamicina SV) es un derivado semi-sintético de la rifampicina, sintetizado en los laboratorios Lepetit en Italia. Se publicaron sus propiedades por primera vez en 1981.¹⁰⁹⁷

Su espectro de actividad es parecido al de la rifampicina.^{1098,1099} En el modelo experimental del ratón, es activa contra la infección latente por *M. tuberculosis*¹¹⁰⁰ y contra la enfermedad con manifestaciones clínicas.¹¹⁰¹

Al igual que la rifampicina, es un inhibidor de la síntesis del ARN.¹⁰⁹⁹

La eliminación en el suero de la vida media es mucho más prolongada en la rifapentina¹⁷⁶ que en la rifampicina (Figura 91).¹⁸¹ La eliminación en suero de la vida media $t_{1/2}$ es de 14-18 horas,^{1102,103} y similar en adultos y en adolescentes.¹¹⁰⁴ Las concentraciones intrapulmonares de rifapentina son inferiores a las del suero.¹¹⁰⁵ A diferencia de la rifampicina, se alcanzan niveles mayores después de la ingesta que en ayunas.¹¹⁰² La infección por el VIH no influye sobre la farmacocinética.¹¹⁰² Un punto clave que debe tenerse en cuenta es el elevado grado de fijación en plasma, por lo que se podrían requerir dosis más elevadas que las administradas hasta el momento.

La dosis usual es actualmente de 600 mg dos veces por semana.¹⁰⁹⁹ Sin embargo, se está estudiando la aplicación de dosis más elevadas.

Se han notificado reacciones adversas parecidas a las asociadas a la administración de rifampicina.¹⁰⁹⁹

Las interacciones más frecuentes son parecidas a las de la rifampicina.

La forma y mecanismo de resistencia a la rifapentina son idénticos a los de la rifampicina.

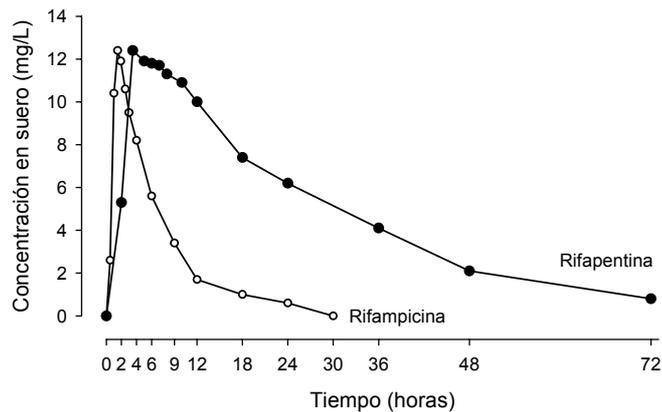


Figura 91. Comparación de la farmacocinética de la rifampicina y de la rifapentina. Reproducido de ^{181,1102} con el permiso del editor ASM Press.

Tioamidas

Después del descubrimiento de la isoniacida que contiene piridina, se probaron numerosos derivados de la piridina, y varios grupos descubrieron la actividad contra *M. tuberculosis* de la tio-isonicotinamida;^{1106,1107} la etionamida, una de estas tioamidas, fue introducida por el grupo de Liberman, Rist y Grunbach.¹¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁸

Las tioamidas son activas contra *M. tuberculosis* y en menor grado contra otras micobacterias.¹¹⁰⁹

El mecanismo de acción de la etionamida es, igual que la isoniacida, a nivel de la síntesis de ácidos micólicos.⁴⁶

La protionamida se absorbe y se excreta rápidamente.¹¹¹⁰ Por ello, la dosis diaria se suele dividir en dos tomas. La etionamida tiene una penetración excelente en el líquido cefalorraquídeo.⁵⁷⁰

La dosis de etionamida y de protionamida suele ser de 500-1000 mg diarios, dividida en dos tomas.¹¹¹¹

Las reacciones adversas más importantes de las tioamidas son las alteraciones gastrointestinales y la hepatotoxicidad.¹¹¹²⁻¹¹¹⁹ También potencia el efecto hipotiroideo del ácido para-aminosalicílico. La comparación de la etionamida con la protionamida parece indicar que esta última podría ser menos tóxica,^{1111,1120} aunque la diferencia podría ser no muy importante.

A pesar de que la isoniacida y las tioamidas tienen el mismo compuesto básico, el ácido isonicotínico, los bacilos resistentes a la isoniacida son a menudo sensibles a la etionamida.¹¹⁰⁸

Fármacos y clases de fármacos potencialmente activos contra *M. tuberculosis* bajo investigación y desarrollo

Es indudable la necesidad de desarrollar nuevos fármacos anti-tuberculosos, dado el número limitado de los ya existentes.¹¹²¹ La Alianza Global para el Desarrollo de Fármacos para la Tuberculosis ha publicado una guía científica que constituirá una

ayuda para solventar algunas barreras que impiden el desarrollo, prueba y puesta en el mercado de nuevos compuestos.¹⁰⁶⁹

Entre los candidatos actualmente con mejores perspectivas están las rifamicinas de acción prolongada y las fluoroquinolonas (discutidas más arriba), los compuestos de la oxazolidinona y los nitroimidazopiranos. A continuación describiremos brevemente estos y algunos otros compuestos.

Acetamidas

Las acetamidas pertenecen a una nueva clase de compuestos diseñados para inhibir la reacción de la β -quetoacil sintasa en la síntesis de los ácidos grasos de las micobacterias.¹¹²² Debido a su diana específica no tienen prácticamente acción contra otros microorganismos. Las CIM de los compuestos más potentes son comparables a las obtenidas con los fármacos de primera línea más eficaces.¹¹²²

Amoxicilina más ácido clavulánico

M. tuberculosis posee una beta-lactamasa que puede ser la responsable de la resistencia natural a los antibióticos beta-lactámicos.¹¹²³⁻¹¹²⁵ Por tanto, los antibióticos beta-lactámicos son esencialmente inactivos contra los bacilos de la tuberculosis. El ácido clavulánico es un bloqueador de la beta-lactamasa y, si se administra de forma simultánea con amoxicilina, provoca que esta última sea activa contra los microorganismos productores de beta-lactamasa. Esta combinación ha sido propuesta y aplicada en el tratamiento de la tuberculosis fármaco-resistente.^{1126,1127}

La amoxicilina fue sintetizada en los Beecham Research Laboratories, se patentó en 1964, y fue descrita por primera vez en 1970-71.^{1128,1129}

La adición de ácido clavulánico a la amoxicilina ha demostrado actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis*.¹¹³⁰⁻¹¹³³ Desde entonces han aparecido varias publicaciones que han dado cuenta del tratamiento con éxito de pacientes con tuberculosis multifármaco-resistente que recibieron también amoxicilina más ácido clavulánico.¹¹³⁴⁻¹¹³⁷

La dosis diaria es de 2 gr de la combinación.⁴⁰²

Las reacciones adversas más importantes de los antibióticos beta-lactámicos son las reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser inmediatas (urticaria, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensión, edema local), tardías (exantemas morbiliformes, enfermedad del suero, urticaria) y otras, además de las reacciones tardías (necrosis epidérmica tóxica, nefritis intersticial, infiltrados pulmonares, vasculitis, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia).¹¹³⁸

Claritromicina

Se administró eritromicina -el prototipo de los antibióticos macrólidos- por vez primera para tratar infecciones, en 1952.¹¹³⁹

La claritromicina es un macrólido que difiere de la eritromicina en la metilación del grupo hidroxil en la posición 6 del anillo de la lactona.¹¹⁴⁰

Tiene un amplio espectro anti-bacteriano que incluye las micobacterias.^{1132,1139,1141-1147} Se ha usado más frecuentemente como agente profiláctico o para tratar la enfermedad causada por el complejo *M. avium*.¹¹⁴⁷⁻¹¹⁵⁴ Aunque tiene actividad *in vitro* contra el complejo *M. tuberculosis* en los macrófagos humanos, las

concentraciones necesarias para inhibir su crecimiento son más altas que las que se pueden alcanzar en suero y en tejido pulmonar humano.¹¹⁵⁵ Por ello, no se ha usado mucho en el tratamiento de la tuberculosis.

Se absorbe rápidamente y se alcanza la C_{max} después de 2-3 horas.¹¹⁴⁰ La eliminación de la vida media $t_{\beta \frac{1}{2}}$ es de 2,5-5 horas. Debido a su eliminación, predominantemente por vía renal, puede ser necesario ajustar la dosis en los enfermos con alteraciones renales.¹¹⁴⁰

La administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día en enfermos con SIDA se toleró bien, previno la enfermedad causada por el complejo *M. avium* y redujo la letalidad.¹¹⁴⁸ Para tratar la enfermedad causada por el complejo *M. avium*, se han administrado 1000 mg dos veces al día.^{1149,1156}

Derivados del fulereno

Los fulerenos tienen una falta absoluta de solubilidad en cualquier solvente polar, y por ello se desarrolló una unión covalente con cadenas solubilizantes que produjo una formación de fuleropirrolidinas hidrosolubles.¹¹⁵⁷ Algunos de estos derivados iónicos del fulereno han demostrado buena actividad, tanto en bacilos de *M. tuberculosis* sensibles como en los multirresistentes.

Nitroimidazopiranos

Se ha observado que una serie de nitroimidazopiranos, que originalmente se habían investigado para su aplicación en la quimioterapia del cáncer como radio sensibilizadores,¹¹⁵⁸ tenían actividad *in vitro* e *in vivo* contra *M. tuberculosis*.^{1141,1159} No obstante, los primeros compuestos eran mutagénicos.¹¹⁶⁰ Los nuevos derivados tenían una actividad significativa contra *M. tuberculosis* y carecían de la mutagenicidad demostrada previamente con los nitroimidazoles bicíclicos.¹¹⁶¹ Tienen una actividad *in vivo* considerable contra *M. tuberculosis* en el modelo del ratón, comparable a la de la isoniacida.¹¹⁶² Actúan sobre la síntesis de proteínas y lípidos,¹¹⁶¹ inhibiendo a los ácidos grasos y a la síntesis del ácido micólico.¹¹⁶³

De forma similar a los nitroimidazoles (a los cuales pertenece el metronidazol), los nitrofuranos tienen una actividad bactericida *in vivo* importante contra los bacilos que se mantienen en una fase estacionaria hipóxica.¹¹⁶⁴

El compuesto nitroimidazopiran, sintetizado recientemente, tiene actividad contra los bacilos multirresistentes,¹¹⁶¹ y podría constituir un fármaco valioso en el futuro.

Oxazolidonas

Las oxazolidonas son una clase de inhibidores de la síntesis proteica e incluyen linezolid y eperezolid.^{1165,1166}

Tienen un potencial de actividad contra un amplio número de microorganismos que incluye a *M. tuberculosis*.¹¹⁶⁶

Las oxazolidonas inhiben un paso de la síntesis de las proteínas.¹¹⁶⁷ Se ha propuesto que inhiben la síntesis proteica al acoplarse a la subunidad 50S de los ribosomas.¹¹⁶⁸

En los animales experimentales se absorben rápidamente.¹¹⁶⁶

Paromomicina

La paromomicina pertenece al complejo antibiótico aminociclosídico, aislado del *S. rimosus* forma *paromomycinus* en 1959 en los laboratorios Parke-Davis,¹¹⁶⁹ el mismo año en que se aisló la aminosidina de *S. chrestomyceticus* en los laboratorios Farmitalia. Es también idéntica a la catenulina, que se aisló de *S. catenulae* en 1952 en los laboratorios Pfizer. Es un antibiótico complejo formado por, al menos, seis antibióticos y pertenece a la familia de la neomicina.¹¹⁷⁰

Su potencial en el tratamiento de la tuberculosis radica en la ventaja de que existe poca resistencia cruzada tanto con estreptomina como con amicacina/kanamicina. Su actividad bactericida precoz indica que es como mínimo tan efectivo como la amicacina.¹¹⁷¹ Su toxicidad (parecida a la de neomicina), sin embargo, puede impedir su administración parenteral prolongada.

Fenotiacinas

Las fenotiacinas son derivados del azul de metileno y se emplean en el tratamiento de las psicosis. Originalmente, Paul Ehrlich había notificado que el azul de metileno inmovilizaba las bacterias, y por ello fue lógico evaluarlo como un posible agente antimicrobiano.¹¹⁷²⁻¹¹⁷⁴ Sin embargo, las concentraciones necesarias para su actividad exceden en mucho las concentraciones que se pueden alcanzar sin provocar efectos tóxicos. La razón para considerar a las fenotiacinas en el tratamiento de la tuberculosis es el hecho de que los macrófagos pulmonares concentran a la clorpromacina (la primera fenotiacina que se desarrolló) 100 veces más que en el plasma, concentraciones que son activas contra las micobacterias *in vitro*¹¹⁷² e *in vivo*.¹¹⁷⁵ La tioridacina, una fenotiacina bien tolerada, es activa contra los bacilos de la tuberculosis sensibles y resistentes.¹¹⁷⁶⁻¹¹⁷⁸ La clorpromacina tiene una capacidad gradual de ralentizar *in vitro* el crecimiento de los bacilos intracelulares de la tuberculosis.¹¹⁷⁹ Todavía no se ha comprobado la actividad de las fenotiacinas contra la tuberculosis en humanos.

Tuberactinomicina

La tuberactinomicina, un polipéptido, fue aislada en los Toyo Jozo Research Laboratories en el Japón de *S. griseoverticillatus* var. *tuberacticus* en 1966,¹¹⁸⁰ y se demostró que era activa contra las cepas de bacilos sensibles y resistentes a la kanamicina.^{1181,1182} De este compuesto se derivó de forma semi-sintética la tuberactinomicina-N, y se vio que tenía una mayor actividad antimicobacteriana y que estaba asociada a una menor ototoxicidad.^{1183,1184} Su uso ha estado limitado, sobre todo, al Asia del Este, donde se ha utilizado como alternativa a la capreomicina en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, resistente a los aminoglicósidos.

Apéndice 3

Estrategias actuales de desarrollo de vacunas

La protección incompleta que confiere la BCG contra la tuberculosis y sus pobres resultados en algunas áreas han estimulado a los investigadores a desarrollar una vacuna que tenga unos resultados mejores y más consistentes. No es seguro que se pueda desarrollar una mejor vacuna en un futuro cercano, ya que el desarrollo de vacunas contra las bacterias que no son patogénicas mediante toxinas esta lleno de dificultades. Las estrategias para el desarrollo de vacunas que se están siguiendo en la actualidad son:¹¹⁸⁵⁻¹¹⁸⁸

- Inmunoterapia;
- Vacunación con bacterias saprofiticas;
- Auxotrofos;
- Vacunas ADN;
- Recombinantes;
- Subunidades.

Inmunoterapia con *M. vaccae*

M. vaccae es una micobacteria ambiental y no se conoce que cause enfermedad en los humanos. Se ha propuesto una suspensión de *M. vaccae*, no para vacunar contra una futura tuberculosis, pero para aumentar la respuesta terapéutica en el tratamiento de la tuberculosis con manifestaciones clínicas.¹¹⁸⁹

Existen numerosas publicaciones anecdóticas que muestran sus supuestos efectos, pero en un ensayo clínico que aplicó estándares científicos rigurosos no se demostró ningún efecto beneficioso adicional a la quimioterapia sola.¹¹⁹⁰ En otro ensayo clínico, se ha demostrado que la inmunoterapia con *M. vaccae* puede ser efectiva. En este ensayo, la conversión de la baciloscopia de esputo fue significativamente mayor al final del primer mes (pero no en el segundo) en las personas que habían recibido *M. vaccae* que en la que no lo habían recibido.¹¹⁹¹ No obstante, en otro ensayo no se demostraron diferencias ni durante el tratamiento ni a los cuatro años de seguimiento.¹¹⁹²

Sin embargo, es difícil demostrar un efecto en el caso de la tuberculosis sensible ya que esta responde muy bien a la quimioterapia. Lo que quizás sería necesario es estudiar su valor en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, donde la muerte se da con una frecuencia suficiente para permitir una evaluación más definitiva de las afirmaciones de que provoca mejores respuestas inmunológicas.

Vacunación con bacterias saprofiticas (ambientales)

Los experimentos de Palmer y Long han demostrado que varias especies de micobacterias ambientales confieren una cierta protección contra la tuberculosis experimental, pero en diferentes grados y nunca excediendo la de la BCG.⁸²⁶ Como ya mencionamos más arriba, el ensayo en el Reino Unido y las observaciones en Malawi han dado más credibilidad a la hipótesis de que ciertas especies de micobacterias ambientales puedan conferir alguna protección contra la tuberculosis. Se ha seguido esta línea de experimentación y se ha acumulado experiencia de que los animales vacunados con micobacterias ambientales tienen mayor resistencia a inoculaciones posteriores con bacilos de la tuberculosis virulentos comparados con animales no vacunados.⁸²⁸ Hasta el momento presente, ninguna de estas vacunas ha sido superior a la vacuna BCG.

Auxotrofos

Otro enfoque ha sido el desarrollo de las llamadas vacunas auxotrofas, en las que se ha usado BCG y *M. tuberculosis* para generar auxotrofos seleccionados por mutagénesis insercional.¹¹⁸⁵ La ventaja de este tipo de vacuna es que se elimina gradualmente en el huésped (una ventaja en los huéspedes inmunodeprimidos) y que un auxotrofo de *M. tuberculosis* debilitado podría ser más inmunogénico que la BCG.¹¹⁸⁵ No obstante, puede ser crítico el tiempo de supervivencia de la vacuna y no se ha caracterizado suficientemente bien en los animales experimentales para demostrar que sea mejor que la BCG,¹¹⁹³ aunque algunas mutaciones en los genes implicados en la biosíntesis de los aminoácidos han tenido resultados prometedores en modelos experimentales.¹¹⁹⁴

Vacunas ADN

La mayoría de esfuerzos hoy en día se concentran en desarrollar una vacuna ADN,¹¹⁹⁵⁻¹²⁰⁴ pero ningún modelo experimental ha demostrado ser superior a la BCG. Hay, no obstante, alguna evidencia experimental de que este tipo de vacuna puede no solo proteger de una infección posterior con *M. tuberculosis*, pero de que podría estimular la respuesta inmune incluso en animales experimentales con enfermedad activa.¹²⁰⁵ Hay indicaciones de que una combinación de una vacuna ADN seguida de una vacunación de recuerdo con BCG podría inducir mayor eficacia protectora en ratones que solo vacunar con BCG.¹²⁰⁶

Recombinantes

Las vacunas recombinantes emplean microorganismos que ya existen (p.e., el virus de la vacuna,¹²⁰⁷ o BCG,^{1208,1209}) y que han sido modificados genéticamente para producir antígenos adicionales que podrían incrementar la respuesta inmunitaria.¹¹⁸⁵ Este enfoque es bastante reciente y se precisan otras investigaciones que, probablemente, brindarán ayuda al desciframiento de toda la secuencia completa del genoma de *M. tuberculosis*.¹²¹⁰ BCG modificado para que segregue interferón-alfa humano recombinado fue bastante más activo *in vitro* que BCG no alterado para inducir gama interferón en las células mononucleares de sangre periférica.¹²⁰⁹ En el modelo del cobayo, esta vacuna recombinada fue superior a dos cepas BCG en la prevención de lesiones de gran tamaño y en la diseminación.¹²¹¹

Subunidades

Determinados componentes (subunidades) de *M. tuberculosis* pueden estar mejor equipados para producir inmunidad protectora que el organismo completo. Investigaciones recientes están evaluando la eficacia protectora de dichas subunidades.¹²¹² Los estudios experimentales preliminares son prometedores, prediciendo una protección parecida a la obtenida con la vacunación BCG.^{1213,1214} Las subunidades son potencialmente específicas y seguras. Una desventaja de las vacunas de subunidades es su persistencia limitada y, la posible duración limitada de la respuesta inmunitaria.¹²¹⁵ En los modelos experimentales con ratones, la inoculación con una proteína miciloil transferasa incrementó significativamente la protección contra un inóculo de *M. tuberculosis* en animales en que la protección inmunitaria había desaparecido después de una vacunación con BCG al nacer.¹²¹⁶

Referencias

1. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999; pp. 1-162.
2. Rieder HL, Chonde TM, Myking H, Urbanczik R, Laszlo A, Kim SJ, Van Deun A, Trébuçq A. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network. Minimum requirements, role and operation in a low-income country. 1 ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998; pp. 1-112.
3. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Technical guide. Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low income countries. 5 ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000; pp. 1-25.
4. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part I: Organization and management. Geneva: World Health Organization, 1998.
5. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part II: Microscopy. Geneva: World Health Organization, 1998.
6. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part III: Culture. Geneva: World Health Organization, 1998.
7. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical tuberculosis. 2 ed. London and Basingstoke: Macmillan Education Ltd, 1999; pp. 1-222.
8. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuçq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000; pp. 1-89.
9. Rieder HL. Opportunity for exposure and risk of infection: the fuel for the tuberculosis pandemic. (Editorial). *Infection* 1995; 23: 1-4.
10. Rieder HL. Case finding in high- and low-prevalence countries. *In: Reichman LB, Hershfield ES, Eds. Tuberculosis. A comprehensive international approach. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2000; 323-339.*
11. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975; 50: 90-106.
12. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis - is prevention better than cure? *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1981; 56(3-4): 127-34.
13. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Second edition 1997. WHO/TB/97.220: 1-66. Geneva, Switzerland: WHO 1997.
14. Peloquin CA. Serum concentrations of the antimycobacterial drugs. (Editorial). *Chest* 1998; 113: 1154-5.
15. Goldman AL, Braman SS. Isoniazid: a review with emphasis on adverse effects. *Chest* 1972; 62: 71-7.
16. Knowles S, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356: 1587-91.
17. Meyer H, Mally J. Über Hydrazinderivate der Pyridincarbonsäuren. *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften* 1912; 23: 393-414.

18. Domagk G, Offe HA, Siefken W. Ein weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Tuberkulose (Neoteben). *Dtsch Med Wschr* 1952; 77: 573-8.
19. Benson WM, Stefko PL, Roe MD. Pharmacologic and toxicologic observations on hydrazine derivatives of isonicitonic acid (Rimifon™, Marsilid™). *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 376-91.
20. Bernstein J, Lott WA, Steinberg BA, Yale HL. Chemotherapy of experimental tuberculosis. V. Isonicotinic acid hydrazide (Nydravid™) and related compounds. *Am Rev Tuberc* 1952;65: 357-64.
21. Suo J, Chang CR, Lin TP, Heifets LB. Minimal inhibitory concentrations of isoniazid, rifampin, ethambutol, and streptomycin against *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated before treatment of patients in Taiwan. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 999-1001.
22. Inderlied CB, Salfinger M. Antimicrobial agents and susceptibility tests: mycobacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, Eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington DC: ASM Press, 1995: 1385-1404.
23. Lee CN, Heifets B. Determination of minimal inhibitory concentrations of antituberculosis drugs by radiometric and conventional methods. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 349-52.
24. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-49.
25. Jindani A. The effect of single and multiple drugs on the viable count of *M. tuberculosis* in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis during the early days of treatment. London: University of London, 1979.
26. Hafner R, Cohn JA, Wright DJ, Dunlap NE, Egorin MJ, Enama ME, Muth K, Peloquin CA, Mor N, Heifets LB, DATRI 008 Study Group. Early bactericidal activity of isoniazid in pulmonary tuberculosis. Optimization of methodology. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 918-23.
27. Sirgel FA, Donald PR, Odhiambo J, Githui W, Umaphy KC, Paramasivan CN, Tam CM, Kam KM, Lam CW, Sole KM, Mitchison DA. A multicentre study of the early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 859-70.
28. World Health Organization. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull World Health Organ* 1959; 21: 51-144.
29. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 799-804.
30. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 323-30.
31. Koch-Weser D, Ebert RH, Barclay WR, Lee VS. Studies on the metabolic significance of acid-fastness of tubercle bacilli. *J Lab Clin Med* 1953; 42: 828-9.
32. Winder FG, Collins PB. Inhibition by isoniazid of synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Gen Microbiol* 1970; 63: 41-8.
33. Sacchetti JC, Blanchard JS. The structure and function of the isoniazid target in *M. tuberculosis*. *Res Microbiol* 1996; 147: 36-43.
34. Takayama K, Wang L, David HL. Effect of isoniazid on the in vivo mycolic acid synthesis, cell growth, and viability of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2: 29-35.
35. Wang L, Takayama K. Relationship between the uptake of isoniazid and its action on in vivo mycolic acid synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2: 438-41.
36. Takayama K, Schnoes HK, Armstrong EL, Boyle RW. Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Lipid Res* 1975; 16: 308-17.

