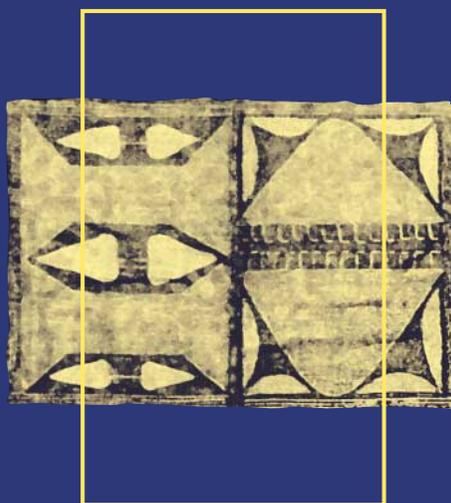


DIRECTRICES

para el

TRATAMIENTO



de la

TUBERCULOSIS

FARMACORRESISTENTE



ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

por

Sir John CROFTON

Profesor Emérito de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis
Universidad de Edimburgo, Escocia

Pierre CHAULET y Dermot MAHER

Programa Mundial contra la Tuberculosis
Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

con contribuciones de

Jacques GROSSET

William HARRIS

Norman HORNE

Michael ISEMAN

Bryan WATT







1	PREFACIO	5
1	INTRODUCCION	7
	1.1 Definiciones.....	7
	1.2 ¿Cómo se produce la tuberculosis multirresistente?	8
	1.3 Magnitud del problema.....	9
	1.4 ¿Cómo puede prevenirse la tuberculosis multirresistente?	11
2	PRINCIPIOS BASICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE	13
	2.1 Centro especializado.....	13
	2.2 Formulación de un régimen terapéutico apropiado.....	13
	2.3 Pruebas de sensibilidad fiables.....	13
	2.4 Suministro seguro de medicamentos.....	13
	2.5 Prioridad a la prevención	14
	2.6 Empleo de los regímenes estándar de la OMS en los casos nuevos y en los retratamientos	14
	2.7 Tuberculosis multirresistente a consecuencia de un tratamiento incorrecto	14
	2.8 Asignación a largo plazo de recursos financieros y de personal	14
3	EVALUACION DE LOS CASOS DE TUBERCULOSIS APARENTEMENTE MULTIRRESISTENTE	17
	3.1 Advertencias previas.....	17
	3.2 Recopilación cuidadosa de datos sobre el paciente.....	18
	3.3 Examen de los criterios de fracaso del retratamiento	20
	3.4 Interpretación de los datos relativos a un caso individual.....	21
4	MEDICAMENTOS DISPONIBLES PARA TRATAR LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE	23
	4.1 Medicamentos antituberculosos básicos	23
	4.2 Medicamentos antituberculosos de segunda línea	24
	4.3 Resistencia cruzada.....	25
	4.4 Clasificación de los medicamentos antituberculosos utilizados en la tuberculosis multirresistente	26



5.	ELECCION DE UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO PARA UN ENFERMO CON TUBERCULOSIS APARENTEMENTE MULTIRRESISTENTE	31
5.1	Principios básicos	31
5.2	Ejemplos de regímenes aceptables en condiciones de programa	32
5.2.1	Si no se dispone de resultados de pruebas de sensibilidad	32
5.2.2	Si se dispone de resultados de pruebas de sensibilidad	33
6.	TRATAMIENTO QUIRURGICO	37
6.1	Indicaciones de la cirugía.....	37
6.2	Momento apropiado para la cirugía	37
6.3	Quimioterapia antituberculosa postoperatoria	37
ANEXO	MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINEA	39
	REFERENCIAS	45



- 1 Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectado por *M. tuberculosis*. Según las estimaciones disponibles, en 1995 se registraron mundialmente unos nueve millones de casos nuevos de tuberculosis y tres millones de defunciones por esa causa.
El *M. tuberculosis* causa la muerte de más personas que cualquier otro agente infeccioso. Las defunciones por tuberculosis representan el 25% de toda la mortalidad evitable en los países en desarrollo, donde se registra el 95% de los casos y el 98% de los fallecimientos causados por esta enfermedad; el 75% de estos casos se sitúa en el grupo de edad económicamente productivo (15-50 años).
- 2 En consecuencia, a medida que se acerca el siglo XXI, nos enfrentamos con una situación mucho más grave que la que existía a mediados de los años cincuenta. Debido a factores demográficos y socioeconómicos, a la escasa atención prestada al control de la tuberculosis en muchos países y, por último, a la epidemia de VIH, se ha producido un gran aumento del número de casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, que a menudo quedan sin diagnosticar o sin tratar. Cuando los casos de tuberculosis reciben tratamiento, la prescripción incorrecta de medicamentos y el tratamiento individual deficiente dan lugar a un aumento del número de pacientes que eliminan bacilos resistentes.
- 3 En 1991, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Resolución WHO 44.8 en la que se reconoce que la base del control de la tuberculosis es el tratamiento eficaz de los casos y recomienda que se refuercen los programas nacionales de control, introduciendo el tratamiento quimioterapéutico acortado y mejorando el sistema de atención del tratamiento. Desde 1992, el Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis ha adoptado una nueva estrategia con miras a atender las necesidades del control de la tuberculosis en el mundo.

El control de la tuberculosis requiere una tecnología eficaz, barata, sencilla y en gran parte estandarizada, así como personal de gestión capacitado para aplicarla en gran escala en cada país.

- 4 El éxito de la atención del tratamiento de los casos basada en la estrategia recomendada por la OMS, el tratamiento acortado directamente observado (DOTS), depende de la aplicación de una política con cinco componentes:
 - compromiso del gobierno;
 - detección de casos por examen microscópico de esputo.
 - búsqueda de casos predominantemente pasiva en los servicios de atención primaria de salud;
 - tratamiento abreviado, administrado bajo observación directa, consistente en regímenes quimioterápicos estándar abreviados administrados bajo un control riguroso y gratuitamente, a los casos nuevos o de retratamiento con baciloscopia positiva.
 - suministro regular de todos los medicamentos antituberculosos básicos;
 - establecimiento y mantenimiento de mecanismos de vigilancia de la detección y de los resultados del tratamiento, basados en el registro



individual de datos de los pacientes a nivel de distrito y en un sistema de notificación trimestral.

- 5 En todos los países que han adoptado la estrategia DOTS, las tasas de curación (y las tasas de éxito) en los casos de tuberculosis con baciloscopia positiva superan ya el 80% en condiciones de programa. Cuando esta estrategia se aplica durante largo tiempo en el tratamiento estándar de los casos de tuberculosis con baciloscopia positiva, tanto las fuentes de infección como la transmisión experimentan una reducción considerable.

Para el futuro, la prioridad esencial continúa siendo administrar regímenes quimioterápicos estándar de corta duración a todos los casos con baciloscopia positiva (tanto nuevos como de retratamiento). Esta prioridad requiere una inversión máxima de esfuerzos, tiempo, medicamentos y dinero en el marco del programa antituberculoso nacional, sin desviar fondos ni recursos para dar tratamiento a los casos con baciloscopia negativa y crónicos.

- 6 Conviene tener en cuenta el problema terapéutico de los enfermos de tuberculosis pulmonar que siguen teniendo una baciloscopia de esputo positiva tras cumplir un retratamiento bajo supervisión estricta, según las pautas de la OMS. Aunque estos casos representan una pequeña proporción del total de enfermos tuberculosos, no dejan de plantear un problema permanente a los responsables de los programas.

Por falta de recursos financieros, muchos países no pueden facilitar a los enfermos toda la gama de costosos medicamentos de segunda línea que les brindan cierta esperanza de curación. Sin embargo, los países económicamente más prósperos quizá estén en condiciones de hacerlo, especialmente si han heredado un importante volumen de enfermos con tuberculosis multirresistente de una etapa anterior en la que el tratamiento se hacía de un modo desordenado y caótico. Por otra parte, muchos países carecen de información sobre el empleo correcto de medicamentos de segunda línea.

En octubre de 1995 se abordó este problema en un seminario sobre control de tuberculosis organizado por la OMS en Ginebra. Los participantes recomendaron que los países que puedan hacer frente a ese gasto, dispongan que los medicamentos de segunda línea se distribuyan únicamente a través de **un centro especializado** (o de varios centros de este tipo en los países de gran extensión), que esté estrechamente conectado con **un laboratorio** capaz de realizar cultivos y pruebas fiables de sensibilidad del *M. tuberculosis* a los medicamentos.

El Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis ha preparado las presentes "Directrices para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente" habida cuenta de la necesidad de una norma clara sobre esta cuestión.



1.1

DEFINICIONES

- a) *Tuberculosis farmacorresistente.* Con esta expresión se designa un caso de tuberculosis (generalmente pulmonar) que excreta bacilos resistentes a uno o más medicamentos antituberculosos.

En los pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo con medicamentos antituberculosos, la resistencia bacteriana se denomina *resistencia primaria* (si se tiene la seguridad de que el sujeto no ha sido tratado anteriormente). Si, una vez efectuado el examen clínico, es dudoso que el paciente no haya recibido algún tratamiento anterior, se habla de *resistencia inicial*. La *resistencia inicial* es una combinación de *resistencia primaria* y de *resistencia adquirida* no revelada.

En los pacientes en que hay constancia de un tratamiento anterior (de más de un mes de duración) la resistencia bacteriana se denomina *resistencia adquirida*.¹

En los casos nuevos, los regímenes estándar de primera línea de la OMS (seis meses u ocho meses) evitan el riesgo de que el tratamiento fracase a causa de una resistencia primaria.

En la mayor parte de los pacientes previamente tratados (durante más de un mes), el régimen estándar de retratamiento propuesto por la OMS (ocho meses) evita el riesgo de fracaso por resistencia adquirida.

- b) *Fracaso del retratamiento.* El *fracaso del retratamiento* se define como la situación de un enfermo de tuberculosis que excreta bacilos al cabo de cinco meses de quimioterapia de corta duración o tras la aplicación completa del régimen de retratamiento de ocho meses, bajo observación directa por un agente de salud. (1)

El régimen de retratamiento consta de tres medicamentos (isoniacida, rifampicina y etambutol) administrados durante todo el tiempo y acompañados de pirazinamida durante los primeros tres meses y estreptomicina durante los primeros dos meses (2SHRZE/1HRZE/5HRE). Si se administra correctamente este régimen, todos los bacilos que persistan al cabo de cinco meses (o más) de quimioterapia serán por lo general resistentes al menos a uno o dos de los principales medicamentos bactericidas utilizados (isoniacida y/o rifampicina).

