

Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso

José Francisco García Rodríguez
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Área Sanitaria de Ferrol. Ferrol.

Introducción

El tratamiento estándar para la enfermedad tuberculosa activa es la pauta con isoniácida, rifampicina y pirazinamida durante los dos meses iniciales, seguido de isoniácida y rifampicina durante 4 meses (1). Si existe la posibilidad de resistencia a los fármacos se debe añadir etambutol o estreptomycin durante los dos primeros meses (2-7). La utilización de combinados de fármacos con buena biodisponibilidad puede facilitar el cumplimiento y ayudar a prevenir el desarrollo de resistencias secundarias (8,9). Estas pautas pueden darse de forma diaria o intermitente y alcanzan curaciones superiores al 97% de los casos.

Todos estos fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios (Tabla 1), en ocasiones potencialmente graves, que es necesario conocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La presencia de efectos secundarios conlleva morbilidad, incluso riesgo de mortalidad en la hepatitis tóxica por fármacos (10), incremento de los costes del tratamiento, y puede ser la causa más importante de abandono terapéutico (11,12). Una buena información al paciente sobre su posible presentación y un manejo adecuado de los mismos puede permitir lograr el objetivo, que debe prevalecer siempre, de completar la pauta inicial de tratamiento (13).

En este artículo se realiza una revisión de los diferentes efectos secundarios del tratamiento de la tuberculosis con fármacos de primera línea, de su etiopatogenia y su manejo, en base a los artículos encontrados en una búsqueda en Medline con el término Mesh “Antitubercular agents/

Adverse effects”, las referencias citadas en los artículos y la experiencia personal en una consulta monográfica de tuberculosis.

La frecuencia y el tipo de efectos adversos publicados son variables en función de cómo se define su presencia, de la población estudiada y del tipo de estudios (14-19). Se han definido como factores de riesgo para la aparición de efectos secundarios la edad, el ser mujer, la infección por el VIH y tener origen asiático (20). Por otra parte, atribuir la reacción adversa a un fármaco específico se complica por la utilización simultánea de tres o cuatro fármacos que pueden tener los mismos efectos secundarios. En general se acepta en los artículos una asociación temporal entre el tratamiento y la aparición del efecto adverso. Cuando se produce un efecto adverso de cierta gravedad, los autores tratan de definir mejor el fármaco causal, suspenden todos los fármacos y los reintroducen de forma individual hasta que la misma reacción adversa se vuelve a presentar (21). En un estudio retrospectivo de 519 pacientes con tuberculosis pulmonar realizado por Schaberg T et al. (22) en Alemania fue necesario suspender algún fármaco en el 23% de los pacientes por la presencia de efectos secundarios severos, y los más frecuentes fueron la hepatotoxicidad (11%), el exantema (6%) y las artralgias (2%). En otro estudio realizado por Yee et al. en Canada entre 430 pacientes con tuberculosis activa, se indica que la incidencia de efectos secundarios mayores fue de 1,48 por 100 personas-meses de exposición (IC 95%: 1,31-1,61) para pirazinamida, comparado con 0,49 (IC95%: 0,42-0,55) para isoniácida, 0,43 (IC95% 0,37-0,49) para rifampicina y 0,07 (IC95%: 0,04-0,1) para etambutol (23).

Tabla 1
Efectos adversos de los fármacos antituberculosos de primera línea.

Isoniácida	Hepatitis. Neuropatía periférica. Reacción de Hipersensibilidad. Fiebre. Seudolupus. Vértigo. Convulsiones. Psicosis. Ataxia cerebelosa. Neuritis óptica. Anemia. Agranulocitosis, Ginecomastia. Artralgias. Pelagra.
Rifampicina	Hepatitis. Colostasis. Reacción de hipersensibilidad. Intolerancia digestiva. Fiebre. Interacción medicamentosa. Trombopenia. Anemia hemolítica. Necrosis tubular. Nefritis intersticial. Síndrome gripal.
Pirazinamida	Hepatitis. Trastornos gastrointestinales. Artralgia. Hipersensibilidad cutánea. Hiperuricemia. Gota. Fotosensibilidad.
Etambutol	Neuritis retrobulbar. Artralgia. Hiperuricemia. Neuropatía periférica. Reacción de hipersensibilidad. Trombocitopenia.
Estreptomycin	Toxicidad auditiva, vestibular y renal. Reacción de hipersensibilidad. Bloqueo neuromuscular. Citopenias.

Los efectos adversos son en ocasiones predecibles por ser dosis dependientes o derivados de las interacciones farmacológicas, y en otras ocasiones su presencia es impredecible.