37. Davidson LA, Takayama K. Isoniazid inhibition of the synthesis of monounsaturated long-chain fatty acids in *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16: 104-5.
38. Middlebrook G. Isoniazid-resistance and catalase activity of tubercle bacilli. A preliminary report. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 471-2.
39. Winder F. Catalase and peroxidase in mycobacteria. Possible relationship to the mode of action of isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1960; 81: 68-78.
40. Youati J. A review of the action of isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 729-50.
41. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-3.
42. Heym B, Zhang Y, Poulet S, Young D, Cole ST. Characterization of the *KatG* gene encoding a catalase-peroxidase required for the isoniazid susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol* 1993; 175: 4255-9.
43. Stoeckle MY, Guan L, Riegler N, Weitzman I, Kreiswirth B, Kornblum J, Laraque F, Riley LW. Catalase-peroxidase gene sequences in isoniazid-sensitive and -resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* from New York City. *J Infect Dis* 1993; 168: 1063-5.
44. Heym B, Alzari PM, Honoré N, Cole ST. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, *katG*, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 1995; 15: 235-45.
45. Somoskövi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res* 2001; 2: 164-8.
46. Zhang Y, Telenti A. Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatfull GF, Jacobs WR, Jr., Eds. *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington, DC, ASM Press, 2000; 235-254.
47. Slayden RA, Barry CE, III. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infection* 2000; 2: 659-69.
48. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, Collis D, de Lisle G, Jacobs WR, Jr. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263: 227-30.
49. Musser JM, Kapur V, Williams DL, Kreiswirth BN, van Soolingen D, van Embden JDA. Characterization of the catalase-peroxidase gene (*katG*) and *inhA* locus in isoniazid-resistant and -susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance. *J Infect Dis* 1996; 173: 196-202.
50. Parsons LM, Driscoll JR, Tber HW, Salfinger M. Drug resistance in tuberculosis. *Infect Dis Clin N Amer* 1997; 11: 905-28.
51. Heym B, Stavropoulos E, Honoré N, Domenech P, Saint-Joanis B, Wilson TM, Collins DM, Colston MJ, Cole ST. Effects of overexpression of the alkyl hydroperoxide reductase *ahpC* on the virulence and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1997; 65: 1395-401.
52. Canetti G, Grosset J. Teneur de souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants à l'isoniazide et en variants résistants à la streptomycine sur milieu de Loewenstein-Jensen. *Ann Inst Pasteur* 1961; 101: 28-46.
53. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970; 20: 810-4.
54. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med Bull* 1984; 40: 84-90.

55. Peloquin CA, Namdar R, Dodge AA, Nix DE. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 703-10.
56. Davidson PT, Hanh LQ. Antituberculosis drugs. *Clin Chest Med* 1986; 7: 425-38.
57. Kergueris MF, Bourin M, Larousse C. Pharmacokinetics of isoniazid: influence of age. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 335-40.
58. Weber WW, Hein DW. Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinetics* 1979; 4: 401-22.
59. Sarma GR, Kailasam S, Nair NGK, Narayana ASL, Tripathy SP. Effect of prednisolone and rifampin on isoniazid metabolism in slow and rapid inactivators of isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 661-6.
60. Parkin DP, Vandenplas S, Botha FJH, Vandenplas ML, Seifart HI, van Helden PD, van der Walt BJ, Donald PR, van Jaarsveld PP. Trimodality of isoniazid elimination. Phenotype and genotype in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1717-22.
61. Donald PR, Gent WL, Seifart HI, Lamprecht JH, Parkin DP. Cerebrospinal fluid isoniazid concentrations in children with tuberculous meningitis: the influence of dosage and acetylation status. *Pediatrics* 1992; 89: 247-50.
62. Siskind MS, Thienemann D, Kirilin L. Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature. *Nephron* 1993; 64: 303-6.
63. Blanchard PD, Yao JDC, McAlpine DE, Hurt RD. Isoniazid overdose in the Cambodian population of Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 1986; 256: 3131-3.
64. Asnis DS, Bhat JG, Melchert AF. Reversible seizures and mental status changes in a dialysis patient on isoniazid preventive therapy. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 444-6.
65. Nolan CM, Elarth AM, Barr HW. Intentional isoniazid overdosage in young Southeast Asian refugee women. *Chest* 1988; 93: 803-6.
66. Spalding CT, Buss WC. Toxic overdose of isoniazid, rifampicin and ethambutol. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 381-2.
67. Shah BR, Santucci K, Sinert R, Steiner P. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995; 95: 700-4.
68. Martinjak-Dvorsek I, Gorjup V, Horvat M, Noc M. Acute isoniazid neurotoxicity during preventive therapy. *Crit Care Med* 2000; 28: 567-8.
69. Gnam W, Flint A, Goldbloom D. Isoniazid-induced hallucinosis: response to pyridoxine. (Correspondence). *Psychosomatics* 1993; 34: 537-9.
70. Ibrahim ZY, Menke JJ. Comment: Isoniazid-induced psychosis. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1311.
71. Zander Olsen P, Tørning K. Isoniazid and loss of memory. *Scand J Respir Dis* 1968; 49: 1-8.
72. Jimenez-Lucho VE, Del Busto R, Odel J. Isoniazid and ethambutol as a cause of optic neuropathy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 42-5.
73. Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazid therapy. *J Neurology, Neurosurg Psych* 1985; 48: 628-34.
74. Muratake T, Watanabe H, Hayashi S. Isoniazid-induced pellagra and the *N*-acetyltransferase gene genotype. (Correspondence). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 660.
75. Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. *Clin Haematol* 1982; 11: 389-409.

76. McCurdy PR, Donohoe RF. Pyridoxine-responsive anemia conditioned by isonicotinic acid hydrazide. *Blood* 1966; 27: 352-62.
77. Hankins DG, Saxena K, Faville RJ, Warren BJ. Profound acidosis caused by isoniazid ingestion. *Am J Emerg Med* 1987; 5: 165-6.
78. Sievers ML, Herrier RN. Treatment of acute isoniazid toxicity. *Amer J Hosp Pharm* 1975; 32: 202-6.
79. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61: 191-6.
80. Wason S, Lacouture PG, Lovejoy FH. Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid overdose. *JAMA* 1981; 246: 1102-4.
81. Chan TYK. Pyridoxine ineffective in isoniazid-induced psychosis. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1123-4.
82. Siefkin AD, Albertson TE, Corbett MG. Isoniazid overdose: pharmacokinetics and effects of oral charcoal in treatment. *Human Toxicol* 1987; 6: 1-5.
83. Scolding N, Ward MJ, Hutchings A, Routledge PA. Charcoal and isoniazid pharmacokinetics. *Human Toxicol* 1986; 5: 285-6.
84. Orłowski JP, Paganini EP, Pippenger CE. Treatment of a potentially lethal dose isoniazid ingestion. *Ann Emergency Medicine* 1988; 17: 73-6.
85. Rothfield NF, Bierer WF, Garfield JW. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. *Ann Intern Med* 1978; 88: 650-2.
86. Price EJ, Venables PJW. Drug-induced lupus. *Drug Safety* 1995; 12: 283-90.
87. Robinson MG, Foadi M. Hemolytic anemia with positive Coombs' test. Association with isoniazid therapy. *JAMA* 1969; 208: 656-8.
88. Ferguson A. Agranulocytosis during isoniazid therapy. (Correspondence). *Lancet* 1952; 2: 1179.
89. Mehrotra TN, Gupta SK. Agranulocytosis following isoniazid. Report of a case. *Ind J Med Sci* 1973; 27: 292-3.
90. Mielke HG. Aplastische Anämie (Erythroblastophthise) nach INH-Behandlung. *Folia Haematol Neue Folge* 1958; 2: 1-10.
91. Goodman SB, Block MH. A case of red cell aplasia occurring as a result of antituberculous therapy. *Blood* 1964; 24: 616-23.
92. Claiborne RA, Dutt AK. Isoniazid-induced pure red cell aplasia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 947-9.
93. Holdiness MR. A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. *Tubercle* 1987; 68: 301-9.
94. FitzGerald JM, Turner MT, Dean S, Elwood RK. Alopecia side-effect of antituberculosis drugs. (Correspondence). *Lancet* 1996; 347: 472.
95. Gabrail NY. Severe febrile reaction to isoniazid. *Chest* 1987; 91: 620-1.
96. Asai S, Shimoda T, Hara K, Fujiwara K. Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazide (INH) inhalation. *J Allerg Clin Immunol* 1987; 80: 578-82.
97. Polosa R, Colombrita R, Prosperini G, Cacciola R. A case of acute deterioration in asthma symptoms induced by isoniazid prophylaxis. *Respir Med* 1997; 91: 438-40.
98. Bomb BS, Purohit SD, Bedi HK. Stevens-Johnson syndrome caused by isoniazid. *Tubercle* 1976; 57: 229-30.

99. Yamasaki R, Yamasaki M, Kawasaki Y, Nagasako R. Generalized pustular dermatosis caused by isoniazid. *Br J Dermatol* 1985; 112: 504-6.
100. Holdiness MR. Contact dermatitis to antituberculosis drugs. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 282-8.
101. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001.
102. Gal AA, Klatt EC. Fatal isoniazid hepatitis in a child. (Correspondence). *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 490-1.
103. Murphy R, Swartz R, Watkins PB. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. (Correspondence). *Ann Intern Med* 1990; 113: 799-800.
104. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Acetaminophen, isoniazid, and hepatic toxicity. *Ann Intern Med* 1991; 114: 431.
105. Stephenson I, Qualie M, Wiselka MJ. Hepatic failure and encephalopathy attributed to an interaction between acetaminophen and rifampicin. (Correspondence). *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1310-1.
106. Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras. The prevention and treatment of isoniazid toxicity in the therapy of pulmonary tuberculosis. 1. An assessment of two vitamin B preparations and glutamic acid. *Bull World Health Organ* 1963; 28: 455-75.
107. Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras. The prevention and treatment of isoniazid toxicity in the therapy of pulmonary tuberculosis. 2. An assessment of the prophylactic effect of pyridoxine in low dosage. *Bull World Health Organ* 1963; 29: 457-81.
108. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1957; 76: 1100-5.
109. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, Lyle MA, Snider DE, Jr. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics* 1983; 72: 491-9.
110. Riska N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a control group. *Bull Int Union Tuberc* 1976; 51: 203-8.
111. Comstock GW, Edwards PQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 573-7.
112. Van den Brande P, van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1705-8.
113. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
114. 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.
115. Leonin TA, Julian EV, Baluis CR. A review of the hepatotoxic effects of anti-TB drugs at the Veterans Memorial Medical Center. *Chest* 1979; 11: 140-8.
116. Maddrey WC, Boitnott JK. Isoniazid hepatitis. *Ann Intern Med* 1973; 79: 1-12.
117. Lauterburg BH, Smith CV, Todo EL, Mitchell JR. Pharmacokinetics of the toxic hydrazino metabolites formed from isoniazid in humans. *J Pharmacol Experim Therapeutics* 1985; 235: 566-70.
118. Gangadharam PRJ. Isoniazid, rifampin, and hepatotoxicity. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 963-5.
119. Martinez-Roig A, Cami J, Llorens-Terol J, de la Torre R, Perich F. Acetylation phenotype and hepatotoxicity in the treatment of tuberculosis in children. *Pediatrics* 1986; 77: 912-5.

120. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978; 59: 13-32.
121. Ellard GA, Girling DJ, Nunn AJ. The hepatotoxicity of isoniazid among three acetylator phenotypes. (Correspondence). *Am Rev Respir Dis* 2001; 123: 568-70.
122. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl 2): S231-S279.
123. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-64.
124. Askgaard DS, Wilcke T, Dossing M. Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampicin. *Thorax* 1995; 50: 213-4.
125. Campbell IA. Toxicity of isoniazid and rifampicin in combination. (Correspondence). *Thorax* 1994; 50: 814.
126. Muakkassah SF, Bidlack WR, Yang WCT. Mechanism of the inhibitory action of isoniazid on microsomal drug metabolism. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 1651-8.
127. Baciewicz AM, Self TH. Isoniazid interactions. *South Med J* 1985; 78: 714-8.
128. Kottegoda SR. Cheese, wine, and isoniazid. (Correspondence). *Lancet* 1985; 2: 1074.
129. Hauser MJ, Baier H. Interaction of isoniazid with foods. *Drug Intell Clin Pharm* 1982; 16: 617-8.
130. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci* 1999; 317: 304-11.
131. Uragoda CG, Kottegoda SR. Adverse reactions to isoniazid on ingestion of fish with a high histamine content. *Tubercle* 1977; 58: 83-9.
132. O'Sullivan TL. Drug-food interaction with isoniazid resembling anaphylaxis. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1997; 31: 928-9.
133. Uragoda CG. Histamine poisoning in tuberculous patients after ingestion of tuna fish. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 157-9.
134. Morinaga S, Kawasaki A, Hirata H, Suzuki S, Mizushima Y. Histamine poisoning after ingestion of spoiled raw tuna in a patient taking isoniazid. *Intern Med* 1997; 36: 198-200.
135. Smith CK, Durack DT. Isoniazid and reaction to cheese. (Correspondence). *Ann Intern Med* 1978; 88: 520-1.
136. Acres SE, Paulson E. Histamine poisoning in a patient on isoniazid. *Canada Comm Dis Rep* 1980; 7: 79-80.
137. Uragoda CG, Lodha SC. Histamine intoxication in a tuberculous patient after ingestion of cheese. *Tubercle* 1979; 60: 59-61.
138. Lejonec JL, Gusmini D, Brochard P. Isoniazid and reaction to cheese. (Correspondence). *Ann Intern Med* 1979; 91: 793.
139. Boman G, Borgå O, Hanngren Å, Mamlborg AS, Sjöqvist F. Pharmacokinetic interactions between the tuberculostatic rifampicin, para-aminosalicylic acid and isoniazid. (Abstract). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1970; 28(suppl 1): No. 4.
140. Grange JM, Winstanley PA, Davies PDO. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drug Safety* 1994; 11: 242-51.

141. Berkowitz FE, Henderson SL, Fajman N, Schoen B, Naughton M. Acute liver failure caused by isoniazid in a child receiving carbamazepine. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 603-6.
142. Dockweiler U. Isoniazid-induced valproic-acid toxicity, or vice versa. (Correspondence). *Lancet* 1987; 2: 152.
143. Höglund P, Nilsson LG, Paulsen O. Interaction between isoniazid and theophylline. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 110-6.
144. Engelhard D, Stutman HR, Marks MI. Interaction of ketoconazole with rifampin and isoniazid. *N Engl J Med* 1984; 311: 1681-3.
145. Nuñez-Vergara LJ, Yudelevich J, Squella JA, peisky H. Drug-aldehyde interactions during ethanol metabolism *in vitro*. *Alcohol Alcoholism* 1991; 26: 139-46.
146. Rosenthal AR, Self TH, Baker ED, Linden RA. Interaction of isoniazid and warfarin. *JAMA* 1977; 238: 2177.
147. Murray FJ. Outbreak of unexpected reactions among epileptics taking isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 729-32.
148. Kay L, Kampmann JP, Svendsen T, Vergman B, Hansen JEM, Skovsted L, Kristensen M. Influence of rifampicin and isoniazid on the kinetics of phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 323-6.
149. Walubo A, Aboo A. Phenytoin toxicity due to concomitant anti-tuberculosis therapy. *S Afr Med J* 1995; 85: 1175-6.
150. Wright JM, Stokes EF, Sweeney VP. Isoniazid-induced carbamazepine toxicity and vice versa. *N Engl J Med* 1982; 307: 1325-7.
151. García B, Zaborras E, Areas V, Obeso G, Jiménez I, de Juana P, Bermejo T. Interaction between isoniazid and carbamazepine potentiated by cimetidine. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1992; 26: 841-2.
152. Pippenger CE. Clinically significant carbamazepine drug interactions: an overview. *Epilepsia* 2001; 28(suppl 3): S71-S76.
153. Hoyt Block S. Carbamazepine-isoniazid interaction. *Pediatrics* 1982; 69: 494-5.
154. van Wieringen A, Vrijlandt CM. Ethosuximide intoxication caused by the interaction with isoniazid. *Neurology* 1983; 33: 1227-8.
155. Leimenstoll G, Schlegelberger T, Fulde R, Niedermayer W. Interaktion von Ciclosporin und ethambutol-isoniazid. *Deutsche Med Wschr* 1988; 113: 514-5.
156. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant interactions. *Drug Safety* 1993; 9: 156-84.
157. Jonville AP, Gauchez AS, Autret E, Billard C, BARbier P, Nsabiyumva F, Breteau M. Interaction between isoniazid and valproate: a case of valproate overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 197-8.
158. Carrión C, Espinosa E, Herrero A, García B. Possible vincristine-isoniazid interaction. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1995; 29: 201.
159. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Shadex RI. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8(suppl 4): 80-93.
160. Ochs HR, Greenblatt DJ, Roberts GB, Dengler HJ. Diazepam interaction with antituberculosis drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 671-8.
161. Ochs HR, Greenblatt DJ, Knüchel M. Differential effect of isoniazid on triazolam oxidation and oxazepam conjugation. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 743-6.

162. Takeda M, Nishinuma K, Yamashita S, Matsubayashi T, Tanino S, Nishimura T. Serum haloperidol levels of schizophrenics receiving treatment for tuberculosis. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 386-97.
163. DiMartini A. Isoniazid, tricyclics and the "cheese reaction". *Intern J Psychopharmacol* 1995; 10: 197-8.
164. Torrent J, Izquierdo I, Cabezas R, Jané F. Theophylline-isoniazid interaction. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 143-5.
165. Ahn HC, Yang JH, Lee HB, Rhee YK, Lee YC. Effect of combined therapy of oral anti-tubercular agents on theophylline pharmacokinetics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 784-7.
166. Judd FK, Mijch AM, Cockram A, Norman TR. Isoniazid and anti-depressants: is it a cause for concern? *Intern Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 123-5.
167. Malek-Ahmadi P, Chavez M, Contreras SA. Coadministration of isoniazid and antidepressant drugs. (Correspondence). *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 550.
168. Gannon R, Pearsall W, Rowley R. Isoniazid, meperidine, and hypotension. (Correspondence). *Ann Intern Med* 1983; 99: 415.
169. Morgan JP. Isoniazid and levodopa. (Correspondence). *Ann Intern Med* 1980; 92: 434.
170. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdts ME. Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* 1982; 57: 5-8.
171. Sensi P, Margalith P, Timbal MT. Rifomycin, a new antibiotic - preliminary report. (Correspondence). *Farmaco Ed Sci* 1959; 14: 146-7.
172. Sensi P. A family of new antibiotics, the rifamycins. *Res Prog Org Biol Chem* 1964; 1: 338-421.
173. Oppolzer W, Prelog V, Sensi P. Konstitution des Rifamycins B und verwandter Rifamycine. *Experientia* 1964; 20: 336-9.
174. Maggi N, Pasqualucci CR, Ballotta R, Sensi P. Rifampicin: a new orally active rifamycin. *Chemotherapia* 1966; 11: 285-92.
175. Kenny MT, Strates B. Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metabolism Rev* 1981; 12: 159-218.
176. Telenti A. Genetics of drug resistant tuberculosis. *Thorax* 1998; 53: 793-7.
177. Miller LP, Crawford JT, Shinnick TM. The *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 805-11.
178. Telenti A, Lowrie D, Matter L, Imboden P, Cole S, Schopfer K, Marchesi F, Colston MJ, Bodmer T. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647-50.
179. Cole ST. Rifampicin resistance in mycobacteria. *Res Microbiol* 1996; 147: 48-52.
180. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacokinetics* 1978; 3: 108-27.
181. Peloquin CA, Jaresko GS, Yong CL, Keung ACF, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2670-9.
182. Pähkla R, Lambert J, Ansko P, Winstanley P, Davies PDO, Kiivet RA. Comparative bioavailability of three different preparations of rifampicin. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 219-25.
183. Acocella G, Conti R, Luisetti M, Pozzi E, Grassi C. I. Absorption and metabolism of the compounds used in the initial intensive phase of the short-course regimens: single administration study. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 510-5.

184. Maggi N, Furesz S, Pallanza R, Pelizza G. Rifampicin desacetylation in the human organism. *Arzneim -Forsch /Drug Res* 1969; 19: 651-4.
185. Scotti R. Sex difference in blood levels of some antibiotics. *Chemotherapy* 1973; 18: 205-11.
186. Siegler DI, Burley DM, Bryant M, Citron KM, Standen SM. Effect of meals on rifampicin absorption. *Lancet* 1971; 2: 197-8.
187. Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. *Chest* 1999; 115: 12-8.
188. Purohit SD, Sarkar SK, Gupta ML, Jain DK, Gupta PR, Mehta YR. Dietary constituents and rifampicin absorption. (Correspondence). *Tubercle* 1987; 68: 151-2.
189. Chan K. Rifampicin concentrations in cerebrospinal fluid and plasma of the rabbit by high performance liquid chromatography. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 1986; 8: 721-6.
190. Cavenaghi R. Rifampicin raw material characteristics and their effect on bioavailability. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1989; 64: 36-41.
191. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 61-8.
192. Pelizza G, Nebuloni M, Ferrari P, Gallo GG. Polymorphism of rifampicin. *Farmaco Ed Sci* 1977; 32: 471-81.
193. Henwood SQ, de Villiers MM, Liebenberg W, Lötter AP. Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. *Drug Dev Industr Pharm* 2000; 26: 403-8.
194. Girling DJ, Hitze KL. Adverse reactions to rifampicin. *Bull World Health Organ* 1979; 57: 45-9.
195. Curci G, Bergamini N, Delli Veneri F, Ninni A, Ninni V. Sul comportamento della cinetica della rifampicina e del tasso bilirubinemico dopo somministrazione isolata di ripetuta di differenti dosi per kg di peso corporeo nell'uomo. *Arch Monaldi* 1970; 25: 427-40.
196. McColl KEL, Thompson GG, El Omar E, Moore MR, Park BK, Brodie MJ. Effect of rifampicin on haem and bilirubin metabolism in man. *Br J Pharmacol* 1987; 23: 553-9.
197. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana ASL, Venkatesan P. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1072-5.
198. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-71.
199. Burke M, Logan J. Hepatic dysfunction in tuberculous patients treated with rifampicin and isoniazid. *J Irish Medical Ass* 1979; 72: 430-4.
200. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2026-30.
201. Bistritzer T, Barzilay Z, Jonas A. Isoniazid-rifampin-induced fulminant liver disease in an infant. *J Pediatr* 1980; 97: 480-2.
202. Tsagaropoulou-Stinga H, Matakis-Emmanouilidou T, Karida-Kavalioti S, Manios S. Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with isoniazid-rifampin. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 270-3.
203. Van Aalderen WM, Knoester H, Knol K. Fulminant hepatitis during treatment with rifampicin, pyrazinamide and ethambutol. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 290-1.
204. Ozick LA, Jacob L, Comer GM, Lee TP, Ben-Zvi J, Donelson SS, Felton CP. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1978-80.

