



## SERIE "ASPECTOS CONTROVERTIDOS DE LA TUBERCULOSIS"

A. Torres y J. Caminero, editores

Número 6 de la presente serie

# Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y pacientes en retratamiento

J.A. Caminero

**RESUMEN:** El retratamiento de la tuberculosis conlleva el control de entidades tan diversas como la recidiva, el fracaso, el tratamiento después de la interrupción y el escaso cumplimiento del tratamiento previo por el paciente. La presencia de condiciones para la selección de resistencias (fracaso y abandono parcial) es un tema que genera honda preocupación.

El desarrollo de un régimen de retratamiento para la tuberculosis exige que consideremos varias premisas básicas. Debemos tener presentes la importancia de una anamnesis completa y dirigida de los fármacos recibidos en el pasado y la fiabilidad limitada de las pruebas de sensibilidad a muchos de estos fármacos. Si tenemos en cuenta lo anterior y disponemos de un conocimiento profundo de todos los fármacos antituberculosos, podemos curar prácticamente a todos los pacientes con un régimen de retratamiento adecuado que contenga como mínimo tres o cuatro fármacos no utilizados previamente. No obstante, el tratamiento de estos pacientes es tan complejo que sólo puede ser llevado a cabo por profesionales con experiencia.

La preocupación por el tratamiento de pacientes tuberculosos con resistencia a fármacos varía enormemente dependiendo de los recursos disponibles. Los países con rentas elevadas deberían facilitar regímenes terapéuticos individuales adaptados a cada paciente; sin embargo, en otros ámbitos, la restricción de recursos podría justificar la aplicación de recomendaciones terapéuticas estandarizadas con fármacos de segunda línea para facilitar el control y reducir el gasto.

*Eur Respir J 2005; 25: 928-936.*

**PALABRAS CLAVE:** tuberculosis resistente a múltiples fármacos, régimen estandarizado, tratamiento, control de la tuberculosis.

La pobreza ha sido el aliado histórico de la tuberculosis (TB) y, por consiguiente, desde una perspectiva económica, las empresas privadas han considerado que la investigación de la TB nunca sería un proyecto rentable. Este razonamiento podría aplicarse a todos los campos de la enfermedad, aunque quizá el más afectado haya sido el desarrollo de fármacos nuevos con actividad frente a *Mycobacterium tu-*

*berculosis*. Como resultado de lo anterior, una de las limitaciones actuales más importante del tratamiento de la TB es la disponibilidad limitada de fármacos. De hecho, sólo hay dos agentes, isoniazida (H) y rifampicina (R), muy eficaces contra este microorganismo, lo que dificulta en gran medida la curación de los pacientes tuberculosis con resistencia a H y R. A estos casos se les aplica el término específico de TB resistente a

### AFILIACIONES

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

### CORRESPONDENCIA

J.A. Caminero,  
Departamento de Neumología,  
Hospital de Gran Canaria  
"Dr. Negrín",  
Barranco de la Ballena s/n,  
35020 Las Palmas de G.C.,  
España. Fax: 34 928450085.  
Correo electrónico:  
jcamlun@gobiernodecanarias.org

### Recibido:

2 de septiembre de 2004.

### Aceptado:

28 de septiembre de 2004.

Artículos previos de la presente serie: Núm. 1: Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *Eur Respir J* 2004; 24: 1044-1051. Núm. 2: Rieder H. Annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2005; 25: 181-185. Núm. 3: Mitchison DA. Drug resistencia in tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 376-379. Núm. 4: Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564-569. Núm. 5: Dlodlo RA, Fujiwara PI, Enarson DA. Should tuberculosis treatment and control be addressed differently in HIV-infected and -uninfected individuals? *Eur Respir J* 2005; 25: 751-757.

European Respiratory Journal  
ISSN 0903-1936  
para la versión impresa  
ISSN 1399-3003  
para la versión en red

múltiples fármacos (RMF) (TB-RMF). El tratamiento de los pacientes con TB-RMF es extremadamente complicado, siendo muy escasos los estudios y las publicaciones que respaldan alguna de las diversas estrategias terapéuticas, consideradas tema de controversia recurrente.

La complejidad que conlleva el control de los pacientes con TB-RMF debería ser una referencia para que el tratamiento recaiga exclusivamente en profesionales médicos con amplia experiencia<sup>1</sup>. Esto es incluso más importante si consideramos que, en muchos casos, el retratamiento representa la última oportunidad de curación del paciente. Sin embargo, aquí nos topamos con un problema bilateral global. En primer lugar, muchos profesionales con conocimientos limitados tienen la posibilidad de abordar un tema atractivo y se atreven a tratar a estos pacientes, empeorando el problema día a día<sup>1</sup>. El segundo aspecto tiene su origen en la situación actual de países pobres con una prevalencia elevada de TB, donde los pacientes en los que se sospecha una TB-RMF son tan numerosos<sup>2</sup> que no pueden ser tratados exclusivamente por especialistas.

En este artículo se abordan los aspectos más controvertidos del complejo control de estos pacientes y se proponen formas de tratamiento adaptadas al marco clínico y epidemiológico específico y a los recursos disponibles.

#### SOSPECHA DE TB-RMF Y ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de los casos de TB en que sospechemos resistencia farmacológica nos podemos encontrar con dos posibilidades muy definidas: 1) pacientes que nunca han recibido fármacos anti-TB y que han contraído cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos, y 2) pacientes que ya han recibido uno o más regímenes terapéuticos previos (es decir, pacientes en fase de retratamiento). Los pacientes con retratamiento suponen la parte más importante del problema y son la fuente principal de complicaciones.

El tratamiento de estos pacientes nuevos en los que se sospecha la presencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos debe ser básicamente similar al tratamiento de otros pacientes nuevos. Deberían recibir el mismo tratamiento estandarizado inicial recomendado por el Programa Nacional de Tuberculosis (PNT); sin embargo, cuando el grado de sospecha de resistencia sea muy elevado, se realizarán pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) de primera línea. Si se confirma la multiresistencia en estas pruebas, pero el paciente muestra una evolución clínica favorable, el régimen inicial no debería modificarse ya que en algunos trabajos se ha demostrado que el 20-50% de estos pacientes nuevos con TB-RMF se curan con los regímenes estandarizados<sup>3</sup>. Si la respuesta clínica no es favorable, se deberá interrumpir el tratamiento inicial en favor de un régimen nuevo que cumpla las premisas básicas que se detallan más adelante. Sin embargo, algunos autores recomiendan la administración de tratamientos empíricos de hasta siete fármacos hasta disponer de los resultados de las PSF, con adaptación posterior del régimen después de estos resultados<sup>4</sup>.