- c) *Caso crónico.* Actualmente se considera como *caso crónico* el resultante del fracaso de un régimen OMS de retratamiento **rigurosamente supervisado**. (1) Los casos crónicos han recibido por lo menos dos ciclos de quimioterapia y a veces más de dos ciclos (completos o incompletos). Por lo general, aunque no siempre, los casos crónicos excretan bacilos resistentes (la tasa de resistencia

¹ A veces, en caso de tratamiento monomedicamentoso o de combinaciones medicamentosas inadecuadas, la resistencia puede aparecer en dos o tres semanas. Conviene tener en cuenta este hecho cuando se prescriba una combinación de varios medicamentos a un caso individual.



adquirida es muy alta en este grupo de enfermos) y a menudo excretan bacilos multirresistentes.

- d) *Bacilos y tuberculosis multirresistentes.* Los *bacilos multirresistentes* son resistentes por lo menos a los dos principales medicamentos antituberculosos, la isoniacida y la rifampicina. La multirresistencia es actualmente la forma más grave de resistencia bacteriana. Por esta razón, la *tuberculosis multirresistente* plantea un importante problema a los responsables del control de la tuberculosis en muchos países. (2, 3)

Desde principios de los años noventa se han registrado en diferentes regiones del mundo diversos brotes de tuberculosis multirresistente a consecuencia del uso incorrecto de los medicamentos antituberculosos esenciales. Por lo general, la tuberculosis multirresistente se observa en casos crónicos, tras el fracaso de los regimenes de retratamiento recomendados por la OMS u otros, y representa una importante proporción de los enfermos de tuberculosis con resistencia adquirida. Excepcionalmente, la tuberculosis multirresistente se observa en los casos nuevos, es decir en pacientes que nunca habían tomado medicamentos antituberculosos y que han sido infectados por bacilos multirresistentes. En la mayor parte de las situaciones, estos casos nuevos causados por bacilos multirresistentes representan una proporción muy pequeña de nuevos casos de tuberculosis con resistencia primaria.

1.2 ¿COMO SE PRODUCE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE?

(4, 5)

Como todas las demás formas de resistencia medicamentosa, el fenómeno de la tuberculosis multirresistente es enteramente producto del ser humano.

Los bacilos farmacorresistentes aparecen a consecuencia de un error humano en relación con:

- la prescripción de la quimioterapia
- la gestión del suministro de medicamentos
- el tratamiento del caso
- el procedimiento de entrega de la medicación a los pacientes.

Los errores médicos más comunes que dan lugar a la producción selectiva de bacilos resistentes son:

- a) la prescripción de una quimioterapia insuficiente en los casos de tuberculosis pulmonar multibacilar (p. ej., solamente dos o tres medicamentos durante la fase inicial del tratamiento en un paciente con baciloscopia positiva y bacilos inicialmente resistentes a la isoniacida);
- b) la adición de un medicamento suplementario en caso de fracaso, añadiendo luego otro medicamento cuando el paciente recae, lo que equivale a una monoterapia.



Los errores más comunes que se observan en el manejo del suministro de medicamentos son los siguientes:

- a) las dificultades con que tropiezan los enfermos pobres para obtener todos los medicamentos que necesitan (por falta de recursos financieros o de seguros sociales);
- b) escasez frecuente o prolongada de medicamentos antituberculosos (por gestión deficiente y/o dificultades financieras en los países en desarrollo);
- c) el empleo de medicamentos (o combinaciones medicamentosas) con biodisponibilidad no demostrada.

Los factores siguientes contribuyen también a multiplicar el riesgo de selección de bacilos resistentes por monoterapias sucesivas:

- a) la falta de conocimiento del paciente (por falta de información o por no haber recibido una buena explicación antes de iniciar el tratamiento);
- b) deficiente atención del tratamiento (falta de supervisión directa, sobre todo en la fase inicial).

1.3 MAGNITUD DEL PROBLEMA

(6, 7, 8, 9, 10, 11)

En las condiciones de ejecución de los programas, los enfermos tuberculosos con bacteriología positiva (por baciloscopia y/o cultivo) pueden dividirse en dos grupos:

- *Casos nuevos*: pacientes que no han tomado nunca medicamentos antituberculosos (o lo han hecho durante menos de un mes).
- *Casos antiguos*: pacientes tratados previamente con medicamentos antituberculosos con uno o más ciclos completos o incompletos de quimioterapia.

Durante las primeras etapas de ejecución de un programa nacional de control de tuberculosis, los *casos antiguos* (tratados previamente con regímenes quimioterápicos por lo general inadecuados y no estandarizados) pueden representar hasta la mitad del total de casos notificados. En esta situación, la resistencia adquirida surge como un problema prioritario, pues llega a alcanzar un índice de 50%-80% entre los casos previamente tratados. La solución preferible es estandarizar el tratamiento a nivel nacional y adoptar los regímenes estándares de la OMS para el tratamiento quimioterápico de los casos nuevos y para los casos de retratamiento, a fin de evitar que aparezcan más casos de resistencia bacteriana. Incluso cuando es alta la proporción de tuberculosis multirresistente entre los casos de resistencia medicamentosas, **la prioridad esencial no es el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, sino la prevención.**

La experiencia adquirida en diversos programas nacionales de control que se han ejecutado con éxito gracias a la ayuda de la OMS o de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y



Enfermedades Respiratorias, hace pensar que, cuando se ha ejecutado correctamente un programa nacional de control durante varios años, la proporción de “casos antiguos” disminuye y se sitúa entre el 10% y el 20% de todos los casos de tuberculosis pulmonar. El índice de resistencia adquirida es aproximadamente del 20% entre los “casos antiguos” (enfermos previamente tratados), en los que el índice de tuberculosis multirresistente es de 4% a 10%. (8)

Cualquiera que sea la etapa de ejecución del programa nacional de control de tuberculosis, la aparición de resistencia bacteriana entre los casos nuevos (no tratados previamente), es decir la *resistencia primaria*, es consecuencia del grado de resistencia adquirida en la comunidad.

Cuanto más alto sea el número de pacientes que excretan bacilos resistentes en el curso o después del tratamiento, mayor es el riesgo de transmisión de esos bacilos resistentes a sujetos sanos y de aparición de casos nuevos con resistencia primaria. La resistencia primaria y la adquirida difieren tanto en prevalencia como en gravedad (7):

- a En los casos nuevos, el índice de resistencia primaria es menor que el de resistencia adquirida. El índice de resistencia primaria suele ser del 5% o menos en los buenos programas nacionales, y del 15% o más en los nuevos programas que se inician tras un período de quimioterapia antituberculosa desordenada y caótica.
- b La resistencia primaria es menos grave que la resistencia adquirida:
 - La resistencia primaria se manifiesta con más frecuencia frente a un solo medicamento (estreptomina o isoniácida) que frente a dos (generalmente, estreptomina e isoniácida). La resistencia primaria a tres medicamentos y la resistencia primaria multimedicamentosa son excepcionales. En cambio, en el caso de la resistencia adquirida suelen intervenir dos o más medicamentos y es relativamente frecuente la resistencia multimedicamentosa.
 - El grado de resistencia (es decir, la concentración inhibitoria mínima del antibiótico) es más bajo en la resistencia primaria que en la adquirida.

Por esta razón, la resistencia primaria apenas influye en el resultado del tratamiento con un régimen estándar de la OMS basado en la administración de cuatro medicamentos en la fase inicial del tratamiento en los casos nuevos con baciloscopia positiva.

En los enfermos previamente sometidos a un ciclo de quimioterapia, el régimen de retratamiento de la OMS - a base de cinco medicamentos y a continuación cuatro, durante la fase inicial del tratamiento -, resulta necesario para evitar el riesgo de fracaso terapéutico por resistencia a la isoniácida, o a la isoniácida y la estreptomina.

La resistencia primaria multimedicamentosa aparece en los casos en que se ha venido aplicando durante años una quimioterapia antituberculosa inapropiada. El índice de casos multirresistentes puede llegar hasta el 7,5% entre los casos nuevos (8). En cambio, en los lugares donde durante varios años se han llevado a cabo buenos programas de quimioterapia, el índice de resistencia primaria multimedicamentosa es muy bajo (1% o menos) entre los casos nuevos. (8)

Cualquiera que sea la situación, la decisión prioritaria debe consistir en estandarizar la pauta terapéutica para todos los casos nuevos de tuberculosis, y administrar cuatro medicamentos durante los dos meses iniciales de tratamiento en todos los casos nuevos de tuberculosis pulmonar



con baciloscopia positiva. No se recomienda someter a pruebas de sensibilidad a todos los casos nuevos, ya que esta medida resulta impracticable y cara y de escasa utilidad para los países con endemia tuberculosa con ingresos bajos o moderados. Las pruebas de sensibilidad deben hacerse en muestras representativas de casos nuevos, como instrumento para vigilar la resistencia bacteriana y evaluar la situación epidemiológica de un programa nacional.

1.4 ¿COMO PUEDE PREVENIRSE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE? (12,13)

1.4.1 En los casos nuevos

La mejor medida preventiva es administrar a cada caso nuevo de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva un régimen eficaz de quimioterapia acortada (seis meses u ocho meses) con cuatro medicamentos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina) durante los primeros dos meses, bajo supervisión directa.

Las pautas recomendadas por la OMS son tan eficaces en los enfermos con bacilos inicialmente resistentes a la isoniacida y/o la estreptomina como en los enfermos con bacilos sensibles. El índice acumulativo de fracasos y recaídas a los tres años varía entre 0% y 4% en los *casos nuevos*, entre 0% y 3% en los pacientes con bacilos inicialmente sensibles y entre 0% y 13% en los pacientes con resistencia primaria.

Teóricamente, la infección por bacilos multirresistentes puede ser la causa de la falta de respuesta al régimen inicial en un número muy pequeño de individuos. La falta de respuesta a consecuencia de una infección por bacilos multirresistentes constituye una situación excepcional. Aunque está claramente demostrada la transmisión de bacilos multirresistentes de un paciente "antiguo" a un caso nuevo, todavía no hay pruebas satisfactorias que la resistencia multimedicamentosa primaria contribuya en medida apreciable al índice de fracasos terapéuticos con los regímenes estándares de la OMS para casos nuevos en condiciones de programa.

1.4.2 En los casos antiguos

En el grupo de enfermos de tuberculosis previamente tratados con uno o más ciclos de quimioterapia y en los que se siguen encontrando esputos positivos (por baciloscopia y/o cultivo), cabe distinguir tres categorías:

- enfermos que excretan bacilos que siguen siendo sensibles a todos los medicamentos antituberculosos;
- enfermos que excretan bacilos resistentes por lo menos a la isoniacida, pero que siguen siendo sensibles a la rifampicina;
- enfermos que excretan bacilos resistentes por lo menos a la isoniacida y a la rifampicina.