205. de A Nishioka S. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. (Correspondence). *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1471.
206. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, Pitchenik AE. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1871-6.
207. Hwang SJ, Wu JC, Lee CH, Yen FS, Lu CL, Lin TP, Lee SD. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 87-91.
208. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, Chan CY, Wang YJ, Huang YS, Tsai YT, Lee PY, Ting LP, Lo KW. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis C carriers. *Gastroenterology* 1990; 98: 502-4.
209. Katz MD, Lor E. Acute interstitial nephritis associated with intermittent rifampin use. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 789-92.
210. Murray AN, Cassidy MJD, Templecamp C. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. *Nephron* 1987; 46: 373-6.
211. Walker-Renard P. Pruritus associated with intravenous rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 750-5.
212. Goldin HM, Schweitzer WJ, Bronson DM. Rifampin and exfoliative dermatitis. (Correspondence). *Ann Intern Med* 1987; 107: 789.
213. Okano M, Kitano Y, Igarashi T. Toxic epidermal necrolysis due to rifampicin. (Correspondence). *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 303-4.
214. Nyirenda K, Gill GV. Stevens-Johnson syndrome due to rifampicin. (Correspondence). *BMJ* 1977; 2: 1189.
215. Prazuck T, Fisch A, Simonnet F, Noat G. Lyell's syndrome associated with rifampicin therapy of tuberculosis in an AIDS patient. (Correspondence). *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 629.
216. Kuaban C, Bercion R, Koulla-Shiro S. Current HIV seroprevalence rate and incidence of adverse skin reactions in adults with pulmonary tuberculosis receiving thiacetazone-free antituberculosis treatment in Yaounde, Cameroon. *Centr Afric J Med* 1998; 44: 34-7.
217. Arora VK, Bedi RS, Arora R. Rifampicin induced menstrual disturbances. *Ind J Chest Dis All Sci* 1987; 29: 63-4.
218. Wurtz RM, Abrams D, Becker S, Jacobson MA, Mass MM, Marks SH. Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampicin in HIV-infected patients. (Correspondence). *Lancet* 1989; 1: 955-6.
219. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Shock and cerebral infarct after rifampin re-exposure in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1329-30.
220. Van Assendelft AHW. Leucopenia in rifampicin chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 407-8.
221. Conen D, Blumberg A, Weber S, Schubothe H. Hämolytische Krise und akutes Nierenversagen unter Rifampicin. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109: 558-62.
222. Kindelan JM, Serrano I, Jurado R, Villanueva JL, Garcia-Lazaro M, Garcia-Herola A, Torre Cisneros J. Rifampin-induced severe thrombocytopenia in a patient with pulmonary tuberculosis. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1304-5.
223. Bachs L, Parés A, Piera C, Elena M, Rodés J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. (Correspondence). *Lancet* 1989; 1: 574-6.
224. Klau H, Leuenberger P. Pseudomembranous colitis due to rifampicin. (Correspondence). *Lancet* 1981; 2: 1294.

225. Nakajima A, Yajima S, Shirakura T, Ito T, Kataoka Y, Ueda K, Nagoshi D, Kanemoto H, Matsubashi N. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 299-303.
226. Lange P, Oun H, Fuller S, Turney JH. Eosinophilic colitis due to rifampicin. (Correspondence). *Lancet* 1994; 344: 1296-7.
227. Berning SE, Iseman MD. Rifamycin-induced lupus syndrome. *Lancet* 1997; 349: 1521-2.
228. Jenkins P, Emerson PA. Myopathy induced by rifampicin. *BMJ* 1981; 283: 105-6.
229. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Undesirable side effects of isoniazid and rifampin in largely twice-weekly short-course chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 419-24.
230. Morgan JR, Clarke KW, Brear SG. Phenomenon of rifampicin-induced discolouration of body fluids. (Correspondence). *Respir Med* 1993; 84: 320-1.
231. Lyons RW. Orange contact lenses from rifampin. (Correspondence). *N Engl J Med* 1979; 300: 372-3.
232. Poitrineau Y, Barthelemy J, Rouby D, Fauron P, Barrau P, Beligon C. Intoxication mortelle par la rifampicine. A propos d'une observation. *Therapie* 1993; 48: 271-3.
233. Holdiness MR. Rifampicin adverse cutaneous reaction. (Correspondence). *Int J Dermatol* 1986; 25: 72-3.
234. Bolan G, Laurie RE, Broome CV. Red man syndrome: inadvertent administration of an excessive dose of rifampin to children in a day-care center. *Pediatrics* 1986; 77: 633-5.
235. Damkier P, Hansen LL, Brøsen K. Rifampicin treatment greatly increases the apparent oral clearance of quinidine. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85: 257-62.
236. Raghupati Sarma G, Acharyulu GS, Kannapiran M, Krishna Murthy PV, Gurumurthy P, Tripathy SP. Role of rifampicin in arthralgia induced by pyrazinamide. *Tubercle* 1983; 64: 93-100.
237. Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1667-71.
238. Acocella G, Conti R. Interaction of rifampicin with other drugs. *Tubercle* 1980; 61: 171-7.
239. Baciewicz AM, Self TH, Bekemeyer WB. Update on rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1987; 147: 565-8.
240. Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions, III. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2453-8.
241. Bhatia RS, Uppal R, Malhi R, Behera D, Jindal SK. Drug interaction between rifampicin and cotrimoxazole in patients with tuberculosis. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 419-21.
242. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of indinavir on the pharmacokinetics of rifampicin in HIV-infected patients. *Pharm Pharmacol* 2001; 53: 409-12.
243. Twum-Barima Y, Carruthers SG. Quinidine-rifampin interaction. *N Engl J Med* 1981; 304: 1466-9.
244. Bussey HL, Merritt GJ, Hill EG. The influence of rifampin on quinidine and digoxin. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1021-3.
245. Mauro VF, Somani P, Temesy-Armos PN. Drug interaction between lorcaïnide and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31: 737-8.
246. Hauser AR, Lee C, Teague RB, Mullins C. The effect of rifampin on theophylline disposition. (Abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 254.
247. Straughn AB, Henderson RP, Lieberman PL, Self TH. Effect of rifampin on theophylline disposition. *Therapeutic Drug Monitoring* 1984; 6: 153-6.

248. Powell-Jackson PR, Jamieson AP, Gray BJ, Moxham J, Williams R. Effect of rifampicin administration on theophylline pharmacokinetics in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 939-40.
249. Michot F, Bürgi M, Büttner J. Rimactan (Rifampizin) und Antikoagulantientherapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 583-4.
250. Beran G. Der Einfluss der Rifampizintherapie auf die orale Antikoagulation mit Acenoumarol. *Prax Pneumol* 1970; 26: 350-3.
251. Broekhout-Mussert RJ, Bieger R, van Brummelen P, Lemkes HHPJ. Inhibition by rifampin of the anticoagulant effect of phenprocoumon. *JAMA* 1974; 229: 1903-4.
252. Held H. Interaktion von Rifampicin mit Phenprocoumaron. Beobachtungen bei tuberkulosekranken Patienten. *Dtsch Med Wschr* 1979; 104: 1311-4.
253. O'Reilly RA. Interaction of sodium warfarin and rifampin. Studies in man. *Ann Intern Med* 1974; 81: 337-40.
254. O'Reilly RA. Interaction of chronic daily warfarin therapy and rifampin. *Ann Intern Med* 1975; 83: 506-7.
255. Romankiewicz JA, Ehrman M. Rifampin and warfarin: a drug interaction. *Ann Intern Med* 1975; 82: 224-5.
256. Self TH, Mann RB. Interaction of rifampin and warfarin. *Chest* 1975; 67: 490-1.
257. Fox P. Warfarin-rifampicin interaction. (Correspondence). *Med J Austr* 1982; 1: 60.
258. Syvälahti EKG, Pihlajamäki KK, Iisalo EJ. Rifampicin and drug metabolism. (Correspondence). *Lancet* 1974; 2: 232-3.
259. Zilly W, Breimer DD, Richter E. Induction of drug metabolism in man after rifampicin treatment measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance. *Europ J Clin Pharmacol* 1975; 9: 219-27.
260. Kihara Y, Otsuki M. Interaction of gliazide and rifampicin. (Correspondence). *Diabetes Care* 2000; 23: 1204-5.
261. niemi M, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *J Clin Pharmacol* 2000; 50: 591-5.
262. niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 400-6.
263. Lazar JD, Wilner KD. Drug interactions with fluconazole. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl 3): S327-S333.
264. Harvey CJ, Lloyd ME, Bateman NT, Hughes GRV. Influence of rifampicin on hydroxychloroquine. (Correspondence). *Clin Experiment Rheumatol* 1995; 13: 536.
265. Osborn JE, Pettit MJ, Graham P. Interaction between rifampicin and quinine: case report. (Correspondence). *Pharm J* 1989; 243: 704.
266. Ridditid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Chaipol P, Sunbhanich M. Effect of rifampicin on plasma concentrations of mefloquine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2001; 52: 1265-9.
267. Prober CG. Effect of rifampin on chloramphenicol levels. (Correspondence). *N Engl J Med* 1985; 312: 788-9.
268. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 921-5.

269. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-30.
270. Dean GL, Back DJ, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. (Correspondence). *AIDS* 1999; 13: 2489-90.
271. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Pharmacokinetic interaction between rifampin and zidovudine. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1426-31.
272. Burger DM, Meenhorst PL, ten Napel CHH, Mulder JW, Neef C, Koks CHW, Bult A, Beijnen JH. Pharmacokinetic variability in HIV-infected individuals: subgroup analysis and drug interactions. *AIDS* 1994; 8: 1683-9.
273. Ohnhaus EE, Brockmeyer N, Dylewicz P, Habicht H. The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 148-56.
274. Herman RJ, Nakamura K, Wilkinson GR, Wood AJJ. Induction of propranolol metabolism by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 565-9.
275. Rahn KH, Mooy J, Böhm R, van der Vet A. Reduction of bioavailability of verapamil by rifampicin. (Correspondence). *N Engl J Med* 1985; 312: 920-1.
276. Barbarash RA. Verapamil-rifampin interaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 559-60.
277. Mooy J, Böhm R, van Baak M, van Kemenade J, van den Vet A, Rahm KH. The influence of antituberculosis drugs on the plasma level of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 107-9.
278. Tada Y, Tsuda Y, Otsuka T, Nagasawa K, Kimbura H, Kusaba T, Sakata T. Case report: nifedipine-rifampicin interaction attenuates effect on blood pressure in a patients with essential hypertension. *Am J Med Sci* 1992; 303: 25-7.
279. Novi C, Bissoli F, Simonati V, Volpini T, Baroli A, Vignati G. Rifampin and digoxin: possible interaction in a dialysis patient. (Correspondence). *JAMA* 1980; 244: 2521.
280. Gault H, Longerich L, Dawe M, Fine A. Digoxin-rifampin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 750-4.
281. LeBel M, Masson E, Guilbert E, Colborn D, Pacquet F, Allard S, Vallée F, Narang PK. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 1042-50.
282. Udhwadia ZW, Sridhar G, Beveridge CJ, Soutar C, McHardy GJR, Leitch AG. Catastrophic deterioration in asthma induced by rifampicin in steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1993; 87: 629.
283. Powell-Jackson PR, Gray BJ, Heaton RW, Costello JF, Williams R, English J. Adverse effect of rifampicin administration on steroid-dependent asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 307-10.
284. Atkin SL, Masson EA, Bodmer CW, Walker BA, White MC. Increased insulin requirement in a patient with type 1 diabetes on rifampicin. (Correspondence). *Diabetic Medicine* 1993; 10: 392.
285. Takasu N, Yamada T, Miura H, Sakamoto S, Korenaga M, Nakajima K, Kanayama M. Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 23-7.
286. Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *Southern Med J* 1999; 92: 529-31.
287. Van Buren D, Wideman CA, Gibbons S, Van Buren CT, Jarowenko M, Flechner SM, Frazier OH, Cooley DA, Kahan BD. The antagonistic effect of rifampin upon cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc* 1984; 16: 1642-5.
288. Daniels NJ, Dover JS, Schachter RK. Interaction between cyclosporin and rifampicin. (Correspondence). *Lancet* 1984; 2: 639.

289. Coward RA, Raftery AT, Brown CB. Cyclosporin and antituberculous therapy. (Correspondence). *Lancet* 1985; 1: 1342-3.
290. Freitag VL, Skifton RD, Lake KD. Effect of short-term rifampin on stable cyclosporine concentrations. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1999; 33: 871-2.
291. Kiuchi T, Tanaka K, Inomata Y, Uemoto S, Satomura K, Egawa H, Uyama S, Sano K, Okajima H, Yamaoka Y. Experience with tacrolimus-based immunosuppression in living-related liver transplantation complicated with graft tuberculosis: interaction with rifampicin and side effects. *Transplant Proc* 1996; 28: 3171-2.
292. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med* 1976; 294: 1104-6.
293. Raistrick D, Hay A, Wolff K. Methadone maintenance and tuberculosis treatment. *BMJ* 1996; 313: 925-6.
294. Schlatter J, Madras JL, Saulnier JL, Poujade F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone. *Presse Méd* 1999; 28: 1381-4.
295. Chouraqui JP, Bessard G, Favier M, Kolodie L, Rambaud P. Hémorragie par avitaminose K chez la femme enceinte et le nouveau-né. *Thérapie* 1982; 37: 447-50.
296. Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CI, Abeyasekera G, Stevenson JC, MacIntyre I, Park K. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 525-30.
297. Shafer JL, Houston JB. The effect of rifampicin on sulfapyridine plasma concentrations following sulphalazine administration. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 19: 526-8.
298. Kushner S, Dalalian H, Sanjuero JL, Bach FL, Jr., Safir SR, Smith VK, Jr., Williams JH. Experimental chemotherapy of tuberculosis. II. The synthesis of pyrazinamides and related compounds. *J Am Chem Soc* 1952; 74: 3617-21.
299. Solotorovsky M, Gregory FJ, Isonson EJ, Bugie EJ, O'Neill RC, Pfister K3. Pyrazinoic acid amide - an agent active against experimental murine tuberculosis. (19447). *Proc Soc Experiment Biol Med* 1952; 79: 563-55.
300. Dalmer O, Walter E. Firma E. Merck in Darmstadt. Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen der Pyrazinmonocarbonsäure. Germany patent 632 257 Klasse 12 p Gruppe 6 M 127990 IV a/12 p. 1934 1934.
301. Zierski M. Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung von Pyrazinamid. *Praxis Klin Pneumol* 1981; 35: 1075-105.
302. McDermott W, Tompsett R, Stern K. Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acidic environments in vitro. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 748-54.
303. Zhang Y, Scorpio A, Nikaido H, Sun Z. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Bacteriol* 1999; 181: 2044-9.
304. Rastogi N, Potar MC, David HL. Pyrazinamide is not effective against intracellularly growing *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 287.
305. Salfinger M, Crowle AJ, Barth Reller L. Pyrazinamide and pyrazinoic acid activity against tubercle bacilli in cultured human macrophages and in the BACTEC system. *J Infect Dis* 1990; 162: 201-7.
306. Raynaud C, Lanéelle MA, Senaratne RH, Draper P, Lanéelle G, Daffé M. Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria: importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology* 1999; 145: 1359-67.
307. Cole ST, Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 1995; 8(suppl 20): 701s-13s.

308. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase / nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nature Medicine* 1996; 2: 662-7.
309. Mestdagh M, Fonteyne PA, REalini L, Rossau R, Jannes G, Mijs W, De Smet KAL, Portaels F, Van den Eeckhout E. Relationship between pyrazinamide, loss of pyrazinamidase activity, and mutations in the *pncA* locus in multidrug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2317-9.
310. Yeager RL, Munroe WGC, Dessau FI. Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 523-46.
311. Kataria YP. Observations on human infection with *Mycobacterium bovis*. *Tubercle* 1969; 50: 14-21.
312. Ellard GA, Humphries MJ, Gabriel M, Theoh R. Penetration of pyrazinamide into the cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *BMJ* 1987; 294: 284-5.
313. Donald PR, Seifart H. Cerebrospinal fluid pyrazinamide concentrations in children with tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 469-71.
314. Ellard GA. Absorption, metabolism and excretion of pyrazinamide in man. *Tubercle* 1969; 50: 144-58.
315. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, James GT, Nix DE. Pharmacokinetics of pyrazinamide under fasting conditions, with food, and with antacids. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1205-11.
316. Schwartz WS, Moyer RE. The chemotherapy of pulmonary tuberculosis with pyrazinamide used alone and in combination with streptomycin, para-aminosalicylic acid, or isoniazid. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 413-23.
317. McDermott W, Ormond L, Muschenheim C, Deuschle K, McCune RM, Jr., Tompsett R. Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 319-33.
318. Ferebee SH, Mount FW. Chemotherapy of tuberculosis, progress and promise. *Publ Health Rep* 1957; 72: 412-20.
319. Mount FW, Wunderlich GS, Murray SJ, Ferebee SH. Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculous patients. A United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 371-87.
320. van der Kooi K, Mottet JJ, Regamey C. Isoniazid is not always the cause of hepatitis during treatment of tuberculosis. (Correspondence). *Clin Infect Dis* 1994; 19: 988-9.
321. Türktas H, Ünsal M, Tülek N, Örüç O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
322. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculosis medications and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-8.
323. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
324. Philipps S. Pyrazinamide-isoniazid: its apparent influence on the reactivation rate in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 503-5.
325. 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: 175-9.

326. Kannapiran M, Krishnamurthy PV, Raghupatti Sarma G. Uric acid disposition during intermittent chemotherapy of pulmonary tuberculosis with regimens containing pyrazinamide and rifampicin. *Indian J Med Res* 1985; 82: 116-21.
327. Ellard GA, Haslam RM. Observations on the reduction of the renal elimination of urate in man caused by the administration of pyrazinamide. *Tubercle* 1976; 57: 97-103.
328. Radal M, Jonville-Béra AP, Van-Egroot C, Carré P, Lemarié E, Autret E. Eruption après la première prise d'une chimiothérapie standard antituberculeuse. Penser au pyrazinamide. *Rev Mal Resp* 1998; 15: 305-6.
329. Olivier C, Radal M, Mazaud S, Jonville-Béra AP, Martel C, Autret E. Eruption après une première prise d'une quadrithérapie antituberculeuse: penser au pyrazinamide. *Arch Pédiatr* 1998; 5: 289-90.
330. Layer P, Engelhard M. Tuberkulostatika-induzierter systemischer Lupus erythematodes. *Dtsch Med Wschr* 1986; 111: 1603-5.
331. Herlevsen P, Nielsen C, Thuesen Pedersen J. Convulsions after treatment with pyrazinamide. *Tubercle* 1987; 68: 145-6.
332. Choohakarn C, Janma J. Pyrazinamide-induced lichenoid photodermatitis. (Correspondence). *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 645-6.
333. Lacroix C, Guyonnaud C, Chaou M, Duwoos H, Lafont O. Interaction between allopurinol and pyrazinamide. *Eur Respir J* 1988; 1: 807-11.
334. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, Brudney KF, Miranda-Massari JR, McGuinness ME, Berning SE, Gerena G. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 919-25.
335. Fox IH, Stein HB, Gershon SL. Effects of vitamins on the renal handling of uric acid. *Adv Exp Med Biol* 1977; 76B: 30-5.
336. Manuel MA, Steele TH. Pyrazinamide suppression of the uricosuric response to sodium chloride infusion. *J Lab Clin Med* 1967; 83: 417-27.
337. Wilkinson RG, Shepherd RG, Thomas JP, Baughn C. Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent. (Correspondence). *J Am Chem Soc* 1961; 83: 2212-3.
338. Thomas JP, Baughn CO, Wilkinson RG, Shepherd RG. A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol). *Am Rev Respir Dis* 1961; 83: 891-3.
339. Karlson AG. Therapeutic effect of ethambutol (dextro-2,2'-[ethylene-diimino]-di-1-butanol) on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 902-4.
340. Karlson AG. The in vitro activity of ethambutol (dextro-2,2'-[ethylene-diimino]-di-1-butanol) against tubercle bacilli and other microorganisms. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 905-6.
341. Crowle AJ, Sbarbaro JA, Judson FN, May MH. The effect of ethambutol on tubercle bacilli within cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 742-5.
342. Takayama K, Kilburn JO. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1493-9.
343. Deng L, Mikusová K, Robuck KG, Scherman M, Brennan PJ, McNeil MR. Recognition of multiple effects of ethambutol on metabolism of mycobacterial cell envelope. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 694-701.
344. Mikusová K, Slayden RA, Besra GS, Brennan PJ. Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2484-9.
345. David HL, Laszlo A, Rastogi N. Mode of action of antimycobacterial drugs. *Acta Leprologica* 1989; 7 (Suppl 1): 189-94.

346. Kilburn JO, Greenberg J. Effect of ethambutol on the viable cell count in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 534-40.
347. Hoffner SE, Svenson SB, Källenius G. Synergistic effects of antimycobacterial drug combinations on *Mycobacterium avium* complex determined radiometrically in liquid medium. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 530-5.
348. Rastogi N, David HL. Mode of action of antituberculous drugs and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Res Microbiol* 1993; 144: 133-43.
349. Place VA, Thomas JP. Clinical pharmacology of ethambutol. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 901-4.
350. Peets EA, Sweeney WM, Place VA, Buyske DA. The absorption, excretion, and metabolic fate of ethambutol in man. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 51-8.
351. Peloquin CA. Pharmacology of the antimycobacterial drugs. *Med Clin N Amer* 1993; 77: 1253-62.
352. Kelly RG, Kaleita E, Eisner HJ. Tissue distribution of (¹⁴C)Ethambutol in mice. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 689-90.
353. Liss RH, Letourneau J, Schepis JP. Distribution of ethambutol in primate tissues and cells. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 529-32.
354. Varughese A, Brater DC, Benet LZ, Lee CSC. Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 34-8.
355. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GSJ, Jelliffe RW, Childs JM, Nix DE. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 568-72.
356. American Thoracic Society, Centers for Disease Control, American Academy of Pediatrics. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
357. Carr DE, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol. Toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculosis drug. *Arch Ophthalmol* 1962; 55: 566-71.
358. Barron GJ, Tepper L, Iovine G. Ocular toxicity from ethambutol. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 256-60.
359. Tiburtius H. The undesired side-effects of myambutol. *Antibiotica et Chemotherapia* 1970; 16: 298-301.
360. Seth V, Khosla PK, Semwal OP, D'Monty V. Visual evoked responses in tuberculous children on ethambutol therapy. *Ind Pediatr* 1991; 28: 713-7.
361. Kahana LM. Ethambutol in tuberculosis. *Biomed Pharmacother* 1990; 44: 21-3.
362. Joubert PH, Strobele JG, Ogle CW, Van der Merwe CA. Subclinical impairment of colour vision in patients receiving ethambutol. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 213-6.
363. Citron KM, Thomas GO. Ocular toxicity from ethambutol. (Editorial). *Thorax* 1986; 41: 737-9.
364. Salmon JF, Carmichael TR, Welsh NH. Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmology* 1987; 71: 192-6.
365. Polak BCP, Leys M, van Lith GHM. Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol oculotoxicity. *Ophthalmologica Basel* 1985; 191: 223-6.
366. Kahana LM. Ethambutol and the eye. (Correspondence). *Lancet* 1988; 2: 627-8.
367. Campbell IA, Ormerod LP. Ethambutol and the eye. (Correspondence). *Lancet* 1988; 2: 113-4.
368. Pau H. Myambutol (Ethambutol) bedingte Retinoneuritis. *Klin Mbl Augenheilk* 1985; 187: 25-9.