Sin embargo, la parte de mayores dimensiones y más compleja del problema afecta a los pacientes que reciben retratamiento. Como implica la palabra, el retratamiento de la TB es la instauración de un régimen terapéutico en un paciente que ha recibido previamente fármacos anti-TB. Estos pacientes ya han tenido la oportunidad de recibir un tratamiento curativo de la enfermedad; por consiguiente, excluidas las recaídas, la mayoría de los casos de retratamiento se deben a errores durante la aplicación o la administración del régimen tera-

péutico previo<sup>1</sup>. Para reducir al máximo el número de pacientes que pueden necesitar retratamiento potencialmente, se deben cumplir dos condiciones básicas: cumplimiento de regímenes terapéuticos estandarizados iniciales y vigilancia estricta de la toma de la medicación<sup>1</sup>.

El retratamiento de la TB afecta a entidades microbiológicas y operativas tan diversas como recaída, fracaso, tratamiento después de una interrupción, y escaso cumplimiento del tratamiento previo por el paciente. Estas situaciones conllevan abordajes diferentes y deben ser identificadas con precisión por el médico que aborda estos problemas.

#### CASOS DE RETRATAMIENTO

La recaída bacteriológica se define como la reaparición de actividad bacteriana en un paciente que ha realizado y finalizado un tratamiento correcto y que, por consiguiente, se ha curado de la TB<sup>1,5</sup>. No obstante, la certeza de que un paciente ha completado toda su medicación sólo la podemos tener cuando observamos directamente la administración de los medicamentos. Si no se ha supervisado el tratamiento, la autenticidad de la recaída es cuestionable. La recaída habitualmente se debe a una población bacteriana persistente<sup>6</sup> que no proliferó durante la administración del tratamiento inicial y que, como consecuencia, no se encontró con las condiciones necesarias para la selección de los bacilos mutantes con resistencia espontánea presentes en todas las poblaciones bacilares. Por este motivo, se acepta teóricamente que las recaídas muestran el mismo patrón de resistencia que la TB inicial del paciente; esta es la razón de que se pueda administrar el mismo régimen terapéutico inicial<sup>1</sup>. Si la recaída aparece varios años después del tratamiento inicial, lo más probable es que se trate de una reinfección y no de una recaída<sup>7,8</sup>. No es una cuestión sencilla de demostrar pero sigue siendo válida la indicación del mismo esquema de tratamiento inicial. Aunque las recaídas se deben habitualmente a bacilos sensibles, se recomienda realizar una PSF frente a los fármacos anti-TB de primera línea.

No obstante, esta teoría sobre recaídas y su supuesto patrón de sensibilidad a fármacos equivalente al del proceso inicial sólo es válida cuando el paciente ha completado correctamente un régimen terapéutico adecuado<sup>1</sup>. De hecho, cuando se aplica las PSF al trabajo de campo, la incidencia de resistencia entre los pacientes con recaídas aumenta significativamente en comparación con la observada en los casos iniciales<sup>9</sup>. Esto podría deberse a las irregularidades en la administración de los fármacos pero también a la selección de resistencias iniciales únicas o múltiples. Esta situación es la base de la recomendación de que, en países de renta media o baja y con PNT, las recaídas se traten con un régimen reforzado de fármacos de primera línea, administrado durante un periodo más prolongado de tiempo<sup>5,10</sup>.

El fracaso del tratamiento se define como la reaparición, mientras el paciente recibe tratamiento y después de la conversión negativa de los cultivos, de actividad bacteriológica<sup>1,5</sup>. También se considera fracaso del tratamiento la falta de negativización de los cultivos durante el tratamiento. En el esquema de tratamiento inicial de 6 meses con R en ambas fases, se considera que hay fracaso cuando los cultivos de esputo siguen siendo positivos al final del cuarto mes. En el esquema de tratamiento de 8 meses, sin R en la segunda fase, no se diagnostica fracaso antes de que finalice el quinto mes<sup>1,5,10</sup>. El fracaso se debe a una población de bacilos activa metabólicamente<sup>6</sup> que prolifera durante el tratamiento, lo que crea las condiciones favorables para la selección de bacilos mutantes con resistencia natural presentes en la población original. Por consiguiente, la situación de fra-

caso implica resistencia a todos los fármacos que se están administrando en el momento en que se diagnostica dicho fracaso<sup>1</sup>; de ahí la importancia de realizar PSF a los agentes de primera línea.

De nuevo, esta es la explicación teórica de los fracasos, pero en la clínica, en algunos estudios se ha demostrado que hasta el 50% de los fracasos muestran sensibilidad a los fármacos en los antibiogramas<sup>11</sup> y que se pueden curar con un esquema inicial o reforzado basado en fármacos de primera línea<sup>3</sup>. En ese momento entra en juego lo que conocemos como fracaso operativo, es decir, cuando las irregularidades en la administración de los fármacos llevan a la conclusión de fracaso del tratamiento ante la ausencia de negativización de los cultivos por un cumplimiento terapéutico inadecuado. Otros factores que contribuyen son la correlación imperfecta entre los resultados de las PSF y el comportamiento de los bacilos in vivo, así como la fracción extremadamente reducida de pacientes en los que la negativización de los cultivos requiere más de 4 meses a pesar de una sensibilidad farmacológica bien documentada.

El tercer grupo de pacientes en importancia que reciben retratamiento son los que abandonaron previamente su tratamiento. Hay dos tipos diferentes de omisión: los pacientes que abandonan todos sus fármacos y los que omiten uno de ellos. Los que pertenecen al primer grupo habitualmente no incurrir en un riesgo elevado de selección de resistencias ya que los fármacos eran eficaces cuando el paciente tomaba el tratamiento y no se daban las condiciones favorables para la selección de los mutantes resistentes naturales. Cuando se interrumpe el efecto del tratamiento por omisión, toda la población bacilar reanuda el crecimiento, del mismo modo que antes del tratamiento inicial. Por tanto, en estos casos, es adecuado reintroducir el régimen terapéutico inicial. La situación es completamente diferente cuando el paciente abandona uno de los fármacos durante el tratamiento. Se dan las condiciones necesarias para la selección de los microorganismos con resistencia espontánea a los fármacos que el paciente continúa tomando<sup>1</sup>.

El último grupo está formado por pacientes con cumplimiento terapéutico escaso. Inician el tratamiento con una administración bastante regular de los fármacos que más adelante dejan de cumplir, lo que se acompaña de omisiones frecuentes. Este comportamiento es mucho más común de lo que cabría pensar, especialmente durante los últimos meses del tratamiento, cuando los pacientes deben continuar tomando la medicación a pesar de la desaparición de los síntomas<sup>1</sup>. Cuando esta situación (días con y sin medicación) persiste durante semanas o meses, se dan las condiciones adecuadas para que se desarrollen los bacilos mutantes con resistencia natural. En este contexto, es importante recordar las diferencias entre antibióticos en cuanto a la persistencia de sus efectos; por ejemplo, el efecto postantibiótico de H es mucho mayor que el de R<sup>12</sup>. En consecuencia, si un paciente toma H y R una vez por semana, el efecto de H está presente en los últimos días de la semana, mientras que el efecto de R ha desaparecido, lo que favorece las condiciones para la selección de mutantes resistentes a H durante un período breve de tiempo. Cuando esta situación se repite durante un período de semanas o meses, se puede producir la selección inicial de mutantes con resistencia espontánea a H y más tarde de bacilos mutantes con resistencia natural a R.