La proporción relativa de cada una de las tres categorías depende del tipo de quimioterapia aplicado en la comunidad durante los últimos años. También depende del número de ciclos de quimioterapia



administrados a los pacientes. ⁽¹⁴⁾

- a En los enfermos que no han respondido al **primer ciclo de quimioterapia** (pautas recomendadas por la OMS u otras), la proporción de los que excretan bacilos que siguen siendo sensibles a todos los medicamentos suele ser más elevada que la de los otros dos grupos. Por esta razón, la pauta estándar de la OMS para el retratamiento de ocho meses (a base de cinco medicamentos para los primeros dos meses, seguidos de 4 medicamentos el tercer mes y luego de tres medicamentos durante los cinco meses restantes, es decir 2SHRZE/1HRZE/5HRE), administrada bajo supervisión directa, permite curar a la mayor parte de los pacientes: aquellos que tienen bacilos todavía sensibles y aquellos que tienen bacilos resistentes a la isoniacida y/o la estreptomina, pero todavía sensibles a la rifampicina.

- b En los enfermos que no han respondido a **dos ciclos de quimioterapia** (el segundo basado en el régimen estándar de la OMS para el retratamiento, rigurosamente supervisado), la proporción de los que excretan bacilos resistentes representa la mayoría (hasta el 80%). La proporción de pacientes con tuberculosis multirresistente puede llegar hasta un 50% en este grupo de enfermos con resistencia bacteriana. Por esta razón, una segunda aplicación del régimen estándar de la OMS para el retratamiento tiene muchas probabilidades de fracasar.



2.1 CENTRO ESPECIALIZADO

El tratamiento de los enfermos de tuberculosis multirresistente (especialmente aquellos con resistencia a la rifampicina y la isoniacida) puede requerir el empleo de **medicamentos de reserva o “de segunda línea”**. Se trata de fármacos distintos de los medicamentos antituberculosos esenciales “estándar” (rifampicina (R), isoniacida (H), estreptomina (S), etambutol (E), pirazinamida (Z) y tioacetazona (T)). Los medicamentos de reserva son mucho más caros, resultan menos eficaces y producen muchos más efectos secundarios que los medicamentos estándar. Sólo debe tenerse acceso a ellos a través de un **centro especializado** pero nunca libre. Las autoridades nacionales de salud deberán establecer una reglamentación farmacéutica rigurosa para limitar el empleo de estos medicamentos de segunda línea a fin de evitar la aparición de casos incurables de tuberculosis.

2.2 FORMULACION DE UN REGIMEN TERAPEUTICO APROPIADO

El establecimiento de una pauta terapéutica apropiada para cada enfermo requiere experiencia y pericia. Se necesita tiempo y paciencia para definir con precisión lo siguiente:

- a) qué régimen o regímenes terapéuticos ha recibido previamente el enfermo;
- b) si el paciente tomó todos los medicamentos prescritos en cada régimen y durante cuanto tiempo;
- c) cuales fueron las repercusiones bacteriológicas, en lo referente a la positividad del esputo (al menos por baciloscopia, pero también si es posible mediante cultivos y pruebas de sensibilidad) durante y después de la administración de cada régimen. La mejoría o el deterioro en los aspectos clínicos y radiológicos son mucho menos fiables pero pueden utilizarse para corroborar los resultados bacteriológicos.

2.3 PRUEBAS DE SENSIBILIDAD FIABLES

El centro especializado debe disponer de un laboratorio con medios para practicar cultivos y pruebas fiables de resistencia a los medicamentos (tanto los básicos como los de segunda línea). Las pruebas de sensibilidad efectuadas en ese laboratorio deberán ser objeto de un control de calidad regular por otro laboratorio de referencia a nivel nacional o supranacional.

2.4 SUMINISTRO SEGURO DE MEDICAMENTOS

El centro debe tener también garantizado el suministro de los costosos “medicamentos de segunda línea” o de reserva, a fin de que no quede incompleto ningún tratamiento que haya sido iniciado.



2.5 PRIORIDAD A LA PREVENCIÓN

Un país que disponga de pocos recursos podrá optar lógicamente por dedicarlos a dar un tratamiento completo a todos los casos nuevos según la norma nacional adoptada y lograr así su curación. La resistencia multimedicamentosa puede evitarse si se prescribe y administra meticulosamente un buen régimen estándar de quimioterapia. Cabe concluir, pues, que la aparición de **una tuberculosis multirresistente se debe siempre a un error médico**: prescripción de un régimen poco fiable, uso de medicamentos de dudosa eficacia o falta de vigilancia para cerciorarse (por supervisión directa del tratamiento y educación del paciente y de su familia) de que el enfermo toma los medicamentos según se le ha prescrito durante todo el tiempo requerido. **La tuberculosis multirresistente debe considerarse siempre como el resultado de una falla en la aplicación correcta del programa nacional.** La prevención de una falla de ese tipo debe ser objeto de la máxima prioridad.

2.6 EMPLEO DE LOS REGIMENES ESTÁNDAR DE LA OMS EN LOS CASOS NUEVOS Y EN LOS RETRATAMIENTOS

El régimen estándar de la OMS para el retratamiento debe administrarse en los siguientes casos (1): enfermos que no han respondido al régimen de tratamiento nacional estándar; casos de recaída; pacientes que regresan después de haber interrumpido prematuramente el tratamiento. La inmensa mayoría alcanzará la curación con este régimen de retratamiento. La mayor parte de los fracasos se deben al empleo de un régimen incorrecto y/o a la incapacidad de garantizar que el enfermo se someta al tratamiento completo bajo supervisión directa.

En rarísimos casos el fracaso puede deberse a una resistencia inicial a tres o más de los cinco medicamentos utilizados en el régimen de retratamiento (debida a errores crasos en el tratamiento administrado previamente al enfermo).

2.7 TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE A CONSECUENCIA DE UN TRATAMIENTO INCORRECTO

En algunos países la tuberculosis multirresistente ha hecho su aparición a consecuencia de tratamientos incorrectos anteriores al establecimiento del programa nacional o de tratamientos individuales incorrectos realizados al margen de este programa (por médicos particulares, a veces faltos de las calificaciones debidas). Como los regímenes incorrectos recibidos por el paciente pueden ser muy variados, los casos resultantes de tuberculosis multirresistente deben ser objeto de una detenida evaluación por el centro especializado.

2.8 ASIGNACIÓN A LARGO PLAZO DE RECURSOS FINANCIEROS Y DE PERSONAL

Por todo lo anterior, cabría pensar que **un centro especializado para el tratamiento de la**



tuberculosis multirresistente constituye lógicamente un lujo al que sólo pueden tener acceso los países con recursos abundantes o relativamente abundantes, una vez que han aplicado en el ámbito nacional los regímenes terapéuticos estándares que recomienda la OMS (para casos nuevos y para retratamientos). Cuando se establece un centro de ese tipo (o quizá más de uno en los países muy extensos), puede haber un gravísimo despilfarro de recursos a menos que la dirección del centro se mantenga por largo tiempo en manos de especialistas capacitados y expertos, que trabajen en estrecha colaboración con un laboratorio de referencia dotado de los medios necesarios para practicar pruebas fiables de resistencia a los medicamentos. La dotación del servicio debe comprender los recursos antes mencionados. Un servicio insuficientemente dotado puede hacer más daño que beneficio y perpetuar y propagar la tuberculosis multirresistente, dando como resultado que tanto los enfermos como el personal de salud pierdan la confianza en el tratamiento.





Debe sospecharse la existencia de tuberculosis multirresistente en dos situaciones:

- a) Cuando se recibe un informe del laboratorio en el que se señala la presencia de “cepas resistentes a la isoniacida y a la rifampicina”;
- b) Cuando un enfermo con baciloscopia positiva no responde al régimen estándar de retratamiento de la OMS.

3.1 ADVERTENCIAS PREVIAS

- a) No acepte sistemáticamente como bueno el informe de un laboratorio local en el que se señale la presencia de cepas aparentemente multirresistentes. En los laboratorios, como en cualquier otro sitio, se cometen **errores**. Algunos laboratorios son menos fiables que otros. Es posible que la muestra estuviera mal etiquetada o procediera de otro enfermo. Si sólo dispone de ese resultado y no coincide con los datos clínicos (véase más adelante), de preferencia pida que se repita la prueba.
- b) Si el enfermo no responde al régimen estándar de retratamiento propuesto por la OMS, tenga en cuenta que muchos fracasos terapéuticos aparentes se deben a que **el paciente no ha tomado los medicamentos prescritos** y no a bacilos multirresistentes. Tales pacientes responden de ordinario al régimen estándar de retratamiento propuesto por la OMS, administrado bajo rigurosa supervisión.
- c) **Explique al paciente** hasta qué punto es esencial conocer con todo detalle su tratamiento anterior. Para estar en condiciones de curar a este enfermo, tendrá usted que saber exactamente lo que el enfermo recibió realmente del tratamiento prescrito y en qué cantidad. Como el enfermo generalmente no admite su culpabilidad en el fracaso terapéutico, interroque asimismo a los familiares cuando el paciente no esté presente. Examine también la historia clínica del enfermo y la opinión de los médicos que le atendieron.
- d) No dé por cierto que el paciente haya recibido el tratamiento correcto por el hecho de que se trata de una norma nacional estándar. Revise las fichas disponibles e interroque al propio paciente, a los familiares de éste y a los médicos que le hubieran atendido. Es muy posible que se hayan cometido errores. En algunos casos puede haber ocurrido que el enfermo recibiera algún otro tratamiento de escasa garantía por conducto de un médico particular, de alguna persona sin calificaciones médicas o incluso, en algunos países, de un empleado de farmacia. Basándose en sus propios conocimientos de las condiciones locales, evalúe esta posibilidad. Pero incluso si le parece improbable, cerciórese. Infórmese también de si el médico había dado al enfermo sus recomendaciones o su prescripción por escrito. En ese caso, tome nota cuidadosa de esos documentos, anotando la dosis de cada fármaco, la frecuencia de administración, los medicamentos acompañantes y las fechas en que se inició o interrumpió cada medicamento.



3.2 RECOPIACION CUIDADOSA DE DATOS SOBRE EL ENFERMO

Utilice una tabla basada en el cuadro 1 para anotar la información en una serie de columnas.

Columna 1

Fechas. Fecha del diagnóstico, seguida de las fechas de comienzo y terminación de los regímenes, indicando las dosis exactas y la frecuencia de administración de todos los medicamentos prescritos. Anote los restantes datos a la altura de la fecha correspondiente en esta columna.

Columna 2

Anote a la altura de las fechas correspondientes los resultados del examen directo del esputo.

Columna 3

Haga lo mismo con los resultados de los cultivos (si procede).