369. Chatterjee VKK, Buchanan DR, Friedmann AI, Green M. Ocular toxicity following ethambutol in standard dosage. *Br J Chest* 1986; 80: 288-91.
370. Russo PA, Chaglasian MA. Toxic optic neuropathy associated with ethambutol: implications for current therapy. *J Am Optometric Ass* 1994; 65: 332-8.
371. Kahana LM. Toxic ocular effects of ethambutol. *Can Med Ass J* 1987; 137: 213-6.
372. Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 904-9.
373. Alvarez KL, Krop LC. Ethambutol-induced ocular toxicity revisited. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1993; 27: 102-3.
374. V erin P, Pesme D, Yacoubi M, Morax S. Toxicit e oculaire de l'ethambutol. *Arch Ophthalmol* 1971; 31: 669-86.
375. Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocular Pharmacol Therap* 1995; 11: 411-9.
376. Graham SM, Daley HM, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? *Arch Dis Child* 1998; 79: 274-8.
377. Cole A, May PM, Williams DR. Metal binding by pharmaceuticals. Part 1. Copper(II) and zinc(II) interactions following ethambutol administration. *Agents Actions* 1981; 11: 296-305.
378. Kozak SF, Inderlied CB, Hsu HY, Heller KB, Sadun AA. The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implications for ethambutol-induced optic neuropathy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 83-7.
379. Roberts SM. A review of the papers on the ocular toxicity of ethambutol hydrochloride myambutol, an anti-tuberculosis drug. *Am J Optom Physiol Optics* 1974; 51: 987-92.
380. Tr ebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 12-5.
381. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995; 8: 866-8.
382. Dhamgaye T, Mohanty KC. Hypersensitivity to multiple drugs streptomycin, rifampicin and ethambutol: an unusual presentation. (Correspondence). *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 181.
383. Rabinovitz M, Pitlik SD, Halevy J, Rosenfeld JB. Ethambutol-induced thrombocytopenia. *Chest* 2000; 81: 765-6.
384. Postlethwaite AE, Bartel AG, Kelley WN. Hyperuricemia due to ethambutol. *N Engl J Med* 1972; 286: 761-2.
385. Waksman SA, Curtis RE. The actinomyces of the soil. *Soil Sci* 1916; 1: 99-134.
386. Waksman SA. Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization. Nobel Foundation 1952; 287-305.
387. Wallgren A. Physiology or medicine 1952. Presentation speech by Professor A. Wallgren, member of the Staff of Professors of the Royal Caroline Institute. Nobel Foundation 1952; 365-9.
388. Waksman SA. Historical introduction. *In*: Waksman SA, Ed. Streptomycin. Nature and practical applications. Baltimore, The Williams & Wilkins Co., 1949; 1-10.
389. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Experiment Biol Med* 1944; 55: 66-9.
390. Waksman SA, Bugie E, Schatz A. Isolation of antibiotic substances from soil micro-organisms, with special reference to streptothricin and streptomycin. *Mayo Clin Proc* 1944; 19: 537-48.

391. Schatz A, Waksman SA. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. Proc Soc Experiment Biol Med 1944; 57: 244-8.
392. Feldman WH, Hinshaw HC. Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary report. Mayo Clin Proc 1944; 19: 593-9.
393. Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. Mayo Clin Proc 1945; 20: 314-8.
394. Feldman WH, Hinsaw C, Mann FC. Streptomycin in experimental tuberculosis. Am Rev Tuberc 1945; 52: 269-98.
395. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuete KH. Treatment of tuberculosis with streptomycin. JAMA 1946; 132: 778-82.
396. Crowle AJ, Sbarbaro JA, Judson FN, Douvas GS, May MH. Inhibition by streptomycin of tubercle bacilli within cultures human macrophages. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 839-44.
397. Moazed D, Noller HF. Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. Nature 1987; 327: 389-94.
398. Mitchison DA. The segregation of streptomycin-resistant variants of *Mycobacterium tuberculosis* into groups with characteristic levels of resistance. J Gen Microbiol 1951; 5: 596-604.
399. Rinder H, Mieskes KT, Löscher T. Heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 339-45.
400. Honoré N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 238-42.
401. Holdiness MR. Chromatographic analysis of antituberculosis drugs in biological samples. J Chromatography 1985; 340: 321-59.
402. Douglas JG, McLeod MJ. Pharmacokinetic factors in the modern drug treatment of tuberculosis. Clin Pharmacokinetics 1999; 37: 127-46.
403. Johnston RN, Smith DH, Lockhart W, Ritchie RT. Optimal dose of streptomycin in pulmonary tuberculosis. BMJ 1961; 1: 105.
404. Morris JT, Cooper RH. Intravenous streptomycin: a useful route of administration. Clin Infect Dis 1994; 19: 1150-1.
405. Johnston RN, Smith DH, Ritchie RT, Lockhart W. Prolonged streptomycin and isoniazid for pulmonary tuberculosis. BMJ 1964; 1: 1679-83.
406. Pfaltz CR, Herzog H, Staub H, Wey W. Zur ototoxischen Wirkung hoher Streptomycindosen. Schweiz Med Wochenschr 1960; 90: 1472-8.
407. Jahrmärker H. Ueber Desensibilisierung bei Streptomycin-Allergie des Pflegepersonals. Aerztl Wochenschrift 1955; 10: 873-6.
408. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. Med Toxicol 1987; 2: 33-51.
409. Paradelis AG, Triantaphyllidis CJ, Mironidou M, Crassaris LG, Karachalios DN, Giala MM. Interaction of aminoglycoside antibiotics and calcium channel blockers at the neuromuscular junction. Meth Find Exptl Clin Pharmacol 1988; 10: 687-90.
410. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. Meth Find Exptl Clin Pharmacol 1980; 1: 45-51.

411. Ohtani I, Ohttsuki K, Omata T, Ouchi J, Saito T. Potentiation and its mechanisms of cochlear damage resulting from furosemide and aminoglycoside antibiotics. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1981; 40: 53-63.
412. Mathog RH, Capps MJ. Ototoxic interactions of ethacrynic acid and streptomycin. *Ann Otol* 1977; 86: 158-63.
413. Steinbereithner K. Synergistische Wirkung bestimmter Antibiotika mit Muskelrelaxantien vom Curaretyp. *Bull Schweiz Med Wiss* 1967; 23: 57-68.
414. Giala MM, Paradelis AG. Two cases of prolonged respiratory depression due to interaction of pancuronium with colistin and streptomycin. (Correspondence). *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 234-5.
415. Burkett L, Bikhazi GB, Thomas KC, Jr., Rosenthal DA, Wirta MG, Foldes FF. Mutual potentiation of the neuromuscular effects of antibiotics and relaxants. *Anesth Analg* 1979; 58: 107-15.
416. Trubuhovich RV. Delayed reversal of diallyl-nortroxi ferine after streptomycin. (Correspondence). *Br J Anaesth* 1966; 38: 843-4.
417. Fréour P, Nacef T, Fourcaud R, Belhassime T, Kissel M. Le prothionamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Proceedings of the 20th Conference of IUATLD, New York 1969; 29-32.
418. Eule H. Les thioamides in vitro et en clinique. Résistance bactérienne et résistance croisée. Leur place actuelle dans le traitement de la tuberculose. Proceedings of the 20th Conference of IUATLD, New York 1969; 25-8.
419. Domagk G. Investigations on the antituberculous activity of the thiosemicarbazones in vitro and in vivo. *Am Rev Tuberc* 1950; 61: 8-19.
420. Domagk G, Behnisch R, Mietzsch F, Schmidt H. Ueber eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. *Naturwissenschaften* 1946; 33: 315.
421. Malluche H. Die Thiosemicarbazone-Therapie der Tuberculose. *Fortschr Tuberk Forsch* 1952; 5: 152-254.
422. Grosset J, Benhassine M. La thiacétazone (TB1): données expérimentales et cliniques récentes. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 107-53.
423. Thomas KL, Joseph S, Subbaiah TV, Selkon JB. Identification of tubercle bacilli from Indian patients with pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1961; 25: 747-58.
424. Mitchison DA, Lloyd J. Comparison of the sensitivity to thiacetazone of tubercle bacilli from patients in Britain, East Africa, South India and Hong Kong. *Tubercle* 1964; 45: 360-9.
425. Rist N. Thiacetazone sensitivity and resistance: introductory remarks. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 36-8.
426. Mitchison DA. Natural sensitivity of *M. tuberculosis* to thiacetazone. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 38-46.
427. Grosset J, Rodrigues F, Benhassine M, Chaulet P, Larbaoui D. Sensitivity to thiacetazone of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Algiers: practical deductions. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 46-8.
428. Gangadharam PRJ, Devaki V, Mohan K. Thiacetazone sensitivity of Indian tubercle bacilli. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 48-51.
429. Hamre D, Bernstein J, Donovan R. The chemotherapy of experimental tuberculosis. II. Thiosemicarbazones and analogues in experimental tuberculosis in the mouse. *J Bacteriol* 1950; 59: 675-80.

430. Protivinsky R. Chemotherapeutics with tuberculostatic action. *Antibiotics Chemother* 1971; 17: 101-21.
431. Liebermeister K. Zur Wirkung der tuberkulostatischen Chemotherapeutika. *Dtsch Med Wschr* 1950; 75: 621-2.
432. Wernitz W, Tornus H. Quantitative Contebenstudien. IV. Mitteilung. Contebenblutspiegel beim Menschen. *Zeitschr Klin Med* 1952; 150: 170-6.
433. Heilmeyer I, Heilmeyer L. Ueber Resorption und Ausscheidung von TBI 698 (Conteben) nach peroraler Belastung. *Klin Wochenschr* 1949; 27: 790-1.
434. Jenner PJ, Ellard GA, Swai OB. A study of thiacetazone blood levels and urinary excretion in man, using high performance liquid chromatography. *Lepr Rev* 1984; 55: 121-8.
435. Hinshaw HC, McDermott W. Thiosemiarbazone therapy of tuberculosis in humans. *Am Rev Tuberc* 1950; 61: 145-57.
436. Miller AB. Thiacetazone toxicity: a general review. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 54-6.
437. Aquinas M. Side effects and toxicity to thiacetazone and isoniazid: findings in a Hong Kong Tuberculosis Treatment Service / British Medical Research Council investigation. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 56-8.
438. Aquinas M. Side effects and toxicity in the combined regimen of thiazetazone and isoniazid in Morocco. *Tubercle* 1968; 49 (suppl): 58-9.
439. Miller AB, Fox W, Tall R. An international co-operative investigation into thiacetazone (thioacetazone) side effects. *Tubercle* 1966; 47: 33-74.
440. Stühmer A. Nebenerscheinungen bei der Behandlung von Lupuskranken mit Tb I 698. *Med Klin* 1949; 27: 864-6.
441. Raviglione MC, Dinan WA, Pablos-Mendez A, Palagiano A, Sabatini MT. Fatal toxic epidermal necrolysis during prophylaxis with pyrimethamine and sulfadoxine in a human immunodeficiency virus-infected person. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2683-4.
442. Senneville E, Lecocq P, Ajana F, Chidiac C, Mouton Y. Co-trimoxazole for toxic epidermal necrolysis in AIDS. (Correspondence). *Lancet* 1991; 337: 919.
443. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, Brindle R, Imalingat A, Wasunna K, Lucas S, Gilks C, Omwega M, Were J, McAdam K. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; 337: 627-30.
444. Ipuge YAI, Rieder HL, Enarson DA. Adverse cutaneous reactions to thiacetazone for tuberculosis treatment in Tanzania. *Lancet* 1995; 346: 657-60.
445. Kelly P, Buve A, Foster SD, McKenna M, Donnelly M, Sipatunyana G. Cutaneous reactions to thiacetazone in Zambia - implications for tuberculosis treatment strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 113-5.
446. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 567-74.
447. Dukes CS, Sugarman J, Cegielski JP, Lallinger GJ, Mwakyusa DH. Severe cutaneous hypersensitivity reactions during treatment of tuberculosis in patients with HIV infection in Tanzania. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 308-11.
448. Roujeau JC. Toxidermies au cours de l'infection à VIH. *Presse Méd* 1994; 23: 111-2.
449. Nunn P, Porter J, Winstanley P. Thiacetazone - avoid like poison or use with care? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 578-82.

450. van Gorkom J, Kibuga DK. Cost-effectiveness and total costs of three alternative strategies for the prevention and management of severe skin reactions attributable to thiacetazone in the treatment of human immunodeficiency virus positive patients with tuberculosis in Kenya. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 30-6.
451. Sbarbaro J, Blomberg B, Chaulet P. Fixed-dose combination formulations for tuberculosis treatment. (Editorial). *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl): S286-S288.
452. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Assuring bioavailability of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis medications. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the World Health Organization. As approved by the Executive Committee and Council of the IUATLD, Bangkok, November 1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl): S282-S283.
453. Anonymous. Quality assurance: protocol for assessing the rifampicin bioavailability of combined formulations in health volunteers. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl): S284-S285.
454. Chaulet P. Implementation of fixed-dose combinations in tuberculosis control: outline of responsibilities. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl): S353-S357.
455. Blomberg B, Kitler ME, Milstien J, Dellepiane N, Fanning A, Norval PY, Spinaci S. Availability of quality fixed-dose combinations for the treatment of tuberculosis: what can we learn from studying the World Health Organization's vaccine model? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl): S371-S380.
456. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-25.
457. Donald PR, Sirgel FA, Botha FJ, Seifart HI, Parkin DP, Vandenplas ML, Van de Wal BW, Maritz JS, Mitchison DA. The early bactericidal activity of isoniazid related to its dose size in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 895-900.
458. Kamat SR, Dawson JJY, Devadatta S, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Somasundaram PR, Stott H, Velu S. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period of close family contacts in south India. *Bull World Health Organ* 1966; 34: 517-32.
459. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976; 57: 275-99.
460. Grosset J. New microbial aspects of the treatment of tuberculosis. *In*: Luvarà A, Ed. Rifampicin. TB today: from prevention of resistance to prevention of relapse. A symposium held at the Forlanini Institute, Rome June 19, 1997. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977; 1-11.
461. Fox W. The current status of short-course chemotherapy. *Tubercle* 1979; 60: 177-90.
462. Dickinson JM, Mitchison DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 367-71.
463. Mitchison DA. Treatment of tuberculosis. The Mitchell Lecture 1979. *J Roy Coll Phys London* 1980; 14: 91-9.
464. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10-5.
465. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948; 2: 769-83.
466. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687-703.
467. Pyle MM. Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputa of patients before and during treatment with streptomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1947; 22: 465-73.

468. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; 2: 1009-15.
469. Mitchison DA. Sensitivity testing. *In: Heaf F, Rusby NL, Eds. Recent advances in respiratory tuberculosis.* London, J & A Churchill Ltd, 1968; 160-182.
470. Orme IM. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever see one). (Counterpoint). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 589-93.
471. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76: 771-81.
472. Mitchison DA, Dickinson JM. Laboratory aspects of intermittent drug therapy. *Postgrad Med J* 1971; 47: 737-41.
473. Hill AB. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. The first randomized clinical trial. *Contr Clin Trials* 1990; 11: 77-9.
474. D'Arcy Hart P. A change in scientific approach: from alteration to randomised allocation in clinical trials in the 1940s. *BMJ* 1999; 319: 572-3.
475. Iseman MD, Sbarbaro JA. Short-course chemotherapy of tuberculosis. *Hail Britannia (and friends).* Editorial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 697-8.
476. O'Brien RJ, Vernon AA. New tuberculosis drug development. How can we do better? (Editorial). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1705-7.
477. Crofton J. "Sputum conversion" and the metabolism of isoniazid. (Correspondence). *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958; 77: 869-71.
478. Crofton J. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1959; 1: 1610-4.
479. Ferebee SH, Theodore A, Mount FW. Long-term consequences of isoniazid alone as initial therapy. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trials. *Am Rev Respir Dis* 1960; 82: 824-30.
480. Ferebee SH. The effect of streptomycin on the emergence of bacterial resistance to isoniazid. A United States Public Health Service Cooperative Investigation. *Am Rev Tuberc* 1953; 67: 553-67.
481. Mount FW, Ferebee SH. Control study of comparative efficacy of isoniazid, streptomycin - isoniazid, and streptomycin - para-aminosalicylic acid in pulmonary tuberculosis therapy. IV. Report on forty-week observations on 583 patients with streptomycin-susceptible infections. *Am Rev Tuberc* 1953; 68: 264-9.
482. Mount FW, Ferebee SH. United States Public Health Service Cooperative Investigation of antimicrobial therapy of tuberculosis. V. Report of thirty-two-week observations on combinations of isoniazid, streptomycin, and para-aminosalicylic acid. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 521-6.
483. Mount FW, Ferebee SH. Sequential use of paired combinations of isoniazid, streptomycin, para-aminosalicylic acid, and pyrazinamide. A United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 627-40.
484. Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 177-90.
485. Doster B, Newman R. Ethambutol in re-treatment of pulmonary tuberculosis. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 825-36.
486. Newman R, Doster B, Murray FJ, Woolpert SF. Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 216-32.
487. Newman R, Doster B, Murray FJ, Ferebee S. Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 461-76.

488. Long MW, Snider DE, Farer LS. U.S. Public Health Service cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 879-93.
489. Snider DE, Long MW, Cross FS, Farer LS. Six-months isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis. Report of a United States Public Health Service cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 573-9.
490. Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snider DE. United States Public Health Service tuberculosis therapy trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablet of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Tubercle* 1987; 68: 41-6.
491. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
492. Long ER, Ferebee SH. A controlled investigation of streptomycin treatment in pulmonary tuberculosis. *Publ Health Rep* 1950; 65: 1421-51.
493. Tempel CW, Hughes FJ, Jr., Mardis RE, Towbin MN, Dye WE. Combined intermittent regimens employing streptomycin and para-aminosalicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis. A comparison with daily and intermittent schedules. *Am Rev Tuberc* 1951; 63: 295-311.
494. British Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. A Medical Research Council investigation. *BMJ* 1950; 2: 1073-85.
495. Fox W, Sutherland I. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin, para-aminosalicylic acid, and streptomycin plus para-aminosalicylic acid, in pulmonary tuberculosis. Report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council. *Quarterly J Med New Series* 1956; 25: 221-43.
496. British Medical Research Council. Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. A report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Trials Committee. *Tubercle* 1962; 43: 201-67.
497. Springett VH. Ten-year results during the introduction of chemotherapy for tuberculosis. *Tubercle* 1971; 52: 73-87.
498. Fox W. The John Barnwell lecture. Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 767-90.
499. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. 1 ed. Geneva: World Health Organization, 1979; pp. 1-239.
500. The Committee on Treatment and the Committee on Bacteriology and Immunology of the International Union Against Tuberculosis. An international investigation of the efficacy of chemotherapy in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1964; 34: 80-191.
501. East African / British Medical Research Councils. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa - third investigation: the effect of an initial streptomycin supplement. *Tubercle* 1966; 47: 1-32.
502. Brouet G, Roussel G. Essai 6.9.12. Méthodologie globale et synthèse des résultats. *Rev Fr Mal Respir* 1977; 5 (suppl 1): 5-13.
503. Roussel G. Résultats lointains d'un essai de chimiothérapie de courte durée. L'enquête française 6.9.12. *Rev Mal Resp* 1983; 11: 847-57.
504. Fox W. Whither short-course chemotherapy? *Br J Dis Chest* 1981; 75: 331-57.
505. McCune RM, Jr., Tompsett R. Fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. I. The persistence of drug-susceptible tubercle bacilli in the tissues despite prolonged antimicrobial therapy. *J Exp Med* 1956; 104: 737-62.

506. McCune RM, Jr., Tompsett R, McDermott W. The fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. *J Exp Med* 1956; 104: 763-802.
507. East African / British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Lancet* 1973; 1: 1331-8.
508. East African / British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second East African / British Medical Research Council study. *Lancet* 1974; 2: 1100-6.
509. Snider DE, Zierski M, Graczyk J, Bek E, Farer LS. Short-course tuberculosis chemotherapy studies conducted in Poland during the past decade. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 12-8.
510. Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 579-85.
511. Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle* 1981; 62: 95-102.
512. Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 779-83.
513. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during chemotherapy. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 141-53.
514. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 460-2.
515. British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 330-6.
516. Mehrotra ML, Gautam KD, Chaube CK. Shortest possible acceptable, effective ambulatory chemotherapy in pulmonary tuberculosis: preliminary report I. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 239-44.
517. Mehrotra ML, Gautam KD, Chaube CK. Shortest possible acceptable effective chemotherapy in ambulatory patients with pulmonary tuberculosis. Part II. Results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1016-7.
518. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
519. East African Medical Research Council, British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. Third East African/British Medical Research Councils Study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 39-48.
520. East African Medical Research Council, British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle* 1980; 61: 59-69.
521. Tuberculosis Research Centre Chennai. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 509-17.

522. Mathew R, Santha T. The treatment of WHO Category 1 tuberculosis with 2HRZE/6EH is indeed defensible. (Counterpoint). *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 795.
523. Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras. A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1964; 31: 247-71.
524. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990; 112: 407-15.
525. Snider DE, Rogowski J, Zierski M, Bek E, Long MW. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 265-7.
526. East African / British Medical Research Council. A pilot study of two regimens of intermittent thiacetazone plus isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. *Tubercle* 1974; 55: 211-21.
527. Harries AD, Gausi FK, Kwanjana JH, Nyirenda TE, Salaniponi FML. Is oral intermittent initial phase anti-tuberculosis treatment associated with higher mortality in high-prevalent areas in sub-Saharan Africa? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 483-5.
528. Parthasarathy R, Prabhakar R, Somasundaram PR. Efficacy of 3-month regimen in pulmonary tuberculosis. (Correspondence). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 801-2.
529. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre Madras, British Medical Research Council. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 871-6.
530. Rieder HL, Snider DE, Jr., Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347-51.
531. Powell DA. Tuberculous lymphadenitis. *In*: Schlossberg D, Ed. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999; 186-194.
532. Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. *Tubercle* 1940; 21: 217-35.
533. Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. (Continued from p. 235). *Tubercle* 1940; 21: 260-8.
534. Iles PB, Emerson PA. Tuberculous lymphadenitis. *BMJ* 1974; 1: 143-5.
535. Campbell IA, McGavin CR, Friend JAR, Greenwood RM, Jenkins PA, Somner AR. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *BMJ* 1985; 290: 1106-8.
536. Campbell IA, McGavin CR, Friend JAR, Greenwood RM, Jenkins PA, Somner AR. Short course chemotherapy for lymph node tuberculosis: final report at 5 years. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 282-4.
537. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, Jenkins PA, Prescott RJ. Six months *versus* nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993; 87: 621-3.
538. van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJR, Richter C, Verbeek ALM. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 192-5.
539. Griffiths DL. Symposium on surgical and medical treatment of tuberculosis in developing countries. The treatment of tuberculosis of bone and joint. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978; 72: 559-63.
540. Leong JCY. Tuberculosis of the spine. *J Bone Joint Surg* 1993; 75-B: 173-5.