Efectos adversos dosis dependientes

Son efectos adversos dependientes de las dosis del fármaco algunos casos de hepatotoxicidad por la isoniacida y la pirazinamida, la ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, la neuritis óptica para las dosis de etambutol (24) y la polineuropatía por isoniacida. Por ello, estos efectos adversos pueden ser en parte prevenibles con un ajuste adecuado de las dosis, o evitando de entrada la utilización de etambutol en pacientes con insuficiencia renal, que disminuye la eliminación de este fármaco, o con trastornos visuales que compliquen la valoración de potenciales efectos adversos al mismo (25). La polineuropatía por isoniacida puede ser prevenible con la administración de 10 mg de piridoxina en aquellos casos con riesgo elevado de desarrollarla.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas son muy frecuentes para la rifampicina (26,27), como las existentes con antidiabéticos orales, dicumarínicos, anticonceptivos, anticomiciales, me-

tadona, corticoides, ciclosporina y algunos antirretrovirales (Tabla 2). En los pacientes que reciben estos tratamientos es necesario un seguimiento clínico frecuente, realizar control de los niveles sanguíneos de los fármacos implicados y ajustar las dosis en función del tipo y grado de interacción (ej. aumentar las dosis de metadona o corticoides). En algunos casos, si no se logra un ajuste adecuado de los tratamientos, puede ser necesario buscar alternativas terapéuticas como administrar insulina o heparina subcutánea durante la duración del tratamiento antituberculoso, modificar el método anticonceptivo, etc.

En los pacientes VIH positivos con enfermedad tuberculosa es un tema de debate actual cuando iniciar el tratamiento antirretroviral. En los pacientes con CD4+ por encima de 200/ μ l, probablemente se puede esperar a completar el tratamiento de la tuberculosis antes de introducir el tratamiento antirretroviral para evitar las interacciones y toxicidad añadida; en los pacientes con CD4+ entre 50-100 y 200/ μ l se podría esperar a completar los 2 meses iniciales de tratamiento antituberculoso y en los pacientes con CD4+ <50/ μ l esperar unas dos semanas antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Se debe evitar el empleo de los inhibidores

Tabla 2

Interacciones farmacológicas de los fármacos antituberculosos

Fármaco	Niveles aumentados por	Niveles disminuidos por	Aumenta niveles de	Disminuye niveles de	
Isoniacida	Etionamida PAS Propanolol	Prednisolona Hidróxido de Al Laxantes	Fenitoína Carbamazepina Primidona Barbitúricos Warfarina Diacapan Teofilina	Ketoconazol	
Pirazinamida			Probenecid		
Etambutol		Hidróxido de Al			
Rifampicina		Pirazinamida Ketoconazol PAS Clofazimina		Warfarina Sulfonilureas Azoles Digoxina Quinidina Propafenona Propranolol Metoprolol Verapamil Nifedipino Sinvastatina Fluvastatina Glucocorticoides Ciclosporina Tracolumus Ciclofosfamida Tamoxifeno Fenitoína Barbitúricos Teofilina Sulfasalacina Vitaminas D y K	Metadona Codeína Inhibidores de la proteasa Zidovudina (AZT) Nevirapina Efavirenz Dapsona Doxiciclina Eritromicina Claritromicina Cloranfenicol Metronidazol Midazolam Diazepam Amitriptilina Buspirona Haloperidol Zolpidem Cimetidina Fexofenadina Tiroxina Contraceptivos orales

de proteasa, y se aconseja no utilizar los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o ajustar las dosis. Si es preciso utilizar estos fármacos la rifabutina constituye una alternativa a la rifampicina, por ser menos inductor enzimático del metabolismo de los otros fármacos, aunque precisa ajustar las dosis (3,28,29).

Efectos adversos de presencia impredecible.

La presencia de hepatotoxicidad es el efecto adverso más preocupante por su potencial morbi-mortalidad si no es reconocida y si no se suspende el tratamiento (30), pero son más frecuentes otros efectos adversos que por su menor morbilidad están poco descritos en la literatura (15).

En nuestra serie prospectiva seguimos a 1.296 pacientes adultos que completaron al menos un mes de tratamiento [41,2% mujeres, media de edad $40,1 \pm 20$ años, 4,8% VIH positivos, todos españoles salvo un inmigrante peruano, 1.091 recibieron pautas con pirazinamida, que en el 69% fue en forma de combinado farmacológico con isoniácida y rifampicina]. De los 1.296, 466 (36%) presentaron algún efecto adverso (datos no publicados). Los más frecuentes fueron la presencia de rash-prurito cutáneo en el 18% de los casos, intolerancia digestiva en el 10,4%, alteración severa de las transaminasas en el 9,1% (elevación de más de cinco veces los valores normales) y las artralgias en el 1,9%. Fue preciso modificar la pauta inicial por la presencia de los efectos adversos en 48 pacientes (10,3%), resultados intermedios a los publicados en los estudios randomizados y controlados por la British Thoracic Society (31,32) (4%, cuando se utilizaron combinados farmacológicos y 7% con el empleo de fármacos por separado) y por Schaberg T et al. (23% de los pacientes) (22). Los fármacos suspendidos con más frecuencia fueron la pirazinamida en el 2,4% de los pacientes, rifampicina en el 1,1% y la isoniácida en el 1%.