Columna 4

Haga lo mismo con cada prueba de resistencia (si se dispone de este dato). Proceda así con cada medicamento que se le haya administrado al enfermo (añadiendo, si se dispone de ellos, los medicamentos que no haya recibido). Si el laboratorio es de confianza, considere que cualquier grado de resistencia medicamentosa notificada tiene probablemente importancia clínica si se corresponde con la historia del tratamiento recibido por el enfermo. ⁽¹⁵⁾

Columna 5

Anote, en orden cronológico, los resultados radiológicos. Compare cada radiografía con la precedente y con la obtenida con anterioridad al tratamiento.

Columna 6

Consigne la mejoría o el deterioro del estado clínico, si dispone de datos.



Cuadro 1 Obtención de datos sobre un caso de presunta multirresistencia

Nombre del enfermo.....

Edad..... Sexo.....

Dirección.....

1 Fechas y quimioterapia	2 Resultados de la baciloscopia	3 Resultados del cultivo	4 Resultados de las pruebas de sensibilidad	5 Resultados radiológicos	6 Estado clínico
<p>a Fecha del diagnóstico:</p> <p>b Fecha de comienzo del primer ciclo de quimioterapia:</p> <p>Medicamentos administrados (dosis, frecuencia, duración) p. ej.: H300, 7/7, 6M R450, 7/7, 6M S 1g, 7/7, 2M,,</p> <p>c Fecha de terminación o interrupción del primer ciclo de quimioterapia:</p>					
<p>d Fecha de comienzo del segundo ciclo de quimioterapia:</p> <p>Medicamentos administrados (dosis, frecuencia, duración),,,,,,,,</p> <p>e Fecha de terminación del segundo ciclo de quimioterapia:</p>					
<p>f Fecha de comienzo del tercer ciclo de quimioterapia: (y así sucesivamente ...)</p>					

Nota: este cuadro es un modelo que puede ampliarse si es preciso para dar cabida a la información necesaria.



3.3 EXAMEN DE LOS CRITERIOS DE FRACASO DEL RETRATAMIENTO

Los criterios de fracaso son principalmente bacteriológicos. Pero no todo resultado bacteriológico positivo implica necesariamente un “fracaso”. (4, 13)

3.3.1 Esputo persistentemente positivo

- a** Si el esputo del enfermo sigue siendo positivo por examen directo a los dos o tres meses del retratamiento, investigue cuidadosamente si el paciente ha tomado los medicamentos tal como se le habían prescrito. Esta es la causa más frecuente de “fracaso”. Sin embargo, en algunos pacientes con formas graves de la enfermedad puede demorarse más la conversión del esputo (es decir, el paso de baciloscopia positiva a negativa). No se apresure a modificar el tratamiento. Si el número de bacilos en la baciloscopia es menor y el sujeto está mejorando clínica y radiológicamente, la situación no es preocupante.

- b** Una positividad persistente a los cinco o seis meses hace mucho más probable un fracaso real del tratamiento. También en este caso la causa más frecuente es que el enfermo no haya tomado la medicación prescrita. Si está usted seguro de que el enfermo ha tomado los medicamentos, es sumamente probable que los bacilos sean resistentes a los medicamentos que ha estado recibiendo. Verifique la aparente persistencia de la positividad practicando nuevas baciloscopias y un cultivo del esputo. Puede ocurrir, por ejemplo, que un enfermo con una gran caverna o con varias cavernas presente ocasionalmente baciloscopias positivas, imputables a bacilos muertos, durante un mes o dos después de haberse obtenido un cultivo negativo.

Si puede recurrir a las pruebas de sensibilidad medicamentosa, solicite que se realicen pruebas de sensibilidad con los cultivos positivos de la muestra de esputos recogida a los cuatro o cinco meses a fin de poder disponer lo antes posible de los resultados.

- c** Todavía más importante es un cultivo positivo en los plazos mencionados. Si la baciloscopia se ha hecho negativa, pero el cultivo sigue siendo positivo (p. ej., a los dos o tres meses), esta situación puede representar simplemente una etapa hacia la conversión completa del esputo.

3.3.2 El fenómeno de descenso y ascenso:

La baciloscopia del esputo se negativiza inicialmente (o acusa una menor positividad), para hacerse luego persistentemente positiva. Esto indica un fracaso debido por lo general a que el paciente ha dejado de tomar los medicamentos u, ocasionalmente, al desarrollo de resistencia a todos los medicamentos que está recibiendo. Verifique la situación mediante nuevos cultivos y haciendo pruebas de sensibilidad con un cultivo positivo.



3.3.3 Informe de farmacoresistencia.

No acepte sistemáticamente un informe de este tipo. Como ya se ha dicho, no todos los laboratorios son igualmente fiables y a veces se producen errores. Tenga en cuenta los datos clínicos, prestando especial atención a las tendencias en la positividad del esputo pero también la tendencia en los otros criterios antes citados. Si los resultados de la prueba de sensibilidad no concuerdan, discútalos con el bacteriólogo (si es posible) y repita la prueba. No se apresure a modificar el tratamiento. La decisión sobre el tratamiento mas apropiado deberá tomarla teniendo presentes todos los datos disponibles sobre el caso.

3.3.4 Deterioro radiológico?

El deterioro de una radiografía del tórax puede ser signo de fracaso pero también puede deberse a cualquiera de los factores siguientes:

- a) neumonía intercurrente
- b) embolia pulmonar
- c) carcinoma sobreañadido.

Es probable que la repetición del examen radiográfico a las dos o tres semanas revele una mejoría en el caso de a) o de b). Menos probable es que un deterioro radiológico aparente se deba a la tuberculosis, sin que vaya acompañado de deterioro bacteriológico.

3.3.5 Deterioro clínico?

Es la prueba menos fiable de fracaso. Puede deberse a muchas afecciones distintas de la tuberculosis. Si no se acompaña de deterioro bacteriológico o radiológico, es poco probable que el deterioro clínico sea de origen tuberculoso.

3.4 INTERPRETACION DE LOS DATOS RELATIVOS A UN CASO INDIVIDUAL

Evalúe en detalle la información que usted mismo haya tabulado (párrafo 3.2 precedente). Aplique los criterios de fracaso (párrafo 3.3) para decidir sobre las probabilidades de que la resistencia se haya desarrollado durante la administración de los diferentes regímenes terapéuticos aplicados. Recuerde que, si se ha producido claramente un fracaso (principalmente un fracaso bacteriológico), puede haberse debido a que el paciente no tomaba los medicamentos o a que se haya desarrollado una resistencia a todos los medicamentos que se estaban utilizando (por lo general durante más de tres meses). Si dispone usted de todos los detalles pertinentes, podrá deducir casi siempre a qué medicamentos son resistentes los bacilos del enfermo. Por supuesto, su criterio podrá confirmarse



mediante las pruebas de sensibilidad.

Aunque es esencial que se obtenga, de ser posible, toda la información pertinente, en algunos casos puede ser difícil establecer con certeza qué medicamentos ha tomado el paciente. Es posible que los médicos no se hayan preocupado de hacer exámenes del esputo en serie y ni siquiera hayan hecho algún análisis de ese tipo. Por consiguiente, tendrá usted que hacer la mejor estimación posible en función de los datos de que disponga. Entre estos debe figurar lo que usted sepa respecto al tratamiento (mediocre) que muy probablemente hayan aplicado los médicos no especializados de la zona en donde el paciente ha recibido atención. También cabe incluir aquí lo que usted sepa sobre la frecuencia de la resistencia a los distintos medicamentos en la comunidad.



En general, en los casos de fracaso terapéutico o de recaída, tras la aplicación de un régimen de retratamiento propuesto por la OMS, es muy probable que aparezca una resistencia adquirida a la isoniacida y a la rifampicina. En espera de los resultados de las pruebas de sensibilidad, el médico debe prescribir un régimen que no incluya inicialmente ni isoniacida ni rifampicina.

Los regímenes elegidos deberán consistir en una combinación de **medicamentos básicos** y de **medicamentos de segunda línea**.

La elección de los medicamentos dependerá de la interpretación de los datos recopilados sobre cada caso individual.

4.1 MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS BASICOS

a Estreptomicina

La resistencia a la estreptomicina es menos frecuente desde que se emplea más el etambutol como cuarto medicamento en el régimen estándar de la OMS para los casos nuevos y solamente se utiliza estreptomicina durante los primeros dos meses en el régimen estándar de la OMS para el retratamiento.

b Pirazinamida

La resistencia a la pirazinamida no se adquiere fácilmente ni tampoco resulta fácil de demostrar mediante pruebas de sensibilidad. Como la pirazinamida ejerce un efecto bactericida en medios ácidos (bacilos en el interior de los macrófagos), convendría utilizar ese medicamento en combinación con la estreptomicina u otro aminoglucósido (activo contra los bacilos que se multiplican rápidamente fuera de los macrófagos) para obtener el máximo efecto bactericida contra todas las poblaciones de bacilos (dentro y fuera de los macrófagos).

c Etambutol y tioacetazona

El etambutol y la tioacetazona, utilizados en la fase de continuación de los regímenes estándar de la OMS (para casos nuevos y para retratamientos), son posiblemente ineficaces para tratar la tuberculosis aparentemente multirresistente. Si una prueba fiable de sensibilidad revela que el etambutol sigue siendo activo, este agente bacterioestático puede resultar útil como medicamento acompañante para prevenir la aparición de resistencia a otros fármacos activos.

La tioacetazona, agente bacterioestático de baja potencia, no tiene lugar (salvo en casos extremos) en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Entraña riesgos de resistencia cruzada con las tioamidas y de toxicidad adicional cuando se asocia a alguno de estos compuestos. (16) El riesgo de graves reacciones adversas proscribió el empleo de la tioacetazona en los enfermos VIH-positivos.



4.2 MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINEA (17, 18, 19, 20)

Los medicamentos antituberculosos de segunda línea son de utilidad en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente sospechada o comprobada.

Clases de medicamentos antituberculosos de segunda línea

a Aminoglucósidos

En los casos de resistencia confirmada o muy probable a la estreptomina, cabe utilizar alguno de los otros aminoglucósidos como agente bactericida contra microorganismos en activa multiplicación:

- **kanamicina**, que es el menos costoso y se utiliza mucho en algunos países con indicaciones distintas de la tuberculosis.
- **amikacina**, tan activo como la kanamicina y mejor tolerado, pero mucho más caro.
- **capreomicina**,² muy caro pero sumamente útil en los casos con bacilos tuberculosos resistentes a la estreptomina, la kanamicina y la amikacina.

b Tioamidas

La **etionamida** y la **protionamida** son dos presentaciones diferentes de la misma sustancia activa, dotada de efectos bactericidas. La protionamida se tolera a veces mejor que la etionamida en ciertos grupos de población.

c Fluoroquinolonas

La **ofloxacina** y la **ciprofloxacina** son dos medicamentos diferentes, pero presentan resistencia cruzada completa en el interior del grupo. Estos fármacos tienen una actividad bactericida baja y resultan útiles en asociación con otros. La farmacocinética de la ofloxacina es mejor que la de la ciprofloxacina. Conviene evitar la esparfloxacina a causa de sus graves efectos secundarios en la piel (fotosensibilización). No debe usarse la norfloxacina, ya que no produce concentraciones séricas suficientes.

d Cicloserina (o tericidona)

Se trata del mismo agente bacteriostático con dos fórmulas diferentes. No hay resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos. Este fármaco podría ser útil para prevenir la resistencia a otros medicamentos activos, pero su gran toxicidad limita las posibilidades de su empleo.

