

REVISIÓN DE TEMA

Manejo de los casos en retratamiento de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos

José A. Caminero

Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

El manejo de los casos de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos es bastante complejo por lo que sólo debería realizarse por médicos especialistas expertos. Los más preocupantes son los enfermos en retratamiento, entre cuyas posibilidades se encuentran entidades microbiológicas y operativas tan diferentes como la recaída bacteriológica, el fracaso farmacológico, el abandono y la mala adherencia al tratamiento.

Lo auténticamente preocupante es que se puedan dar las condiciones para que se seleccionen resistencias, hecho que ocurre, casi invariablemente, en los fracasos y abandonos parciales de la medicación. Para el manejo de estos enfermos debe tenerse en cuenta el valor limitado de las pruebas de susceptibilidad a fármacos y la importancia de la detallada y dirigida historia de fármacos tomados en el pasado para elaborar una pauta de retratamiento. Con esto y con el conocimiento perfecto de todos los fármacos con acción frente a la tuberculosis, se puede diseñar un esquema de retratamiento que incluya un mínimo de 3-4 fármacos nunca utilizados en el enfermo.

Una vez asegurado el buen manejo de los enfermos iniciales, los países con recursos económicos suficientes quizá deberían pensar en adquirir un banco de fármacos de segunda línea para poder ofrecer un esquema de retratamiento estandarizado (3-6 Z-Kn-Eth-Of/15-18 Z-Eth-Of) a los fracasos de los esquemas de primera línea. La posibilidad de un retratamiento individualizado quizá sólo se debería recomendar en los países con altos recursos económicos y, solo excepcionalmente, como última posibilidad en algunos países con recursos económicos medios.

Palabras clave: tuberculosis/quimioterapia, resistencia a las drogas, retratamiento.

Management of TB suspected cases of drug resistant tuberculosis requiring a second treatment

The management of patients with resistance to anti tuberculous drugs is complex and therefore must be managed by physician specialists. The most difficult patients are the cases in retreatment, where some very different possibilities are possible, as abandonment, failures and relapses. Patients with multi-drug resistant (MDR) tuberculosis are the most difficult to treat; MDR appears in all the failures or non-adherences to the treatment regime. To elaborate a scheme of retreatment for these patients, two guidelines must be followed: (1) do not rely on outcomes of drug susceptibility tests and (2) a detailed history of drug treatment must be considered of paramount importance. With this information, a retreatment scheme can be formulated that involves the use of at least three drugs not previously taken by the patient. For a successful control of tuberculosis, the national tuberculosis programs in Latin American countries must assure careful management of newly diagnosed patients. Secondly, if resources are available, a bank of second-line drugs must be ready for managing retreatment situations (e.g., 3 Z-Kn-Eth-Of / 15 Z-Eth-Of) if first line drug treatments fail. Using individualized retreatment with second line drugs is recommended only in industrialized countries, and for a few middle income countries as a last resort.

Key words: tuberculosis/drug therapy, drug resistance, retreatment.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que se cura con esquemas de tratamiento sencillos y baratos (1,2). Sin embargo, el mayor problema surge de la larga duración de los mismos, que se deben prolongar varios meses después de que el enfermo no presente síntomas; éste es un factor importante que facilita el abandono de la medicación. Esto conlleva que si no se garantizan sistemas para asegurar que el enfermo tome la medicación, éste tendrá una tendencia a abandonarla en una elevada proporción de casos (3). En la actualidad, no existen esquemas de tratamiento que puedan administrarse durante menos de 6 meses, en parte por el propio comportamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y también porque esta enfermedad hace ya décadas que dejó de preocupar a los países más ricos, lo que ha motivado una prácticamente nula inversión en nuevos fármacos, si se compara esta infección con otras producidas por cualquier otro microorganismo. De hecho, el último fármaco incorporado a los esquemas iniciales del tratamiento de la TB fue la rifampicina (R), descubierta hace ya 40 años (en 1963) y que, como bien es sabido, no fue investigada para TB (3). Esta falta de investigación de nuevos fármacos condiciona una importante falta de disponibilidad de los mismos en aquellos enfermos que se complican o que no se curan con los esquemas iniciales. Esto contrasta, de una manera escandalosa, con la disponibilidad actual de antibióticos para hacer frente al resto de enfermedades infecciosas. Así, en la actualidad existen más de 50 penicilinas, 70 cefalosporinas, 3 inhibidores de las beta-lactamasas, 12 tetraciclinas, 8 aminoglucósidos, 1 monobactam, 3 carbapenems, 10 macrólidos, 2 lincosamidas, una docena de quinolonas, nuevas estreptograminas, oxazolidinonas, etc. y, sin embargo, no se ha conseguido detener el incremento de la

morbimortalidad ocasionada por enfermedades infecciosas en los últimos años.

Además de la reducida disponibilidad de fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*, la gran mayoría de ellos son relativamente poco eficaces, aceptándose que tan sólo existen dos de elevada eficacia, muy superior al resto. Estos dos fármacos son isoniacida (H) y R, por lo que lo ideal es que formen parte de todos los esquemas que se diseñen para el tratamiento de la TB. La imposibilidad del uso de uno de ellos complica enormemente el manejo de los enfermos, situación que se torna aún más compleja cuando no se puede emplear ninguno de los dos. Esta situación es tan preocupante que a la resistencia de *M. tuberculosis* a estos dos fármacos se le ha dado un nombre especial, multi-fármaco-resistencia (MFR), que señalaría a aquellos enfermos de muy difícil curación. MFR, por lo tanto, define a aquellos enfermos con *M. tuberculosis* resistente, al menos, a H+R. Es decir, que puede que sólo sea resistente a H+R o, a la vez, a otros muchos fármacos. Es por ello que en este artículo siempre que se hable del manejo de los enfermos con sospecha de resistencia a fármacos se estará haciendo alusión a casos con MFR.

Por lo expuesto previamente, el manejo de los casos de TB con sospecha de resistencia a fármacos es, probablemente, la situación más difícil de esta enfermedad, por lo que, en teoría, sólo debería ser realizado por médicos especialistas muy expertos. Este punto cobra aún más importancia al tratarse, en múltiples ocasiones, de la última oportunidad que va a tener el enfermo para poder curarse. Sin embargo, al ser un tema tan atractivo, la pena es que son muchos los profesionales que, con escasos conocimientos sobre el tema, se aventuran al mismo, lo que hace que día a día aumente el problema (3).

El profesional que se enfrente a un enfermo con sospecha de MFR debe saber diferenciar con claridad las diferentes posibilidades que pueden conllevar a un retratamiento. También debe estar muy entrenado en la importancia que pueden tener las pruebas de susceptibilidad, en elaborar esquemas de retratamiento con base en la

Correspondencia:

José A. Caminero, Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Barranco de la Ballena s/n, 35020, Las Palmas de Gran Canaria, España.
Teléfono: (34-928) 269 845; fax: (34-928) 450 085
jcamlun@gobiernodecanarias.org

Recibido: 30/06/03; aceptado: 15/12/03

detallada y dirigida historia de fármacos tomados en el pasado, así como en el conocimiento perfecto de todos estos fármacos con acción frente a la TB. Sin embargo, los esquemas de tratamiento con fármacos de segunda línea son tremendamente caros, por lo que también debe valorarse la costo-eficacia de intervenir sobre estos enfermos, sobre todo en países con escasos o medios recursos económicos.