Sin embargo, el problema terapéutico principal de la TB se manifiesta en los pacientes crónicos que han recibido varios tratamientos y que son portadores de resistencias a múltiples fármacos y a otras muchas medicaciones. En la mayoría de los casos la responsabilidad recae tanto en el médico como en el PNT por la prescripción de regí-

menes terapéuticos inadecuados. Aunque el paciente sea responsable parcial por abandono relativo de la medicación o por cumplimiento inadecuado, el médico y el PNT también tienen parte de culpa por prescribir fármacos en monoterapia en vez de formulaciones combinadas o por no supervisar minuciosamente el tratamiento<sup>1</sup>. Cuando se administran todos los fármacos combinados en el mismo comprimido y el paciente abandona la medicación, se interrumpirán todos los fármacos simultáneamente y se impedirá la selección de resistencias.

**IDENTIFICACIÓN DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON RETRATAMIENTO**

La metodología principal para identificar la resistencia en pacientes con retratamiento es la elaboración de la historia de los tratamientos previos de la TB y de las PSF.

El primer requisito para iniciar un régimen de retratamiento es evaluar la posibilidad de que el paciente sea portador de bacilos resistentes. Desde este punto de vista, es esencial obtener la historia clínica antes de dar ningún paso. Esto orienta el diagnóstico hacia la recidiva, el abandono parcial o total del tratamiento, el fracaso o el incumplimiento terapéutico mantenido del paciente. En caso de recidiva o de abandono total del tratamiento, podemos asumir que no hay resistencia y se puede reiniciar el mismo régimen inicial, con vigilancia minuciosa de la respuesta bacteriológica y de las PSF a los agentes de primera línea<sup>1</sup>.

No obstante, en caso de fracaso, abandono parcial de la medicación, incumplimiento terapéutico mantenido del paciente o la administración crónica de diversos tratamientos previos, es muy probable que haya resistencia a uno o más fármacos. En estos casos, la identificación del patrón de resistencia del paciente requiere dos abordajes: una historia completa de los tratamientos previos de la TB y la realización de PSF<sup>1,13-15</sup>.

Para establecer una cronología completa de la introducción e interrupción previas de fármacos, un profesional con experiencia debe realizar una anamnesis minuciosa de los fármacos anti-TB recibidos con anterioridad, con las dosis administradas y las asociaciones farmacológicas de los regímenes administrados, disponiendo para ello de un plazo de tiempo razonable (≥ 30-60 min). Con esta actividad se reconstruye la cronología exacta de la introducción y de la suspensión de los fármacos, lo que permite evaluar las monoterapias reales o enmascaradas recibidas anteriormente por el paciente. En la figura 1 se presenta un modelo de documento para el registro de la historia tera-

**FIGURA 1.** Modelo de formulario para la historia de los medicamentos recibidos por los pacientes con resistencia sospechada o confirmada a fármacos antituberculosos. PSF: prueba de sensibilidad a fármacos; PAS: p-aminosalicilato.

péutica del paciente<sup>1</sup>, que se debe cumplimentar para cada año de tratamiento recibido por el paciente. La señalización de las casillas correspondientes a los periodos durante los que el paciente ha tomado cada fármaco facilita la evaluación de la eficacia de las combinaciones de fármacos prescritas. Una vez completada, esta cronología aporta información muy valiosa sobre fármacos con resistencia probable y sobre otros con eficacia potencial actual. Este método permite predecir las resistencias a fármacos específicos con una probabilidad elevada, evitando su inclusión en el plan de retratamiento<sup>1</sup>. Sorprendentemente, la obtención meticulosa de esta historia farmacológica permitirá identificar no sólo los errores responsables de muchos de los fracasos sino también los fármacos con eficacia potencial, a pesar de su uso previo, ya que fueron prescritos en asociaciones válidas y provocaron la negativización del cultivo en el pasado. En conclusión, no hay motivo para esperar que haya resistencia a todos los fármacos administrados con anterioridad ya a menudo se sospecha equivocadamente cuando estos pacientes son atendidos por profesionales sin suficiente experiencia o cuando la historia farmacológica se ha recogido de forma apresurada.

En la práctica, la calidad de la información obtenida con esta anamnesis es mejor que la aportada por las PSF, que a veces hay que esperar durante más de 3 meses (cuando se realiza con técnicas convencionales en medios sólidos) y que también pueden fallar por crecimiento insuficiente de los cultivos. Además, es importante tener presente que a pesar de que la correlación *in vitro* e *in vivo* del antibiograma es muy fiable en el caso de H y R, su coherencia es mucho menor en otros fármacos<sup>1,15-19</sup>. Debemos destacar que la resistencia a fármacos, tal y como se detecta en el antibiograma, refleja la ineficacia de este fármaco en medios de cultivos, sin olvidar que la sensibilidad a un fármaco no se corresponde necesariamente con la eficacia de ese fármaco incorporado a un nuevo régimen; esta última podemos valorarla centrándonos en los tratamientos previos.

Las PSF correspondientes a los agentes de primera línea se deben realizar de forma sistemática a todos estos pacientes a pesar de sus inconvenientes, entre los que destaca la fiabilidad variable: es adecuada para H y R, pero mucho menor para estreptomycin (S) y etambutol (E)<sup>18,19</sup>. Las PSF de pirazinamida (Z) requieren el uso de BACTEC, un método radiométrico no disponible en la mayoría de los países de renta baja. Otro inconveniente es la demora hasta que se

dispone de los resultados puesto que el retratamiento no se puede retrasar cuando se dispone de los fármacos adecuados. Por el contrario, no se deben realizar sistemáticamente PSF a agentes de segunda línea dada su dificultad, coste y escasa fiabilidad<sup>18</sup>. Incluso en los países más ricos, con numerosos métodos para llevar a cabo PSF a agentes de segunda línea, es necesario realizar análisis minuciosos para que expertos con experiencia puedan interpretar adecuadamente los resultados. Los estudios cuyo objetivo era la normalización de los resultados de las PSF a agentes de segunda línea son escasos y han aportado resultados irregulares; las concentraciones de cada fármaco y la definición de resistencia varían enormemente incluso entre los laboratorios que realizaron la mayoría de las pruebas<sup>18</sup>. En contraste con lo anterior, muchos centros especializados diseñan o modifican de forma rutinaria los regímenes terapéuticos basándose en los resultados de las PSF. Debemos desaconsejar estas prácticas hasta que se normalicen los protocolos de las PSF y se calculen sus valores predictivos. En este momento, parece que los resultados de PSF correspondientes a agentes de segunda línea, como kanamicina (Kn) y ofloxacino (OfI)/ciprofloxacino, podrían ser de gran ayuda, no así las PSF de otros fármacos<sup>17,18</sup>.