541. Konstam PG, Konstam ST. Spinal tuberculosis in southern Nigeria. With special reference to ambulant treatment of thoracolumbar disease. *J Bone Joint Surg* 1958; 40-B: 26-32.
542. Konstam PG, Blesovsky A. The ambulant treatment of spinal tuberculosis. *Br J Surg* 1962; 50: 26-38.
543. Hodgson AR, Stock FE. Anterior spinal fusion. A preliminary communication on the radical treatment of Pott's disease and Pott's paraplegia. *Br J Surg* 1956; 44: 266-75.
544. Hodgson AR, Stock FE. Anterior spine fusion for the treatment of tuberculosis of the spine. The operative findings and results of treatment in the first one hundred cases. *J Bone Joint Surg* 1960; 42-A: 295-310.
545. Hodgson AR, Yau A, Kwon JS, Kim D. A clinical study of 100 consecutive cases of Pott's paraplegia. *Clin Orthop Rel Res* 1964; 36: 128-50.
546. Hodgson AR, Skinsnes OK, Leong CY. The pathogenesis of Pott's paraplegia. *J Bone Joint Surg* 1967; 49-A: 1147-56.
547. Anonymous. Tuberculosis of the spine. *BMJ* 1974; 2: 613-4.
548. Anonymous. Tuberculosis of the spine. *Lancet* 1974; 2: 137-8.
549. Medical Research Council. A controlled trial of ambulant out-patient treatment and in-patient rest in bed in the management of tuberculosis of the spine in young Korean patients on standard chemotherapy. A study in Masan, Korea. First Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg* 1973; 55-B: 678-97.
550. Medical Research Council. A controlled trial of plaster-of-Paris jackets in the management of ambulant outpatient treatment of tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy: a study in Pusan, Korea. Second Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Tubercle* 1973; 54: 262-82.
551. Medical Research Council. A controlled trial of débridement and ambulatory treatment in the management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy. A study in Bulawayo, Rhodesia. Third Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Trop Med Hyg* 1974; 77: 72-92.
552. Medical Research Council. A controlled trial of anterior spinal fusion and débridement in the surgical management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy: a study in Hong Kong. Fourth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Br J Surg* 1974; 61: 853-66.
553. Medical Research Council. A five-year assessment of controlled trials of in-patient and out-patient treatment and of plaster-of-Paris jackets for tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy. Fifth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg (Br)* 1976; 58-B: 399-411.
554. Medical Research Council. Five-year assessments of controlled trials of ambulatory treatment, debridement and anterior spinal fusion in the management of tuberculosis of the spine. Studies in Bulawayo (Rhodesia) and in Hong Kong. Sixth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-B: 163-77.
555. Medical Research Council. A controlled trial of anterior spinal fusion and débridement in the surgical management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy: a study in two centres in South Africa. Seventh Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Tubercle* 1978; 59: 79-105.
556. Medical Research Council. A 10-year assessment of a controlled trial comparing debridement and anterior spinal fusion in the management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy in Hong Kong. Eighth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg* 1982; 64-B: 393-8.

557. Medical Research Council. A 10-year assessment of controlled trials of inpatient and outpatient treatment and of plaster-of-Paris jackets for tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy. Ninth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg (Br)* 1985; 67-B: 103-10.
558. Medical Research Council. A controlled trial of six-month and nine-month regimens of chemotherapy in patients undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine in Hong Kong. Tenth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Tubercle* 1986; 67: 243-59.
559. Indian Council of Medical Research, British Medical Research Council. A controlled trial of short-course chemotherapy in patients receiving ambulatory treatment or undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine. *Ind J Tub* 1989; 36(Suppl): 1-21.
560. Medical Research Council. Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in the ambulatory treatment of spinal tuberculosis. Results at three years of a study in Korea. Twelfth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg (Br)* 1993; 75-B: 240-8.
561. Medical Research Council. A 15-year assessment of controlled trials of the management of tuberculosis of the spine in Korea and Hongkong. Thirteenth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998; 80-B: 456-62.
562. Medical Research Council. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. Fourteenth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Intern Orthopaedics* 1999; 23: 73-81.
563. Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 650-5.
564. D'Oliveira JGG. Cerebrospinal fluid concentrations of rifampin in meningeal tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 432-7.
565. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinetics* 1985; 10: 532-4.
566. Place VA, Pyle MM, de la Huerga J. Ethambutol in tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 783-5.
567. Bobrowitz ID. Ethambutol in tuberculous meningitis. *Chest* 1972; 61: 629-32.
568. Holdiness MR. Management of tuberculosis meningitis. *Drugs* 1990; 39: 224-33.
569. Hughes IE, Smith H, Kane PO. Ethionamide: its passage into the cerebrospinal fluid in man. *Lancet* 1962; 1: 616-2.
570. Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr* 1989; 115: 483-6.
571. Humphries M. The management of tuberculous meningitis. (Editorial). *Thorax* 1992; 47: 577-81.
572. Visudhiphan P, Chiemchanya S. Evaluation of rifampicin in the treatment of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1975; 87: 983-6.
573. Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, de Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 704-11.
574. Kole HM. Thiacetazone-induces hypersensitivity. (Correspondence). *Lancet* 1991; 338: 583-4.
575. Pozniak AL, MacLeod GA, Mahari M, Legg W, Weinberg J. The influence of HIV status on single and multiple drug reactions to antituberculous therapy in Africa. *AIDS* 1992; 6: 809-14.

576. Grosset JH. Treatment of tuberculosis in HIV infection. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 384-7.
577. Okwera A, Johnson JL, Vjecha MJ, Wolski K, Whalen CC, Hom D, Huebner R, Mugerwa RD, Ellner JJ. Risk factors for adverse drug reactions during thiacetazone treatment of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 441-5.
578. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-4.
579. Jones BE, Oyata M, Antoniskis D, Sian S, Wang F, Mercado A, Davidson PT, Barnes PF. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1499-502.
580. Nolan CM. Failure of therapy for tuberculosis in human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci* 1992; 304: 168-73.
581. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. (Correspondence). *N Engl J Med* 1993; 329: 1122-3.
582. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1992; 327: 1817-8.
583. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. (Correspondence). *N Engl J Med* 1995; 332: 336-7.
584. Choudhri SH, Hawken M, Gathua S, Minyiri GO, Watkins W, Sahai J, Sitar DS, Aoki FY, Long R. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 104-11.
585. Taylor B, Smith PJ. Does AIDS impair the absorption of anti-tuberculosis agents? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 670-5.
586. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 958-61.
587. Iseman MD. Is standard chemotherapy adequate in tuberculosis patients infected with the HIV? *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1326.
588. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94.
589. Schürmann D, Bergmann F, Jautzke G, Fehrenbach fJ, Mauch H, Ruf B. Acute and long-term efficacy of antituberculous treatment in HIV-seropositive patients with tuberculosis: a study of 36 cases. *J Infect* 1993; 26: 45-54.
590. Banda H, Kang'ombe C, Harries AD, Nyangulu DS, Whitty CJM, Wirima JJ, Salaniponi FM, Maher D, Nunn P. Mortality rates and recurrent rates of tuberculosis in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis and tuberculous pleural effusion who have completed treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 968-74.
591. Perriëns JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame JC, Jeugmans J, Kaboto M, Mukadi Y, Puwels P, Ryder RW, Prignot J, Piot P. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 750-5.
592. Githui W, Nunn P, Juma E, Karimi F, Brindle R, Kamunyi R, Gathua S, Gicheha C, Morris J, Omwega M. Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis, Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 203-9.

593. Hawken M, Nunn P, Gathua S, Brindle R, Godfrey-Faussett P, Githui W, Odhiambo J, Batchelor B, Gilks C, Morris J, McAdam K. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet* 1993; 342: 332-7.
594. Perriens JH, Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, Portaels F, Willame JC, Mandala JK, Kaboto M, Ryder RW, Roscigno G, Piot P. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-84.
595. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-61.
596. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(No. RR-20): 1-58.
597. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843-7.
598. Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A, Enarson DA. Tuberculosis treatment: dangerous regimens? (Counterpoint). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1-3.
599. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Svere P, Joseph P, Johnson WD, Jr., Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1470-4.
600. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 2. WHO/CDS/TB/2000.278: 1-117. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.
601. Tanzania Medical Research Council, British Medical Research Council. Controlled clinical trial of two 6-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 727-31.
602. Swai OB, Aluoch JA, Githui WA, Thiong'o R, Edwards EA, Darbyshire JH, Nunn AJ. Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 2000; 69: 5-14.
603. 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.
604. Enarson DA. Principles of IUATLD Collaborative Tuberculosis Programmes. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66: 195-200.
605. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baéz J, Kochi A, Dye C, Raviglione MC. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-45.
606. Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Horne N, Iseman M, Watt B. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210(Rev. 1): 1-40. Geneva: World Health Organization, 1996.
607. World Health Organization. Coordination of DOTS-plus pilot projects for the management of MDR-TB. WHO/CDS/CDC/TB/99.262: 1-16. Geneva: World Health Organization, 1999.
608. World Health Organization. Guidelines for establishing DOTS-Plus projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). WHO/CDS/TB/2000.279: 1-87. Geneva: World Health Organization, 2000.
609. World Health Organization. Report. Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB). Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR TB within the WHO's DOTS strategy. WHO/TB/99.260: Geneva: World Health Organization, 1999.

610. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus". *BMJ* 1998; 317: 671-4.
611. Farmer P, Furin J, Bayona J, Becerra M, Henry C, Hiatt H, Kim JY, Mitnick C, Nardell E, Shin S. Management of MDR-TB in resource-poor countries. (Counter counterpoint). *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 643-5.
612. Van Deun A, Hamid Salim A, Rigouts L, Rahman M, Fissette K, Portaels F. Evaluation of tuberculosis control by periodic or routine susceptibility testing in previously treated cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 329-38.
613. Murray CJL, De Jonghe E, Chum HJ, Nyangulu DS, Salomao A, Styblo K. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991; 338: 1305-8.
614. Chum HJ, Ilmolelian G, Rieder HL, Msangi J, Mwinyi N, Zwahlen M, Enarson DA, Ipuge YA. Impact of the change for an injectable to a fully oral regimen on patient adherence to ambulatory treatment in Dar es Salaam, Tanzania. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 286-9.
615. Boisier P, Rabarijaona L, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Ratsirahonana O, Roux J, Aurégan G. Comparaison de protocoles thérapeutiques utilisés en routine à Madagascar dans le traitement des tuberculoses pulmonaires à microscopie positive. (Résultats préliminaires). *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1995; 62: 72-6.
616. Gninafon M, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Tawo L, Trebucq A. Ethambutol versus streptomycin during the hospitalized intensive phase of tuberculosis treatment in Benin. (Correspondence). *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 373-4.
617. Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 374-8.
618. Okwera A, Whalen C, Byekwaso F, Vjecha M, Johnson J, Huebner R, Mugerwa R, Ellner J. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *Lancet* 1994; 344: 1323-8.
619. World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 2 - prevalence and trends. WHO/CDC/TB/2000.278: 1-253. Geneva: World Health Organization, 2000.
620. Lan NTN, Iademarco MF, Binkin NJ, Quy HT, Cô NV. A case series: initial outcome of persons with multidrug-resistant tuberculosis after treatment with the WHO standard retreatment regimen in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 575-8.
621. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-9.
622. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, Hoffner S, Rieder HL, Binkin N, Dye C, Williams R, Raviglione MC. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-303.
623. Pfyffer GE, Bonato DA, Ebrahimzadeh A, Gross W, Hotaling J, Kornblum J, Laszlo A, Roberts G, Salfinger M, Wittwer F, Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against classical second-line and newer antimicrobial drugs using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3179-86.
624. Bastian I, Rigouts L, Van Deun A, Portaels F. Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? *Bull World Health Organ* 2000; 78: 238-51.

625. Grimaldo ER, Tupasi TE, Rivera AB, Quelapio MID, Cardaño RC, Derilo JO, Velen VA. Increased resistance to ciprofloxacin and ofloxacin in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients seen at a tertiary hospital in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 546-50.
626. Bechan S, Connolly C, Short GM, Standing E, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the workplace in urban South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 704-7.
627. Sbarbaro JA. Compliance: inducements and enforcements. *Chest* 1979; 76(suppl): 750-6.
628. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995; 345: 1545-8.
629. Snider DE, Hutton MD. Improving patient compliance in tuberculosis treatment programs. U.S. Public Health Service, 1986.
630. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation components of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001; 357: 664-9.
631. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, Gomez E, Foresman BH. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-84.
632. Trébucq A, Anagonou S, Gninafon M, Lambregts K, Boulahbal F. Prevalence of primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs in Benin after 12 years of short-course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 466-70.
633. Kenyon TA, Mwasekaga MJ, Huebner R, Rumisha D, Binkin N, Maganu E. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 4-11.
634. Snider DE, Jr., Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 125-32.
635. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Palaci M, do Valle Dettoni V, Canedo Rocha LM, Debanne S, Talbot E, Dietze R. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 321-8.
636. Wilson TM, De Lisle GW, Collins DM. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Mol Microbiol* 1995; 15: 1009-15.
637. Manca D, Paul S, Barry CE, III, Freedman VH, Kaplan G. *Mycobacterium tuberculosis* catalase and peroxidase activities and resistance to oxidative killing in human monocytes in vitro. *Infect Immun* 1999; 67: 74-9.
638. van Soolingen D, De Haas PEW, van Doorn HR, Kuijper E, Rinder H, Borgdorff MW. Mutations at amino acid position 315 of the *katG* gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in The Netherlands. *J Infect Dis* 2000; 182: 1788-90.
639. Hong YP, Kim SJ, Bai JY, Lew WJ, Lee EG. Twenty-year trend of chronic excretors of tubercle bacilli based on the nationwide tuberculosis prevalence surveys in Korea, 1975-1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 911-9.
640. Boulahbal F, Khaled S, Tazir M. The interest of follow-up of resistance of the tubercle bacillus in the evaluation of a programme. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1989; 64: 23-5.
641. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.

642. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 211-4.
643. Pech O, May A, Henrich R, Mayer G. Orale Schnelldesensibilisierung mit Rifampicin. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 16.
644. Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S. Risk factors for rifampin-monoresistant tuberculosis. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 468-72.
645. Zorini AO. Sul nuovo metodo di chemioprophilassi antitubercolare mediante isoniazide. *Rivista Tuberc Malattie Appar Resp* 1956; 4: 403-37.
646. Zorini AO. Antituberculous chemoprophylaxis. (Correspondence). *Am Rev Respir Dis* 1982; 127: 943-4.
647. von Behring E. Tuberkulose. Einleitung. *Beitr Experiment Ther* 1902; 5: V-XVIII.
648. von Behring E, Römer P, Ruppel WG. Tuberkulose. *Beitr Experiment Ther* 1902; 5: 1-90.
649. Webb GB, Williams WW. Immunity in tuberculosis. Its production in monkeys and children. *JAMA* 1911; 57: 1431-5.
650. Smith T. Certain aspects of natural and acquired resistance to tuberculosis and their bearing on preventive measures. *JAMA* 1917; 68: 669-74/-764-9.
651. Collins DM. New tuberculosis vaccines based on attenuated strains of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Immunology Cell Biol* 2000; 78: 342-8.
652. Friedmann FF. Immunisierung gegen Tuberkulose. *Deutsche Med Wschr* 1903; 29: 953-4.
653. Bock V. Die Friedmann-Methode. Referat erstattet im Auftrag des staatlichen Ausschusses zur Prüfung des Friedmannschen Heil- und Schutzmittels gegen Tuberkulose. 1 ed. Verlag von S. Hirzel, Leipzig, 1922; pp. 1-157.
654. Kruse W. Die Friedmannsche Heil- und Schutzimpfung gegen Tuberkulose. *Deutsche Med Wschr* 1918; 44: 147-8.
655. Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc Roy Soc Med* 1931; 24: 85-94.
656. Sakula A. BCG: who were Calmette and Guérin? *Thorax* 1983; 38: 806-12.
657. Calmette A, Guérin C. Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine. *Ann Inst Pasteur* 1924; 38: 371-98.
658. Calmette A, Guérin C, Breton M. Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye. (Infection et essais de vaccination par la voie digestive). *Ann Inst Pasteur* 1907; 21: 401-16.
659. Calmette A, Guérin C. Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose. *Ann Inst Pasteur* 1920; 34: 553-60.
660. Osborn TW. Changes in BCG strains. *Tubercle* 1983; 64: 1.
661. Grange JM, Gibson J, Osborn TW, Collins CH, Yates MD. What is BCG? *Tubercle* 1983; 64: 129-39.
662. Griffith AS. A study of the BCG strain of tubercle bacillus. With an account of two immunity experiments and a preliminary report on the cultivation of tubercle bacilli on bile media. *Lancet* 1932; 1: 361-3.
663. Weill-Hallé B, Turpin R. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guérin (BCG). *Bull Soc Méd Hôpitaux (France)* 1925; 49: 1589-601.

664. Calmette A, Guérin C, Nègre L, Boquet A. Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin BCG (1921 à 1926). Extrait Ann Inst Pasteur 1926; 40: 1-45.
665. Calmette A. La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG dans les familles de médecins 1924-1932. Ann Inst Pasteur 1932; 49(suppl): 1-62.
666. Institut Pasteur. Vaccination préventive de la tuberculose de l'homme et des animaux par le BCG. 1 ed. Masson et Cie, Paris, 1932; pp. 1-366.
667. Calmette A. L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Processus d'infection et de défense, étude biologique et expérimentale, vaccination préventive. 3 ed. Masson et Cie, Paris, 1928; pp. 1-828.
668. Heimbeck J. Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ullevål, à Oslo (Norvège). Ann Inst Pasteur 1929; 43: 1229-32.
669. Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses. Tubercle 1936; 18: 97-9.
670. Heimbeck J. BCG vaccination in nurses. Tubercle 1948; 29: 84-8.
671. Kereszturi C, Park WH, Levine M, Vogel P, Sackett M. Clinical study of BCG vaccination. N Y State J Med 1933; 33: 375-81.
672. Baudouin JA. Vaccination against tuberculosis with the BCG vaccine. Can J Public Health 1936; 27: 20-6.
673. Petroff SA. A new analysis of the value and safety of protective immunization with BCG (Bacillus Calmette-Guérin). Am Rev Tuberc 1929; 20: 275-96.
674. Petroff SA, Branch A, Steenken W, Jr. A study of Bacillus Calmette-Guérin (BCG). I. Biological characteristics, cultural "dissociation" and animal experimentation. Am Rev Tuberc 1929; 19: 9-46.
675. Heimbeck J. Immunity to tuberculosis. Arch Intern Med 1928; 41: 336-42.
676. Lange B. Untersuchungen zur Klärung der Ursachen der im Anschluss an die Calmette-Impfung aufgetretenen Säuglingserkrankungen in Lübeck. Zeitschr Tuberkulose 1930; 59: 1-18.
677. Calmette A. Epilogue de la catastrophe de Lubeck. Presse Méd 1931; 2: 17-8.
678. Moegling A. Die "Epidemiologie" der Lübecker Säuglingstuberkulose. Arbeiten a d Reichsges-Amt 1935; 69: 1-24.
679. Dormandy T. The white death. 1 ed. The Hambledon Press, London and Rio Grande, 1999; pp. 1-433.
680. Lange L. Zu den Tuberkuloseschutzimpfungen in Lübeck. Zeitschr Tuberkulose 1930; 57: 305-10.
681. Schürmann P, Kleinschmidt H. Pathologie und Klinik der Lübecker Säuglingstuberkuloseerkrankungen. Arbeiten a d Reichsges-Amt 1935; 69: 25-204.
682. Lange L, Pescator H. Bakteriologische Untersuchungen zur Lübecker Säuglingstuberkulose. Arbeiten a d Reichsges-Amt 1935; 69: 205-305.
683. Hashimoto T. The vaccination, theory and practice. BCG. International Medical Foundation Japan, Tokyo; 1975.
684. Gheorghiu M, Augier J, Lagrange PH. Maintenance and control of the French BCG strain 1173-P₂ (primary and secondary seed-lots). Bull Inst Pasteur 1983; 81: 281-8.
685. Behr MA, Small PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. Vaccine 1999; 17: 915-22.

686. Oettinger T, Jørgensen M, Ladefoged A, Hasløv K, Andersen P. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tubercle Lung Dis* 1999; 79: 243-50.
687. Behr MA, Schroeder BG, Brinkman JB, Slayden RA, Barry CE, III. A point mutation in the *mma3* gene is responsible for impaired methoxymycolic acid production in *Mycobacterium bovis* BCG strains obtained after 1927. *J Bacteriol* 2000; 182: 3394-9.
688. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 107-93.
689. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the World Literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 194-245.
690. FitzGerald JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guérin vaccine. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl): S75-S76.
691. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, Andrasofszky B, Lugosi L, Vadasz I, Mihailescu P, Sudic D, Pal D. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63(2): 47-59.
692. Böttiger M, Romanus V, De Verdier C, Boman G. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-itis. Experiences in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 471-8.
693. Schopfer K, Matter L, Brunner C, Pagon S, Stanisic M, Baerlocher K. BCG osteomyelitis. Case report and review. *Helv paediat Acta* 1982; 37: 73-81.
694. Kröger L, Korppi M, Brander E, Kröger H, Wasz-Höckert O, Bacman A, Rapola J, Launiala K, Katila ML. Osteitis caused by Bacille Calmette-Guérin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. *J Infect Dis* 1995; 172: 574-6.
695. Horwitz O, Meyer J. The safety record of BCG vaccination and untoward reactions observed after vaccination. *Adv Tuberc Res* 1957; 8: 245-71.
696. Tardieu M, Truffot-Pernot C, Carrière JP, Dupic Y, Landrieu P. Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. *Lancet* 1988; 1: 440-1.
697. Abramowsky C, Gonzalez B, Sorensen RU. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with primary immunodeficiencies. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 52-6.
698. Stone MM, Vannier AM, Storch SK, Nitta AT, Zhang Y. Brief report: meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. *N Engl J Med* 1995; 333: 561-3.
699. Gonzalez B, Moreno S, Budach R, Valenzuela MT, Henriquez A, Ramos MI, Sorensen RU. Clinical presentation of *Bacillus Calmette-Guérin* infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 201-6.
700. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, Levin M, Blanche S, Fischer A. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal Bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1956-61.
701. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, Stéphan JL, Bernaudin F, Bordignon P, Turck D, Lachaux A, Albertini M, Bourrillon A, Dommergues JP, Pocard MA, Le Deist F, Gaillard JL, Griscelli C, Fischer A. Idiopathic disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996; 98: 774-8.
702. Talbot EA, Perkins MD, Fagundes M, Silva S, Frothingham R. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139-46.

703. Romanus V. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden between 1969 and 1993. Smittskyddsinstitutet, Stockholm; 1995.
704. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 337-43.
705. Nousbaum JB, Garre M, Boles JM, Garo B, Larzul JJ. Deux manifestations inhabituelles d'une infection par le virus LAV-HTLV III: BCGite et varicelle pulmonaire. *Rev Pneumol Clin* 1986; 42: 310-1.
706. von Reyn CF, Mann JM, Clements CJ. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. *Lancet* 1987; 2: 669-71.
707. Weltman AC, Rose DN. The safety of bacille Calmette-Guérin vaccination in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1993; 7: 149-57.
708. Houde C, Dery P. *Mycobacterium bovis* sepsis in an infant with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 810-1.
709. Boudes P, Sobel A, Deforges L, Leblie E. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination and HIV infection. (Correspondence). *JAMA* 1989; 262: 2386.
710. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, François A, Cornu G. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1268-9.
711. Lallemand-Le Coeur S, Lallemand M, Cheynier D, Nzingoula S, Drucker J, Larouzé B. Bacillus Calmette-Guérin immunization in infants born to HIV-1-seropositive mothers. *AIDS* 1991; 5: 195-9.
712. Besnard M, Sauvion S, Offredo C, Gaudelus J, Gaillard JL, Veber F, Blanche S. *Bacillus Calmette-Guérin* infection after vaccination of human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12: 993-7.
713. Rosenfeldt V, Pærregaard A, Valerius NH. Disseminated infection with Bacillus Calmette-Guerin in a child with advanced HIV disease. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 526-7.
714. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1043-52.
715. van Deutekom H, Smulders YM, Roozendaal KJ, van Soolingen D. Bacille Calmette-Guérin (BCG) meningitis in an AIDS patient 12 years after vaccination with BCG. (Correspondence). *Clin Infect Dis* 1996; 22: 870-1.
716. O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, McBrien M, Coberly J, Boulos R, Halsey NA. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995; 95: 414-8.
717. Reynes J, Perez C, Lamaury I, Janbon F, Bertrand A. Bacille Calmette-Guérin adenitis 30 years after immunization in a patient with AIDS. (Correspondence). *J Infect Dis* 1989; 160: 727.
718. Armbruster C, Junker W, Vetter N, Jaksch G. Disseminated Bacille Calmette-Guérin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination. (Correspondence). *J Infect Dis* 1990; 162: 1216.
719. Reichman LB. Why hasn't BCG proved dangerous in HIV-infected patients? *JAMA* 1989; 261: 3246.
720. Waddell RD, Lishimpi K, Fordham von Reyn C, Chintu C, Baboo KS, Kreiswirth B, Talbot EA, Karagas MR. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis*, Bacille Calmette-Guérin (BCG) among HIV-positive children and adults in Zambia. *AIDS* 2001; 15: 55-60.