En el presente artículo se exponen las bases para el manejo de estos complicados enfermos con MFR, así como un análisis detallado de las prioridades que un Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNT) debería establecer con base en sus recursos económicos y a su situación epidemiológica.

¿En qué enfermos se debe sospechar MFR y cómo debe orientarse su manejo?

Dentro del manejo de los casos de TB con sospecha de resistencia a fármacos pueden existir dos posibilidades bien delimitadas: 1) los enfermos que nunca han recibido tratamiento previamente con fármacos antituberculosos y que, por lo tanto, han sido contagiados por cepas de *M. tuberculosis* resistente a los fármacos, y 2) los enfermos que ya han recibido uno o varios esquemas de tratamiento previo, o sea, que son pacientes en retratamiento. Estos últimos son la parte más importante del problema y la que dificulta realmente el manejo de estos enfermos.

El manejo de los enfermos iniciales en los que puede existir la sospecha de que han sido contagiados por cepas de *M. tuberculosis* resistente a fármacos debe ser prácticamente el mismo que el resto de casos iniciales. Deberían recibir el mismo tratamiento estandarizado recomendado por el PNT, aunque, ante la elevada sospecha de resistencia, a todos ellos se les debería realizar una prueba de susceptibilidad a fármacos de primera línea de la muestra recogida previo al inicio del tratamiento. Si esta prueba de susceptibilidad confirma la MFR, se debe suspender el tratamiento inicial y comenzar con el tratamiento estandarizado de fármacos de segunda línea que haya diseñado el país, tal como se va a exponer con posterioridad. Sin embargo, aunque esta prueba de susceptibilidad evidencie

la resistencia sospechada, si el enfermo experimenta una evolución favorable, no se deberían introducir cambios en el esquema de tratamiento inicial, pues es comprobado que hasta un 50% de los enfermos con MFR inicial se curan con los esquemas estandarizados de 6 meses (4). Sólo si el enfermo no evoluciona favorablemente, desde el punto de vista clínico y microbiológico, es cuando esta prueba de susceptibilidad podrá ayudar a sospechar fracasos tempranos y decidir en cuanto éstos se produzcan. En este caso aceptado del fracaso ya se seguirá con un manejo similar al que se va a exponer en el resto del artículo para los enfermos en retratamiento.

Tal como se ha expuesto, la parte mayor y la más complicada del problema es la de los enfermos en retratamiento. Como su propio nombre indica, el término retratamiento en TB se refiere a la instauración de una pauta terapéutica en un enfermo que ya ha sido tratado con anterioridad con fármacos antituberculosos. Es por ello que son pacientes que ya han tenido la oportunidad de recibir un tratamiento y de haberse curado de la enfermedad, de modo que la gran mayoría de las veces que hay que enfrentarse a un retratamiento es porque se han producido errores en la instauración o administración de una pauta terapéutica previa. De esta manera, y de forma simplista, se podría llegar a decir que "el mejor retratamiento debería haberse desarrollado varios años antes, con la instauración de un buen tratamiento inicial" (3). De esta afirmación sólo se excluirían los casos de recaída de la enfermedad, concepto que se definirá con posterioridad. Por lo tanto, para intentar disminuir al máximo el número de enfermos que tengan que ser sometidos a retratamiento, existen dos premisas fundamentales y de auténtica importancia: pautar esquemas de tratamiento iniciales estandarizados y realizar una supervisión estricta de la toma de la medicación (3).

Dentro de las posibilidades de retratamiento se encuentran entidades microbiológicas y operativas muy diferentes, que condicionan actitudes distintas y que deben ser perfectamente reconocidas por el médico que se enfrente a este problema.

Posibilidades de retratamiento: recaída, fracaso, abandono y mala adherencia al tratamiento

La primera y más importante actitud ante un enfermo en retratamiento de TB es el intentar diferenciar si el caso es una recaída bacteriológica o un fracaso farmacológico, ya que conllevan connotaciones terapéuticas y pronósticas muy diferentes.

Se considera como recaída bacteriológica (3) a la aparición de un nuevo brote de actividad bacteriológica en un paciente que ha cumplido y terminado un tratamiento correcto y que, por lo tanto, se ha curado de su TB. Sin embargo, la realidad es que tan sólo cuando se aplican tratamientos directamente supervisados es cuando se puede asegurar que el enfermo ha cumplido con la medicación, requisito imprescindible para poder aceptar esta categoría de recaída. Éstas pueden ser tempranas o tardías; las más frecuentes son las que aparecen los primeros 12-24 meses postratamiento. Suelen deberse a la población bacilar persistente o durmiente que no se ha dividido durante la administración del tratamiento inicial y que, por lo tanto, no ha tenido las condiciones necesarias para seleccionar los bacilos mutantes resistentes que existen en todas las poblaciones bacilares. Es por ello que, conceptualmente, se acepta que las recaídas conllevan el mismo patrón de resistencias que el enfermo tenía en su TB inicial, por lo que, teóricamente, en estos enfermos podría reiniciarse el tratamiento con el mismo esquema terapéutico inicial utilizado previamente (3). Si la recaída se produce después de varios años del tratamiento inicial, en realidad podría ser un caso de reinfección más que una recaída (5), hecho difícil de demostrar, aunque no cambia la indicación de poder utilizar un esquema de tratamiento inicial. Aunque, como ya se ha expuesto, la recaída bacteriológica suele ser a expensas de bacilos sensibles, es aconsejable realizar prueba de sensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea.

Sin embargo, este concepto de recaída y su asumible sensibilidad similar al proceso inicial sólo es en el caso de que exista la certeza de que el

enfermo ha tomado correctamente una buena pauta de tratamiento (3). Luego, en el terreno, cuando se realizan estudios de susceptibilidad a fármacos, el grupo de las recaídas tiene un notable incremento respecto a los casos iniciales. Sin embargo, esto puede ser explicable por irregularidades en la toma del tratamiento, o porque en el grupo de las recaídas se están seleccionando aquellos enfermos que tenían resistencias iniciales. Esto ha llevado a recomendar que, en condiciones de programa, en caso de una recaída se administre un tratamiento primario reforzado y algo más prolongado en el tiempo (1,2).

Por su parte, fracaso farmacológico (3) es la aparición de un brote de actividad bacteriológica en un enfermo durante el curso del tratamiento, tras una negativización inicial de los cultivos. También se considera fracaso cuando no se logran negativizar los cultivos a lo largo del tratamiento. En el esquema de tratamiento inicial de 6 meses, con R en ambas fases, se puede admitir como fracaso cuando los cultivos de esputo del final del cuarto mes siguen siendo positivos (1). En el esquema de 8 meses, sin R en la segunda fase, es necesario esperar al final del quinto mes (2). Esta situación del fracaso se produce a expensas de la población bacilar que ha estado en actividad metabólica, dividiéndose durante todo el tratamiento, por lo que se han dado las condiciones para que se seleccionen los bacilos mutantes resistentes naturales que existían en la población inicial. Es por ello que la condición de fracaso conlleva, prácticamente siempre, la resistencia a todos los fármacos que se estaban dando en el momento de admitir este fracaso (3). De ahí que en este supuesto sí es fundamental la realización de pruebas de susceptibilidad a los fármacos de primera línea.