En países de renta media o baja, la historia de los fármacos administrados previamente como método de detección selectiva de resistencias es todavía más importante, ya que las PSF se realizan aplicando el método proporcional a medios de cultivos sólidos, lo que conlleva un retraso de 4-5 meses hasta que se recibe la información<sup>1</sup>.

#### BASE DEL DESARROLLO DEL RÉGIMEN DE RETRATAMIENTO PARA LA TB

Después de completar la historia detallada de los fármacos recibidos en el pasado, se debe diseñar un régimen terapéutico siguiendo las 10 recomendaciones que se citan en la tabla 1<sup>1</sup>. Posiblemente, el elemento más controvertido desde finales de los años 90 ha sido el número de fármacos necesario para diseñar un esquema adecuado de retratamiento con agentes de segunda línea<sup>1,13,14,17,20-49</sup>. La reciente recomendación publicada por la American Thoracic Society (ATS), los Centers for Disease Control and Prevention y la Infectious Diseases Society of America ha reabierto el debate<sup>20</sup>. Estas destacadas sociedades científicas recomiendan el uso de cuatro a seis fármacos de segunda línea en pacientes portadores de RMF y de resistencias a otros fármacos de primera línea. La justificación de esta

**TABLA 1** Recomendaciones para el desarrollo de un régimen de retratamiento de la tuberculosis

<p>El retratamiento siempre debe ser iniciado en un centro de referencia por expertos en el uso de fármacos de segunda línea</p> <p>Es esencial diseñar un tratamiento basado en una anamnesis detallada de los fármacos prescritos y tomados por el paciente en el pasado</p> <p>Confirme la RMF con una prueba de sensibilidad a H+R; evalúe los resultados de la prueba de sensibilidad a Kn y ofloxacino/ciprofloxacino</p> <p>Combine como mínimo tres o cuatro fármacos no utilizados previamente o que probablemente no hayan generado resistencia (asociaciones adecuadas en estudios previos)</p> <p>Prescriba un número máximo de fármacos bactericidas con actividad a diversos niveles del bacilo</p> <p>Incluya siempre un aminoglucósido o capreomicina</p> <p>Valore la posible resistencia cruzada entre fármacos, especialmente aminoglucósidos<sup>a</sup> y todas las quinolonas, así como un nivel bajo de resistencia a H y etionamida</p> <p>Duración mínima del tratamiento: 18 meses sin H y R; y 12 meses si se puede utilizar H o R</p> <p>Supervise estrechamente el tratamiento</p> <p>No añada nunca un único fármaco a un régimen que ha demostrado ser ineficaz previamente</p>
--

RMF: resistencia a múltiples fármacos; H: isoniazida; R: rifampicina; Kn: kanamicina.

<sup>a</sup>Se considera que la resistencia al grupo de aminoglucósidos es unidireccional; por consiguiente, se deben prescribir de forma secuencial en el siguiente orden: estreptomycin, kanamicina y finalmente amikacina. Amplíe la información en la sección *Base del desarrollo de un régimen de retratamiento para la tuberculosis*.

recomendación es el supuesto mejor resultado obtenido con este número elevado de fármacos en tres estudios<sup>21-23</sup>. Sin embargo, la revisión minuciosa de estos tres artículos demuestra que no hubo comparación ni demostración de mejores resultados atribuibles al número superior de fármacos administrados<sup>24</sup>. La única conclusión razonable de estos estudios<sup>21-23</sup>, al igual que de otros<sup>43-49</sup>, es que se obtienen resultados aceptables prescribiendo más de cuatro fármacos. No obstante, no demuestran que el uso de menos fármacos se acompañe de peores resultados. Merece la pena recordar que en el período comprendido entre 1950 y 1960, cuando todavía no se disponía de R, en muchos artículos se publicaron resultados muy buenos con una combinación de tan solo tres fármacos en pacientes con resistencia a H y S así como a otros medicamentos<sup>25-31,33-42</sup>. Además, en muchos de estos estudios, antes del descubrimiento de E, no se prescribía este fármaco, haciendo que el tratamiento de estos pacientes fuera tan complicado como el actual de los casos con RMF. Es digna de mención esta modificación no documentada de las recomendaciones de la ATS sobre los pacientes con TB-RMF, ya que los documentos oficiales de la ATS fechados en 1965-1966<sup>13,14</sup> recomiendan el uso de tan solo dos o tres agentes nuevos para el tratamiento de la RMF. El documento oficial de 1994 incluye una modificación ligera de las recomendaciones, indicando el uso de tres fármacos nuevos como mínimo, aunque no incluye ninguna referencia que justifique esta modificación<sup>32</sup>. La prescripción de más de cuatro fármacos no está justificada desde el punto de vista bacteriológico y favorece la intolerancia, que puede conducir a que el paciente abandone el tratamiento espontáneamente o por consejo médico por efectos adversos graves<sup>21-24</sup>.

En consecuencia, un buen régimen de retratamiento con agentes de segunda línea no requiere más de tres o cuatro fármacos que, con certeza, el paciente no haya recibido antes<sup>24</sup>. Este régimen se debe continuar durante 18-24 meses al menos con dos o tres de estos fármacos en casos en los que H o R no sean útiles (si se pueden utilizar, habitualmente es suficiente con 12 meses). Este tratamiento debe ser prescrito en centros especializados por profesionales con experiencia ya que la mayoría de los fármacos de segunda línea son difíciles de controlar y producen efectos adversos con mayor frecuencia<sup>1,4,15,20</sup>.

Los siguientes puntos aclaran algunos aspectos relacionados con los fármacos a incluir en un régimen de retratamiento y las recomendaciones que se exponen en la tabla 1.

1. Es importante asignar el mayor número posible de fármacos bactericidas disponibles para que actúen contra el microorganismo a diferentes niveles. Si disponemos de pocos, siempre debería haber un aminoglucósido. La capreomicina no pertenece a este grupo pero tiene un mecanismo de acción similar por lo que puede considerarse como opción junto con los aminoglucósidos. Además, se recomienda el uso de capreomicina, como es menos tóxica y se tolera mejor, cuando no se pueden emplear S.