Reacciones cutáneas adversas

Todos los fármacos antituberculosos pueden producir un rash cutáneo de presentación y gravedad variable, por mecanismos no siempre bien definidos. Los fármacos implicados con más frecuencia suelen ser la pirazinamida y/o la rifampicina (23,33-40). Las reacciones leves, como erupciones cutáneas o prurito, pueden darse en hasta un 30% de los casos, son más frecuentes en la mujer, pacientes de raza blanca y de origen asiático, pacientes con infección por el VIH, y aumentan con la edad (11,15,20,22,23,35). En nuestra serie, a diferencia de otros estudios (8,38-40), fueron más frecuentes cuando se utilizaron combinados farmacológicos (41). Se presentan después de la primera toma de los fármacos o en los primeros días, suelen ser transitorias o ceder con antihistamínicos sin necesidad de modificar la pauta (42). Las reacciones más intensas o prolongadas en el tiempo se dan entre un 1-4% de los casos y suelen ceder con la administración de antihistamínicos y/o corticoides (43). En raras ocasiones, cuando la reacción es severa con afectación de mucosas y/o fiebre, puede ser necesario aso-

ciar corticoides (en el 1,3% de nuestros pacientes), se deben suspender todos los fármacos y reintroducir uno a uno de forma sucesiva, comenzando por los que tienen menor probabilidad de estar implicados, isoniácida, seguido de rifampicina y después etambutol o pirazinamida, con intervalo de 3-4 días hasta conocer el responsable (16). Si el rash reaparece, o cuando se trata de reacciones anafilácticas o síndrome de Stevens-Johnson se debe proceder a suspender el fármaco de forma definitiva.

La reacción cutánea puede ser debida en algunos casos a los excipientes (un 3% de nuestros casos con reacciones cutáneas adversas) y el paciente tolera sin problemas los principios activos cuando se administran por separado. En los pacientes con pautas de tratamiento intermitente estos efectos adversos pueden mejorar al pasar a una pauta de administración diaria.

En casos excepcionales, cuando son varios los fármacos implicados y se compromete la eficacia de la pauta de tratamiento, se podrían ensayar pautas de desensibilización oral para aquellos fármacos más imprescindibles como la isoniácida y la rifampicina, empezando por dar la décima parte de la dosis diaria el primer día y aumentar cada día en un décimo la dosis hasta alcanzar la dosis plena en el día diez. Esta práctica resultó eficaz para poder reintroducir la rifampicina en el 82% de los casos y la isoniácida en el 72% (44-46).

Otras reacciones adversas menos frecuentes, sobre todo en pacientes jóvenes, son la aparición de erupciones acneiformes y de un síndrome pseudo-lupus en relación con la isoniácida en pacientes acetiladores lentos (43). El acné mejora con tratamiento tópico y el cuadro de pseudo-lupus mejora con la suspensión del fármaco y tratamiento con AINES. Algunas mujeres llegan a referir caída del cabello durante el tratamiento. Se han descrito casos de eritema, quemazón y coloración bronceada intensa en áreas cutáneas expuestas al sol, por el efecto de fotosensibilidad de los fármacos (43). Como medida de prevención se deben evitar exposiciones excesivas al sol y/o utilizar cremas con factor de protección elevado. Por la misma razón es prudente evitar la exposición a los rayos UVA.

Las lesiones de tipo pelagra son muy raras, se relacionan con una alteración del metabolismo de la piridoxina por la isoniácida y mejoran con tratamiento vitamínico y/o suspensión del fármaco (43).

Intolerancia digestiva

La intolerancia digestiva al tratamiento (acidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal) se presenta en un 12%-36% de los casos (15,20,38), sobre todo en las mujeres, en pacientes con antecedente de patología gastroduodenal, pacientes tratados con pautas con pirazinamida o que toman de forma simultánea otros tratamientos potencialmente gastroerosivos (11,23,35-37). Se presenta en las primeras semanas del tratamiento y es necesario descartar siempre una hepatitis

tóxica mediante la realización de una bioquímica hepática. En cerca de un tercio de los pacientes las molestias digestivas están relacionadas con el número o el tamaño de las pastillas que tienen que tomar, se corrigen administrando la medicación dos horas después de una comida, por la noche o fraccionando las tomas en dos veces, y en general con un tratamiento sintomático (antieméticos, ranitidina, famotidina u omeprazol) (16,38,42). En pocas ocasiones es necesario suspender algún fármaco y el más implicado es la pirazinamida (38-40, 47).

Artralgias

Las artralgias se presentan en un 1% - 7% de los casos. En nuestra serie su presencia se asoció con el hábito de tabaquismo y/o etilismo de los pacientes. En otros estudios se atribuyen a la hiperuriciemia producida por la pirazinamida, pero no está bien demostrado que guarde una relación clara con los niveles de ácido úrico (33,34,41,48). Suelen aparecer después de varias semanas de tratamiento, se controlan con analgésicos y rara vez puede ser necesaria la asociación de un antiinflamatorio no esteroideo, salvo en algún caso de bursitis escapulohumeral por la isoniácida (20). Aunque es muy infrecuente, está descrito un cuadro de pseudo-lupus en relación con la isoniácida, por lo que en aquellos pacientes con afectación importante puede ser oportuno realizar pruebas reumáticas y anticuerpos anti-histona.