² En realidad, la capreomicina no es un aminoglucósido, pero es afín al grupo desde el punto de vista de la actividad y los efectos secundarios.



e Acido paraaminosalicílico (PAS)

Se trata de un agente bacteriostático, utilizado para prevenir la resistencia a la isoniacida y a la estreptomina en tiempos pasados y a otros medicamentos bactericidas en la actualidad.

f Otros

Otros fármacos, mencionados a veces como medicamentos antituberculosos de segunda línea, carecen de eficacia para tratar la tuberculosis multirresistente:

- los derivados de la rifampicina, en particular la rifabutina (21), no pueden usarse por la existencia de una resistencia cruzada casi completa entre este medicamento y la rifampicina (especialmente cuando hay resistencia adquirida a la rifampicina);
- la clofacimina tiene cierta actividad contra *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium ulcerans*, pero es inactiva contra *Mycobacterium tuberculosis*.

4.3 RESISTENCIA CRUZADA

La resistencia cruzada es una consideración importante para seleccionar los medicamentos a utilizar con miras a tratar la tuberculosis multirresistente sospechada o comprobada. Al igual que en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas que requieren combinaciones de varios medicamentos, no tiene ninguna utilidad combinar dos medicamentos del mismo grupo o combinar en el régimen quimioterápico prescrito un medicamento posiblemente ineficaz a causa de la resistencia cruzada.

4.3.1 Tioamidas y tioacetazonas

(16)

En el grupo de las tioamidas, la etionamida suscita una resistencia cruzada completa con la protionamida. Hay que considerarlas como si fueran el mismo medicamento. A menudo hay también resistencia cruzada entre las tioamidas y la tioacetazona: las cepas naturalmente resistentes a la tioacetazona siguen siendo en general sensibles a la etionamida-protionamida; las cepas resistentes a la etionamida-protionamida suelen ser resistentes también a la tioacetazona en más del 70% de los casos.

4.3.2 Aminoglucósidos

- Las cepas resistentes a la estreptomina son sensibles a la kanamicina-amikacina.



- La resistencia a la kanamicina entraña una resistencia cruzada completa con la amikacina, por lo que conviene considerarlas como si fuera el mismo medicamento. La resistencia a la kanamicina-amikacina conlleva también resistencia a la estreptomina.
- Las cepas resistentes a la estreptomina, la kanamicina y la amikacina siguen siendo sensibles a la capreomicina.

4.3.3 Fluoroquinolonas (22)

La ofloxacina, la ciprofloxacina y la esparfloxacina suscitan una resistencia cruzada completa a todas las fluoroquinolonas. De ahí que haya que sopesar cuidadosamente el empleo de ofloxacina, ya que existen ya otras quinolonas más activas (p. ej., levofloxacina) que en el futuro podrían reemplazarla.

No hay resistencia cruzada con otras clases de medicamentos.

4.3.4 Cicloserina y tericidona

Entre estos dos medicamentos hay una resistencia cruzada completa, por lo que deben considerarse como un mismo fármaco. No hay resistencia cruzada con otros medicamentos.

4.4 CLASIFICACION DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS UTILIZADOS EN LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Se utilizan varios criterios para clasificar los medicamentos antituberculosos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.

4.4.1 Según su actividad

Los principales criterios se basan en datos biológicos, que permiten clasificar los medicamentos antituberculosos disponibles en tres grupos con arreglo a su actividad y a la resistencia cruzada:

(17, 19, 23, 24, 25)

- medicamentos con actividad bactericida: aminoglucósidos, tioamidas y la pirazinamida, en condiciones especiales de pH ácido.
- medicamentos con poca actividad bactericida: fluoroquinolonas
- medicamentos con efecto bacteriostático (cuando se administran en las dosis usuales en medicina humana), p. ej., etambutol, cicloserina y PAS (cuadro 2)



Cuadro 2 Clasificación en orden preferencial de los medicamentos antituberculosos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente

No de orden	Medicamentos	Dosis diaria media	Tipo de actividad antimicobacteriana	Relación entre concentración máxima y CIM
1	<u>Aminoglucósidos</u> a. Estreptomicina b. Kanamicina o Amikacina c. Capreomicina	15 mg/kg	bactericida contra microorganismos en multiplicación activa	20-30 5-7.5 10-15 5-7.5
2	<u>Tioamidas</u> (Etionamida Protionamida)	10-20 mg/kg	bactericida	4-8
3	<u>Pirazinamida</u>	20-30 mg/kg	bactericida en pH ácido	7.5-10
4	<u>Ofloxacina</u>	7.5-15 mg/kg	bactericida débil	2.5-5
5	<u>Etambutol</u>	15-20 mg/kg	bacteriostático	2-3
6	<u>Cicloserina</u>	10-20 mg/kg	bacteriostático	2-4
7	<u>PAS</u>	10-12 g	bacteriostático	100



4.4.2 Según otros criterios clínicos

Aparte de la dosis diaria aceptable, cabe tener en cuenta otros criterios relativos a la utilización clínica:

- aceptabilidad para el paciente (relacionada con la cantidad o el volumen total del medicamento que hay que inyectar o tragar, el dolor causado por la inyección, el sabor);
- tolerancia;
- toxicidad potencial.

El metaanálisis de varios ensayos controlados, realizados antes y después de la era de la rifampicina, ha permitido añadir otros criterios (26-35).

Todas estas características se resumen en el cuadro 3 (para más detalles, véase el anexo).

Cuadro 3 *Presentación farmacéutica, dosis diarias aceptables y principales características de los medicamentos antituberculosos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente*

Medicamentos	Forma farmacéutica	Dosis diaria (mg)		Aceptabilidad	Tolerancia	Toxicidad
		Minima	Máxima			
1 <u>Aminoglucósidos</u>						
a. Estreptomicina	vial, 1 g	750	1 000	inyección	moderada	mediana
b. Kanamicina	vial, 1 g	750	1 000	inyección(dolorosa)	mala	mediana
Amikacina	vial, 1 g	750	1 000	inyección		
c. Capreomicina	vial, 1 g	750	1 000	inyección(dolorosa)	moderada	mediana
2 <u>Tioamidas</u>						
a. Etionamida	tableta, 250 mg	500	750	buena	moderada	mediana
b. Protionamida	tableta, 250 mg	500	750	buena	moderada	mediana
3 <u>Pirazinamida</u>	tableta, 400 mg or 500 mg	1 200	1 600	buena	moderada	baja
4 <u>Fluoroquinolonas</u>						
a. Ofloxacina	tableta, 200 mg	600	800	buena	buena	baja
b. Ciprofloxacina	tableta, 250 mg	1 000	1 500	buena	buena	baja
5 <u>Etambutol</u>	tableta, 400 mg	1 000	1 200	buena	buena	baja
6 <u>Cicloserina</u>	tableta, 250 mg	500	750	buena	moderada	alta
Tericidona	tableta, 300 mg	600	600			
7 <u>PAS</u>	tableta, 500 mg paquete de gránulos 4 g	10 g 10 g	12 g 12 g	mala(cantidad, sabor) buena	mala moderada	baja baja



4.4.3 Según el costo

Por último, el criterio capital en la elección de medicamentos antituberculosos de segunda línea es el costo de esos productos. Los costos varían considerablemente de un país a otro, en función de los fabricantes, las condiciones del mercado y el volumen de éste (cuadro 4). La OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias facilitarán información sobre distribuidores y costo de los medicamentos a quienes lo soliciten.

Cuadro 4 Costo de los medicamentos antituberculosos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente

Medicamentos	Dosis diaria	Costo de 30 dosis diarias (un mes) en dólares de los EE.UU.		
		Precio mínimo posible (a)	París (b)	Nueva York (c)
1 <u>Aminoglucósidos</u>				
a. Estreptomina	1g	2.2	38.4	-
b. Kanamicina o Amikacina	1g	10.9	44.0	29.4
c. Capreomicina	1g	-	641.0	-
	1g	148	253.0	428.7
2 <u>Etionamida</u>	750 mg	14.8	9.3	76.05
Protionamida	750 mg	92.6	-	-
3 <u>Pirazinamida</u>	1 500 mg	2.9	7.8	59.77
4 <u>Ofloxacin</u>	800 mg	-	198.2	87.00
Ciprofloxacina	1 500 mg	-	-	153.00
5 <u>Ethambutol</u>	1 200 mg	2.3	7.8	70.35
6 Cicloserina o Tericidona	750 mg	63.00	57.3	179.10
	600 mg	101.00	-	-
7 <u>PAS</u>				
tabletas	12 g	17.00	199.00	-
gránulos	12 g	-	-	239.45

(a) Precio FOB: tarifa especial propuesta en 1995 a las organizaciones filantrópicas internacionales para los programas nacionales de control de tuberculosis.

(b) Precio de 1996 para la Assistance Publique, Hopitaux de Paris.

(c) Precio de 1996 para la ciudad de Nueva York, Departamento de Salud.





5.1 PRINCIPIOS BASICOS

Podemos considerar que **todos los enfermos con tuberculosis aparentemente farmacorresistente tienen bacilos resistentes a la isoniacida.**

Los enfermos con **resistencia adicional**, o resistencia sospechada, a la estreptomycin y/o la tioacetazona (pero no a la rifampicina) responderán probablemente bien al régimen estándar de la OMS para el retratamiento (2HRZES/1HRZE en la fase inicial). (1)

Por consiguiente, lo que sigue es aplicable a los pacientes multirresistentes con **resistencia a la isoniacida y la rifampicina como mínimo**, a los enfermos con aparente **fracaso del régimen estándar de la OMS para el retratamiento** y a otros enfermos tratados con diversos regímenes terapéuticos, poco fiables fuera del marco de los programas nacionales de control.