Nuevamente, este es el concepto teórico y el que explica el hecho del fracaso, aunque luego, en el terreno, hasta 50% de los fracasos presentan sensibilidad demostrada en las pruebas *in vitro* y se acaban curando con un esquema inicial o reforzado de fármacos de primera línea (4). Aquí, de nuevo, entrarían los denominados fracasos operativos, o sea, las irregularidades en el tratamiento que hacen asumir un fracaso cuando

la realidad es que no se ha conseguido la negativización por la mala toma de la terapéutica. También influye la no correlación exacta de estas pruebas de susceptibilidad con el comportamiento *in vivo* de los bacilos.

En cualquier caso, el mayor problema terapéutico en TB lo encarnan los enfermos crónicos que han recibido múltiples tratamientos y en los que se sospecha una MFR y una polirresistencia a fármacos. En un importante porcentaje de estos casos, el auténtico culpable es el médico que ha recomendado pautas incorrectas (3). El enfermo, cuando presenta mal cumplimiento en la toma de la medicación, suele abandonar tempranamente todos los fármacos, por lo que sus recaídas suelen ser a expensas de la población bacilar inicial que no ha seleccionado resistencias. En este último caso también bastará con reintroducir la pauta terapéutica inicial (3). Se acaban comportando como recaídas, con el mismo comportamiento del patrón de resistencias explicado en éstas. Por este motivo, sólo cuando el enfermo realiza un abandono parcial de la medicación, o sea, que sólo se toma uno de los fármacos y acaba realizando monoterapias es cuando podrá seleccionar resistencias a los fármacos tomados, pero no cuando abandona toda la medicación. Y en este último supuesto, también el médico y los PNT son claramente culpables al recetar los medicamentos separados (3). Si todos los fármacos se administran unidos en la misma tableta obligamos al enfermo a que si abandona la medicación lo haga al esquema completo, evitando así la posibilidad de que se seleccionen resistencias.

De todo lo expuesto, se podría llegar a admitir que tras un enfermo en retratamiento que no presenta resistencia a fármacos existe, o bien una recaída bacteriológica, o bien un mal cumplidor del tratamiento que ha realizado un abandono completo del mismo. Sin embargo, cuando sí se pueden demostrar resistencias, casi siempre hay detrás un mal médico que ha recomendado un mal esquema inicial, con la única salvedad de que la culpa haya podido ser del enfermo por abandono parcial de la medicación, hecho poco frecuente en la realidad (3).

Métodos para conocer el patrón de resistencias de un enfermo

Ante un enfermo en el que hay que iniciar una pauta de retratamiento, lo primero es orientarlo hacia si puede ser portador de resistencias o no. Para ello, y por encima de cualquier otro método, es fundamental la historia clínica, que orientará para ver si se trata de una recaída, un abandono completo de la medicación, un fracaso, o un abandono parcial del tratamiento. En las dos primeras condiciones, se puede aceptar que no existirán resistencias y bastaría con reintroducir el mismo esquema inicial, eso sí, con seguimiento cercano de la evolución bacteriológica.

Sin embargo, si se trata de un fracaso, un abandono parcial de la medicación, o, lo que más frecuentemente suele ocurrir, un caso crónico con múltiples tratamientos previos, la posibilidad de que existan resistencias a uno o más fármacos es elevada. En estos casos, siempre se debe realizar una detallada y concienzuda historia de los fármacos tomados por el enfermo en el pasado, valorando sobre todo las dosis administradas y las asociaciones farmacológicas realizadas en cada uno de los esquemas (3).

Si esta detallada y minuciosa historia de fármacos tomados es realizada por personal experto y se le dedica un tiempo notable (no menos de 30-60 minutos), se podrá obtener un cronograma de introducción y retirada de fármacos en el pasado, lo que permitirá evaluar las monoterapias reales o encubiertas que ha recibido el enfermo en el pasado. En la figura 1 se muestra un modelo de cronograma farmacológico (3), debiendo rellenarse una de estas hojas por cada año que el enfermo ha recibido tratamiento. Si se subraya cada uno de los fármacos y el período en que lo han tomado, se podrán apreciar con claridad, si las asociaciones empleadas han podido ser eficaces o no. Al final, este cronograma nos aportará una información muy valiosa sobre los fármacos con posibles resistencias o susceptibilidad. De esta forma, se podrá estimar, con un grado elevado de concordancia, los fármacos que muy probablemente presenten resistencias y no volverlos a usar en el esquema de retratamiento que se diseñe (3).

Paciente D.:
Año

Droga	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cm												
Ofi												
Cip												
Eth												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo **												
Sensib ***												
	H: soniacida	R: Rifampicina	Z: Piracinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn:Kanamicina	Ak:Amikacina	CP:Capreomicin	Ofi: ofloxacina	Cip: Ciprofloxi.	Eth: Etonam.	Pth: protonam.
	Pas: PAS	Cs: Cicloserina	Cfz: dofaxim.	*: Otros								
Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada. *Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada.												

Figura 1. Modelo de historia de fármacos, para utilizar en enfermos en retratamiento.

Esta anamnesis o historia de drogas es un método superior en la práctica, al resultado de las pruebas de susceptibilidad que pueden demorarse más de 3 meses (si se realizan por los métodos convencionales en medio sólido) y que pueden fracasar por insuficiente desarrollo de los cultivos. Además, es importante conocer que, aunque la correlación *in vitro* e *in vivo* del antibiograma es muy fiable para H y R, en el resto de los fármacos esta fiabilidad es muy inferior (3,6). Es necesario destacar que la resistencia de un fármaco en el antibiograma está mostrando la ineffectividad del mismo en el medio de cultivo, pero la sensibilidad en esta prueba de susceptibilidad no significa que el fármaco vaya a ser eficaz en un nuevo esquema, debiendo evaluarse la historia de fármacos tomados.

Las pruebas de susceptibilidad a fármacos de primera línea deberían realizarse, sistemáticamente en todos estos enfermos, aunque tienen muchos inconvenientes. El primero de ellos es

su fiabilidad, que es buena para H y R, pero bastante menos para estreptomina (S) y etambutol (E), siendo destacable como para pirazinamida (Z) es necesario el realizarlas mediante el método radiométrico BACTEC, que no está disponible en la gran mayoría de países con escasos o medios recursos económicos. Además, aportan una información muy tardía y no se puede demorar tanto tiempo para iniciar el retratamiento. Sí debe quedar claro que nunca se deberían realizar, de forma sistemática, para los fármacos de segunda línea, por su dificultad, precio y poca fiabilidad. Así, se acepta que sus resultados pueden orientar en el caso de los aminoglucósidos, bastante menos en el caso de las quinolonas y no son nada fiables en el resto de fármacos (7).