Fiebre

La fiebre por fármacos debe sospecharse si la hipertermia persiste después de una a dos semanas de tratamiento correcto, o reaparece después de varias semanas en un paciente con mejoría clínica y radiológica, siempre que se descarten razonablemente otras causas. Suele ser generalmente fiebre elevada, bien tolerada, más frecuente en la mujer y no siempre se acompaña de erupción cutánea, eosinofilia o bradicardia relativa. El diagnóstico se establece por la desaparición de la fiebre en el transcurso de 72-96 horas tras la supresión de los fármacos y por la reaparición de la fiebre al reintroducir los fármacos uno a uno, por orden de menor probabilidad de ser el causante (etambutol < isoniácida < pirazinamida < rifampicina) hasta conocer el fármaco implicado (16). El fármaco implicado con mayor frecuencia parece ser la rifampicina, aunque puede darse con cualquiera de ellos.

La fiebre mejora con la supresión del fármaco causal. Algunos pacientes que realizan un tratamiento combinado toleran la reintroducción de los fármacos en otros preparados, por lo que la fiebre puede ser debida a los excipientes. Algunos casos sin gran repercusión clínica pueden responder bien a la utilización de antitérmicos y/o corticoides sin necesidad de modificar la pauta.

La fiebre puede ser también una manifestación de una reacción paradójica, especialmente en los pacientes con infección por el VIH, y es necesario recordar que en casos

muy aislados está descrita la persistencia de la fiebre por la tuberculosis hasta dos meses después de iniciado el tratamiento (3).

Polineuropatía.

Es un efecto dosis dependiente para la isoniácida por lo que es necesaria una dosificación adecuada, sin sobrepasar los 300 mg día. Es poco frecuente y mejora con suplemento de 50 mg de piridoxina al día, sin necesidad de modificar la pauta. Es recomendable su prevención con la adición de 10 mg de piridoxina en los pacientes con riesgo elevado de desarrollarla: diabéticos evolucionados, insuficiencia renal crónica, etilismo crónico, cirrosis, embarazadas y sobre todo en situaciones de desnutrición importante.

Insuficiencia renal

La nefrotoxicidad y la toxicidad ótico-vestibular (rama vestibular y auditiva de VIII par) por los aminoglucósidos es rara por la poca utilización de los mismos hoy en día. No existen unas guías sobre la frecuencia y cómo monitorizar los potenciales efectos secundarios de los aminoglucósidos. Se debe vigilar la función renal con determinaciones de urea y creatinina de forma periódica y la presencia de tinnitus, cefalea y vértigo, que pueden ser los indicios de toxicidad ótica. En estos casos se deben realizar pruebas de audiometría y vestibulares, y en casos de tratamientos prolongados se deben realizar de forma periódica (49). De presentarse los efectos secundarios se debe suspender el fármaco; sólo si no existiera alternativa terapéutica, como en casos de resistencia a múltiples fármacos, se justificaría continuar el tratamiento con un ajuste de las dosis al grado de función renal (50). Si es imprescindible la utilización de un aminoglucósido, hay que tener presente que la estreptomina produce mayor toxicidad vestibular y menos toxicidad auditiva y renal que los otros aminoglucósidos.

La utilización de los aminoglucósidos debe evitarse en embarazadas y en aquellos pacientes diagnosticados de miastenia gravis, y ser cuidadosa en caso de tratamientos concomitantes con anestésicos, relajantes musculares y antiparkinsonianos por su potencial efecto de bloqueo neuromuscular.

La utilización de diuréticos de asa y de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos puede aumentar la severidad y frecuencia de la toxicidad renal, y debería evitarse.

La rifampicina también puede producir toxicidad renal por mecanismos poco definidos, sobre todo en las pautas intermitentes. Se han descrito necrosis tubular aguda, nefritis intersticial e incluso necrosis cortical e insuficiencia renal irreversible, que obligan a la suspensión del fármaco (51,52).

Neuritis óptica

Es una toxicidad asociada al etambutol, que se manifiesta por trastorno en la percepción de los colores, disminución de la agudeza visual y/o disminución de los campos visua-

les. Para su prevención se aconseja realizar siempre una exploración oftalmológica de los pacientes antes de iniciar un tratamiento con etambutol. Es prudente evitar el empleo de éste fármaco en personas con problemas visuales y en niños pequeños en los que pueda resultar difícil distinguir los potenciales efectos secundarios.

Es un efecto tóxico dependiente de las dosis (53), se presentó en un 15% de los pacientes que recibían dosis de 50 mg/Kg/día y en menos del 1% de los pacientes que recibían dosis de 15 mg/Kg/día. Para su prevención es fundamental realizar un ajuste correcto de las dosis y realizar controles oftalmológicos frecuentes en caso de que el tratamiento se prolongue más de dos meses (25). Debe evitarse el empleo de etambutol en los casos de insuficiencia renal, y en los pacientes en programa de diálisis 15-25 mg/kg tres veces a la semana serían suficientes.

En los casos de toxicidad ocular por etambutol se debe suspender el fármaco. La visión suele mejorar, pero pueden quedar secuelas. Si no mejoran los síntomas al suspenderlo, se debe pensar en la isoniacida como posible agente causal y suspenderla (31,54).