2. Es importante considerar la posibilidad de resistencia cruzada a fármacos prescritos incorrectamente. Se considera que la resistencia al grupo de los aminoglucósidos es unidireccional; por consiguiente, se deben prescribir de forma secuencial de acuerdo con el orden siguiente: S, Kn y amikacina (tabla 1). Si hay resistencia a S, probablemente se conserve la sensibilidad a los demás; en presencia de resistencia a Kn, es muy probable que se mantenga la sensibilidad a los demás, excepto S. También hay resistencia cruzada entre R y las ansamicinas así como entre todas las quinolonas.

**TABLA 2** Fármacos con actividad demostrada frente a *Mycobacterium tuberculosis* y ya utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

Isoniacida
Rifampicina
Pirazinamida
Etambutol
Estreptomocina
Kanamicina
Amikacina
Capreomicina
Quinolonas
Ciprofloxacino
Ofloxacino
Levofloxacino
Esparfloxacino
Moxifloxacino
Etionamida-protionamida
Cicloserina
p-aminosalicilato
Tiacetazona
Clofazimina

3. Cuando se sospecha o hay resistencia documentada a un fármaco, debemos excluir este agente del nuevo régimen. Sólo se considerará la inclusión del fármaco en el régimen terapéutico cuando no se disponga de otra medicación.

Los agentes antimicrobianos con eficacia demostrada frente a *M. tuberculosis*, adecuados para un régimen de retratamiento, se citan en la tabla 2<sup>1</sup>; la inmensa mayoría de los fármacos de segunda línea son caros y difíciles de obtener. Como se observa en la tabla 2, hay más de 13 agentes con actividad antimicobacteriana demostrable que ya se han utilizado en varios estudios. Sin embargo, muchos de ellos tienen una eficacia inadecuada y sus capacidades bactericida y esterilizante difieren. Es importante utilizar todos los fármacos de primera línea posibles (H, R, E, S y Z) ya que, además de ser más eficaces, tienen mejor tolerancia y se obtienen con más rapidez en el mercado<sup>1</sup>.

De acuerdo con lo comentado, siempre que lo permita la disponibilidad de fármacos, la inmensa mayoría de los pacientes con TB se pueden curar utilizando tres o cuatro agentes que no hayan recibido previamente. Al final, las limitaciones más importantes están definidas por la disponibilidad y la capacidad de obtención de algunos de estos fármacos, la experiencia en el diseño de regímenes terapéuticos adecuados y el control de los fármacos más tóxicos y peor tolerados<sup>1</sup>. Después de todo lo dicho, es obvio que el tratamiento de la TB-RMF no debe recurrir prácticamente nunca a la cirugía. Además, la cirugía requiere la presencia de lesiones localizadas, una capacidad respiratoria funcional adecuada y la ausencia de fármacos disponibles para diseñar un régimen terapéutico que tenga en cuenta las recomendaciones anteriores. Debemos recordar que la solución quirúrgica conlleva una morbilidad y una mortalidad elevadas y que no siempre cura la enfermedad. Si consideramos todo lo anterior, el retratamiento de la TB ha pasado a ser un aspecto del control adecuado de los fármacos de segunda línea<sup>1</sup>.

## RECURSOS ECONÓMICOS Y RETRATAMIENTO DE LA TB

Esta sección importante debe comenzar subrayando la extraordinaria importancia de la prevención de la diseminación de las resistencias. La forma más adecuada para prevenir el delicado y complejo problema de la RMF es el desarrollo de regímenes iniciales adecuados y la supervisión minuciosa de los tratamientos. Hasta este punto, en el artículo hemos expuesto la situación actual sobre este tema, fácilmente aplicable a ámbitos con las mejores circunstancias económicas, sanitarias y epidemiológicas, como las que se encuentran en los países de rentas elevadas. Estas naciones soportan una carga muy baja como consecuencia de la TB y cuentan con abundantes recursos sanitarios y económicos. Disponen de más médicos especializados que pacientes ingresados para retratamiento de la TB y, dado que no existe límite de financiación, proporcionan a cada paciente una atención experta y personalizada, con numerosos recursos diagnósticos (PSF rápidas) y todas las opciones de tratamiento disponibles. Por una parte, estos expertos identifican las recidivas y los abandonos totales durante el tratamiento y vuelven a prescribir el mismo régimen terapéutico inicial hasta que dispongan de los resultados de las PSF; y, por otra, identifican los fracasos y los abandonos parciales del tratamiento y diseñan regímenes de retratamiento basados en los fármacos de segunda línea adecuados. En estas circunstancias, en países industrializados se recomienda la aplicación de un régimen individualizado de retratamiento en cada caso<sup>1,15,20</sup>. Sin embargo, debemos destacar que el coste de estos regímenes es de 5.000-10.000 dólares y que puede llegar a los 100.000 dólares cuando incluye estancias hospitalarias prolongadas.

Estas condiciones no imperan en la mayor parte del mundo<sup>2</sup>. En países con una carga elevada debida a la TB y recursos económicos limitados, incluso en los que se ha implantado un PNT, se calcula que el 10-15% de los pacientes iniciales, de las recidivas y de los casos de fracaso o abandono más pronto o más tarde volverán al programa<sup>50-53</sup>. Esto significa que si un país diagnostica 10.000 casos de TB al año, 1.000-1.500 casos necesitarán retratamiento cada año. Dependiendo de las circunstancias económicas y sociales del país, el número de paciente puede ser de 50 a 500 veces mayor que el número de médicos especialistas disponibles. Está claro que sería imposible que todos los pacientes que inician el programa fueran atendidos por un experto en la materia. Para un profesional de la salud sin experiencia, el riesgo de equivocarse en el proceso de diferenciación de los cuatro tipos de casos que requieren retratamiento (recidiva, fracaso, tratamiento después de un abandono o pacientes con cumplimiento terapéutico previo inadecuado) es elevado<sup>1</sup>. Es esencial distinguir estas cuatro situaciones ya que sólo el fracaso se asocia a una probabilidad elevada de resistencia, incluso aunque los pacientes con incumplimiento pudieran acaparar alguna. El resto de los casos, que suponen más del 90% de los pacientes que necesitan retratamiento, corresponde a recidivas o abandonos totales durante el tratamiento y se asume que el riesgo de que tengan bacilos resistentes seleccionados es bajo, como se ha explicado anteriormente<sup>1</sup>.

Considerando todo lo anterior, y teniendo en cuenta el número sustancial de casos ingresados para retratamiento en países con una carga elevada debida a la TB, estos pacientes deben ser tratados en un nivel periférico del sistema sanitario, que no cuenta con las condiciones óptimas para diferenciar las posibles situaciones que requieren retratamiento. Además, sería imposible asumir el enorme coste que conllevaría el retratamiento individualizado de un número tan elevado de pacientes. Vale la pena comparar el coste del retratamiento, cifrado en 5.000-10.000 dólares, con el coste del tratamiento inicial,

que es de aproximadamente 10 dólares. Esto significa que el gasto generado por un retratamiento individualizado sería suficiente para financiar el tratamiento inicial de 500-1.000 pacientes, lo que representa una auténtica prioridad epidemiológica. Además, la mayoría de los países en los que la TB es endémica no pueden dedicar a asistencia sanitaria más de 50-100 dólares per capita.