La historia de fármacos tomados en el pasado como método de detección de resistencias cobra aún más importancia en los países con escasos o medios recursos económicos, donde las pruebas

de sensibilidad deben hacerse con el método de las proporciones sobre medios de cultivo sólidos. Esto conlleva un retraso en esta información de unos 4-5 meses, inconveniente que, unido a la mayor fiabilidad de la anamnesis, convierte a ésta en imprescindible para evaluar una pauta de retratamiento (3).

Bases para elaborar una pauta de retratamiento

Una vez realizada la detallada historia de fármacos tomados en el pasado, debe seleccionarse un régimen de tratamiento siguiendo las 10 premisas o mandamientos del cuadro 1 (3).

Quizá uno de los puntos que ha originado mayor controversia en los últimos años ha sido el del número de fármacos necesarios para elaborar un buen esquema de retratamiento con fármacos de segunda línea (8-21). Esta controversia se ha visto incrementada con las recientes recomendaciones publicadas por la *American Thoracic Society* (ATS), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y la *Infectious Diseases Society of America* (IDS) (8). Estas importantes sociedades científicas recomiendan emplear de 4 a 6 fármacos de segunda línea en los pacientes portadores de cepas con resistencia a H+R (MFR) y a otros fármacos de primera línea. Fundamentan esta recomendación en los mejores resultados teóricos obtenidos con este mayor número de fármacos en tres trabajos (9-11). Sin embargo,

resulta sorprendente cómo al revisar con detenimiento estos tres artículos, ninguno de ellos compara ni demuestra que haya mejores resultados en el manejo de estos enfermos al utilizar más fármacos. Se ha elaborado, de esta forma, una recomendación que introduce importantes cambios, en base a tres citas bibliográficas que, en absoluto, demuestran esto (12). Lo único que se puede concluir es que en estos tres artículos se han obtenido aceptables resultados empleando más de cuatro fármacos, con unas respuestas favorables que han oscilado entre el 65% (9) y el 82,5% (10). Pero no se demuestra que los resultados sean peores con menos fármacos. Sin embargo, es necesario recordar que en las décadas de 1950 y 1960, cuando aún no existía R, se publicaron múltiples trabajos que demostraron muy buenos resultados asociando sólo tres fármacos en los enfermos con resistencia a H y estreptomina, e, incluso, a otros fármacos (12-18). En muchos de estos trabajos tampoco se pudo usar etambutol, por su tardío descubrimiento, por lo que el manejo de estos enfermos se tornaba igual de complejo que los casos con MFR actuales y que han sido analizados en los artículos referidos (9-11). Es destacable este no documentado cambio en las recomendaciones de la ATS respecto al manejo de estos enfermos, sobre todo porque en sus documentos oficiales de 1965 (19) y 1966 (20) aconsejaban sólo 2 a 3 fármacos nuevos para el

Cuadro 1. Premisas o mandamientos para elaborar una pauta de retratamiento.

1. Iniciallo con el enfermo ingresado en un centro de referencia.
2. Diseñarlo por personal experto en el manejo de fármacos de segunda línea.
3. Muy importante realizar historia detallada y dirigida de fármacos tomados en el pasado.
4. Asociar un mínimo de 3-4 fármacos nunca antes usados, o sin posibles resistencias (bien asociados en esquemas previos).
5. Utilizar el máximo número de fármacos bactericidas.
6. Incluir siempre un aminoglucósido o capreomicina.
7. Cuidado con las posibles resistencias cruzadas entre fármacos, sobre todo:
 - Aminoglucósidos*: S → Kn → Amikacina
 - Todas las quinolonas
8. Tiempo mínimo:
 - 18 meses si no existe H y R.
 - 12 meses si es posible usar H o R.
9. Supervisión estricta del tratamiento.
10. No asociar NUNCA 1 sólo fármaco a una pauta ineficaz.

* Las resistencias en el grupo de los aminoglucósidos se consideran unidireccionales, debiendo utilizarse, secuencialmente, en el sentido expuesto en el cuadro (ver la explicación al margen).

tratamiento de estos enfermos. Esta recomendación cambió algo en el documento oficial de 1994 (21), en el cual se aconseja al menos tres fármacos nuevos, sin que en estas recomendaciones exista ninguna referencia que justifique este cambio. Administrar 4, 6 o más drogas, además de no estar bacteriológicamente justificada, permite asegurar una elevada probabilidad de intolerancia por parte del enfermo que abandonará la medicación o exigirá su supresión médica ante la aparición de reacciones adversas graves (12).

Por lo tanto, para una buena pauta de retratamiento con fármacos de segunda línea basta con incluir 3-4 fármacos en los que se tenga certeza que nunca los ha tomado el enfermo (12), manteniendo al menos 2-3 de ellos durante 18-24 meses si no ha sido posible rescatar H o R (en este caso, bastará con 12 meses de tratamiento). La instauración de este retratamiento debe realizarse con el enfermo hospitalizado en centros especializados y por personal experimentado en este tema, ya que el manejo de la gran mayoría de los fármacos de segunda línea es complejo y con mayor frecuencia de aparición de efectos secundarios (3).

Entre los fármacos por incluir en un retratamiento, y en relación con algunos de los 10 mandamientos del cuadro 1, se deben aclarar y reseñar (3):

1) De ser posible, se debe asociar el mayor número disponible de fármacos bactericidas y que actúen sobre distintas dianas del microorganismo. Si existen pocos, siempre hay que contar con un amiglicósido. Aunque la capreomicina (Cmp) no pertenece a este grupo, al ser su mecanismo de acción similar, se valora conjuntamente con ellos a la hora de elegir un aminoglucósido. Además, al ser menos tóxico y fácilmente tolerado, suele ser el aconsejado por muchos autores si no se puede utilizar S.

2) Es importante valorar la posible existencia de resistencias cruzadas con fármacos mal administrados. Las resistencias en el grupo de los aminoglucósidos se consideran unidireccionales, debiendo utilizarse, secuencialmente, en el sentido expuesto en el cuadro. Así, si un fármaco es resistente a S, es muy probable que

Cuadro 2. Fármacos en los que se ha demostrado actividad frente a *M. tuberculosis*.

-
1. Isoniacida
 2. Rifampicina
 3. Pirazinamida
 4. Etambutol
 5. Estreptomina
 6. Capreomicina
 7. Kanamicina
 8. Amikacina
 9. Etionamida-Protionamida
 10. Cicloserina
 11. Ácido para-amino-salicílico
 12. Quinolonas:
 - Ciprofloxacina
 - Ofloxacina
 - Levofloxacina
 - Esparfloxacina
 - Moxifloxacina
 13. Tiacetazona
-

guarde sensibilidad al resto. Si lo es a Kn, es muy probable que guarde susceptibilidad al resto salvo a S en que muy probablemente será resistente. También existe resistencia cruzada entre R y el grupo de las ansamicinas o rifampicinas.

3) No se deben administrar fármacos con resistencia probada o en los que exista la sospecha de que ésta se ha producido. Tan sólo se valorará su asociación en la pauta terapéutica a elaborar ante el hecho de que no existan otros fármacos disponibles.

4) No asociar jamás un solo fármaco a una asociación que ya se ha demostrado ineficaz. Tan sólo se estarían dando las condiciones para realizar una monoterapia encubierta.