Hepatotoxicidad

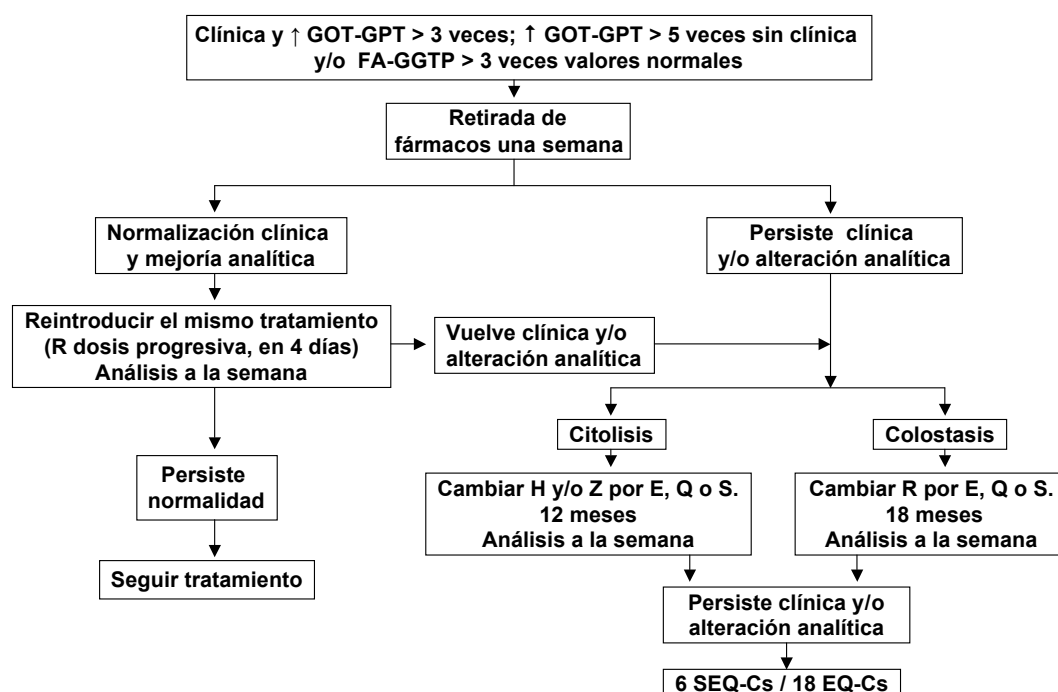
La toxicidad hepática es el efecto adverso más preocupante del tratamiento antituberculoso. Puede deberse a toxicidad directa o a mecanismos de hipersensibilidad (14,55). Los fármacos potencialmente hepatotóxicos son la isoniacida, la rifampicina, y la pirazinamida. La incidencia de hepatotoxi-

cidad por isoniacida es de un 1%, como se observa en la amplia experiencia en el tratamiento de la infección tuberculosa latente. La rifampicina produce toxicidad en un 1,1%, y asociada a la isoniacida la toxicidad hepática es de un 2,6% (56). Este aumento puede ser debido a que la rifampicina induce el metabolismo de la isoniacida hacia sus derivados tóxicos para el hígado (57). La frecuencia de toxicidad al asociar la pirazinamida no aumentaba en los primeros ensayos clínicos, pero en los estudios recientes realizados en la población general la pirazinamida resultó ser el fármaco más implicado (23,36,39,58,59). La incidencia con las pautas de administración intermitente parece inferior que con las de administración diaria (60,61).

Se puede producir una alteración de las enzimas hepáticas en un 25% de los casos, generalmente leve, transitoria y autolimitada aunque no se suspenda la medicación. Es más frecuente en los dos primeros meses del tratamiento, pero puede presentarse en cualquier momento a lo largo de toda la duración del mismo. La presencia de hepatitis se da en un 1-10% de los pacientes y es indistinguible de la hepatitis viral aguda (62). Los factores asociados con su aparición son las dosis de los fármacos, la edad del paciente (63), la desnutrición, la presencia de hepatitis crónica por el virus B (64,65), la infección por el virus de la hepatitis C (34,66,67), la hepatopatía previa, el etilismo activo, el embarazo en el tercer trimestre (10), los tres meses pos-parto y la utilización simultánea de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como antirretrovirales) (68-72), todo ello sobre una base de predisposición genética (73,74). Los fármacos que con

Figura 1

Algoritmo de manejo de la hepatotoxicidad



H: isoniacida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomicina, Q: fluoroquinolona, Cs: cicloserina

mayor frecuencia están implicados cuando predomina la citolisis son la pirazinamida y la isoniácida (11,34,75-77). La toxicidad por isoniácida es de presentación más precoz que con la pirazinamida y suele ser en las primeras semanas de tratamiento. La rifampicina suele ser la implicada en los cuadros de ictericia y colostasis (16,23,56,78-80).