Las limitaciones operativas (incapacidad para diferenciar las situaciones que requieren retratamiento en un nivel periférico de la atención sanitaria) y económicas hicieron que la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease y la Organización Mundial de la Salud concluyeran que la solución más adecuada consistía en aplicar un régimen estándar de retratamiento con fármacos de primera línea, que se aplicaría sistemáticamente a todos los pacientes incorporados al programa con antecedentes de tratamiento de la TB<sup>5,10</sup>.

Este régimen de 8 meses, administrado en tres fases (HRZES durante 2 meses [2HRZES]/1HRZE/5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub> [el subíndice indica el número de dosis semanales]), y que debía ser supervisado estrictamente, sólo cuesta 40-60 dólares. Se trata de un esquema operativo que se aplicaría con unas condiciones de control similares a las de los pacientes iniciales, es decir, a nivel periférico y no necesariamente por profesionales expertos. En la práctica, este régimen puede curar la mayoría de las recidivas y los abandonos del tratamiento (los motivos más frecuentes de retratamiento) y una proporción variable de fracasos iniciales. El inconveniente de este régimen, como se comenta más adelante, es el tratamiento de los fracasos, que afortunadamente son el grupo más pequeño. En este sentido, en países con una tasa baja de RMF inicial y un PNT eficaz, la mayoría de los pacientes que requieren retratamiento (definidos exclusivamente por el hecho de que han sido tratados previamente) se curarán a nivel periférico. También permite identificar a los pacientes portadores de resistencias (es decir, los que no están curados), que representan menos del 1-2% de todos los pacientes iniciales. Este porcentaje podría ser mayor si no se cumplen las condiciones anteriormente expuestas. Este número reducido de pacientes podrían ser tratados y recibir una atención de nivel superior por médicos especialistas capacitados para prescribir fármacos de segunda línea<sup>1</sup>.

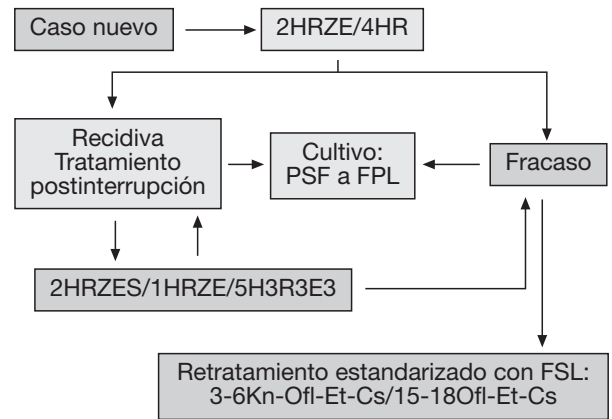
Como se ha mencionado antes, la dificultad del grupo de 8 meses reside en el grupo formado por los fracasos del régimen inicial. En términos generales, es posible que un porcentaje elevado de estos fracasos haya inducido la selección de resistencia a los fármacos del tratamiento inicial, aunque en varios ensayos clínicos se ha demostrado que persistía la sensibilidad a más del 50% de los fármacos<sup>11</sup>. Por consiguiente, en caso de fracaso del régimen inicial de 6 meses (2HRZE/4HR), hay un riesgo elevado de resistencia a H y R, de modo que la prescripción del régimen de 8 meses (2HRZES/1HRZE/5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub>) equivaldría a una monoterapia enmascarada con E durante los 5 últimos meses de tratamiento. Esto conlleva un riesgo elevado de amplificación de la resistencia a E y no curará al paciente. Asimismo, si el paciente se ha infectado inicialmente con una cepa RMF de *M. tuberculosis* (RMF primaria) y no responde al régimen inicial de 6 meses, es muy probable que se produzca la selección de resistencia a E+Z durante los dos primeros meses de tratamiento debido a que la combinación de estos dos fármacos es débil en caso de ineficacia de H y R. En esta situación, la administración del régimen terapéutico de 8 meses equivaldría a una monoterapia enmascarada con S en la fase inicial, con alto riesgo de amplificar la resistencia a este antibiótico. La decisión de administrar el régimen de retratamiento de 8 meses a pacien-

tes con fracaso del esquema inicial favorece la amplificación de la resistencia y se debe evitar cuando se dispone de los recursos adecuados, adaptando estas recomendaciones a la situación y a la economía del país. Si en un país es tan pobre que sólo dispone de fármacos de primera línea, el régimen de 8 meses sólo se aplicaría a los pacientes tratados previamente, aceptando –en términos de coste-eficacia– el riesgo de amplificación de la resistencia a E o S en un porcentaje significativo de fracasos del régimen inicial. En ese caso, el país acumulará una serie de pacientes con resistencia a todos los fármacos de primera línea y, por consiguiente, creará la necesidad de una nueva solución para el futuro. Estos pacientes con fracaso del régimen inicial se beneficiarían de un esquema estandarizado con fármacos de segunda línea tan pronto como el país dispusiera de recursos suficientes para realizar PSF a todos los fármacos de primera línea en todos los casos de fracaso terapéutico y dispusiera de una reserva mínima de agentes de segunda línea. Los únicos países que pueden eludir esta recomendación son los que demuestren sensibilidad a los fármacos de primera línea<sup>11</sup>.

En las figuras 2 y 3 se presenta un algoritmo de retratamiento, que contempla todas las posibilidades aplicables a países de renta media y baja. Este algoritmo, que se basa en esquemas estandarizados e individualizados con fármacos de segunda línea, también se puede extrapolar a la mayoría de los países industrializados.