5) Deben valorarse detenidamente los fármacos seleccionados, teniendo en cuenta que sus efectos secundarios y tóxicos son importantes y también que se han de administrar a personas con múltiples tratamientos previos.

La relación de todos los fármacos antimicobacterianos que se podrían utilizar en una pauta de retratamiento se detallan en el cuadro 2 (3), aunque la gran mayoría de los fármacos de segunda línea son muy caros y difíciles de conseguir. Como se puede observar en el cuadro 2, existen 13 fármacos en los que se ha probado su eficacia antimicobacteriana, aunque con diferente actividad bactericida y esterilizante. Por

este motivo, siempre se debe intentar rescatar el mayor número posible de los fármacos de primera línea (H, R, E, S y Z), porque además de que son más eficaces, son mejor tolerados y mucho más fáciles de obtener en el mercado (3). En cualquier caso, como ya se ha expuesto, todos los enfermos de TB se pueden curar con 3-4 fármacos nunca usados previamente, disponiendo de un arsenal farmacológico lo suficientemente amplio para poder conseguir este objetivo. Al final, las limitaciones más importantes van a venir condicionadas por la disponibilidad y capacidad de poder obtener alguno de estos fármacos, y con la experiencia en diseñar pautas terapéuticas adecuadas y en el manejo de estos fármacos más tóxicos y peor tolerados (3).

Fármacos antituberculosos de segunda línea

En el cuadro 3 se detalla el mecanismo de acción, la población bacilar sobre la que actúan, la posología, los efectos secundarios más comunes y las interacciones farmacológicas de los fármacos antituberculosos más comunes de segunda línea (3). Sobre este cuadro se deben realizar las siguientes consideraciones (3):

1) La tiacetazona (T) ha de administrarse a dosis de 150 mg en una sola toma y como complicaciones fundamentales se citan las discrasias sanguíneas, con aparición de hemorragias y petequias por trombocitopenia. También anemia aplásica y, en pacientes infectados por VIH presentan, con frecuencia, alteraciones dermatológicas, algunas de ellas mortales (síndrome de Stevens-Johnson), motivo por el que debe contraindicarse su uso en estos enfermos.

2) La Cmp, aunque no es exactamente un aminoglucósido, tiene un mecanismo de acción similar, aunque se comporta como menos tóxica, motivo por lo que puede ser el fármaco elegido en los retratamientos en los que no se puede emplear S.

3) Todos los fármacos deben administrarse en una dosis única y simultánea, ya que no sólo mejoran los resultados, sino que, en general, proporcionan una mejor tolerancia, con menos efectos tóxicos. La única excepción a esta regla la constituye la asociación de R y ácido para-amino-salicílico (PAS), que se han de administrar distanciándolos al menos 8-11 horas. En etionamida (Eth), PAS y cicloserina (Cs) puede valorarse la administración

Fármaco	Dosis diaria	Efectos secundarios	Pruebas de efectos 2	Interacción	Notas
Capreomicina	15-30 mg/kg hasta 1 g	lesión VIII par nefrotóxico	función vestibular audiometría, BUN	bloqueantes neuromusculares	bactericida extracelular
Kanamicina	15-30 mg/kg hasta 1 g	lesión VIII par nefrotóxico	función vestibular audiometría, BUN	bloqueantes neuromusculares	bactericida extracelular
Etionamida	15-30 mg/kg hasta 1 g	trastornos G-1 hepatotóxico	GOT GPT		bacteriostático extra e intracelular
PAS	150 mg/kg hasta 12 g	trastornos G-1 hepatotóxico	GOT GPT		bactericida extracelular
Cicloserina	10-20 mg/kg hasta 1 g	psicosis convulsión eritema	prueba psicológica	alcohol	bacteriosta extra e intracelular

Pruebas de efectos 2: prueba de control de efectos secundarios
Trastornos G-1: trastornos gastrointestinales

Cuadro 3. Fármacos antituberculosos más comunes de segunda línea. Mecanismo de acción, población bacilar sobre la que actúan, posología, efectos secundarios más comunes e interacciones farmacológicas.

en 2-3 tomas, por la intolerancia gástrica que suelen conllevar.

4) La protonamida es un derivado de la Eth, con la misma acción, pero mejor tolerado a nivel gástrico. Las dosis que se han de usar son las mismas que con Eth. Sin embargo, como existe más experiencia con Eth, se recomienda usar prioritariamente ésta.

5) La clofazimida es un fármaco antileproso que también se ha usado en casos de TB con multiresistencia, aunque su eficacia frente a la TB es muy baja.

Mención especial merecen los derivados de las fluoroquinolonas, por ser los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis* en los que más se ha investigado en la última década. Estos agentes son derivados del ácido carbónico y se ha demostrado que su acción antituberculosa la realizan por medio de la inhibición de la ADN-girasa. Como todos los miembros de esa familia actúan al mismo nivel, presentan resistencia cruzada entre todos ellos, por lo que si uno de ellos no sirve, por probada resistencia, se habrá inutilizado el resto del grupo. Sin embargo, toda la familia no presenta resistencias cruzadas con el resto de los fármacos antituberculosos (3).

Las fluoroquinolonas de primera generación, como norfloxacin, tienen poca utilidad al necesitar dosis muy elevadas. Sin embargo, las de segunda generación, como ofloxacin y ciprofloxacina, han mostrado muy buena sensibilidad *in vitro* y existe suficiente experiencia clínica para que sea uno de los fármacos de elección a la hora de elaborar un retratamiento, sobre todo porque son fármacos muy bien tolerados a largo plazo y de fácil disponibilidad en casi todo el mundo. Sin embargo, es necesario destacar que nunca se han realizado estudios clínicos aleatorizados con estos fármacos (3).

Por su parte, algunas fluoroquinolonas de tercera generación - levofloxacina -, y de cuarta - moxifloxacina - tienen mejores concentraciones inhibitorias mínimas que las de segunda y podrían tener algunas ventajas más. Por ejemplo, se ha encontrado que la capacidad de esterilización - en pulmones de ratones infectados - de

moxifloxacina asociada a H era superior que cuando se utilizaba H o moxifloxacina sola. Sin embargo, presentan los inconvenientes de su elevado costo y de no existir experiencia sobre su tolerancia y toxicidad a largo plazo. Es por ello que, de momento, se prefieren las de segunda generación, más económicas, bien toleradas y de fácil disponibilidad (3).

La cirugía en el tratamiento de la tuberculosis MFR

Con todo el arsenal terapéutico y las premisas referidas previamente, es obvio que el papel de la cirugía en el tratamiento de la TB con MFR prácticamente nunca se tendría que utilizar. Esta cirugía necesitaría que existiesen lesiones localizadas, que el enfermo tuviera buena capacidad funcional respiratoria y que no existiesen fármacos disponibles para poder elaborar una pauta de retratamiento según las premisas expuestas. A pesar de todo ello, es necesario resaltar que se estaría aplicando un remedio con una alta morbimortalidad y que no siempre es curativo de la enfermedad. Al final, el retratamiento de la TB acaba convirtiéndose en una cuestión de manejo adecuado de los fármacos de segunda línea (3).