En estos casos suele ser necesario utilizar al menos algún **medicamento de segunda línea**. Estos medicamentos son menos eficaces y producen mayores efectos secundarios que los actuales medicamentos básicos estándares. Conviene advertir con claridad al paciente y al personal de salud que la observación estricta del tratamiento prescrito es una cuestión de vida o muerte. El paciente debe tratar de soportar cualquier efecto secundario desagradable si aprecia la vida y ha de estar dispuesto a someterse a una supervisión directa, con observación de la toma de cada dosis, al menos hasta la negativización del esputo. Antes de iniciar el tratamiento hay que dar una explicación clara y completa al enfermo, prestándole asimismo en todo momento la atención y el apoyo psicológico que necesita.

Al formular un régimen **no intente mantener medicamentos de reserva**. De ese modo no conseguirá más que perder una batalla tras otra. Los enfermos han perdido ya algunas batallas; pero esta última hay que ganarla. Como antes se ha dicho, usted deberá determinar a qué medicamentos siguen siendo o parecen seguir siendo sensibles los bacilos del enfermo. Una vez hecho esto, prescribirá el régimen que resulte probablemente más beneficioso.

En primer lugar, **prescriba medicamentos que el paciente no haya tomado con anterioridad**. Es bastante probable que los bacilos sean sensibles a estos productos. La costumbre de añadir isoniacida al régimen elegido no entraña ventaja alguna.

Si, en base a los datos disponibles, cabe pensar que los bacilos siguen siendo sensibles a un medicamento "estándar" (párrafo 4.1), pese a habérselo administrado al paciente en alguna combinación poco fiable, podrá usted incorporarlo al régimen elegido por si sigue siendo útil; pero no confíe en él para prevenir una resistencia ulterior. Si las pruebas practicadas más tarde revelan una resistencia a ese medicamento, es posible que no se haya logrado aportar eficacia a los nuevos fármacos utilizados. En cambio, si se encuentra que los bacilos siguen siendo sensibles, el medicamento tendrá un efecto suplementario. En tal caso, una vez conocidos los resultados de las pruebas de resistencia, podrá usted suprimir sin riesgo un medicamento de segunda línea de poca eficacia que esté provocando efectos secundarios en el enfermo, sin que la eficacia del tratamiento se resienta y evitando al mismo tiempo la aparición ulterior de resistencia.

El régimen inicial debe comprender por lo menos tres medicamentos (y a ser posible cuatro o cinco) a los que los bacilos sean plenamente sensibles (es decir, medicamentos que no se hayan administrado previamente al enfermo).

Entre estos medicamentos es conveniente utilizar en combinación un aminoglucósido (según el



orden de preferencia) y la pirazinamida (incluso aunque haya sido ya utilizada, ya que la resistencia suele ser poco probable). Esta combinación tiene una buena actividad bactericida.

Cuando se haya negativizado el esputo del enfermo, se podrá suprimir uno o más medicamentos, empezando por alguno de los menos potentes y que provocan efectos secundarios.

El tratamiento con estos regímenes menos potentes deberá proseguirse durante 18 meses, por lo menos tras la conversión del esputo, a fin de evitar recaídas.

Cualquiera que sea el régimen elegido, el tratamiento deberá administrarse diariamente, bajo observación directa, sobre todo si se utilizan medicamentos de menor potencia. También es obligatorio vigilar mensualmente los resultados bacteriológicos (baciloscopia y cultivo) entre el segundo mes y el sexto, y a partir de entonces trimestralmente hasta el final del tratamiento.

5.2 EJEMPLOS DE REGIMENES ACEPTABLES EN CONDICIONES DE PROGRAMA

(34, 35, 36, 37, 38)

En condiciones de programa no es posible obtener inmediatamente los resultados de las pruebas de sensibilidad, ni siquiera cuando hay un centro especializado que cuenta con un laboratorio fiable; lo más frecuente es que tarden en llegar entre dos y cuatro meses. A veces no es posible obtener los resultados por diversas razones: cultivos iniciales negativos o contaminados; problemas logísticos (transporte de las muestras, escasez transitoria de reactivos, etc.). En la práctica habrá que tener en cuenta dos situaciones, según se disponga o no de resultados de las pruebas de sensibilidad.

5.2.1 Situación A: Si no se dispone de resultados de las pruebas de sensibilidad antes de iniciar el nuevo tratamiento

A veces es preciso iniciar un nuevo régimen quimioterápico antes de recibir los resultados de las pruebas de sensibilidad.

- En esta situación, tras el fracaso del régimen estándar de la OMS para el retratamiento, habrá que prescribir un “régimen tercera línea” que comprenda:
 - al menos **tres medicamentos no utilizados hasta entonces**: kanamicina, etionamida, ofloxacina:
 - y **pirazinamida**.
- Tras la conversión bacteriológica (generalmente a los tres o cuatro meses), si no se dispone de los resultados de la prueba inicial de sensibilidad, se procederá a una fase de continuación de 18 meses administrando los **dos** medicamentos mejor tolerados y de ordinario más activos: etionamida y ofloxacina. (Cuadro 5)



Cuadro 5 Régimen “de tercera línea” aceptable antes de conocer (o en ausencia de) los resultados de las pruebas de sensibilidad

Fase inicial		Fase de continuación	
Medicamentos	Duración mínima en meses	Medicamentos	Duración mínima en meses
1 Aminoglucósido ^a	3	1 Etionamida	18
2 Etionamida	3	2 Ofloxacina ^b	18
3 Pirazinamida	3		
4 Ofloxacina ^b	3		

^a Kanamicina o amikacina o capreomicina

^b En caso de mala tolerancia, podrá reducirse la dosis diaria de 800 mg a 400 mg. Si no se dispone de ofloxacina, utilícese cicloserina.

5.2.2 Situación B: Si se dispone de resultados de las pruebas de sensibilidad

Si se dispone de resultados antes de prescribir un nuevo tratamiento o durante la fase inicial del régimen prescrito en la situación A, resultan aceptables varios regímenes, en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

5.2.2.1 Resistencia a la isoniacida (pero sigue siendo activa la rifampicina)

- resistencia a la **isoniacida sola** o en **combinación con resistencia a la estreptomina** (y/o con tioacetazona).

Puede ser más sencillo utilizar el régimen estándar de la OMS para el retratamiento durante los primeros tres meses (2SERHZ/1ERHZ), a pesar de que la isoniacida y la estreptomina son innecesarias y podrían suprimirse. Cuando se haya producido la conversión de la baciloscopia, utilice rifampicina y etambutol hasta el final del noveno mes.

- **Resistencia a la isoniacida y al etambutol** (con o sin resistencia a la **estreptomina**)

Utilice rifampicina y etionamida durante nueve meses por lo menos, con pirazinamida y un aminoglucósido (kanamicina o amikacina, si hay resistencia a la estreptomina; capreomicina, si hay resistencia a la estreptomina y a la kanamicina) durante la fase inicial hasta la conversión de la baciloscopia. Si no se dispone de etionamida, podrá utilizarse la ofloxacina. (Cuadro 6)



Cuadro 6 Regímenes “de tercera línea” aceptables si los bacilos son resistentes a la isoniacida pero son sensibles a la rifampicina

Resistencia a	Fase inicial		Fase de continuación	
	Medicamentos	Duración mínima en meses	Medicamentos	Duración mínima en meses
● Isoniacida (estreptomina, tioacetazona)	1 rifampicina 2 aminoglucósido ^c 3 pirazinamida 4 etambutol	2-3 2-3 2-3 2-3	1 rifampicina 2 etambutol	6 6
● Isoniacida y etambutol (estreptomina)	1 rifampicina 2 aminoglucósido ^c 3 pirazinamida 4 etionamida ^d	3 3 3 3	1 rifampicina 2 etionamida ^d	6 6

^c Estreptomina, si conserva su actividad; en caso de resistencia a la estreptomina, utilícese kanamicina o capreomicina

^d Si no se dispone de etionamida o se tolera mal (incluso a la dosis de 500 mg/día), utilícese ofloxacina.

5.2.2.2 Resistencia al menos a la isoniacida y a la rifampicina

- Resistencia a la **isoniacida y la rifampicina**, con o sin resistencia a la **estreptomina**.

Cuando los dos principales medicamentos antituberculosos son ineficaces, es indispensable utilizar un régimen a base de cinco medicamentos.

Durante la fase inicial, utilice etionamida acompañada de ofloxacina y de otro medicamento bacteriostático (etambutol, si es posible) con pirazinamida y algún aminoglucósido disponible, durante tres meses como mínimo o hasta la conversión de la baciloscopia.

Durante la fase de continuación, utilice etambutol acompañado de ofloxacina y otro medicamento bacteriostático, por lo menos durante 18 meses tras la conversión de la baciloscopia (cuadro 7).

- Resistencia a la **isoniacida, la rifampicina y el etambutol** (con o sin resistencia a la **estreptomina**).

Durante la fase inicial, utilice etionamida acompañada de ofloxacina y otro medicamento bacteriostático (cicloserina o PAS) con pirazinamida y algún aminoglucósido disponible durante tres meses como mínimo o hasta que se produzca la conversión de la baciloscopia. Durante la fase de continuación, utilice etionamida acompañada de ofloxacina y cicloserina (o PAS) durante 18 meses como mínimo tras la conversión de la baciloscopia (cuadro 7).



Cuadro 7 Régimen “de tercera línea” aceptable para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente

Resistencia a	Fase inicial		Fase de continuación	
	Medicamentos	Duración mínima en meses	Medicamentos	Duración mínima en meses
● Isoniacida, rifampicina y estreptomina	1 aminoglucósido ^e	3	1 etionamida	18
	2 etionamida	3	2 ofloxacina ^f	18
	3 pirazinamida	3	3 etambutol	18
	4 ofloxacina	3		
	5 etambutol	3		
● Isoniacida, rifampicina, estreptomina y etambutol	1 aminoglucósido ^e	3	1 etionamida	18
	2 etionamida	3	2 ofloxacina ^f	18
	3 pirazinamida	3	3 cicloserina ^g	18
	4 ofloxacina	3		
	5 cicloserina ^g	3		

^e Kanamicina o amikacina, o capreomicina

^f En caso de mala tolerancia, podrá reducirse la dosis diaria de 800 mg a 400 mg

^g Si no se dispone de cicloserina o es demasiado tóxica, utilícese PAS.

Por lo general no se dispone de información fidedigna sobre la sensibilidad del *M. tuberculosis* a la pirazinamida. Ahora bien, si la resistencia a la pirazinamida no ofrece dudas y es compatible con los datos clínicos, habrá que interrumpir la administración de ese producto e incluir en el régimen la cicloserina o el PAS.