721. World Health Organization. Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization Joint Statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. WHO Wkly Epidem Rec 1987; 62: 297-9.
722. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull World Health Organ 1990; 68: 93-108.
723. World Health Organization. BCG in immunization programmes. Wkly Epidem Rec 2001; 76: 33-9.
724. Close GC, Nasiiro R. Management of BCG adenitis in infancy. (Correspondence). J Trop Pediatr 1985; 31: 286.
725. Hanley SP, Gumb J, Macfarlane JT. Comparison of erythromycin and isoniazid in treatment of adverse reactions to BCG vaccination. BMJ 1985; 290: 970.
726. Oguz F, Müjgan S, Alper G, Alev F, Neyzi O. Treatment of *Bacille Calmette-Guérin*-associated lymphadenitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 887-8.
727. Victoria MS, Shah BR. Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis: a case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 295-6.
728. Banani SA, Alborzi A. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. Arch Dis Child 1994; 71: 446-7.
729. Boman G, Sjögren I, Dahlström G. A follow-up study of BCG-induced osteo-articular lesions in children. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1984; 59: 198-200.
730. Last JM. A dictionary of epidemiology. 3 ed. Oxford University Press, New York, 1995; pp. 1-180.
731. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2 ed. Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1998; pp. 1-738.
732. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull World Health Organ 1985; 63: 1055-68.
733. Smith PG. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. Tubercle 1982; 63: 23-35.
734. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. 1 ed. Oxford University Press, New York, 1982; pp. 1-354.
735. Rodrigues LC, Smith PG. Use of the case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. Epidemiol Rev 1999; 21: 56-72.
736. Aronson JD, Dannenberg AM. Effect of vaccination with BCG on tuberculosis in infancy and in childhood. Correlation of reactions to tuberculin tests, roentgenologic diagnosis and mortality. Am J Dis Child 1935; 50: 1117-30.
737. Feldberg GD. Disease and class. Tuberculosis and the shaping of modern North American society. 1 ed. Rutgers University Press, New Jersey, 1995; pp. 1-214.
738. Aronson JD, Palmer CE. BCG vaccination among American Indians. Publ Health Rep 1946; 61: 802-20.
739. Townsend JG, Aronson JD, Saylor R, Parr I. Tuberculosis control among the North American Indians. Am Rev Tuberc 1942; 45: 41-2.
740. Aronson JD, Aronson CF, Taylor HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. Arch Intern Med 1958; 101: 881-93.
741. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. Am Rev Tuberc 1948; 58: 255-81.

742. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne MG, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961; 28: 624-41.
743. Ferguson RG, Simes AB. BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan. *Tubercle* 1949; 30: 5-11.
744. Levine MI, Sackett MF. Results of BCG immunization in New York City. *Am Rev Tuberc* 1946; 53: 517-32.
745. Wünsch Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SRA. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 69-74.
746. Wünsch-Filho V, Moncau JEC, Nakao N. Methodological considerations in case-control studies to evaluate BCG vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 149-55.
747. Miceli I, De Kantor IN, Colaiácovo D, Peluffo G, Cuttillo I, Gorra R, Botta R, Hom S, ten Dam H. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 629-34.
748. Murtagh K. Efficacy of BCG. (Correspondence). *Lancet* 1980; 1: 423.
749. Zodpey SP, Maldhure BR, Dehankar AG, Shrikhande SN. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination against extra-pulmonary tuberculosis: a case-control study. *J Commun Dis* 1996; 28: 77-84.
750. Chavalittamrong B, Chearskul S, Tuchinda M. Protective value of BCG vaccination in children in Bangkok, Thailand. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 202-5.
751. Sharma RS, Srivastava DK, Asunkanta Singh A, Kumaraswamy DN, Mullick DN, Rungsung N, Datta AK, Bhuiya GC, Datta KK. Epidemiological evaluation of BCG vaccine efficacy in Delhi - 1989. *J Com Dis* 1989; 21: 200-6.
752. Camargos PAM, Guimaraes MDC, Antunes CMF. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 193-7.
753. Myint TT, Win H, Aye HH, Kyaw-Mint TO. Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborn in Rangoon, Burma. *Ann Trop Pediatr* 1987; 7: 159-66.
754. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne MG, Johnson V. BCG vaccination in tuberculous households. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 690-704.
755. Sirinavin S, Chotpitayasunondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarojanasiri T. Protective efficacy of neonatal *Bacillus Calmette-Guérin* vaccination against tuberculosis. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 359-65.
756. Al-Kassimi FA, Al-Hajjaj MS, Al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1575-8.
757. Lanckriet C, Lévy-Bruhl D, Bingono E, Siopathis RM, Guérin N. Efficacy of BCG vaccination of the newborn: evaluation by a follow-up study of contacts in Bangui. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1042-9.
758. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch Dis Child* 1988; 63: 277-81.
759. Young TK, Hershfield ES. A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. *Am J Public Health* 1986; 76: 783-6.

760. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: a case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 219-23.
761. Rodrigues LC, Gill ON, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. *J Epidemiol Comm Health* 1991; 45: 78-80.
762. Smith PG. Evaluating interventions against tropical diseases. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 159-66.
763. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report. *Bull World Health Organ* 1979; 57: 819-27.
764. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980; 72(suppl): 1-74.
765. Tuberculosis Research Centre (ICMR) Chennai. Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 1999; 110: 56-69.
766. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am J Public Health* 1974; 64: 283-91.
767. Frimodt-Møller J, Thomas J, Parthasarathy R. Observations on the protective effect of BCG vaccination in a South Indian rural population. *Bull World Health Organ* 1964; 30: 545-74.
768. Frimodt-Møller J, Acharyulu GS, Pillai KK. Observations on the protective effect of BCG vaccination in a South Indian rural population: fourth report. *Bull Int Union Tuberc* 1973; 48: 40-9.
769. Shapiro C, Cook N, Evans D, Willett W, Fajardo I, Koch-Weser D, Bergonzoli G, Bolanos O, Guerrero R, Hennekens CH. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 441-6.
770. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 317-29.
771. D'Arcy Hart P, Pollock TM, Sutherland I. C. Assessment of the first results of the Medical Research Council's trial of tuberculosis vaccines in adolescents in Great Britain. *Adv Tuberc Res* 1957; 8: 171-89.
772. British Medical Association. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents. First (progress) report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *BMJ* 1956; 1: 1-15.
773. British Medical Association. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents. Second report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *BMJ* 1959; 2: 379-96.
774. British Medical Association. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Third report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *BMJ* 1963; 1: 973-8.
775. Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Fourth report to the Medical Research Council by its Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Bull World Health Organ* 1972; 46: 371-85.
776. D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *BMJ* 1977; 2: 293-5.

777. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996; 348: 17-24.
778. Coetsee AM, Berjak J. B.C.G. in the prevention of tuberculosis in an adult population. *Proc Mine Med Off Assoc* 1968; 48: 41-53.
779. Sepulveda RL, Parcha C, Sorensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 372-7.
780. Houston S, Fanning A, Soskolne CL, Fraser N. The effectiveness of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination against tuberculosis. A case-control study in treaty Indians, Alberta, Canada. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 340-8.
781. Palmer CE, Shaw LW, Comstock GW. Community trials of BCG vaccination. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958; 77: 877-907.
782. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 171-83.
783. Comstock GW, Shaw LW. Controlled trial of BCG vaccination in a school population. *Publ Health Rep* 1960; 75: 583-94.
784. Comstock GW, Woolpert SF, Livesay VT. Tuberculosis studies in Muscogee County, Georgia. Twenty-year evaluation of a community trial of BCG vaccination. *Publ Health Rep* 1976; 91: 276-80.
785. Comstock GW, Webster RG. Tuberculosis studies in Muscogee County, Georgia. VII. A twenty-year evaluation of BCG vaccination in a school population. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 839-45.
786. Bettag OL, Kaluzny AA, Morse D, Radner DB. BCG study at a state school for mentally retarded. *Dis Chest* 1964; 45: 503-7.
787. Vandiviere HM, Dworski M, Melvin IG, Watson KA, Begley J. Efficacy of Bacille Calmette-Guérin and isoniazid-resistant Bacille Calmette-Guérin with and without isoniazid chemoprophylaxis from day of vaccination. II. Field trial in man. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 301-13.
788. Corrah T, Byass P, Jaffar S, Thomas V, Bouchier V, Stanford JL, Whittle HC. Prior BCG vaccination improves survival of Gambian patients treated for pulmonary tuberculosis. *Trop Med Intern Health* 2000; 5: 413-7.
789. Smith PG. BCG vaccination. *In: Davies PDO, Ed. Clinical tuberculosis*. London, Chapman & Hall Medical, 1994; 297-310.
790. Smith PG, Fine PEM. BCG vaccination. *In: Davies PDO, Ed. Clinical tuberculosis*. London, Chapman & Hall Medical, 1998; 417-431.
791. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
792. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
793. World Health Organization. Vaccination against tuberculosis. Report of an ICMR/WHO Scientific Group. *Tech Rep Ser* 1980; 651: 1-21.
794. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 479-80.

795. Dannenberg AM, Jr., Bishai WR, Parrish WR, Parrish N, Ruiz R, Johnson W, Zook BC, Boles JW, Pitt LM. Efficacies of BCG and vole bacillus (*Mycobacterium microti*) vaccines in preventing clinically apparent pulmonary tuberculosis in rabbits: a preliminary report. *Vaccine* 2001; 19: 796-800.
796. Sutrisna B, Utomo P, Komalarini S, Swatrinai S. Penelitian efektifitas vaksin BCG dan beberapa faktor lainnya pada anak yang menderita TBC berat di 3 rumah sakit di Jakarta 1981-1982. *Medika* 1983; 9: 143-50.
797. Bøe J. Variations in the virulence of BCG. *Acta Tuberc Scand* 1947; 21: 123-33.
798. Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL, Selkon JB, Subbaiah TV, Lancaster MC. A comparison of the virulence in guinea-pigs of South Indian and British tubercle bacilli. *Tubercle* 1960; 41: 1-22.
799. Dickinson JM, Lefford MJ, Lloyd J, Mitchison DA. The virulence in the guinea-pig of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle* 1963; 44: 446-51.
800. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953; 118: 297-9.
801. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect Immun* 1995; 63: 741-3.
802. Cohn ML, Davis CI. Infectivity and pathogenicity of drug-resistant strains of tubercle bacilli studied by aerogenic infection of guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 97-100.
803. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979; 60: 225-31.
804. Raleigh JW, Wichelhausen R. Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 639-42.
805. Romeyn JA. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 923-7.
806. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, Sierra MF, Schoolnik GK. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1137-44.
807. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986; 315: 1570-5.
808. Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, Brindle R, Paul J, Hawken M, Gathua S, Odhiambo J, Ojoo JC, Gilks C, McAdam K, Stoker N. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 199-202.
809. Nolan CM. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N Engl J Med* 1993; 329: 811.
810. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 183-201.
811. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model of clinical tuberculosis following infection, linking data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle* 1982; 63: 255-68.
812. ten Dam HG, Pio A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle* 1982; 63: 226-33.
813. Smith D, Wiegand E, Balasubramanian V. An analysis of some hypotheses to the Chingleput Bacille Calmette-Guérin trial. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl 3): S77-S80.
814. Vynnycky E, Fine PEM. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 389-96.

815. Abel L, Cua VV, Oberti J, Lap VD, Due LK, Grosset J, Lagrange PH. Leprosy and BCG in southern Vietnam. (Correspondence). *Lancet* 1990; 335: 1536.
816. Brown JAK, Stone MM, Sutherland I. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: results at end of second follow-up. *BMJ* 1968; 1: 24-7.
817. Fine PEM, Maine N, Ponnighaus JM, Clarkson JA, Bliss L. Protective efficacy of BCG against leprosy in northern Malawi. *Lancet* 1986; 2: 499-502.
818. Lwin K, Sundaresan T, Mg Gyi MG, Bechelli LM, Tamondong C, Gallego Garbajosa P, Sansaricq H, Noordeen SK. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. *Bull World Health Organ* 1985; 63: 1069-78.
819. Orege PA, Fine PEM, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P. Case-control study of BCG vaccination as a risk factor for leprosy and tuberculosis in Western Kenya. *Int J Leprosy* 1993; 61: 542-9.
820. Sutherland I. Research into the control of tuberculosis and leprosy in the community. *Br Med Bull* 1988; 44: 665-78.
821. Zodpey SP, Bansod BS, Shrikhande SN, Maldhure BR, Kulkarni SW. Protective effect of Bacillus Calmette Guerin (BCG) against leprosy: a population-based case-control study in Nagpur, India. *Lepr Rev* 1999; 70: 287-94.
822. Pönnighaus JM, Fine PEM, Bliss L, Gruer PJK, Kapira-Mwamondwe B, Msosa E, Rees RJW, Clayton D, Pike MC, Sterne JAC, Oxborrow SM. The Karonga prevention trial: a leprosy and tuberculosis vaccine trial in Northern Malawi. I. Methods of the vaccination phase. *Lepr Rev* 1993; 64: 338-56.
823. Pönnighaus JM, Fine PEM, Sterne JAC, Wilson RJ, Msosa E, Gruer PJK, Jenkins PA, Lucas SB, Liomba NG, Bliss L. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *Lancet* 1992; 339: 636-9.
824. Black GF, Dockrell HM, Crampin AC, Floyd S, Weir RE, Bliss L, Sichali L, Mwaungulu L, Kanyongoloka H, Ngwira B, Warndorff DK, Fine PEM. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in Northern Malawi. *J Infect Dis* 2001; 184: 322-9.
825. Stanford JL, Shield MJ, Rook GAW. How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle* 1981; 62: 55-67.
826. Palmer CE, Long MW. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 553-68.
827. Edwards ML, Goodrich JM, Muller D, Pollack A, Ziegler JE, Smith DW. Infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* and the protective effects of Bacille Calmette-Guérin. *J Infect Dis* 1982; 145: 733-41.
828. Orme I, Collins FM. Efficacy of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination in mice undergoing prior pulmonary infection with atypical mycobacteria. *Infect Immun* 1984; 44: 28-32.
829. Brown CA, Brown IN, Swinburne S. The effect of oral *Mycobacterium vaccae* on subsequent responses of mice to BCG sensitization. *Tubercle* 1985; 66: 251-60.
830. Comstock GW, Edwards PQ. An American view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico. *Scand J Respir Dis* 1972; 53: 207-17.
831. Fine PEM, Sterne JAC, Ponnighaus JM, Rees RJW. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet* 1994; 344: 1245-9.
832. Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. [Published erratum appears in *Lancet* 1996; 347: 340]. *Lancet* 1995; 346: 1339-45.

833. Romanus V, Hallander HO, Wåhlén P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PHW, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG vaccination coverage. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 300-10.
834. Tala E, Romanus V, Tala-Heikkilä M. Bacille Calmette-Guérin vaccination in the 21st century. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 327-53.
835. Trnka L, Dankova D, Svandová E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 348-52.
836. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner B, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 219-25.
837. Tala-Heikkilä M. Evaluation of the finnish BCG-revaccination programme in schoolchildren. *Ann Univ Turkuensis* 1993; 119: 5-65.
838. Tala-Heikkilä M, Tuominen JE, Tala EOJ. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1324-7.
839. Fine PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988; 44: 691-703.
840. Smith PG, Revill WDL, Lukwago E, Rykushin YP. The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70: 449-57.
841. Anonymous. Topical BCG for recurrent superficial bladder cancer. *Lancet* 1991; 337: 821-2.
842. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urology* 1993; 149: 744-8.
843. Talic RF, Hargreve TB, Bishop MC, Kirk D, Prescott S. Intravesical Evans Bacille Calmette-Guérin for carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Br J Urology* 1994; 73: 645-8.
844. Wishahi MM, Ismail IMH, El-Sherbini M. Immunotherapy with bacille Calmette-Guérin in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with bilharziasis. *Br J Urology* 1994; 73: 649-54.
845. Fellows GJ, Parmar MKB, Grigor KM, Hall RR, Heal MR, Wallace DMA. Marker tumour response to Evans and Pasteur Bacille Calmette-Guérin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br J Urology* 1994; 73: 639-44.
846. Rogerson JW. Intravesical bacille Calmette-Guérin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urology* 1994; 73: 655-8.
847. Mack D, Frick J. Five-year results of a phase II study with low-dose Bacille Calmette-Guérin therapy in high-risk superficial bladder cancer. *Urology* 1995; 45: 958-61.
848. Witjes JA, van den Meijden APM, Collette L, Sylvester R, Debruyne FMJ, van Aubel A, Witjes WPJ. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical Bacille Calmette-Guérin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology* 1998; 52: 403-10.
849. Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet* 1999; 353: 1689-94.
850. Malström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Bush C, Norlén BJ. 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urology* 1999; 161: 1124-7.

851. Czarnetzki BM, Macher E, Suciú S, Thomas D, Steerenberg PA, Rümke P. Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study. (EORTC Protocol 18781). *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1237-42.
852. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997; 275: 77-9.
853. Alm JS, Lilja G, Scheynus A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
854. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, Jensen H, Marchant A. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Experiment Allergy* 2000; 30: 644-50.
855. Barreto ML, Rodrigues LC, Silva PCR, Assis AMO, Reis MG, Santos CAST, Blanton RE. Lower hookworm incidence, prevalence, and intensity of infection in children with a BACillus Calmette-Guérin vaccination scar. *J Infect Dis* 2000; 182: 1800-3.
856. Elliott AM, Nakiyingi J, Quigley MA, French N, Gilks CF, Whitworth JAG. Inverse association between BCG immunisation and intestinal nematode infestation among HIV-1-positive individuals in Uganda. *Lancet* 1999; 354: 1000-1.
857. Odent M. Future of BCG. (Correspondence). *Lancet* 1999; 354: 2170.
858. Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976; 57: 17-43.
859. Rouillon A, Waaler H. BCG vaccination and epidemiological situation. *Adv Tuberc Res* 1976; 19: 64-126.
860. World Health Organization. BCG vaccination policies. Report of a WHO Study Group. *Tech Rep Ser* 1980; 652: 1-17.
861. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 179-80.
862. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *WHO Wkly Epidem Rec* 1995; 70: 229-31.
863. Arbeláez MP, Nelson KE, Muñoz A. BCG vaccine effectiveness on preventing tuberculosis and its interaction with human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 1085-91.
864. Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(No.RR-4): 1-18.
865. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. WHO document 1999; WHO/V&B/99.23: 1-42.
866. Greenberg PD, Lax KG, Schechter CB. Tuberculosis in house staff. A decision analysis comparing the tuberculin screening strategy with the BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 490-5.
867. Reichman LB, Jordan TJ, Greenberg PD. Decision analysis comparing the tuberculin screening strategy with BCG vaccine. (Correspondence). *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 732-3.
868. Lincoln EM. The effect of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 682-9.

869. Ferebee SH, Mount FW, Anastasiades AA. Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1957; 76: 942-63.
870. Mount FW, Ferebee SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. *N Engl J Med* 1961; 265: 713-21.
871. Pamra SP, Mathur GP. Effects of chemoprophylaxis on minimal pulmonary tuberculosis lesions of doubtful activity. *Bull World Health Organ* 1971; 45: 593-602.
872. Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ, Livesay VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 161-75.
873. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 810-22.
874. Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 821-7.
875. Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bull World Health Organ* 1966; 35: 509-29.
876. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 935-43.
877. Groth-Petersen E, Østergaard F. Mass chemoprophylaxis of tuberculosis. The acceptability and untoward side effects of isoniazid in a control study in Greenland. *Am Rev Respir Dis* 1960; 81: 643-52.
878. Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Int Union Tuberc* 1968; 41: 169-71.
879. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-521.
880. Egsmose T, Ang'Awa JOW, Poti SJ. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1965; 33: 419-33.
881. Bush OB, Jr., Sugimoto M, Fuji Y, Brown FA, Jr. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second report. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 732-40.
882. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Collins F, Kinter A, Fauci AS. The in vitro induction of human immunodeficiency virus (HIV) replication in purified protein derivative-positive HIV-infected persons by recall antigen response to *Mycobacterium tuberculosis* is the result of a balance of the effects of endogenous interleukin-2 and proinflammatory cytokines. *J Infect Dis* 1998; 177: 1332-8.
883. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, De Cock KM. Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999; 13: 1151-8.
884. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268-72.
885. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, Nyirenda O, Luo N, Pobe J, Elliott AM, McAdam KPWJ, Porter JDH. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12: 2447-57.
886. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, Mugerwa RD, Ellner JJ. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-8.
887. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, Klein M, Vaughn A, Besch CL, Perez G, Szabo S, El-Sadr W. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human

- immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 315-20.
888. Hawken MP, Meme HK, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, Juma ES, Odhiambo JA, Thiong'o LN, Kimari JN, Ngugi EN, Bwayo JJ, Gilks CF, Plummer FA, Porter JDH, Nunn PP, McAdam KPWJ. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1 infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; 11: 875-82.
 889. Krebs A, Farer LS, Snider DE, Thompson NJ. Five years of follow-up of the IUAT trial of isoniazid prophylaxis in fibrotic lesions. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1979; 54: 65-9.
 890. Katz J, Kunofsky S, Damijonaitis V, Lafleur A, Caron T. Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Preliminary report. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 8-15.
 891. Katz J, Kunofsky S, Damijonaitis V, Lafleur A, Caron T. Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Final report. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 345-50.
 892. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras Medical Research Council, British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
 893. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JCM. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994; 57: 1683-4.
 894. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 827-30.
 895. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1988; 255: 1579-83.
 896. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? (Counterpoint). *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 847-50.
 897. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (Suppl): S221-S247.
 898. Citron KM. Control and prevention of tuberculosis: a code of practice. *BMJ* 1983; 287: 1118-21.
 899. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Guidelines on the management of tuberculosis and HIV infection in the United Kingdom. *BMJ* 1992; 304: 1231-3.
 900. Lecoer HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1189-93.
 901. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, Contave M, Johnson M, Davis H, Geiter L, Johnson E, Huebner R, Boulous R, Chaisson RE. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-92.
 902. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, de Lourdes Garcia M, Hafner R, Valdespino JL, Coberly J, Schechter M, Klukowicz AJ, Barry MA, O'Brien RJ. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected patients. An international randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 1445-50.
 903. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter JDH, Godfrey-Faussett P. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001; 15: 215-22.

904. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection - New York and Georgia, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 289-91.
905. Aisu T, Raviglione MC, Van Praag E, Eriki P, Narain JP, Barugahare L, Tembo G, McFarland D, Engwau FA. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS* 1995; 9: 267-73.
906. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. (Leading article). *Tubercle* 1991; 72: 1-6.
907. World Health Organization, UNAIDS. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Report of a meeting held in Geneva 18 - 20 February 1998. WHO document 1998; WHO/TB/98.255: 1-26.
908. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-87.
909. Bell WJ, Brown PP, Horn DW. Prednisolone in the treatment of acute extensive pulmonary tuberculosis in West Africans. *Tubercle* 1960; 41: 341-51.
910. Research Committee of the Tuberculosis Society of Scotland. Prednisolone in the treatment of pulmonary tuberculosis: a controlled trial. A preliminary report by the Research Committee of the Tuberculosis Society of Scotland. *BMJ* 1957; 2: 1131-4.
911. Weinstein HJ, Koler JJ. Adrenocorticosteroids in the treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 1959; 260: 412-7.
912. Angel JH, Chu LS, Lyons HA. Corticotropin in the treatment of tuberculosis. A controlled study. *Arch Intern Med* 1961; 108: 353-69.
913. British Tuberculosis Association. A trial of corticotrophin and prednisone with chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 1961; 42: 391-412.
914. British Tuberculosis Association. Trial of corticotropin and prednisone with chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a two-year follow-up. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 1963; 44: 484-6.
915. McLean RL. The role of adrenocorticotrophic and adrenocortico-steroid hormones in the treatment of tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 106: 130-47.
916. Marcus H, Yoo OH, Akyol T, Williams MH, Jr. A randomized study of the effects of corticosteroid therapy on healing of pulmonary tuberculosis as judged by clinical, roentgenographic, and physiologic measures. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 55-64.
917. Johnson JR, Taylor BC, Morrissey JF, Jenne JW, MacDonald FM. Corticosteroids in pulmonary tuberculosis. 1. Overall results in Madison-Minneapolis Veterans Administration Hospitals Steroid Study. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 376-91.
918. Doster BE. Prednisolone in the treatment of pulmonary tuberculosis. A United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 329-38.
919. Malik SK, Martin CJ. Tuberculosis, corticosteroid therapy, and pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 13-8.
920. Tuberculosis Research Centre Madras. Study of chemotherapy regimens of 5 and 7 months' duration and the role of corticosteroids in the treatment of sputum-positive patients with pulmonary tuberculosis in Sotuh India. *Tubercle* 1983; 64: 73-9.
921. Johnson JR, Davey WN. Cortisone, corticotropine, and antimicrobial therapy in tuberculosis in animals and man. A review. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 623-36.

922. Karlson AG, Gainer JH. The influence of cortisone on experimental tuberculosis of guinea pigs. *Dis Chest* 1951; 20: 469-81.
923. Cummings MM, Hudgins PC, Whorton MC, Sheldon WH. The influence of cortisone and streptomycin on experimental tuberculosis in the albino rat. *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 596-602.
924. Elliott AM, Halwiindi B, Bagshawe A, Hayes RJ, Luo N, Pobee J, McAdam KPWJ. Use of prednisolone in the treatment of HIV-positive tuberculosis patients. *Quarterly J Med* 1992; 85: 307-8.
925. Heap BJ. Corticosteroids and tuberculosis. (Correspondence). *BMJ* 1991; 303: 1204.
926. Ratcliffe GE. Amoebic disease precipitated by corticosteroids prescribed for tuberculous pleural effusions. *Tubercle* 1988; 69: 219-21.
927. Allen MB, Cooke NJ. Corticosteroids and tuberculosis. (Editorial). *BMJ* 1991; 303: 871-2.
928. Aspin J, O'Hara H. Steroid-treated tuberculous pleural effusions. *Br J Tuberc Dis Chest* 1958; 52: 81-3.
929. Fleishman SJ, Coetzee AM, Mindel S, Berjak J, Lichter AI, Kerrich JE. Antituberculous therapy combined with adrenal steroids in the treatment of pleural effusions. A controlled clinical trial. *Lancet* 1960; 1: 199-201.
930. Mathur KS, Prasad R, Mathur JS. Intrapleural hydrocortisone in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* 1960; 41: 358-62.
931. Menon NK. Steroid therapy in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* 1964; 45: 17-20.
932. Tani P, Poppius H, Mäkipaja J. Cortisone therapy for exudative tuberculous pleurisy in the light of a follow-up study. *Acta Tuberc Scand* 1964; 44: 303-9.
933. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Chest* 1988; 94: 1256-9.
934. Paley SS, Milhaly JP, Mais EL, Gittens SA, Lupini B. Prednisone in the treatment of tuberculous pleural effusions. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1959; 79: 307-14.
935. Filler J, Porter M. Physiologic studies of the sequelae of tuberculous pleural effusion in children treated with antimicrobial drugs and prednisone. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 181-8.
936. Galarza I, Cañete C, Granados A, Estopà R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995; 50: 1305-7.
937. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, Van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996; 110: 333-8.
938. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town. An analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J* 1959; 33: 810-7.
939. Long RL, Younes M, Patton N, Hershfield E. Tuberculous pericarditis: long-term outcome in patients who received medical therapy alone. *Am Heart Journal* 1989; 117: 1133-9.
940. Rooney JJ, Crocco JA, Lyons HA. Tuberculous pericarditis. *Ann Intern Med* 1970; 72: 73-8.
941. Strang JIG, Gibson DG, Mitchison DA, Girling DJ, Kakaza HHS, Allen BW, Evans DJ, Nunn AJ. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988; 2: 759-64.
942. Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, Kakaza HHS, Girling DJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987; 2: 1418-22.

943. Strang JIG. Tracing patients in rural Africa. *Lancet* 1996; 348: 1083-4.
944. Strang JIG. Tuberculous pericarditis. *J Infect* 1997; 35: 215-9.
945. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84: 183-8.
946. Haas DW. Editorial response: is adjunctive corticosteroid therapy indicated during tuberculous peritonitis? (Editorial). *Clin Infect Dis* 1998; 27: 57-8.
947. Alrajhi AA, Halim MA, Al-Hokail A, Alrabiah F, Al-Omran K. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 52-6.
948. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. An evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969; 281: 1091-4.
949. Bulkeley WCM. Tuberculous meningitis treated with A.C.T.H. and isoniazid. A comparison with intrathecal streptomycin. *BMJ* 1953; 2: 1127-9.
950. Ashby MA, Grant H. Tuberculous meningitis treated with cortisone. *Lancet* 1955; 1: 65-6.
951. Shane SJ, Riley C. Tuberculous meningitis. Combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1953; 249: 829-34.
952. Choremis C, Papadatos C, Gargoulas A, Drosos C. Intrathecal hydrocortisone in the treatment of tuberculous meningitis. *J Pediatr* 1957; 50: 138-44.
953. Johnson JR, Rurstenberg NA, Patterson R, Schoch HK, Davey WN. Corticotropin and adrenal steroids as adjuncts to the treatment of tuberculous meningitis. *Ann Intern Med* 1957; 46: 316-31.
954. Voljavec BF, Corpe RF. The influence of corticosteroid hormones in the treatment of tuberculous meningitis in Negroes. *Am Rev Respir Dis* 1960; 81: 539-45.
955. Lepper MH, Spies HW. The present status of the treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 1963: 106-23.
956. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis. Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Am Int Med* 1969; 70: 39-48.
957. Escobar JA, Belsey MA, Dueñas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics* 1975; 56: 1050-5.
958. Hockaday JM, Smith HMV. Corticosteroids as an adjuvant to the chemotherapy of tuberculous meningitis. *Tubercle* 1966; 47: 75-91.
959. Girgis NI, Farid LS, Hanna LS, Yassin MW, Wallace CK. The use of dexamethasone in preventing ocular complications in tuberculous meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 658-9.
960. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 179-83.
961. Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunondh T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 194-8.
962. Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, Cate TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public health hospital. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1710-6.
963. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 203-7.

964. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997; 99: 226-31.
965. Nemir RL, Cardona J, Lacoius A, David M. Prednisone therapy as an adjunct in the treatment of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood. A double-blind study. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 189-98.
966. Ip MSM, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986; 89: 727-30.
967. Toppet M, Malfroot A, Derde MP, Toppet V, Spehl M, Dab I. Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1222-6.
968. Stanford JL, Grange JM. New concepts for the control of tuberculosis in the twenty first century. *J Roy Coll Phys London* 1993; 27: 218-23.
969. Hofstetter FL. Die Behandlung von Stenosen und Blasenveränderungen bei Nierentuberkulose mit Kortikoiden. *Prax Klin Pneumol* 1980; 34: 469-73.
970. Keers RY. Pulmonary tuberculosis. A journey down the centuries. 1 ed. Ballière Tynhall, London, 1978; pp. 1-265.
971. Naef AP. De la tuberculose à la greffe du coeur. 1940-1990 parcours d'un chirurgien. 1 ed. Editions Médecine et Hygiène, Corcelles, 1995; pp. 1-101.
972. Liebig S. Indikationen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose in der Ära der Kurzzeitchemotherapie. *Oeff Gesundh -Wes* 1986; 48: 42-8.
973. Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 623-5.
974. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thoracic Surg* 1991; 52: 1108-12.
975. Nitta AT, Iseman MD, Newell JD, Madsen LA, Goble M. Ten-year experience with artificial pneumoperitoneum for end-stage, drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 219-22.
976. Veen J. Drug resistant tuberculosis: back to sanatoria, surgery and cod-liver oil? (Editorial). *Eur Respir J* 1995; 8: 1073-5.
977. Agarwal SK, Roy DC, Jha N. Empyema thoracis: a review of 70 cases. *Ind J Chest Dis All Sci* 1985; 27: 17-22.
978. Blanco-Perez J, Bordón J, Piñeiro-Amigo L, Roca-Serrano R, Izquierdo R, Abal-Arca J. Pneumothorax in active pulmonary tuberculosis: resurgence of an old complication? *Respir Med* 1998; 92: 1269-73.
979. Elliott AM, Berning SE, Iseman MD, Peloquin CA. Failure of drug penetration and acquisition of drug resistance in chronic tuberculous empyema. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 463-7.
980. Janssens JP, de Haller R. Spinal tuberculosis in a developed country. A review of 26 cases with special emphasis on abscesses and neurologic complications. *Clin Orthop Rel Res* 1990; 257: 67-75.
981. Heymann SJ, Brewer TF, Wilson ME, Fineberg HV. The need for global action against multidrug-resistant tuberculosis. (Commentary). *JAMA* 1999; 281: 2138-40.
982. Horsburgh CR, Jr. The global problem of multidrug-resistant tuberculosis. The genie is out of the bottle. (Editorial). *JAMA* 2000; 283: 2575-6.
983. Iseman MD. Tuberculosis control strategies and utilitarianism. (Editorial). *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 95.

984. Kawaguchi H. Discovery, chemistry, and activity of amikacin. *J Infect Dis* 1976; 134 (Suppl): S242-S248.
985. Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujisawa K. BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiotics* 1972; 25: 695-708.
986. Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 519-28.
987. Garcia Rodriguez JA, Martin Luengo F, Saenz Gonzalez MC. Activity of amikacin against *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *J Antimicrob Chemother* 1978; 4: 293-4.
988. Allen BW, Mitchison DA, Chan YC, Yew WW, Allan WGL, Girling DJ. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983; 64: 111-8.
989. Hoffner SE, Källenius G. Susceptibility of streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains to amikacin. *Eur J Clin Microbiol* 1988; 7: 188-90.
990. Donald PR, Sirgel FA, Venter A, Smit E, Parkin DP, Van de Wal BW, Mitchison DA. The early bactericidal activity of amikacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 533-8.
991. Singh YN, Marshall IG, Harvey AL. Some effects of the aminoglycoside amikacin on neuromuscular and autonomic transmission. *Br J Anaesth* 1978; 50: 109-17.
992. Dehpour AR, Samadian T, Roushanzamir F. Interaction of aminoglycoside antibiotics and lithium at the neuromuscular junction. *Drugs Exptl Clin Res* 1992; 18: 383-7.
993. Zarfin Y, Koren G, Maresky D, Perlman M, MacLeod S. Possible indomethacin-aminoglycoside interaction in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 106: 511-2.
994. Umezawa H, Ueda M, Maeda K, Yagishita K, Kondo S, Okami Y, Utahara R, Osato Y, Nitta K, Takeguchi T. Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. *J Antibiotics Japan Ser A* 1957; 10: 181-8.
995. Umezawa S, Tatsuta K, Koto S. The total synthesis of kanamycin A. *J Antibiotics* 1968; 21: 367-8.
996. Umezawa S, Koto S, Tatsuta K, Hineno H, Nishimura Y, Tsumura T. The total synthesis of kanamycin B. *J Antibiotics* 1968; 21: 424-5.
997. Umezawa S, Koto S, Tatsuta K, Tsumura T. The total synthesis of kanamycin C. *J Antibiotics* 1968; 21: 162-3.
998. Bunn PA. Kanamycin. *Med Clin N Amer* 1970; 54: 1245-57.
999. Rempt E. Gehörschäden bei Kanamycinlangzeittherapie. *Zeitschr Laryngol Rhinol Otol* 1970; 49: 504-9.
1000. Alberghina M, Nicoletti G, Torrisi A. Genetic determinants of aminoglycoside resistance in strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemotherapy* 1973; 19: 148-60.
1001. Herr JB, Jr., Haney ME, Pittenger GE, Higgins CE. Isolation and characterization of a new peptide antibiotic. *Proc Ind Acad Sci* 1959; 69: 134.
1002. Ho YII, Chan CY, Cheng AFB. In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 27-32.
1003. Heifets L, Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M. tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1298-301.
1004. Aquinas M, Citron KM. Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years chemotherapy. *Tubercle* 1972; 53: 153-65.

1005. McClatchy JK, Kanes W, Davidson PT, Moulding TS. Cross-resistance in *M. tuberculosis* to kanamycin, capreomycin and viomycin. *Tubercle* 1977; 58: 29-34.
1006. Freerksen E, Krüger-Thiemer E, Rosenfeld M. Cycloserin (D-4-Amino-isoxazolidin-3-on). *Antibiotica et Chemotherapia* 1959; 6: 303-96.
1007. Shoji JI. Study on orientomycin, identified with D-4-amino-3-isoxazolidone. Study on actinomyces antibiotics. XXXVII. *J Antibiotics Japan Ser A* 1965; 9: 164-7.
1008. Mitui S, Imaizumi S. Study on reduction (eighth report). Identification of orientomycin and cycloserine (oxamycin, substance PA-94). (In Japanese). *J Chem Soc Japan Chem Sect* 1957; 78: 812-4.
1009. Hidy PH, Hodge EB, Young VV, Harned RL, Brewer GA, Philips WF, Runge WF, Stavely HE, Pohland A, Boaz H, Sullivan HR. Structure and reactions of cycloserine. *Am Chem Soc* 1955; 77: 2345-6.
1010. Benda R, Cans MR, Franchel F, Nataf R. Sur l'employ d'un nouvel antibiotique (oxamycine) dans 12 cas de tuberculose pulmonaire. *Rev Tuberc* 1956; 20: 568-73.
1011. Kuehl FA, Jr., Wolf FJ, Peck RL, Buhs P, Howe E, Putter I, Hunnewell BD, Ormond R, Downing G, Lyons JE, Newstead E, Chalet L, Folkers K. D-4-amino-3-isoxazolidone, a new antibiotic. (Correspondence). *J Am Chem Soc* 1955; 77: 2344-5.
1012. Shull GM, Sardinias JL. P-94, an antibiotic identical with D-4-amino-3-isoxazolidinone (cycloserine, oxamycin). *Antibiotics Chemother* 1955; 5: 398-9.
1013. Ramaswami S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tubercle Lung Dis* 1998; 79: 3-29.
1014. David HL, Goldman DS, Takayama K. Inhibition of the synthesis of wax D peptidoglycolipid of *Mycobacterium tuberculosis* by D-cycloserine. *Infect Immun* 1970; 1: 74-7.
1015. Iseman MD. Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Chemotherapy* 1999; 45(suppl 2): 3-11.
1016. Walker WC, Murdock JM. Cycloserine in the treatment of pulmonary tuberculosis. A report on toxicity. *Tubercle* 1957; 38: 297-302.
1017. Köster E. Klinische Erfahrungen mit Cycloserin bei Lungentuberkulose. *Beitr Klin Tuberk* 1957; 117: 317-26.
1018. Vallade L, Hudoncq H, Jude JP. La neuro-toxicité de la cyclosérine. Mise au point de ses manifestations cliniques et électro-encéphalographiques d'après 30 publications françaises. *Presse Méd* 1959; 67: 138-40.
1019. Isebarth R, Wiedemann O. D-Cycloserin bei Lungentuberkulose. Bericht über eine gemeinschaftliche Untersuchung an neun Kliniken. *Tuberkulosearzt* 1960; 14: 144-60.
1020. Bucco T, Meligrana G, De Luca V. Neurotoxic effects of cycloserine therapy in pulmonary tuberculosis of adolescents and young adults. *Scand J Respir Dis* 1970; 71 (Suppl): 259-65.
1021. Helmy B. Side effects of cycloserine. *Scand J Respir Dis* 1970; 71 (Suppl): 220-5.
1022. Pasargiklian M, Biondi L. Neurologic and behavioural reactions of tuberculous patients treated with cycloserine. *Scand J Respir Dis* 1970; 71 (Suppl): 201-8.
1023. Schultka H. D-Cycloserin bei Tuberkulösen mit gleichzeitig bestehendem psychiatrisch-neurologischem Krankheitsbild. *Tuberkulosearzt* 1961; 15: 251-4.
1024. Vitek V, Rysánek K. Interaction of D-cycloserine with the action of some monoamine oxidase inhibitors. *Biochem Pharmacol* 1965; 14: 1417-23.

1025. Akula SK, Aruna AS, Johnson JE, Anderson DS. Cycloserine-induced Stevens-Johnson syndrome in an AIDS patient with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 187-90.
1026. Glass F, Mallach HJ, Simsch A. Beobachtungen und Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und D-Cycloserin. *Drug Res* 1965; 15: 684-8.
1027. Bernheim F. The effect of salicylate on the oxygen uptake of the tubercle bacillus. *Science* 1940; 92: 204.
1028. Lehmann J. *Para*-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet* 1946; 1: 15-6.
1029. Lehmann J. Twenty years afterward. Historical notes on the discovery of the antituberculosis effect of *para*-aminosalicylic acid (PAS) and the first clinical trials. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 953-6.
1030. Dubovsky H. The history of *para*-aminosalicylic acid (pas), the first tuberculosis anti-microbial agent, and streptomycin (sm): a comparative study. *Adler Museum Bulletin* 1988; 14: 7-11.
1031. Dubovsky H. Correspondence with a pioneer, Jürgen Lehmann (1898 - 1989), producer of the first effective antituberculosis specific. *S Afr Med J* 1991; 79: 48-50.
1032. Peloquin CA, Berning SE, Huitt GA, Childs JM, Singleton MD, James GT. Once-daily and twice-daily dosing of *p*-aminosalicylic acid granules. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 932-4.
1033. Fodor T, Pataki G, Schrettner M. PAS infusion in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 187-8.
1034. Anonymous. PAS. (Leading article). *Tubercle* 1973; 54: 165-7.
1035. British Medical Research Council. Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. *Tubercle* 1973; 54: 99-129.
1036. Huang KL, Beutler SM, Wang C. Hypothyroidism in a patient receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 910.
1037. Soumakis SA, Berg D, Harris HW. Hypothyroidism in a patient receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 910-1.
1038. Akhtar AJ, Crompton GK, Schonell ME. *Para*-aminosalicylic acid as a cause of intestinal malabsorption. *Tubercle* 1968; 49: 328-31.
1039. Longstreth GF, Newcomer AD, Westbrook PR. *Para*-aminosalicylic acid-induced malabsorption. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 731-4.
1040. Wurzel HA, Mayock RL. Thrombocytopenia induced by sodium *para*-aminosalicylic acid. Report of a case. *JAMA* 1953; 153: 1094-5.
1041. Eisner EV, Kasper K. Immune thrombocytopenia due to a metabolite of *para*-aminosalicylic acid. *Am J Med* 1972; 53: 790-6.
1042. Feigin RD, Zarkowsky HF, Shearer W, Anderson DC. Thrombocytopenia following administration of *para*-aminosalicylic acid. (Correspondence). *J Pediatr* 1973; 83: 502-3.
1043. Kreukniet J, Blom van Assendelft PM, Mouton RP, Tassman A, Bangma PJ. The influence of *para*-aminosalicylic acid on isonicotinic acid hydrazide blood level after oral and intravenous administration. *Scand J Respir Dis* 1967; 47: 236-43.
1044. Hanngren Å, Borgå O, Sjöqvist F. Inactivation of isoniazid (INH) in Swedish tuberculosis patients before and during treatment with *para*-aminosalicylic acid (PAS). *Scand J Respir Dis* 1970; 51: 61-9.

1045. Tuberculosis Chemotherapy Centre Madras. A controlled comparison of two fully supervised once-weekly regimens in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1973; 54: 23-45.
1046. Dandona P, Greenbury E, Becket AG. *Para*-aminosalicylic acid-induced hypoglycemia in a patient with diabetic nephropathy. *Postgrad Med* 1980; 56: 135-6.
1047. Lalonde RG, Barkun J. Prolonged ciprofloxacin therapy fails to prevent reactivation tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 913-4.
1048. Zhao BY, Pine R, Domagala J, Drlica K. Fluoroquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 661-6.
1049. Mitchison DA. Early bactericidal activity and sterilizing activity of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. (Correspondence). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 921.
1050. Gillespie SH, Kennedy N. Early bactericidal activity and sterilizing activity of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. (Correspondence). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 921-2.
1051. Yew WW, Piddock LJV, Li MSK, Lyon D, Chan CY, Cheng AFB. In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 343-51.
1052. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. (Correspondence). *Lancet* 1987; 1: 1040.
1053. Thomas L, Naumann P, Crea A. In-vitro-Aktivität von Ciprofloxacin und Ofloxacin gegen *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. africanum*, *M. kansasii* und BCG-Stämme. *Immun Infekt* 1986; 14: 203-7.
1054. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ. Bacteriostatic and bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Tubercle* 1987; 68: 267-76.
1055. Young LS, Berlin OGW, Inderlied CB. Activity of ciprofloxacin and other fluorinated quinolones against mycobacteria. *Am J Med* 1967; 82: 23-6.
1056. Sirgel FA, Botha FJ, Parkin DP, Van de Wal BW, Schall R, Donald PR, Mitchison DA. The early bactericidal activity of ciprofloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 901-5.
1057. Hohl P, Salfinger M, Kafader FM. In vitro activity of the new quinolone RO 23-6240 (AM-833) and the new cephalosporins RO 15-8074 and RO 19-5247 (T-2525) against *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 487-8.
1058. Tomioka H, Sato K, Akaki T, Kajitani H, Kawahara S, Sakatani M. Comparative in vitro antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone HSR-903, sitafloxacin (DU-6859a), gatifloxacin (AM-1155), and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 3001-4.
1059. Peloquin CA, Berning SE, Huitt GA, Iseman MD. Levofloxacin for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *Ann Pharmacother* 1998; 32: 268.
1060. Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1341-4.
1061. Ji B, Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset J. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2066-9.
1062. Piersimoni C, Morbiducci V, Bornigia S, De Sio G, Scalise G. In vitro activity of the new quinolone lomefloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1445-7.