En la literatura no existe uniformidad sobre la necesidad y la frecuencia de los controles analíticos, la definición de toxicidad hepática severa y cuándo es preciso suprimir o modificar un tratamiento (14,81,82). Se debe realizar una analítica basal y controles de bioquímica hepática de forma periódica, cada dos semanas en los pacientes con hepatopatía previa y en el resto cada mes, durante los dos primeros meses del tratamiento, y también en función de los síntomas (58). Esta práctica podría disminuir el riesgo de toxicidad severa (83). Si se encuentran elevaciones de transaminasas por encima de dos veces los valores basales se deben repetir los controles analíticos cada 7-14 días hasta objetivar que se normalizan, y a partir de entonces realizar analítica sólo en caso de presentar síntomas sugestivos de hepatitis. Se debe interrumpir el tratamiento si los valores de las transaminasas exceden tres veces su valor normal en pacientes con síntomas sugestivos de hepatitis, o 5 veces su valor normal en pacientes asintomáticos, o en casos de colostasis franca (elevación de FA o GGTP 3 veces por encima de los valores basales) o ictericia (Figura 1), una vez descartadas por ecografía abdominal otras causas de posible obstrucción de la vía biliar (14).

En caso de toxicidad hepática grave se debe suspender todo el tratamiento durante 7-10 días, se repetirá la analítica y se deben descartar otras causas de daño hepático como hepatitis víricas (hepatitis A, B o C) o uso simultáneo de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. En los pacientes en los que no mejoran los valores de las transaminasas al suspender el tratamiento, se deben considerar estudios adicionales con anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-LKM, RNA de virus C, serología de CMV y mononucleosis, y ecografía abdominal.

Si el paciente no presenta enfermedad pulmonar bacilífera y tiene un buen estado general, se puede suspender el tratamiento hasta que mejoren de forma importante las alteraciones hepáticas. Si presenta enfermedad infecto-contagiosa o formas graves de tuberculosis, se deben utilizar provisionalmente, mientras no mejoran las alteraciones analíticas, fármacos no hepatotóxicos como quinolonas, aminoglucósido, etambutol y/o cicloserina.

No existe un consenso sobre la forma de reintroducir los fármacos de primera línea, si reintroducir todos a la vez a dosis plenas o reintroducir uno a uno de forma secuencial y a dosis progresivas. En nuestra serie, si la clínica y la analítica mejoraron de forma importante (hasta valores de transaminasas inferiores a tres veces su valor normal) reintroducimos la misma pauta inicial con todos los fármacos a la vez, la isoniácida y pirazinamida las reintroducimos a dosis plenas desde el primer día y la rifampicina en dosis progresivas

para evitar fenómenos de hipersensibilidad y toxicidad renal, comenzando con 150 mg el primer día, 300 mg el segundo día, 450 mg el tercer día y dosis plena al cuarto día.

En algunas guías se aconseja reintroducir cada fármaco de forma secuencial en el siguiente orden: isoniácida, rifampicina y pirazinamida, con dosis progresivas para cada uno de ellos hasta alcanzar la dosis plena de cada fármaco en 3-7 días (2,14,77,83,84). Hay pacientes que toleran la reintroducción sin nueva alteración de la función hepática y pueden completar el tratamiento con la pauta inicial (17,61,84), pero si se vuelven a producir las alteraciones analíticas habrá que suspender todo otra vez. Si el paciente está en plena actividad de la enfermedad, durante la interrupción de la pauta inicial habrá que administrar tres fármacos no hepatotóxicos (etambutol, estreptomina, quinolona y/o cicloserina) y reintroducir uno a uno los de primera línea, comenzando por los que presentan menos probabilidad de producir la toxicidad, realizando controles analíticos semanales hasta conocer el o los causantes y proceder a suspenderlos definitivamente. En función de los fármacos suspendidos habrá que rehacer la nueva pauta de tratamiento y su duración.

La experiencia clínica y la posibilidad de realizar un control bioquímico en pocos días nos permite a veces mantener el tratamiento a pesar de elevaciones de transaminasas superiores a cinco veces los valores basales, o de colostasis en pacientes sin clínica de hepatitis. Bajo vigilancia clínica y analítica estrecha, en algunos pacientes que están próximos a concluir los periodos de tratamiento con tres fármacos o el tratamiento completo es posible completar el tratamiento sin modificaciones.

Hiperuricemia. Gota

La hiperuricemia es frecuente en el curso del tratamiento con pautas de pirazinamida, pero no suele desencadenar una crisis gotosa si no existe una historia previa de gota (20), incluso con cifras de ácido úrico por encima de 14 mg/dl (85). Por ello, la hiperuricemia no necesita tratamiento. El alopurinol no aporta beneficios e incluso puede ser perjudicial por interferir en el metabolismo de la pirazinamida y aumentar su toxicidad (86). En caso de crisis de gota, se tratará la misma con las medidas habituales, sin modificar la pauta de fármacos antituberculosos. En los pacientes con historia de gota puede ser prudente evitar la utilización de pirazinamida.

También se ha descrito hiperuricemia producida por el etambutol, pero es excepcional que produzca artralgias o crisis de gota.

Convulsiones

Su presencia es excepcional y se han descrito con más frecuencia en relación con el empleo de isoniácida, deben tratarse con dosis altas de piridoxina y diazepam. En algunos casos puede ser necesario el empleo de otros anticonvulsivos. Si se presentan se debe suspender el fármaco causal.

Ginecomastia

Es un efecto secundario poco frecuente de la isoniácida. Si no resulta dolorosa y no crea un problema psicológico no es necesario modificar la pauta. Mejora al completar el tratamiento.