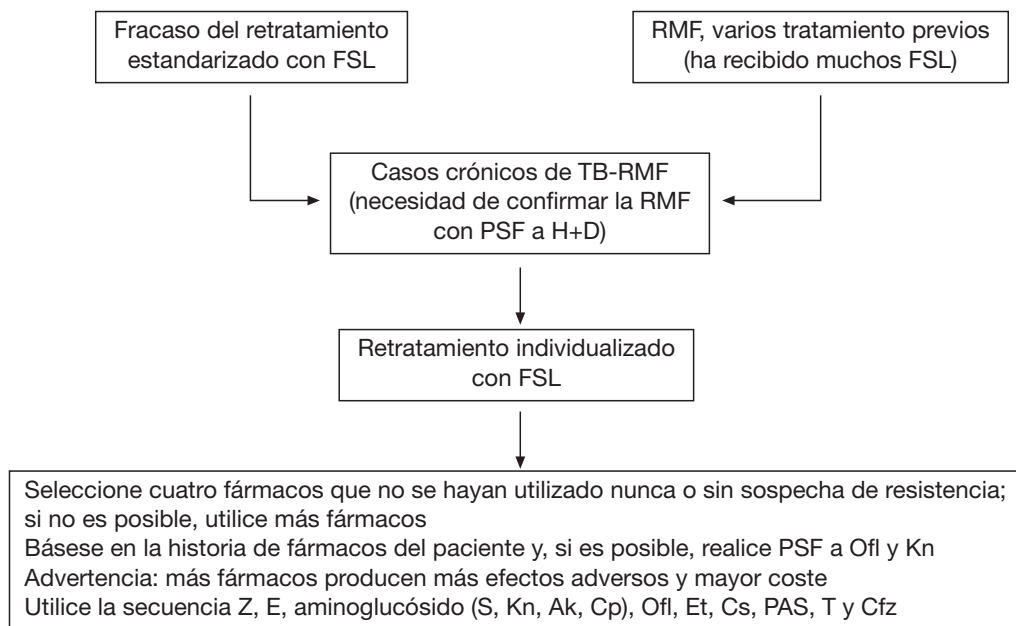
**RETRATAMIENTO DE LA TB CON FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA: REGÍMENES ESTANDARIZADOS E INDIVIDUALIZADOS**

Después de identificar a los pacientes que presentan resistencia mediante los abordajes descritos con anterioridad, la siguiente pregunta es cómo tratarlos: aplicación de un régimen individualizado de retratamiento de acuerdo con el patrón de resistencia obtenido en la PSF<sup>4,15,20,54</sup> o aplicación de un régimen terapéutico estandarizado



**FIGURA 2.** Propuesta de retratamiento estandarizado en países de renta media o baja. H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; HRZE: HRZE durante n meses (el subíndice indica el número de dosis semanales); PSF: pruebas de sensibilidad a fármacos; FPL: fármacos de primera línea; S: estreptomina; FSL: fármacos de segunda línea; Kn: kanamicina; OfI: ofloxacina; Et: etionamida; Cs: cicloserina.

con agentes de segunda línea<sup>5,17,55,56</sup>, evitando las PSF. Estos dos abordajes han sido motivo de gran controversia<sup>4,5,15,17,20,54-57</sup>, en especial porque muchos países de renta baja rara vez han utilizado fármacos de segunda línea, lo que implica un nivel escaso de resistencia. Llegados a este punto, es importante considerar que los pacientes con RMF podrían tener dos procedencias, que conllevan procedimientos diagnósticos y terapéuticos muy diferentes<sup>17</sup>: un PNT eficaz, habiendo recibido un régimen adecuado con fármacos de primera línea; y varios regímenes terapéuticos, con fármacos de segunda línea, sin supervisión apropiada del tratamiento.



**FIGURA 3.** Propuesta de retratamiento individualizado en países de renta media y baja. FSL: fármacos de segunda línea; RMF: resistencia a múltiples fármacos; TB: tuberculosis; PSF: pruebas de sensibilidad a fármacos; H: isoniazida; R: rifampicina; OfI: ofloxacina; Kn: kanamicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina; Ak: amikacina; Cp: capreomicina; Et: etionamida; Cs: cicloserina; PAS: p-aminosalicilato; Th: tiacetazona; Cfz: clofazimina.

**Pacientes con RMF procedentes de un PNT eficaz después de recibir tratamiento adecuado con fármacos de primera línea**

En estos casos, donde los pacientes sólo han recibido regímenes estandarizados con agentes de primera línea bajo la supervisión de un PNT eficaz, el fracaso no se suele asociar a resistencia a fármacos de segunda línea. Estos casos podrían denominarse nuevos o prospectivos y, de forma ideal, todos deberían tratarse utilizando el mismo régimen de re-tratamiento (fig. 2). Posiblemente, el esquema más adecuado sería 3-6Kn-OfI-etionanida (Et)-cicloserina (Cs)/15-18OfI-Et-Cs, por los siguientes motivos: contiene las combinaciones mejor conocidas y menos tóxicas (aunque con más toxicidad que los regímenes de primera línea); es el menos costoso; todos los fármacos pueden obtenerse rápidamente y, por encima de todo, evita las improvisaciones, que tienen tendencia a estar presentes en los tratamientos individualizados<sup>1,17</sup>. En cualquier caso, este esquema estandarizado podría adaptarse a todas las regiones en función de los fármacos prescritos en el pasado. La disponibilidad de datos fiables sobre la resistencia a H y en pacientes nuevos y de datos sobre fracasos del régimen inicial facilitarían el diseño de este esquema.

Los casos nuevos de RMF no requieren el uso de cinco o seis fármacos ni la ampliación de la administración de aminoglucósidos durante más de 3-6 meses, ya que no se modificaría la eficacia y el tratamiento podría asociarse a mayor coste y toxicidad<sup>1,17</sup>. Lamentablemente, en los escasos estudios en los que se ha evaluado este régimen<sup>55</sup> se combinaron en la misma cohorte de análisis los casos nuevos de RMF y los pacientes que habían recibido varios tratamientos previos, aunque los últimos necesitaban un abordaje completamente diferente, como se comenta más adelante. Esta situación es un error metodológico importante y se debe tener presente porque conduce a la infravaloración de los resultados de los regímenes estandarizados. No obstante, los excelentes resultados obtenidos utilizando un esquema similar en un país tan complejo como Sudáfrica<sup>56</sup> son un ejemplo claro del rendimiento potencial de esta estrategia.

**Múltiples esquemas de tratamiento sin supervisión adecuada**

Son los casos más complejos. Muchos realmente han recibido varios esquemas terapéuticos, no siempre estandarizados, y presentan un riesgo elevado de resistencia a todos los fármacos de primera línea y a algunos de segunda línea<sup>17</sup>. De hecho, el tratamiento de estos pacientes, como el de los fracasos de un régimen estandarizado con fármacos de segunda línea, como se ha descrito antes, se debe decidir de forma individualizada (fig. 3)<sup>1,17</sup>. La selección del esquema para cada paciente se debe basar en la historia terapéutica del paciente y en los resultados de las PSF a los agentes de primera línea, así como a Kn y OfI/ciprofloxacino, cuando estén disponibles.

En esta situación, enfrentándonos a la posibilidad de resistencia a varios agentes, estaría justificado prescribir cinco o seis fármacos durante la primera fase de estos regímenes. Comprensiblemente, el uso de un número más elevado de medicamentos en estos pacientes se acompaña de mayor probabilidad de éxito, pero también de una tasa más alta de efectos adversos y de abandonos subsiguientes del tratamiento<sup>17,21-24</sup>. En cualquier caso, si la anamnesis completa de los fármacos recibidos era un requisito para incluir a estos pacientes en un esquema de re-tratamiento, no cabe duda que serían útil reducir el número de fármacos necesarios para el régimen. Cuando no se dispone de otros fármacos para estos pacientes, el uso de aminoglucósidos se puede ampliar hasta 12 o 24 meses, con vigilancia exhaustiva de los efectos adversos.