El retratamiento como estrategia en un PNT: posibilidades en los países con escasos o medios recursos económicos

Este importante apartado debe iniciarse resaltando la extrema importancia de que la prevención, con buenos esquemas iniciales y con supervisión estricta del tratamiento, es la mejor manera de evitar el tener que enfrentarse a este delicado y difícil problema.

Todo lo expuesto hasta aquí en este artículo es la actualización teórica del tema, que podría ser fácilmente aplicable en las mejores condiciones económicas, sanitarias y epidemiológicas. Es lo que ocurre en los países más ricos, con pocos casos de TB y muchos recursos económicos y sanitarios. En estas naciones hay más médicos especialistas que enfermos que ingresan para retratamiento. Esto permite que cada paciente con este problema puede ser atendido por personal experto en el tema, que, además, dispondrá de

múltiples ayudas diagnósticas - pruebas de susceptibilidad rápidas - y todas las posibilidades terapéuticas, ya que no existe la limitante económica. Estos médicos expertos identificarán, por un lado las recaídas y abandonos completos de la medicación y les podrá instaurar el mismo esquema de tratamiento inicial; y, por otro, los fracasos y abandonos parciales y les diseñará un esquema de retratamiento en el que podrá utilizar los fármacos de segunda línea que considere oportunos. Es por ello que en las naciones industrializadas la indicación es realizar retratamientos individualizados, adecuados a cada caso concreto (3). No obstante, hay que destacar que estos retratamientos individualizados cuestan entre US \$5.000 y US \$10.000, precio que puede llegar incluso a más de US \$100.000 si se incluye el costo de largas hospitalizaciones.

Sin embargo, la realidad expuesta no es la que tiene la gran mayoría del planeta. En los países con alta endemia de TB, todos con recursos económicos limitados, aunque se esté aplicando un buen PNT, se estima que alrededor del 10% al 15% de los enfermos iniciales van a acabar volviendo al programa en un período mayor o menor de tiempo. Esto supone que en un país que, por ejemplo, diagnostique 10.000 casos anuales de TB, 1.500 corresponderían a la etiqueta de vueltos a tratar, o sea, que necesitarían un retratamiento. Este número de enfermos es 50 a 500 veces superior - según el nivel económico y sanitario - al de los médicos especialistas existentes en el país. Esto hace prácticamente imposible el que cada enfermo que reingresa al programa como vuelto a tratar sea atendido por una persona experta en el tema. Si no se tiene mucha experiencia en el tema, la posibilidad de error en identificar cuál de las cuatro posibilidades que llevan al retratamiento (abandonos de tratamiento, recaídas, fracasos o enfermos con mala adherencia) es la que se está produciendo en cada enfermo concreto es muy elevada (3). Y esto es muy importante, porque de estas cuatro posibilidades, sólo los fracasos conllevan la certeza de que existe resistencia a fármacos, aunque los malos adherentes también tienen posibilidades. El resto, que son más del 90% de los enfermos que ingresan como vueltos a tratar,

corresponden a recaídas o abandonos completos de tratamiento, entidades que, como ya ha sido analizado, se asume que no seleccionan resistencias (3).

Por todo lo expuesto, al ser tantos los enfermos que ingresan para retratamiento en los países con elevada endemia, obliga a que se tengan que manejar en el nivel periférico del sistema de salud, donde, como se ha expuesto, existe incapacidad para diferenciar las distintas condiciones que llevan a este retratamiento. Además, sería imposible asumir el tremendo costo que conllevaría el asumir retratamientos individualizados en tantos enfermos. Hay que resaltar que mientras estos retratamientos cuestan US \$5.000-US \$7.000, un tratamiento inicial cuesta alrededor de US \$10, o sea que, con el precio de un retratamiento individualizado (menos eficaz), se podrían tratar 500-700 enfermos iniciales, que son la auténtica prioridad epidemiológica. Además, la gran mayoría de los países con elevada endemia de TB sólo puede gastar menos de US \$50-US \$100 por habitante para todos sus gastos de salud.

Las limitaciones operativas (incapacidad de diferenciar en el nivel periférico entre las diferentes posibilidades de retratamiento) y económica, llevaron a la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) a razonar que lo ideal era introducir un esquema de retratamiento estándar, con fármacos de primera línea - bien tolerados y de fácil manejo -, que se aplicase de forma masiva a todos los enfermos que ingresaran al programa como vueltos a tratar (2). Este esquema de 8 meses, administrado en 3 fases (2HRZES/1HRZE/5H3R3E3), debe ser estrictamente supervisado y cuesta sólo alrededor de US \$40-US \$60. Es un esquema operativo para aplicar en las mismas condiciones de manejo que en los enfermos iniciales que, en el terreno, curará todas las recaídas y abandonos de tratamiento (la gran mayoría del importante número de los vueltos a tratar) y a 50% de los fracasos. De esta forma, en el nivel periférico se seleccionará a los auténticos pacientes con resistencias (son los que no se curan), que sólo serán el 1%-2% del total de enfermos en los países con baja MFR inicial y

buena aplicación de un PNT. Sin embargo, este porcentaje puede ser superior si no se cumplen estas premisas. Estos enfermos y que ya, por su reducido número, sí podrán ser manejados en un nivel superior de atención, por médicos especialistas y con posibilidad de utilizar fármacos de segunda línea (3).

Ahora, una vez seleccionados estos enfermos con resistencias, ¿qué hacer con ellos?, ¿estaría indicado administrarles un costoso retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea? Llegados a este punto, existen dos posibilidades, retratamientos individualizados según patrón de resistencias, o introducir un retratamiento estándar con fármacos de segunda línea, sin necesidad de realizar prueba de susceptibilidad. Ha existido gran controversia sobre cuál de estas dos posturas es la más adecuada (7,22-26). Sin embargo, la realidad es que la gran mayoría de países con escasos recursos han utilizado muy poco los fármacos de segunda línea - es de suponer que tiene que existir muy pocas resistencias a ellos - escasamente disponen de posibilidad de realizar prueba de susceptibilidad a estos fármacos de segunda línea y, aunque así fuera, la fiabilidad de los mismos es muy inferior a cuando se realizan con los medicamentos de primera línea.

Llegados a este punto y para un mejor manejo de estos enfermos con MFR, es necesario razonar cómo pueden provenir de dos fuentes muy diferentes y que conllevarían actitudes diagnósticas y terapéuticas distintas (7). Éstas serían las dos fuentes y las actitudes a seguir con cada una de ellas (7):

1) Los enfermos de MFR que se han generado en un buen PNT, después de haber recibido adecuados esquemas con fármacos de primera línea.