Discrasias sanguíneas

Las alteraciones hematológicas pueden presentarse en un 0,5% de los casos. Se han descrito casos de trombocitopenia en relación con la rifampicina, etambutol, estreptomycin y pirazinamida, y casos de anemia hemolítica y coagulación intravascular en relación con la rifampicina (52,87,88). Son más frecuentes en las pautas intermitentes y en las reintroducciones de la rifampicina en el tratamiento. Cuando se presentan estas complicaciones se debe suspender el fármaco implicado.

Síndrome pseudo-gripal

La presencia de un cuadro de fiebre, rinorrea, artromialgias y tos seca unas horas después de la toma de los fármacos puede ser debido a la rifampicina, sobre todo cuando se utilizan pautas intermitentes. Puede ser desencadenado por la presencia de anticuerpos frente a la rifampicina y mejora con tratamiento sintomático o pasando a pautas de administración diaria (31,52, 88).

Sin es preciso suspender alguno de los fármacos de la pauta inicial por la presencia de efectos adversos, es necesario rehacer una pauta nueva de tratamiento, que en función de los fármacos disponibles tendrá una duración variable. Si se suspende la isoniácida será necesario completar 12 meses de tratamiento con rifampicina y etambutol, más pirazinamida los 2 meses iniciales; si se suspende la rifampicina habrá que completar 18 meses con isoniácida y etambutol, más pirazinamida los 2 meses iniciales; si se suspende la pirazinamida, 2 meses con isoniácida, rifampicina y etambutol, seguidos de 7 meses con isoniácida y rifampicina son suficientes. En el caso de ser necesario suspender la isoniácida, rifampicina y pirazinamida, habrá que completar hasta 24 meses de tratamiento con una quinolona y etambutol, más estreptomycin los 3 meses iniciales.

La presencia de efectos adversos es frecuente, pero una buena educación del paciente, desde el inicio del tratamiento y en cada revisión, sobre su posible presencia y el carácter autolimitado de algunos de ellos, junto con una rápida accesibilidad a la consulta médica, pueden facilitar el adecuado manejo de los efectos secundarios, así como evitar morbilidad y abandonos del tratamiento. Se les debe facilitar a los pacientes un modo rápido y accesible de comentar con el médico cualquier eventualidad, y la posibilidad de realizar en pocos días un estudio analítico ante la sospecha de hepatotoxicidad, porque del tipo de relación establecida entre médico y paciente va a depender en gran medida que el tratamiento se complete de forma correcta.

Bibliografía

1. 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: S231-79.
2. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
4. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 710-25.
5. Vidal Pla R, Rey Durán R, Espinar Martín A, De March Ayuela P, Melero Moreno C, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet JM. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Disponible en: www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/re14.pds. Consultado en 29/2/08.
6. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-92.
7. Domínguez-Castellano A, del Arco A, Canueto-Quintero J, Rivero-Román A, Kindelán JM, Creagh R, Díez-García F. Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAE) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (8): 519-34.
8. Blomberg B, Fourie B. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. Application in Standardised Treatment Regimens. *Drugs* 2003; 63 (6): 535-53.
9. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustonjee R, Mwaba P, Gomes M, Grande JM. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *Bull World Health Organ* 2005; 83 (11): 857-65.
10. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (3): 700-705.
11. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16 (1): 75-83.
12. Kwaro A, Flanagan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 248-57.
13. Cook SV, Fujiwara PI, Frieden TR. Rates and risk factors for discontinuation of rifampicin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (2): 118-22.
14. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-52.
15. Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salazarzadeh J, Maghooli G, Mirsaeedi SM. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2007; 16: 1104-10.
16. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M. Adverse effects of antitubercular drugs : epidemiology, mechanisms, and patient management. *Med Mal Infect* 2007; 37: 253-61.
17. Senaratne WW, Pinidiyapathirage MJ, Perera GA, Wickremasinghe AR. Anti-tuberculosis drug induced hepatitis—a Sri Lankan experience. *Ceylon Med J* 2006; 51: 9-14.
18. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice* 2006; 4 (3): 134-38.
19. World Health Organization. Uppsala Monitoring Center. Safety monitoring of medical products, guidelines for setting up and running pharmacovigilance center, Geneva, 1996.
20. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 231-49.
21. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 374-89.
22. 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.
23. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-77.
24. Thee S, Detjen A, Quarcoo D, Wahn U, Magdorf K. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 965-71.
25. Vistamehr S, Walsh TJ, Adelman RA. Ethambutol neuroretinopathy. *Semin Ophthalmol* 2007; 22: 141-46.
26. Grange JM, Winstanley PA, Davies PD. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drug Saf* 1994; 11 (4): 242-51.
27. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (9): 819-50.
28. CDC American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society. Treatment of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR11): 1-77.
29. Podzamecz D, Barros C, Berenguer J, Gutierrez F, Iribarren JA, Miró JM, et al. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica>. Consultado en 29/2/08.
30. Wu SS, Chao CS, Vargas JH, Sharp HL, Martin MG, McDiarmid SV, et al. Isoniazid-Related Hepatic Failure in Children: A Survey of Liver Transplantation Centers. *Transplantation* 2007; 84: 173-79.