**CONCLUSIÓN**

En este artículo se comenta y propone la estandarización del tratamiento difícil y controvertido de los pacientes con tuberculosis y sospecha o confirmación de resistencia a múltiples fármacos, teniendo en cuenta los recursos disponibles. Dado que realmente es un problema emergente en muchos países, es importante simplificar su control e incorporar gradualmente el esquema de tratamiento a los procedimientos aplicados en los Programas Nacionales de Tuberculosis.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. [Tuberculosis Guide for Specialist Physicians]. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
- 2 Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L y cols. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-1303.
- 3 Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG y cols. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-2545.
- 4 Partners in Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Boston, MA, Partners in Health, 2003.
- 5 World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. 3rd Edn. Geneva, World Health Organization, 2003.
- 6 Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979;76: 771-781.
- 7 Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI y cols. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 717-720.
- 8 van Rie A, Warren R, Richardson M y cols. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341: 1174-1179.
- 9 Valenzuela P, Piffardi S, Lepe R, Velasco M. Panorama actualizado de la resistencia a fármacos antituberculosos. Chile - 1998. [Updated situation of antituberculous drug resistance. Chile - 1998]. *Rev Chil Infect* 1998; 15: 225-233.
- 10 Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries. 5th Edn. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
- 11 Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:40-45.
- 12 Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10-15.
- 13 American Thoracic Society. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in adults: The choice of drugs in relation to drug susceptibility. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 508-512.
- 14 American Thoracic Society. Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 125-127.
- 15 Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-791.
- 16 Ortega A. Retratamientos en tuberculosis. [Retreatment in tuberculosis]. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 269-274.
- 17 Caminero JA. Data not published.



- 18 Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of the results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564-569.
- 19 Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687-703.
- 20 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
- 21 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: 527-532.
- 22 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: 877-884.
- 23 Geerligs 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: 758-764.
- 24 Caminero JA, March P. Statements of ATS, CDC, and IDSA on treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 316-317.
- 25 British Tuberculosis Association. A Report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1963; 44: 195-214.
- 26 Jancik E, Zelenka M, Tousek, Makova M. Chemotherapy for patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS. *Tubercle* 1963; 44: 443-445.
- 27 de March P, Burell J. Resultados obtenidos mediante regimenes de asociación con dos o tres drogas secundarias en el retratamiento del tuberculoso pulmonar crónico. [Results obtained with regimens with two or three second-line drugs in the retreatment of patients with chronic tuberculosis]. *Rev Clin Esp* 1968; 109: 119-126.
- 28 Kass I. Chemotherapy regimes used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part II. Observations on the efficacy of combinations of kanamycin, ethionamide and either cycloserine or pyrazinamide. *Tubercle* 1965; 46: 151-165.
- 29 Kass I. Chemotherapy regimes used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part I. Observations on the efficacy of ethambutol, capreomycin and companion drugs, including 4-4 diisoamyloxythiosemicarbanilide. *Tubercle* 1965; 46: 166-77.
- 30 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-year follow-up. *Tubercle* 1967; 48: 27-32.
- 31 Fischer DA, Lester W, Dye WE, Moulding TS. Retreatment of patients with isoniazid-resistant tuberculosis: analysis and follow-up of 146 cases. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 392-398.
- 32 American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
- 33 Lester W, Fischer DA, Moulding T. Chemotherapy results in 257 consecutively studied cases of drug resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 142.
- 34 Lester W, Fischer DA, Dye WE. Evaluation of capreomycin and ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 135: 890-903.
- 35 Pines A. Treatment of pulmonary tuberculosis with cultures resistant to two or more drugs: a series of 44 patients. *Tubercle* 1965; 46: 131-142.
- 36 Somner AR, Brace AA. Late results of treatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1966; 1: 775-778.
- 37 Sommer AR, Brace AA. Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1962; 43: 345-359.
- 38 East African/British Medical Research Council. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. *Tubercle* 1971; 52: 191-198.
- 39 East African/British Medical Research Council. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa: second report. *Tubercle* 1973; 54: 283-290.
- 40 Zierski M. Treatment of patients with culture resistant to the primary antituberculous drugs. *Tubercle* 1964; 45: 96-100.
- 41 Doust JY, Moatamed F. Retreatment program in pulmonary tuberculosis with resistant mycobacteria in South of Iran. *Dis Chest* 1967; 52: 21-25.
- 42 Giunio N. Chemotherapy of previously treated patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1964; 45: 202-204.
- 43 Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P y cols. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 907-911.
- 44 Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchennik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001; 120: 343-348.
- 45 Tahaoglu K, Torun T, Sevim T y cols. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345: 170-174.
- 46 Avendano M, Goldstein RS. Multidrug-resistant tuberculosis: long term follow-up of 40 non-HIV-infected patients. *Can Respir J* 2000; 7: 383-389.
- 47 Yew WW, Chan CK, Chau CH y cols. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimes. *Chest* 2000; 117: 744-751.
- 48 Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1129-1136.
- 49 Mitnick C, Bayona J, Palacios E y cols. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-128.
- 50 Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Situación de la tuberculosis en El Salvador, 2001. [National Tuberculosis Control Programme. Tuberculosis Situation in El Salvador, 2001]. San Salvador, Ministry of Public Health, Republic of El Salvador, 2002.
- 51 Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Situación de la tuberculosis en República Dominicana, 2002. [National Tuberculosis Control Programme. Tuberculosis Situation in Dominican Republic, 2002]. Santo Domingo, Ministry of Public Health, Dominican Republic, 2003.
- 52 Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Situación y control de la tuberculosis en Bolivia, 1999-2000. [National Tuberculosis Control Programme. Tuberculosis Situation and Control in Bolivia, 1999-2000]. La Paz, Ministry of Public Health, Republic of Bolivia, 2001.
- 53 Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Situación de la Tuberculosis en Honduras y estrategias de control. [National Tuberculosis Control Programme. Tuberculosis Situation and Control Strategies in Honduras]. Tegucigalpa, Ministry of Public Health, Republic of Honduras, 2002.
- 54 (E.A. Nardell, Division of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge Hospital, Cambridge, MA, USA; personal communication).
- 55 Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J y cols. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359: 1980-1989.
- 56 (K. Weyer, National Tuberculosis Research Programme, Medical Research Council, Pretoria, South Africa; personal communication).
- 57 Personal communication from the Group on DOTS-Plus for MDR-TB. 34th IUATLD World Conference on Lung Health, Paris, 2003.