En estos casos, si han entrado a los esquemas estándar con fármacos de primera línea del PNT y se ha asegurado una buena supervisión de la toma de la medicación, el fracaso a ambos esquemas de primera línea (6 y 8 meses) no significa, necesariamente, resistencia a todos los fármacos de primera línea. Y, por supuesto, hay que aceptar que están libres todos los fármacos de segunda línea. Esto sólo cambiaría si las tasas

de MFR primaria es muy elevada (superior al 3%). Si estos PNT con buena supervisión de la toma del tratamiento tienen como esquema primario 2HRZE/4HR (diario o intermitente), o 2HRZE/6HE, y las tasas de MFR inicial no son elevadas, la causa más probable de fracaso es la resistencia inicial a H. En la primera fase, los enfermos suelen mejorar, pero en la segunda, al no actuar H, se quedarían solos R o E. En el primero de los casos es mucho más difícil el fracaso, por la mayor potencia de la R. En cualquier caso, con estos esquemas es muy probable que en el fracaso no se seleccionen resistencias a Z en ambos esquemas, ni a R en el esquema con 6HE en la fase de continuación, ni a E en el esquema con 4HR.

Por lo tanto, si a los fracasos de este esquema primario (resistencia a H y R o E, según la fase secundaria del esquema primario) se le da el esquema 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 (2), en la primera fase del tratamiento irían 3 fármacos libres de resistencia (S, Z y E o R, según la fase secundaria del esquema primario), y en la segunda fase irían dos fármacos libres (Z y E o R). De esta forma, Z siempre va muy protegida, ya que se suprime en la tercera fase (5H3R3E3). Es por ello que en el fracaso de este segundo esquema, sólo hay que aceptar resistencia a estos tres fármacos, dos de ellos adquirida en el primer esquema y el tercero en este segundo esquema.

Es por ello que en un país con buen PNT, los enfermos nuevos que fracasan a los dos esquemas de tratamiento con fármacos de primera línea, muy probablemente presentan susceptibilidad a Z, además de a todos los fármacos de segunda línea. En estos casos, que se podrían llamar incidentes o prospectivos, lo ideal es administrarles a todos el mismo esquema de retratamiento. Quizá el ideal sea: 3 Z-Eth-Of-Kn/15-18 Z-Eth-Of, por varias razones: utiliza las asociaciones más conocidas y menos tóxicas (aunque son más tóxicas que los esquemas de primera línea), las menos caras, facilita la disponibilidad de estos fármacos y, sobre todo, evita improvisaciones, que se pueden dar con mucha frecuencia en los tratamientos individualizados (3,7). El E en este esquema no valdría para nada, pues se ha demostrado que en

la tercera fase del segundo esquema se le deben haber seleccionado resistencias, ya que si no fuera así, el enfermo no habría fracasado. En cualquier caso, este esquema estandarizado se debería adaptar en cada región según la historia de fármacos utilizados en la misma en el pasado. También puede ayudar a diseñar este esquema si se conocen datos fiables sobre resistencia a H y R en enfermos previamente no tratados y en los que fracasan al esquema inicial.

Aquí, por lo tanto, no es necesario utilizar 5 o 6 drogas, ni prolongar más tiempo de 3 meses el aminoglucósido, ya que, muy probablemente, su eficacia va a ser la misma, y sólo se conseguiría incrementar la toxicidad y el costo (3,7). El problema es que los pocos trabajos que han evaluado este esquema (23), han metido en la misma cohorte de análisis a los enfermos razonados en este punto 1 y los que se expondrán a continuación, o sea, los enfermos que constituyen la prevalencia de MFR y los que aparecen nuevos. Este es un error metodológico muy importante que debe ser tenido en cuenta, ya que claramente va a infravalorar los resultados de este esquema. Esto pasa con una publicación realizada sobre enfermos MFR en Perú (23), donde al final los resultados no son demasiado satisfactorios, pero porque se han mezclado dos tipos de enfermos que no tienen nada que ver y que sólo se parecen por su condición de MFR.

Esta situación sólo se invertiría en los países con elevada MFR primaria, donde habría que aceptar que la Z no valdría para este esquema. Bastaría, en estos supuestos por cambiar Z por Cs, pero bastaría igualmente con 4 fármacos y no sería necesario prolongar el aminoglucósido (3,7).

Es importante resaltar también que este esquema tiene un costo aproximado de US \$1.000, lo que supone un importante ahorro con respecto a los US \$5.000-US \$10.000 de los retratamientos individualizados.

2) Los casos de MFR que han recibido múltiples esquemas de tratamiento, incluidos fármacos de segunda línea, y sin buena supervisión del tratamiento.

Serían la prevalencia de casos MFR. Seguro que muchos de ellos han recibido múltiples esquemas

terapéuticos, no estandarizados en todos los casos y con elevado riesgo de resistencia a todos los fármacos de primera línea y a algunos de los de segunda (7). En estos enfermos, el manejo debe individualizarse, caso por caso. Adquiere tremenda importancia la historia detallada y dirigida de fármacos tomados en el pasado, que debe ser la base de la pauta de retratamiento que se elabore (3,7).

La decisión del esquema a utilizar en cada enfermo debe basarse en esta historia de fármacos y en los resultados de las pruebas de susceptibilidad a drogas de primera línea. El valor de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos de segunda línea es tan escaso y poco contrastado, que no debería recomendarse, pues, con frecuencia, confunden más que ayudan.

En estos casos es muy probable que no valgan ni Z ni E, por lo que se debería diseñar un esquema con fármacos de segunda línea y, como en algunos de los medicamentos puede existir duda de su posible resistencia, se justificaría el utilizar cuatro fármacos en la primera fase de estos esquemas. Es en estos enfermos en los que, lógicamente, a mayor número de fármacos, mayor probabilidad de conseguir la curación, aunque también mayor tasa de efectos secundarios y de posibles abandonos del tratamiento relacionados a esta causa (7). En cualquier caso, si en estos enfermos se obligase a realizar buenas historias de fármacos como requisito previo a entrar en un esquema de retratamiento, seguro que se podría reducir el número de drogas a utilizar. Si en estos enfermos no quedan fármacos disponibles, se puede prolongar el uso de los aminoglucósidos hasta 12-24 meses, siempre controlando muy de cerca los efectos secundarios.

Posibilidades de retratamiento según recursos económicos

Debe dejarse claro que el retratamiento nunca es una prioridad epidemiológica, por lo que no se debería gastar ningún recurso en este capítulo sin que antes se haya asegurado que todos los enfermos iniciales tienen acceso gratuito a un esquema de tratamiento de corta duración (3). Esto, infortunadamente, aún no se cumple en extensas zonas de países con alta endemia,

siendo triste observar cómo en algunos de estos casos sí se destinan recursos para pruebas de sensibilidad, fármacos de segunda línea, etc. Sin embargo, este concepto de prioridades en costo-eficacia choca de lleno con el hecho de enfrentarse a un enfermo con múltiples resistencias a los que si no se le pueden dar fármacos es casi como condenarlo a muerte. Este planteamiento clínico individualizado del problema suscita mucha polémica. Quizá, por ello, lo más adecuado es, a la vez que se garantiza el tratamiento para todos los enfermos iniciales y se asegura la supervisión de los mismos, obtener un banco mínimo de fármacos de segunda línea, a manejar centralizados sólo por personas de mucha experiencia, tal como se expondrá a continuación.