31. Patel AM, McKeon J. Avoidance and Management of Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs. *Drug Saf* 2005; 12: 1-25.
32. 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. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 871-76.
33. Ribi C, Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy* 2002; 57: 964-65.
34. Lantermier F, Dalban C, Pérez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (11): 1203-1209.
35. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
36. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 335-40.
37. González Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero M, Dambrosi V, Dambrosi ML. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle* 1982; 63: 291-94.
38. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, Compliance, and Adverse Reactions When Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide Are Given as a Combined Formulation or Separately during Three-times-weekly Antituberculosis Chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1618-22.
39. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Controlled Trial of 2, 4, and 6 Months of Pyrazinamide in 6-Month, Three-Times-Weekly Regimens for Smear-positive Pulmonary Tuberculosis, Including an Assessment of a Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide. Results at 30 Months. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 700-706.
40. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a Daily Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in a Controlled Trial of Three 6-Month Regimens for Smear-positive Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-12.
41. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity, and Acceptability. The Report of Final Results. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
42. Romanillos T, Casagran A, Barbata E, Diestre J, Grau J, Marquillas E, et al. Tuberculosis pulmonar: eficacia y tolerancia de la pauta de tratamiento de seis meses con cuatro fármacos. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 116-18.
43. Holdiness MR. Adverse Cutaneous Reactions to Antituberculosis Drugs. *Int J Dermatol* 1985; 24: 280-85.
44. Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, Abe T, Nishimura K, Shishido S, et al. Desensitization therapy for allergic reactions of antituberculous drugs-evaluation of desensitization therapy according to the guidelines of the Japanese Society for Tuberculosis. *Kekkaku* 2000; 75 (12): 699-704.
45. Holland C, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid Oral Desensitization to Isoniazid and Rifampin. *Chest* 1990; 98: 1518-19.
46. Dirira I, Souissi R, Dakhloui R, Jeguirim MS, Chebbi ML. Oral desensitization to antitubercular agents. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53 (2): 104-106.
47. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/ British Medical Research Council. A Controlled Clinical Comparison of 6 and 8 Months of Antituberculosis Chemotherapy in the Treatment of Patients with Siliotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 262-67.
48. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, 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 (3): 175-79.
49. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simona PM, Goble M, UIT GA, et al. Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1538-44.
50. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Tuberculosis in Patients with Renal Failure. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (3): 221-35.
51. Luzzati R, Giacomazzi D, Franchi F, Barcobbello M, Vento S. Life-threatening, Multiple Hypersensitivity Reactions Induced by Rifampicin in One Patient with Pulmonary Tuberculosis. *South Med J* 2007; 100: 854-56.
52. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity Reactions to Rifampin. Pathogenetic Mechanisms, Clinical Manifestations, Management Strategies, and Review of the Anaphylactoid-like Reactions. *Medicine* 1999; 78 (6): 361-69.
53. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ. Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 250-53.
54. Chan RYC, Kwok AKH. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 56-60.
55. Yew WW. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699-707.
56. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampin. A Meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-71.
57. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, 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 (6): 1072-75.
58. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 555-56.
59. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6 (8): 699-705.
60. 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 (3): 419-24.
61. Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, Sivasubramanian S, et al. Hepatic toxicity in south Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1986; 67: 99-108.
62. Türktaş H, Unsal M, Tulek N, Oruc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
63. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, 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 (1): 87-91.
64. Pan L, Jia ZS, Chen L, Fu EQ, Li GY. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (16): 2518-21.
65. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter?. *Eur Respir J* 2007; 29: 347-51.
66. 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: 1871-76.
67. Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C Virus Infection and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy. *Chest* 2007; 131: 803-808.
68. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
69. Torti C, Lapadula G, Casari S, Puoti M, Nelson M, Quirós-Roldán E, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 58-68.
70. McIlerron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2007; 196 (Suppl 1): S63-S75.
71. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, Rabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (1): 78-84.
72. Fernández-Villar A, Sopena B, Fernández-Villar J, Vázquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8 (12): 1499-1505.
73. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of Clinical and Immunogenetic Risk Factors for the Development of Hepatotoxicity during Antituberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 916-19.
74. Huang YS. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3: 1-8.
75. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza ML, Garcia JF, Martínez JA, Cayla JA. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (3): 276-81.
76. Singh J, Arora A, Garg PH, Thakur VS, Pande JN, Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J* 1995; 71 (836): 359-62.
77. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, Tärün T, Yazicioglu O, Horzum G, et al. The management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5 (1): 65-69.
78. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 640-47.
79. Nolan CM, Golberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 281: 1014-18.
80. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51 (2): 132-36.
81. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-76.
82. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-88.
83. Agal S, Bajjal R, Pramanik S, Patel N, Gupta P, Kamani P, Amarapurkar D. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20 (11): 1745-52.
84. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy: clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 211-14.
85. 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.
86. Horsfall PAL, Plummer J, Allan WG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Double blind controlled comparison of aspirin, allopurinol and placebo in the management of arthralgia during pyrazinamide administration. *Tubercle* 1979; 60 (1): 13-24.
87. Holdiness MR. A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. *Tubercle* 1987; 68 (4): 301-309.
88. Ramos Martos A, Rey Durán R. Yatrogenia en el tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 116-22.