6.1 INDICACIONES DE LA CIRUGIA

La posibilidad de un tratamiento quirúrgico debe tenerse en cuenta en los enfermos con bacilos resistentes (o probablemente resistentes) a todos los medicamentos, con excepción de dos o tres relativamente poco potentes. Lamentablemente, en muchos de esos enfermos la cirugía es impracticable por la extensión de las lesiones y/o la insuficiencia pulmonar. En cambio, la posibilidad quirúrgica debe tenerse en cuenta en los sujetos sin más lesiones pulmonares importantes que una gran caverna localizada y con una función pulmonar aceptable y cuando sólo pueden utilizarse dos o tres medicamentos de potencia moderada.

6.2 MOMENTO APROPIADO PARA LA CIRUGIA

Para evitar las complicaciones graves y a veces mortales de la cirugía en los casos de tuberculosis, la operación deberá practicarse cuando la población bacilar esté probablemente reducida al mínimo. Cuando sólo se dispone de un régimen terapéutico muy poco potente, la experiencia demuestra que lo mejor es operar al cabo de dos meses de tratamiento.

6.3 QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA POSTOPERATORIA

Después de la intervención quirúrgica hay que mantener el mismo régimen terapéutico durante 18 meses por lo menos.





- AMINOGLUCOSIDOS
 - Kanamicina y amikacina
 - Capreomicina
- TIOAMIDAS
 - Etionamida
 - Protionamida
- FLUOROQUINOLONAS
 - Ofloxacina
 - Ciprofloxacina
- CICLOSERINA (Y TERICIDONA)
- ACIDO PARA-AMINOSALICILICO (PAS)

Kanamicina y Amikacina

Son agentes bactericidas del grupo de los aminoglucósidos, obtenidos a partir de un *Streptomyces*. Sus efectos bactericidas *in vitro* e *in vivo* contra *Mycobacterium tuberculosis* son muy semejantes y producen las mismas reacciones adversas que los otros aminoglucósidos.

Su efecto bactericida podría ser útil en los enfermos con bacilos resistentes a la estreptomina. Es frecuente la resistencia cruzada entre la kanamicina y la amikacina.

● **Preparación y dosis**

Los medicamentos se presentan en forma de un polvo blanco estéril para inyección intramuscular, envasado en frascos herméticamente cerrados que contienen el equivalente de 250 mg, 500 mg o 1 g de producto activo. El polvo debe disolverse en 2 ml de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% o vehículo acuoso para inyecciones.

La dosis óptima es de 15 mg/kg de peso corporal. En general se administran 750 mg-1 g cada día o durante cinco días por semana en inyección intramuscular profunda. Para evitar las molestias locales conviene alternar los puntos de inyección. En general, la administración diaria del medicamento se mantiene durante tres a cuatro meses. Si es necesario, cabe la posibilidad de administrar el medicamento a la misma dosis dos o tres veces por semana durante la fase de continuación, vigilando estrechamente al enfermo en previsión de reacciones adversas.

● **Reacciones adversas**

Son análogas a los efectos secundarios de la estreptomina y la capreomicina.

Pueden observarse ototoxicidad, sordera o vértigo. También puede aparecer una nefrotoxicidad reversible.



● **Precauciones**

En los enfermos con alteraciones de la función renal conviene reducir la dosis diaria y/o aumentar los intervalos entre las dosis para evitar la acumulación del medicamento. Además es necesario vigilar regularmente la función renal durante la administración del medicamento. Esta medicación no debe utilizarse en las mujeres embarazadas, salvo en casos extremos.

Capreomicina

Es un agente bactericida del grupo de los aminoglucósidos, que se obtiene del *Streptomyces capreolus*.

Su efecto bactericida puede ser útil en los enfermos con bacilos resistentes a la estreptomina, la kanamicina y la amikacina. No hay resistencia cruzada con los otros aminoglucósidos.

● **Presentación y dosis**

El sulfato de capreomicina se presenta en forma de polvo blanco estéril para inyección intramuscular en frascos herméticamente cerrados, con un contenido de 1000 unidades, equivalente aproximadamente a un 1 g de capreomicina base. El polvo debe disolverse en 2 ml de una solución acuosa inyectable de cloruro sódico al 0,9%. Para obtener la disolución completa se requieren dos o tres minutos. La dosis usual es de 1 g en dosis diaria única, sin pasar de 20 mg/kg, durante 40-120 días, tras los cuales habrá que reducir la dosis a dos o tres veces por semana, ya que en ese momento se incrementa bruscamente el riesgo de efectos secundarios importantes.

● **Reacciones adversas**

Son semejantes a los efectos secundarios de la estreptomina: tinnitus y vértigo con un riesgo menor de sordera. Puede sobrevenir una lesión renal con elevación de la creatinina sérica y urinaria. También se ha señalado la posibilidad de hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. En raros casos se observan reacciones cutáneas generalizadas y hepatitis. En los puntos de inyección puede haber dolor y tumefacción si no se efectúa una inyección intramuscular profunda.

● **Precauciones**

Si es posible, hay que abstenerse de utilizar capreomicina en los enfermos con trastornos de la audición o de la función renal. Durante el tratamiento conviene vigilar la urea y los electrolitos en el suero. La capreomicina está contraindicada en el embarazo y tampoco conviene utilizarla en los niños.

Etionamida (o protionamida)

Son agentes bactericidas del grupo de las tioamidas. Su estructura química es análoga a la de la tioacetazona, con la que a menudo se observa resistencia cruzada parcial. (Los bacilos resistentes a la tioacetazona suelen ser sensibles a las tioamidas, pero rara vez ocurre lo contrario).



Antes de la era de la rifampicina, la etionamida (o la protioanamida, medicamento análogo en sus efectos antibacterianos y sus reacciones adversas) era un componente básico de los regímenes de retratamiento en los casos de tuberculosis con bacilos resistentes a la isoniacida y a la estreptomina.

● **Presentación y dosis**

La etionamida y la protionamida se administran normalmente en forma de tabletas que contienen 125mg o 250mg del medicamento. La dosis diaria óptima es de 15-20 mg/kg o de 1 g como máximo. La dosis usual es de 500 mg a 1 g por día, en función del peso corporal y de la tolerancia. Pocas personas pueden tomar más de 750 mg diarios (750 mg para los enfermos que pesan 50/Kg o más, 500 mg para los que pesan menos de 50 kg).

Los enfermos pueden aceptar mejor el medicamento si se les administra con zumo de naranja o leche o después de haber ingerido leche, así como en el momento de acostarse para evitar las náuseas. En el caso de los enfermos tratados bajo supervisión directa, cabe administrar una dosis diaria de 750 mg a razón de 250 mg bajo estricta supervisión y 500 mg administrados por el propio enfermo 10-12 horas después.

● **Reacciones adversas**

En general se considera que la protionamida es menos desagradable y se tolera mejor que la etionamida. Sin embargo, las reacciones adversas son prácticamente análogas. Los principales trastornos son las molestias gástricas, la anorexia, la náuseas, el sabor metálico y los eructos sulfurosos. A veces aparecen vómitos y salivación excesiva. La tolerancia varía de unas poblaciones a otras; en general, en Asia y en África se tolera bien este medicamento.

A veces se observan reacciones psicóticas con alucinaciones y depresión. En raros casos aparece hipoglucemia, reacción peligrosa y particularmente importante en los diabéticos.

En el 10% de los casos puede aparecer una hepatitis, rara vez grave. Cuando surge una lesión hepática importante, el enfermo presenta ictericia y síntomas acusados, con elevación prolongada de las transaminasas (6-8 semanas), que obligan a interrumpir la administración del medicamento. Entre otros efectos secundarios poco frecuentes cabe citar la ginecomastia, los trastornos menstruales, la impotencia, el acné, la cefalea y las neuropatías periféricas.

● **Precauciones**

No debe administrarse este medicamento en el embarazo, ya que se ha encontrado efecto teratogénico en los animales. Su administración debe vigilarse cuidadosamente en los enfermos con diabetes, hepatopatías, alcoholismo o inestabilidad mental.

Ofloxacin y Ciprofloxacina

Son agentes moderadamente bactericidas del grupo de las fluoroquinolonas. Tanto la ofloxacina como la ciprofloxacina ejercen un efecto bactericida *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque ninguno de esos medicamentos ha sido objeto de estudios por medio de ensayos clínicos controlados, ciertos datos hacen pensar que la eficacia terapéutica de ambos es equivalente cuando



se asocian a otros medicamentos eficaces.

No se observa resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos, pero sí una resistencia cruzada completa entre la ofloxacin y la ciprofloxacina (y entre las otras fluoroquinolonas, en particular la levofloxacina).

● **Presentación y dosis**

Las fluoroquinolonas se presentan en forma de tabletas que contienen:

- 200 mg de ofloxacina
- 250 mg de ciprofloxacina

La dosis diaria usual es de 600-800 mg (3-4 tabletas) de ofloxacina o 1000-1500 mg (4-6 tabletas) de ciprofloxacina durante la fase inicial. Si se tolera mal la dosis de 800 mg, se puede reducir la dosis diaria a 400 mg de ofloxacina durante la fase de continuación. La dosificación puede consistir en una sola dosis diaria (especialmente recomendable si se supervisa directamente el tratamiento) o la dosis diaria se puede fraccionar en dos, a intervalos de 12 horas.

● **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas son poco frecuentes; comprenden trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) o síntomas del sistema nervioso central (p. ej., mareo, dolor de cabeza, alteraciones del estado de ánimo y rara vez convulsiones).

● **Precauciones**

No deben administrarse estos medicamentos a las embarazadas ni a los niños en período de crecimiento, ya que pueden perturbar el desarrollo y producir lesiones en los cartílagos de conjunción.

En vista de las interacciones medicamentosas, conviene evitar el empleo de los siguientes productos: antiácidos, hierro, cinc y sucralfato.

Cicloserina (o Tericidona)

La cicloserina es bacteriostática a la dosis usual. La tericidona es una combinación de dos moléculas de cicloserina. Este antibiótico no comparte resistencia cruzada con otros medicamentos. Es útil para evitar la resistencia a la etionamida en los regímenes de retratamiento (etionamida, cicloserina, pirazinamida o kanamicina) que se utilizaban antes de la era de la rifampicina. En la actualidad sigue usándose con provecho para evitar la resistencia a otros medicamentos de reserva.

● **Presentación y dosis**

El medicamento se administra por vía oral en forma de tabletas o cápsulas que contienen:

- 250 mg de cicloserina
- 300 mg de tericidona



La dosis diaria máxima es de 15-20 mg/kg; la dosis usual es de 500-750 mg de cicloserina, 600 mg de tericidona. Pocos pacientes toleran más de 750 mg diarios, y en la fase de continuación más de 500 mg diarios. La dosis diaria puede administrarse en dos tomas:

- cicloserina: 250 mg, por la mañana, y 500 mg 12 horas más tarde.
- tericidona: 300 mg dos veces al día (cada 12 horas).