Una vez asegurado lo previamente expuesto, el pasar a alguno de los pasos secuenciales expuestos del retratamiento, es cuestión de los recursos económicos y sanitarios disponibles. Todos los países del mundo, incluidos los más pobres y con mayor endemia, deberían luchar por garantizar al menos el esquema de retratamiento estándar de 8 meses con fármacos de primera línea (2HRZES/1HRZE/5H3R3E3). Éste, como se ha expuesto, no es muy costoso y puede administrarse a una buena cantidad de enfermos (15% del total), por lo que, a buen seguro, tiene repercusiones epidemiológicas. Debería incluirse como un mínimo en el manual del PNT, incluso realizando estudio de cohortes sobre los resultados de este tratamiento (1-3).

Quizá la gran mayoría de los países con escasos recursos económicos no deberían gastar más recursos en retratamientos que los expuestos (2). Sin embargo, los países con recursos económicos medios - y algunos de los de escasos recursos - que ya deben haber superado estos dos escalones del tratamiento (enfermos iniciales y retratamiento estándar con fármacos de primera línea), quizá deberían pensar en adquirir un banco de fármacos de segunda línea para poder ofrecer un esquema de retratamiento estándar con estos medicamentos (3). Sin embargo, el tremendo peligro de obtener estos fármacos es su posible uso indiscriminado que conllevaría la selección masiva de resistencias y su posible invalidez en el futuro.

Es por ello que, en el caso de que un PNT decida que tiene recursos y cree oportuno invertirlos en este campo, previamente a adquirir este banco de fármacos de segunda línea, debería hacer una evaluación de los retratamientos anuales que va a necesitar. Una vez adquiridos, este banco de fármacos debería ser manejado siempre por la Unidad Central del PNT, que no autorizará a que se inicie ningún retratamiento hasta asegurar que existe suficiente cantidad de fármacos para completar los 18-24 meses requeridos. Además, previo a autorizar uno de estos costosos retratamientos, debe existir un consenso entre el médico especialista que lo indica y el médico especialista que debe trabajar, a tiempo parcial o total, en la Unidad Central del PNT. Sólo así se asegurará un adecuado manejo que ahorre recursos y no invalide este valioso arsenal para el futuro (3).

Por último, el último escalón terapéutico, el retratamiento individualizado según resultados de las pruebas de sensibilidad, quizá sólo se debería recomendar en los países con altos recursos económicos y, sólo excepcionalmente, como última posibilidad en algunos países con recursos económicos medios (24).

El derecho de los pacientes y los esfuerzos internacionales para hacer llegar tratamiento a todos los casos con MFR

La racionalización de recursos razonada en el apartado anterior se ha expuesto para intentar evitar un hecho encontrado con demasiada frecuencia en el pasado de países con claro desabastecimiento de fármacos de primera línea y que, sin embargo, gastaban recursos en los de segunda línea. Sin embargo, esto no debería justificar la realidad de que todos los enfermos con TB, susceptible o MFR, deberían tener acceso a los mejores tratamientos que puedan evitar su muerte y sufrimiento. Al igual que con la comida, existen suficientes recursos en el mundo para ello. Afortunadamente, en los últimos años este razonamiento ha sido reconocido por los organismos internacionales y se han realizado importantes esfuerzos para ayudar a solucionar este problema. De entre ellos, habría que destacar la creación del fondo global para la lucha contra

el sida, la tuberculosis y la malaria (GFATM, por sus siglas en inglés) y el Comité Luz Verde (*Green Light Committe*). El primero está donando fondos a los países que reúnen un mínimo de requisitos para todos los enfermos con TB, incluidos los MFR, tengan acceso a los mejores tratamientos. Por su parte, el Comité Luz Verde está consiguiendo, no sólo una importante mejora en el manejo de los enfermos con MFR, sino también reducir, de forma importante, el precio de los fármacos de segunda línea.

Conclusiones

En el presente artículo se ha tratado de estandarizar y simplificar el siempre difícil manejo de los enfermos con sospecha de ser portadores de MFR. Como éste es un problema claramente emergente en la gran mayoría de los países, este manejo debe simplificarse e ir valorando, paulatinamente, el incorporarlo a los manuales de normas de los PNT. Con las premisas expuestas en este texto se ha razonado la mejor manera de poder simplificar el manejo de estos enfermos.

Referencias

1. **World Health Organization.** Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Third edition. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. **Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuçq A.** Management of tuberculosis. A guide for low income countries. Fifth edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2000.
3. **Caminero JA.** Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); 2003.
4. **Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baez 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.
5. **Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodriguez JC, Afonso O, Martin C, Pavon JM, Torres MJ, Burgos M, Cabrera P, Small PM, Enarson DA.** Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:717-20.
6. **Ortega A.** Retratamientos en tuberculosis. *Rev Clin Esp* 1987;180:269-74.
7. **Caminero JA.** Standardized treatment regimens for MDR-TB. The challenge of drug-resistant tuberculosis. 99th International Conference of the American Thoracic Society. Seattle, USA, May 2003.
8. **American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America.** American Thoracic Society Documents. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
9. **Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh R.** Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
10. **Park SK, Kim CT, Song SD.** Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:877-84.
11. **Geerligts WA, Altena R, de Lange WCM, van Soolingen D, van der Werf TS.** Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:758-64.
12. **Caminero JA.** Comentarios a la reciente normativa de tratamiento de la tuberculosis de la ATS/CDC/IDS. *Arch Bronconeumol* 2003 (en prensa).
13. **Research Committee of the British Tuberculosis Association.** Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1963;44:195-214.
14. **Jancik E, Zelenka M, Tousek, Makova M.** Chemotherapy for patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS. *Tubercle* 1963;44:443-5.
15. **de March PT.** Resultados obtenidos mediante regímenes de asociación con dos o tres drogas secundarias en el retratamiento del tuberculoso pulmonar crónico. *Rev Clin Esp* 1968;109:119-26.
16. **Kass I.** Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. I. Observations on the efficacy of combinations of kanamycin, ethionamide and either cycloserine or pyrazinamide. *Tubercle* 1965;46:151-65.
17. **Tousek J, Jancik E, Zelenka M, Jancikova-Makova M.** The results of treatment in patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS: a five years follow-up. *Tubercle* 1967;48:27-32.
18. **Fischer DA, Lester W, Dye WE, Moulding TS.** Retreatment of patients with isoniazid-resistant tuberculosis: analysis and follow-up of 146 cases. *Amer Rev Resp Dis* 1968;97:392-8.
19. **American Thoracic Society.** Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in adults: the choice of drugs in relation to drug susceptibility. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:508-12.
20. **American Thoracic Society.** Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;94:125-7.

21. **American Thoracic Society.** Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
22. **Nardell EA.** Individualized treatment regimens for MDR-TB: one approach that works. The challenge of drug-resistant tuberculosis. 99th International Conference of the American Thoracic Society. Seattle, USA, May 2003.
23. **Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcon E, Rapiti E, Ramos G, Bonilla C, Sabogal I, Aranda I, Dye C, Raviglione M, Espinal MA.** Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002;359:1980-9.
24. **Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, Sanchez E, Sarria M, Becerra M, Fawzi MC, Kapiga S, Neuberg D, Maguire JH, Kim JY, Farmer P.** Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348:119-28.
25. **Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Horne N, Iseman M, Watt B.** Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. WHO/TB/96.210. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1997.
26. **Iseman MD.** Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.