1063. Gillespie SH, Billington O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 393-5.
1064. Tsukamura M. Antituberculosis activity of ofloxacin (DL 8280) on experimental tuberculosis in mice. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 915.
1065. Mangunegoro H, Hudoyo A. Efficacy of low-dose ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. *Chemotherapy* 1999; 45(suppl 2): 19-25.
1066. Alegre J, Fernandez de Sevilla T, Falcò V, Martinez Vazquez JM. Ofloxacin in miliary tuberculosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 238-9.
1067. Kohno S, Koga H, Kaku M, Maesaki S, Hara K. Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1992; 102: 1815-8.
1068. Casal M, Ruiz P, Herreras A. Study of the in vitro susceptibility of *M. tuberculosis* to ofloxacin in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 588-91.
1069. Global Alliance for TB Drug Development. Scientific blueprint for tuberculosis drug development. *Tuberculosis* 2001; 81(suppl 1): 1-52.
1070. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196-204.
1071. Post FA, Wood R. Tuberculous pleural effusions in HIV-positive patients. (Correspondence). *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 941.
1072. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinetics* 1990; 18: 210-9.
1073. Alangaden GJ, Manavathu EK, Vakulenko SB, Zvonok NM, Lerner SA. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1700-3.
1074. Cambau E, Jarlier V. Resistance to quinolones in mycobacteria. *Res Microbiol* 1996; 147: 52-9.
1075. Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001; 61: 9-18.
1076. Brogden RN, Fitton A. Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 983-1009.
1077. Marsili L, Pasqualucci CR, Vigevani A, Gioia B, Schioppacassi G, Orzozzo G. New rifamycins modified at positions 3 and 4. Synthesis, structure and biological evaluation. *J Antibiotics* 1981; 24: 1033-8.
1078. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE. Rifabutin (Ansamycin LM 427): a new rifamycin-S derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 519-30.
1079. Kunin CM. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl): S3-S14.
1080. Heifets LB, Iseman MD. Determination of *in vitro* susceptibility of mycobacteria to ansamycin. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 710-1.
1081. Woodley CL, Kilburn JO. In vitro susceptibility of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* strains to a spiro-piperidyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 586-7.
1082. Gangadharam PRJ, Perumal VK, Jairam BT, Rao PN, Nguyen AK, Farhi DC, Iseman MD. Activity of rifabutin alone or in combination with clofazimine or ethambutol or both against acute and chronic experimental *Mycobacterium intracellulare* infections. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 329-33.

1083. Perumal VK, Gangadharam PRJ, Iseman MD. Effect of rifabutin on the phagocytosis and intracellular growth of *Mycobacterium intracellulare* in mouse resident and activated peritoneal and alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 334-7.
1084. Perumal VK, Gangadharam PRJ, Heifets LB, Iseman MD. Dynamic aspects of the *in vitro* chemotherapeutic activity of ansamycin (rifabutine) on *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1278-80.
1085. O'Brien RJ, Geiter LJ, Lyle MA. Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 821-6.
1086. Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 59-67.
1087. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1462-7.
1088. Gonzalez Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 341-7.
1089. Schwander S, Rüscher-Gerdes S, Mateega A, Lutalo T, Tugume S, Kityo C, Rubaramira R, Mugenyi P, Okwera A, Mugerwa R, Aisu T, Moser R, Ochen K, M'Bonye B, Dietrich M. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 210-8.
1090. Chan SL, Yew WW, Ma WK, Girling DJ, Aber VR, Felmingham D, Allen BW, Mitchison DA. The early bactericidal activity of rifabutin measured by sputum viable counts in Hong Kong patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 33-8.
1091. Blaschke TF, Skinner MH. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996; 22(suppl 1): S15-S22.
1092. Bendetti MS. Inducing properties of rifabutin, and effects on the pharmacokinetics and metabolism of concomitant drugs. *Pharmacol Res* 1995; 32: 177-87.
1093. Narita M, Stambaugh JL, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 779-83.
1094. Mancini P, Pasqua F, Mazzei L, Olliaro P. Rifabutin treatment for tuberculosis patients with liver function abnormalities. (Correspondence). *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 242.
1095. Yang B, Koga H, Ohno H, Ogawa K, Fukuda M, Hirakata Y, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 621-8.
1096. Sintchenko V, Chew WK, Jelfs PJ, Gilbert GL. Mutations in the *rpoB* gene and rifabutin susceptibility of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. *Pathology* 1999; 31: 257-60.
1097. Arioli V, Berti M, Carniti G, Randisi E, Rossi E, Scotti R. Antibacterial activity of DL 473, a new semisynthetic rifamycin derivative. *J Antibiotics* 1981; 24: 1026-32.
1098. Dickinson JM, Mitchison DA. *In vitro* properties of rifapentine (MDL 473) relevant to its use in intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle* 1987; 68: 113-8.
1099. Jarvis B, Lamb HM. Rifapentine. *Drugs* 1998; 56: 607-16.

1100. Miyazaki E, Chaisson RE, Bishai WR. Analysis of rifapentine for preventive therapy in the Cornell mouse model of latent tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2126-30.
1101. Grosset J, Lounis N, Truffot-Pernot C, O'Brien RJ, Raviglione MC, Ji B. Once-weekly rifapentine-containing regimens for treatment of tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1436-40.
1102. Keung ACF, Owens RC, Jr., Eller MG, Weir SJ, Nicolau DP, Nightingale CH. Pharmacokinetics of rifapentine in subjects seropositive for the human immunodeficiency virus: a phase I study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1230-3.
1103. Reith K, Keung A, Toren PC, Cheng L, Eller MG, Weir SJ. Disposition and metabolism of ¹⁴C-rifapentine in health volunteers. *Drug Metabolism Disp* 1998; 26: 732-8.
1104. Marshall JD, Abdel-Rahman S, Johnson K, Kauffman RE, Kearns GL. Rifapentine pharmacokinetics in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 882-8.
1105. Conte JE, Jr., Golden JA, McQuitty M, Kipps J, Lin ET, Zurlinden E. Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of rifapentine in normal subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 985-90.
1106. Gardner TS, Wenis E, Lee J. The synthesis of compounds for the chemotherapy of tuberculosis. IV. The amide function. *J Org Chemistry* 1954; 19: 753-7.
1107. Libermann D, Moyeux M, Rist N, Grumbach F. Sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. *C R Acad Sci Paris* 1956; 242: 2409-12.
1108. Rist N, Grumbach F, Libermann D. Experiments on the antituberculous activity of alpha-ethyl-thioisonicotinamide. *Am Rev Respir Dis* 1959; 79: 1-5.
1109. Lucchesi M. L'éthionamide activité, résistance, résistance croisée. Proceedings of the 20th Conference of IUATLD, New York 1969; 58-60.
1110. Franz H, Urbanczik R, Stoll K, Müller U. Prothionamid-Blutspiegel nach oraler Verabreichung von Prothionamid allein oder kombiniert mit Isoniazid und/oder mit Diamino-Difenylnsulfon. *Prax Pneumol* 1974; 28: 605-12.
1111. Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of the National Sanatoria in Japan. Comparison of the clinical usefulness of ethionamide and prothionamide in initial treatment of tuberculosis: tenth series of controlled trials. *Tubercle* 1968; 49: 281-90.
1112. Brouet G, Marche J, Rist N, Chevallier J, LeMeur G. Observations on the antituberculous effectiveness of alpha-ethyl-thioisonicotinamide in tuberculosis in humans. *Am Rev Respir Dis* 1959; 79: 6-18.
1113. Lees AW. Toxicity in newly diagnosed cases of pulmonary tuberculosis treated with ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 347-54.
1114. Pernod J. Hepatic tolerance of ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 39-42.
1115. Phillips S, Trevathan R. Serum glutamic oxaloacetic transaminase elevation and possible hepatotoxicity accompanying the administration of ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 268-9.
1116. Phillips S, Tashman H. Ethionamide jaundice. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 896-8.
1117. Conn HO, Binder HJ, Orr HD. Ethionamide-induced hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 542-52.
1118. Gupta DK. Acceptability of thioamides II. prothionamide. *J Postgraduate Medicine* 1977; 23: 181-5.
1119. Research Committee of the British Tuberculosis Association. A comparison of the toxicity of prothionamide and ethionamide. *Tubercle* 1968; 49: 125-34.

1120. Schütz I, Bartmann K, Radenbach KL, Siegler W. Vergleich der Verträglichkeit von Protionamid und Ethionamid im Doppelblindversuch. *Klin Erforsch Tuberkul Lungenkrankheiten* 1969; 140: 296-303.
1121. O'Brien RJ, Nunn PP. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 162: 1055-8.
1122. Jones PB, Parrish NM, Houston TA, Stapon A, Bansal NP, Dick JD, Townsend CA. A new class of antituberculosis agents. *J Med Chem* 2000; 43: 3304-14.
1123. Kasik JE. The nature of mycobacterial penicillinase. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 117-9.
1124. Segura C, Salvadó M, Collado I, Chaves J, Coira A. Contribution of β -lactamases to β -lactam susceptibilities of susceptible and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1524-6.
1125. Kwon HH, Tomioka H, Saito H. Distribution and characterization of β -lactamases of mycobacteria and related organisms. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 141-8.
1126. Parenti F. New experimental drugs for the treatment of tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 479-83.
1127. Chambers HF, Moreau D, Yajko D, Miick C, Wagner C, Hackbarth C, Kocagöz S, Rosenberg E, Hadley WK, Nikaido H. Can penicillins and other beta-lactam antibiotics be used to treat tuberculosis? *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2620-4.
1128. Acred P, Hunter PA, Mizen L, Rolinson GN. α -amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: in vivo evaluation. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 10: 416-22.
1129. Long AAW, Nayler JHC, Smith H, Taylor T, Ward N. Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. Part XI. α -amino-*p*-hydroxy-benzylpenicillin. *J Chem Soc (C)* 1971; 10: 1920-2.
1130. Tamás F. Use of amikacin and amoxicillin-clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *Chest* 1993; 104: 328.
1131. Cynamon MH, Palmer GS. In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 429-31.
1132. Bergmann JS, Woods GL. In vitro activity of antimicrobial combinations against clinical isolates of susceptible and resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 621-6.
1133. Abate G, Miörner H. Susceptibility of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to amoxicillin in combination with clavulanic acid and ethambutol. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 735-40.
1134. Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, Saxena M. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 1991; 99: 1025-6.
1135. Yew WW, Wong CF, Lee J, Wong PC, Chau CH. Do β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations have a place in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis? (Correspondence). *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 90-1.
1136. Chambers HF, Kocagöz T, Sipit T, Turner J, Hopewell PC. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 874-7.
1137. Schraufnagel DE. Tuberculosis treatment for the beginning of the next century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 651-62.
1138. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-15.

1139. Neu HC. New macrolide antibiotics: azithromycin and clarithromycin. (Editorial). *Ann Intern Med* 1992; 116: 515-7.
1140. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinetics* 1999; 37: 385-98.
1141. Ashtekar DR, Osta-Perida R, Nagrajan K, Vishvanathan N, Bhatt AD, Rittel W. In vitro and in vivo activities of the nitroimidazole CGI 17341 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 183-6.
1142. Berlin OGW, Young LS, Floyd-Reising SA, Bruckner DA. Comparative in vitro activity of the new macrolide A-56268 against mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 486-7.
1143. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Comstock RD. Clarithromycin minimal inhibitory and bactericidal concentrations against *Mycobacterium avium*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 856-8.
1144. Luna-Herrera J, Reddy VM, Daneluzzi D, Gangadharam PRJ. Antituberculosis activity of clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2692-5.
1145. Mor N, Esfandiari A. Synergistic activities of clarithromycin and pyrazinamide against *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2035-6.
1146. Brown BA, Wallace RJ, Onyl GO, De Rosas V. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 180-4.
1147. Burman WJ, Reves RR, Rietmeijer CA, Cohn DL. A retrospective comparison of clarithromycin versus rifampin in combination treatment for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS: clarithromycin decreases transfusion requirements. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 163-9.
1148. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo M, Wormser G, Jablonowski H, Jemsek J, Cynamon M, Yangco BG, Notario G, Craft JC. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384-91.
1149. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, Fong IW, Gill MJ, Rachlis AR, Lalonde RG, Fanning MM, Tsoukas CM. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996; 335: 377-83.
1150. Dautzenberg B, Truffot-Pernot C, Hazebroucq J, Legris S, Guérin C, Begelman C, Guermonprez G, Fievet MH, Chastang C, Grosset J. A randomized comparison of two clarithromycin doses for treatment of *Mycobacterium avium* complex infections. *Infection* 1997; 25: 16-21.
1151. Dubé MP, Sattler FR, Torriani FJ, See D, Havlir DV, Kemper CA, Dezfuli MG, Bozzette SA, Bartok AE, Leedom JM, Tilles JG, McCutchan JA. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. *J Infect Dis* 1997; 176: 1225-32.
1152. Suzuki K, Tsuyuguchi K, Matsumoto H, Yamamoto T, Hashimoto T, Tanaka T, Amitani R, Kuze F. Activity of KRM 1648 or rifabutin alone or in combination with clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex in human alveolar macrophages. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 460-7.
1153. Roussel G, Igual J. Clarithromycin with minocycline and clofazimine for *Mycobacterium avium intracellulare* complex lung disease in patients without the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 462-70.
1154. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium*

- avium* complex bacteremia in patient with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1998; 27: 1278-85.
1155. Truffot-Pernot C, Lounis N, Grosset JH, Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2827-8.
 1156. Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, Meyohas MC, Berlie HC, Mercat A, Chevret S, Grosset J. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 564-9.
 1157. Bosi S, Da Ros T, Castellano S, Banfi E, Prato M. Antimycobacterial activity of ionic fullerene derivatives. Bioorganic Med Chem Lett 2000; 10: 1043-5.
 1158. Agrawal KC, Bears KB, Sehgal RK, Brown JN, Rist PE, Rupp WD. Potential radiosensitizing agents. Dinitroimidazoles. J Med Chem 1979; 22: 583-5.
 1159. Nagarajan K, Shankar RG, Rajapa S, Shenoy SJ, Costa-Pereira R. Nitroimidazoles XXI 2,3-dihydro-6-nitroimidazo [2,1-*b*] oxazoles with antitubercular activity. Eur J Med Chem 1989; 24: 631-3.
 1160. Walsh JS, Wang R, Bagan E, Wang CC, Wislocki P, Miwa GT. Structural alterations that differentially affect the mutagenic and antitrichomonal activities of 5-nitroimidazoles. J Med Chem 1987; 30: 150-6.
 1161. Stover CK, Warren P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, Anderson SW, Towell JA, Yuan Y, McMurray DN, Kreiswirth BN, Barry CE, Baker WR. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. Nature 2000; 405: 962-6.
 1162. Stewart GR, Ehrt S, Riley LW, Dale JW, McFadden J. Deletion of the putative antioxidant *noxRI* does not alter the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Tubercle Lung Dis 2000; 80: 237-42.
 1163. Slayden RA, Lee RE, Armour JW, Cooper AM, Orme IM, Brennan PJ, Besra GS. Antimycobacterial action of thiolactomycin: an inhibitor of fatty acid and mycolic acid synthesis. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2813-9.
 1164. Murugasu-Oei B, Dick T. Bactericidal activity of nitrofurans against growing and dormant *Mycobacterium bovis* BCG. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 917-9.
 1165. Oleksijew A, Meulbroek J, Ewing P, Jarvis K, Mitten M, Paige L, Tovcimak A, Nukkula M, Chu D, Alder JD. In vivo efficacy of ABT-255 against drug-sensitive and -resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2674-7.
 1166. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1189-91.
 1167. Eustice DC, Feldman PA, Zajac I, Slee AM. Mechanism of action of DuP 721: inhibition of an early event during initiation of protein synthesis. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1218-22.
 1168. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, Marotti KR. The oxazolidinone eperzolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2127-31.
 1169. Coffey GL, Anderson LE, Fisher MW, Galbraith MM, Hillegas AB, Kohberger DL, Thompson PA, Weston KS, Ehrlich J. Biological studies of paromomycin. Antibiotica et Chemotherapia 1959; 9: 730-80.
 1170. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone, 2000; 307-336.

1171. Donald PR, Sirgel FA, Kanyok TP, Danziger LH, Venter A, Botha FJ, Parkin DP, Seifart HI, Van de Wal BW, Maritz JS, Mitchison DA. Early bactericidal activity of paromomycin (aminosidine) in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3285-7.
1172. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 319-27.
1173. Amaral L, Kristiansen JE. Phenothiazines: an alternative to conventional therapy for the initial management of suspected multidrug resistant tuberculosis. A call for studies. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 173-6.
1174. Kristiansen JE, Vergmann B. The antibacterial effect of selected phenothiazines and thioxanthines on slow-growing mycobacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect B* 1986; 94: 393-8.
1175. Chakrabarty AN, Bhattacharya CP, Dastidar SG. Antimycobacterial activity of methidilazine (Md), an antimicrobial phenothiazine. *APMIS* 1993; 101: 449-54.
1176. Amaral L, Kristiansen JF, Abebe LS, Millett W. Inhibition of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 1049-53.
1177. Viveiros M, Amaral L. Enhancement of antibiotic activity against poly-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* by phenothiazines. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 225-8.
1178. Amaral L, Kristiansen JE, Viveiros M, Atouguia J. Activity of phenothiazines against antibiotic-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a review supporting further studies that may elucidate the potential use of thioridazine as anti-tuberculosis therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 505-11.
1179. Crowle AJ, Douvas GS, May MH. Chlorpromazine: a drug potentially useful for treating mycobacterial infections. *Chemotherapy* 1992; 38: 410-9.
1180. Nagata A, Ando T, Izumi R, Sakakibara H, Take T, Hayano K, Abe J. Studies on tuberactinomycin (tuberactin), a new antibiotic. I Taxonomy of producing strain, isolation and characterization. *J Antibiotics* 1968; 21: 681-7.
1181. Toyohara M, Nagata A, Hayano K, Abe J. Study of the antituberculous activity of tuberactinomycin, a new antimicrobial drug. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 228-30.
1182. Ohsato T, Toyohara M. Clinical study on tuberactinomycin, a new antibiotic. *Kekkaku* 1971; 46: 59-63.
1183. Ando T, Matsuura K, Izumi R, Noda T, Take T, Nagata A, Abe J. Studies on tuberactinomycin. II isolation and properties of tuberactinomycin-N, a new tuberactinomycin group antibiotic. *J Antibiotics* 1971; 24: 680-6.
1184. Toyohara M. An experimental study on the antituberculous activity of tuberactinomycin-N. *Kekkaku* 1972; 47: 181-7.
1185. Orme I. Beyond BCG: the potential for a more effective TB vaccine. *Mol Med Today* 1999; 5: 487-92.
1186. Young DB. Current tuberculosis vaccine development. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl 3): S254-S256.
1187. Kaufmann SHE. Is the development of a new tuberculosis vaccine possible? (Commentary). *Nature Medicine* 200; 6: 955-60.
1188. Dreher D, Kok M, Pechère JC, Nicod LP. New strategies against an old plague: genetically engineered tuberculosis vaccines. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1925-9.
1189. Stanford JL. Immunotherapy for leprosy and tuberculosis. *Progr Drug Research* 1989; 33: 415-47.

1190. Durban Immunotherapy Trial Group. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 116-9.
1191. Johnson JL, Kanya RM, Okwera A, Loughlin AM, Nyole S, Hom DL, Wallis RS, Hirsch CS, Wolski K, Foulds J, Mugerwa RD, Ellner JJ. Randomized controlled trial of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy in non-human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults with newly diagnosed tuberculosis. *J Infect Dis* 2000; 181: 1304-12.
1192. Mayo REP, Stanford JL. Double-blind placebo-controlled trial of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy for tuberculosis in KwaZulu, South Africa, 1991-97. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 563-8.
1193. Hondalus MK, Bardarov S, Russel R, Chan J, Jacobs WR, Jr., Bloom BR. Attenuation of and protection induced by a leucine auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2000; 68: 1888-2898.
1194. Smith DA, Parish T, Stoker NG, Bancroft GJ. Characterization of auxotrophic mutants of *Mycobacterium tuberculosis* and their potential as vaccine candidates. *Infect Immun* 2001; 69: 1142-50.
1195. Lowrie DB, Tascon RE, Colston MJ, Silva CL. Towards a DNA vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 1994; 12: 1537-40.
1196. Tascon RE, Colston MJ, Ragno S, Stavropoulos E, Gregory D, Lowrie DB. Vaccination against tuberculosis by DNA injection. *Nature Medicine* 1996; 2: 888-92.
1197. Kumar V, Sercarz E. Genetic vaccination: the advantage of going naked. (Editorial). *Nature Medicine* 1996; 2: 857-9.
1198. Huygen K, Content J, Denis O, Montgomery DL, Yawman AM, Deck RR, DeWitt CM, Orme IM, Baldwin S, D'Souza C, Drowart A, Lozes E, Vandenbussche P, Van Vooren JP, Liu MA, Ulmer JB. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. *Nature Medicine* 1996; 2: 893-8.
1199. Lowrie DB, Silva CL, Colston MJ, Ragno S, Tascon RE. Protection against tuberculosis by a plasmid DNA vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 834-8.
1200. Lowrie DB, Silva CL, Tascon RE. DNA vaccines against tuberculosis. *Immunol Cell Biol* 1997; 75: 591-4.
1201. Ulmer JB, Montgomery DL, Tang A, Zhu L, Deck RR, DeWitt C, Denis O, Orme I, Content J, Huygen K. DNA vaccines against tuberculosis. *Novartis Found Symp* 1998; 217: 239-53.
1202. Young DB, Robertson BD. TB vaccines: global solutions for global problems. *Science* 1999; 284: 1479-80.
1203. Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VLD, Lima VMF, Faccioli LH, Stavropoulos E, Colston MJ, Hewinson RG, Moelling K, Silva CL. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999; 400: 269-71.
1204. Chambers MA, Vordermeier HM, Whelan A, Commander N, Tascon R, Lowrie D, Hewinson RG. Vaccination of mice and cattle with plasmid DNA encoding the *Mycobacterium tuberculosis* antigen MPB83. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl 3): S283-S287.
1205. Lowrie DB, Silva CL. Enhancement of immunocompetence in tuberculosis by DNA vaccination. *Vaccine* 2000; 18: 1712-6.
1206. Feng CG, Palendira U, Demangel C, Spratt JM, Malin AS, Britton WJ. Priming by DNA immunization augments protective efficacy of *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin against tuberculosis. *Infect Immun* 2001; 69: 4174-6.
1207. Zhu X, Venkataprasad N, Ivanyi J, Vordermeier HM. Vaccination with recombinant vaccinia viruses protects mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology* 1997; 92: 6-9.

1208. Kumar M, Behera AK, Matsuse H, Lockey RF, Mohapatra SS. A recombinant BCG vaccine generates a Th1-like response and inhibits IgE synthesis in BALB/c mice. *Immunology* 2000; 97: 515-21.
1209. Luo Y, Chen X, Han R, O'Donnell MA. Recombinant bacille Calmette-Guérin (BCG) expressing human interferon-alpha 2B demonstrates enhanced immunogenicity. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 264-70.
1210. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE, III, Tekaia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream MA, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-52.
1211. Horwitz MA, Harth G, Dillon BJ, Maslesa-Galic S. Recombinant bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines expressing the *Mycobacterium tuberculosis* 30-kDA major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 13853-8.
1212. Zügel U, Sponaas AM, Neckermann J, Schoel B, Kaufmann SHE. gp96-peptide vaccination of mice against intracellular bacteria. *Infect Immun* 2001; 69: 4164-7.
1213. Weinreich Olsen A, Hansen PR, Holm A, Andersen P. Efficient protection against *Mycobacterium tuberculosis* by vaccination with a single subdominant epitope from the ESAT-6 antigen. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1724-32.
1214. Weinreich Olsen A, van Pinxteren LAH, Meng Okkels L, Birk Rasmussen P, Andersen P. Protection of mice with a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion protein of antigen 85B and ESAT-6. *Infect Immun* 2001; 69: 2773-8.
1215. Letvin NL, Bloom BR, Hoffman SL. Prospects for vaccines to protect against AIDS, tuberculosis, and malaria. *JAMA* 2001; 285: 606-11.
1216. Brooks JV, Frank AA, Keen MA, Bellisle JT, Orme IM. Boosting vaccine for tuberculosis. *Infect Immun* 2001; 69: 2714-7.