● **Reacciones adversas**

Comprenden mareos, lenguaje confuso, convulsiones, dolor de cabeza, temblor, insomnio, confusión, depresión y trastornos del comportamiento. El principal riesgo es el suicidio, por lo que conviene vigilar cuidadosamente el estado de ánimo. Excepcionalmente puede observarse una reacción de hipersensibilidad generalizada o una hepatitis.

● **Precauciones**

En vista de las mencionadas reacciones adversas, cuando se prescribe cicloserina es esencial vigilar las posibles reacciones del sistema nervioso central. A veces se recomienda el empleo de un tranquilizante en pequeñas dosis para prevenir reacciones adversas de poca monta. Tanto a las enfermeras que se encargan de los enfermos hospitalizados como a las familias de los pacientes externos hay que advertirles que señalen inmediatamente cualquier depresión injustificada o alteración de la personalidad del sujeto.

Hay que abstenerse de administrar cicloserina (y tericidona) a los enfermos con antecedentes de epilepsia, trastornos mentales o alcoholismo. Conviene asimismo ser muy prudente en los casos de insuficiencia renal.

Acido para-aminosalicílico (PAS)

Se trata de un agente bacteriostático particularmente útil en asociación con la isoniacida, pues evita la aparición de microorganismos resistentes a ésta. Muy utilizado hace 30 años, apenas se usa en la actualidad.

● **Presentación y dosis**

El PAS es incómodo de usar por el gran volumen de las tomas y porque provoca molestias gastrointestinales. Comercialmente se presenta en dos formas:

- Tabletas, revestidas de azúcar, que contienen la sal sódica: para-aminosalicilato sódico; cada tableta contiene 0,5 g de PAS
- Gránulos de PAS con un revestimiento acidorresistente que se disuelve rápidamente en los medios neutros. Los gránulos se presentan en paquetes con un contenido de 4 g por unidad.

La dosis diaria de la preparación usual en tabletas es de 150 mg/kg o 10-12 g al día en dos tomas. La pauta recomendada consiste en tomar 5-6 g (10-12 tabletas) cada 12 horas. La dosificación diaria de la preparación en gránulos es idéntica. Hay indicios de que una dosis inferior de 4 g cada 12



horas (8 g/día) de esta última preparación proporciona buenas concentraciones sanguíneas y se tolera mejor.

● **Reacciones adversas**

Las principales reacciones adversas son molestias gastrointestinales e hipersensibilidad cutánea generalizada u otras formas de hipersensibilidad, entre ellas la disfunción hepática. También puede aparecer hipopotasemia.

La diarrea es menos frecuente que la anorexia, las náuseas, los vómitos y las molestias abdominales. Estos síntomas pueden aliviarse administrando el medicamento después de las comidas o con leche. Según nuestra experiencia, no conviene preguntar al paciente si tolera bien el medicamento. Los enfermos que saben que pueden sufrir náuseas y vómitos acaban presentándolos. Es preferible esperar a que el paciente se queje, en cuyo caso puede ser necesario reducir ligeramente la dosis y aumentarla después.

La administración prolongada de grandes dosis puede provocar hipotiroidismo y bocio, pues el PAS tiene un efecto antitiroideo. Dichas manifestaciones desaparecen cuando se suprime el medicamento.

● **Precauciones**

En la insuficiencia renal conviene abstenerse de utilizar PAS, que podría agravar la acidosis. No debe administrarse la sal sódica si se ha recomendado al enfermo que limite la ingestión de sodio. La preparación antigua (tabletas) perturba la absorción de la rifampicina a causa de un excipiente (bentonita). La preparación nueva (gránulos) no interfiere en la absorción de ese antibiótico. Existe una prueba para detectar este medicamento en la orina (prueba de cloruro férrico).³

³ Horne N W, *Modern Drug Treatment of Tuberculosis*, 7ª edición, Ed. CHSA, Londres, 1990.



- 1** Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. WHO/TB/97.220. OMS, Ginebra, 1997.
- 2** Kochi A, Vareldzis B, Styblo K. Multidrug resistant tuberculosis and its control. *Res. Microbiol.*, 1994, 144: 104-110.
- 3** Crofton J. Multidrug resistance: danger for the Third World in Porter JDH, McAdam, KDNJ. Ed. "Tuberculosis back to the future", Chichester, John Wiley & Sons Ltd., 1994, 231-233.
- 4** Crofton J. Failure in the treatment of pulmonary tuberculosis: potencial causes and their avoidance. *Bull. Intern. Un. Tuberc.*, 1980, 55 (3-4): 93-99.
- 5** Crofton J. The prevention and management of drug resistant tuberculosis. *Bull. Intern. Un. Tuberc., Lung Dis.*, 1987, 62 (1-2): 6-11.
- 6** Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Lazslo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug resistant tuberculosis: laboratory issues, World Health Organization recommendations. *Tuberc. Lung Dis.*, 1994, 75 (1): 1-7.
- 7** Chaulet P, Bouhahbal F, Grosset J. Surveillance of drug resistance for tuberculosis control: why and how? *Tuberc. Lung Dis.*, 1995, 76 (6): 487-492.
- 8** Cohn D, Bustreo F, Raviglione M. Drug resistance in tuberculosis: review of worldwide situation and WHO's global surveillance project. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24 (suppl.1): s 121-130.
- 9** Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Drugs*, vol. 52, suplemento 2, 103-108.
- 10** Bennett D, Watson J, Yates M, Jenkins T, Mae Guink S. The UK Mycobacterium Resistance Network, 1994. *Tuberc. Lung Dis.*, 1994, 75 (S2): 99.
- 11** Schwoebel V, de Benoist AC, Decludt B, Haeghebaert S, Vincent V, Torrea G, Perronne C, Grosset J. Résultats de la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1994. *Bull. Epid. Hebd.*, 1996, 8: 33-34.
- 12** Chan SL. Chemotherapy of tuberculosis in "Clinical Tuberculosis" ed by Davies, PDO, Chapman and Hall, Londres, 1994, p. 141-156.
- 13** Chaulet P, Zidouni N. Failures in tuberculosis chemotherapy in "Tuberculosis", edited by Gangadharam PRJ, 1996 (en prensa).
- 14** Mazouni L, Zidouni N, Boulahbal F, Chaulet P. Treatment of failure and relapse cases of pulmonary tuberculosis within a national programme based on short-course chemotherapy (preliminary report). *TSRU, Progress Report*, 1992, Vol. 1: 36-42.
- 15** Stewart SM, Crofton JW. The clinical significance of low degree of drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1964, 89: 811-829.
- 16** Grosset J, Benhassine M. La thiacétazone (TB1): données expérimentales et cliniques récentes. *Adv. Tuberc. Res.*, 1970, 17: 107-153.



- 17** Grosset J. Hiérarchie des médicaments antibacillaires: données biologiques. In *XVII Congrès National de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires*, Clermont-Ferrand 1974, Masson et Cie, Paris, 1974, 1-25.
- 18** Horne NW. Modern drug treatment of tuberculosis (including prevention and control) 7a. ed., Londres, Chest, Heart and Stroke Association, 1990.
- 19** Jancik E. Effets des agents antibacillaires dits secondaires sur la tuberculose pulmonaire in: *Progr. Expl. Tub.*, Vol 13, Karger, Basilea-Nueva York, 1964, pp. 123-128.
- 20** Citron KM. Drug resistance in respiratory tuberculosis: chemotherapy with reserve drugs. In: *Recent advances in respiratory tuberculosis*, 6th Ed., pp. 90-123.
- 21** Pretet S, Lebeau A, Parrot R, Truffot C, Grosset J, Dinh Xuan AT. Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Eur. Resp. J.*, 1992, 5: 680-684.
- 22** Sullivan AE, et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet*, 1995, 345: 1148-1150.
- 23** Truffot-Pernot C, Ji B, Grosset J. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: *in vitro* and mouse experiments. *Tubercle*, 1991, 72: 57-64.
- 24** Ji B, Truffot-Pernot C, Grosset J. *In vitro* and *in vivo* activities of sparfloxacin (AT 4140) against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 1991, 72: 181-186.
- 25** Lalande V, Truffot-Pernot C, Paccaly Moulin A, Grosset J, Ji B. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin (AT 4140) against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37: 407-413.
- 26** East African/British Medical Research Council Retreatment Investigation. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. *Tubercle*, 1971, 52: 191-198.
- 27** Sommer AR, Brace AA. Ethionamide, cycloserine and pyrazinamide used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1962, 42: 345.
- 28** Zierski M. Treatment of patients with cultures resistant to the primary antituberculosis drugs. *Tubercle*, 1964, 45: 96-100.
- 29** British Tuberculosis Association. Ethionamide, cycloserine and pyrazinamide in the treatment of drug resistant tuberculosis. *Tubercle*, 1964, 44: 195-214.
- 30** Jancik E, Zelenka M, Tousek J, Makova M. Chemotherapy for patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS. *Tubercle*, 1963, 44: 443-451.



- 31** Unión Internacional contra la Tuberculosis. A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1969, 42: 7-57.
- 32** Chaulet P, Adberrahim K, Zirout A, Ait Khaled N. Résultats de la chimiothérapie de relais ambulatoire des tuberculeux in: Chaulet P, Larbaoui E. ed., *Acquisitions récentes sur la tuberculose en Algérie*, 1970, SNED Alger, 1971, pp. 134-142.
- 33** Hong Kong Tuberculosis Treatment Services, Brompton Hospital, British Medical Research Council Investigation. A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, 1974, 55: 1-27.
- 34** Ait Khaled N, Benadjila H, Loucif MS, Mounedji A, Chaulet P. Enquete Thérapeutique contrôlée sus trois régimes de chimiothérapie de réserve (dont un de courte durée) dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1976, 1: 99-106.
- 35** Swai OB, Aluoch JA, Githui WA, et al. Controlled clinical trials of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1988, 69: 5-14.
- 36** Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328: 537-532.
- 37** Iseman MD. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329: 781-791.
- 38** Bouvet E. Les tuberculoses multirésistantes. *Press Med.*, 1995, 25 (8): 393-398.
- 39** Harkin TJ, Harris HW. Treatment of multidrug resistant tuberculosis in Rom W.N. and Stuart G: Tuberculosis, Little Brown and Co., Nueva York, 1996, pp. 843-850.
- 40** Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tuberc. Lung Dis.*, 1992, 73: 59-67.
- 41** Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1990, 141: 623-625.
- 42** Mahmoudi A. Iseman MD. Surgical intervention in the treatment of drug resistant tuberculosis, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992: 145, A810.

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se podrá reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Impreso en Italia

Diseño: Jotto Associati s.a.s. - Biella - Italia

Acrobat: Jotto Associati s.a.s. - Biella - Italia



© Organización Mundial de la Salud,
1997