



---

## CONDUCTA TERAPEUTICA EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR: ENFERMOS DE RETRATAMIENTO

---

R. Rey Durán

### Características generales

La conducta del médico ante un caso de tuberculosis inicial es muy concreta por la seguridad que proporciona la pauta habitualmente utilizada, favorable en 100 % de casos (esquemas con rifampicina más isoniacida o los regímenes standard con PAS o ethambutol), y que permite aliviar la lógica angustia del enfermo, si se sabe hacerle entender que con este régimen bien llevado curará definitivamente.

Cuando, y es el caso que nos ocupa, el paciente es portador de una tuberculosis ya tratada el médico puede tener un problema clínico difícil, ya que con facilidad no sirve insistir con un régimen standard, y debe de seleccionar un régimen a la medida del enfermo, el cual por su parte, y con razón está receloso de su curación definitiva. Indudablemente si nuestros pacientes fuesen tratados correctamente la primera vez y fuesen capaces de obedecer las reglas estrictamente, los retratamientos casi no existirían; pero desgraciadamente esta situación ideal no se da en nuestro medio, abarcando la responsabilidad de que así suceda tanto al que aplica la terapéutica como al que ha de someterse a ella.

La consecuencia es que la terapéutica ahora es más complicada. Entre las dificultades de los retratamientos figuran: la necesidad de utilizar drogas menores (agotada la eficacia de las empleadas en primer término, por la aparición de resistencia bacilar), por lo general menos eficaces, lo que obliga a

que los tratamientos tengan mayor duración; el mayor número de intolerancias por ser estas drogas más tóxicas y, por último, la conveniencia de un mayor tacto y dominio sobre estos enfermos que suelen padecer con más frecuencia taras orgánicas e incluso algunos de ellos tienen una compleja personalidad (alcohólicos, inestables psíquicos o verdaderos psicópatas).

En un estudio de los retratamientos practicados en nuestro centro hospitalario durante los últimos 6 años y que englobaba más de 150 casos, pudimos constatar que el 60 % de los enfermos habían recibido múltiples terapias previas a su ingreso, concretamente el 42 % de ellos habían sido tratados ya en más de *cuatro* ocasiones.

Implantar un esquema terapéutico nuevo ante el fracaso de uno o varios anteriormente realizados requiere imaginación y paciencia; creemos que en función de una mejor asistencia neumológica sólo debe practicarse en los centros adecuados en los que el personal sanitario esté adiestrado en estos menesteres.

### Evaluación de las terapéuticas previas. Historia de drogas

Hay algo que debe hacerse siempre ante una recidiva bacteriológica para que el tratamiento pueda aproximarse en eficacia a los regímenes iniciales:

1) Antes que nada es imprescindible *confirmar* tal recidiva buscando de nuevo bacilos en la expectoración. No

se puede confiar sólo en el aparente deterioro radiológico.

2) *Esperar*. No instaurar un nuevo tratamiento sin conocer las causas del fracaso anterior.

3) *Descubrir* a través de un interrogatorio minucioso cómo ha hecho el enfermo el régimen o regímenes terapéuticos anteriores, averiguando qué drogas o asociaciones ha utilizado. Si el enfermo es un desmemoriado, conviene contar con una vitrina en donde existan expuestos todos los medicamentos antibacilares de uso cotidiano. Analizando paso a paso cada uno de los regímenes, dosis y regularidad en la administración, así como el tiempo que ha durado cada pauta.

4) *Determinar* a través del interrogatorio qué drogas pueden ser todavía utilizables. Al final de la anamnesis terapéutica se dispone de una visión de conjunto de los modos y maneras en que se ha desarrollado el tratamiento; de tal forma que el médico puede intentar una catalogación futura de estas drogas antituberculosas en el sentido de considerarlas, en cada caso en particular, como: *no empleadas, de acción dudosa* (cuando ya las ha tomado el enfermo, pero *correctamente*, es decir, asociadas y a dosis suficientes), *probablemente agotadas* (si se tiene la sospecha de que su administración parece haber sido incorrecta); con esta sistemática se consigue un aprovechamiento óptimo en la selección de las drogas con que iniciar un nuevo esquema terapéutico, ya que proporciona una perspectiva global de los trata-

mientos recibidos y de las posibilidades terapéuticas que aún restan.

5) Conducta terapéutica según la historia de drogas. Por la información que se obtiene de la historia de drogas se pueden adoptar dos actitudes terapéuticas, según que el motivo del fracaso de la terapéutica sea el abandono precoz de la misma en el transcurso del primer tratamiento eficaz y correcto, o por haber estado sometido a uno o *varios* regímenes, algunos de ellos irregulares y poco correctos.

#### *El abandono precoz*

En el estudio al que hacíamos referencia anteriormente se comprobó que el 40 % de los enfermos habían abandonado el tratamiento de forma precoz, por lo general entre los 3 ó 4 meses. En estos casos si sólo han hecho un tratamiento muy corto y éste ha sido correcto puede ser reparado el fracaso bacteriológico con la reimplantación del mismo esquema, a cambio de que sea mantenido éste durante el tiempo suficiente hasta conseguir una esterilización completa. En cierto modo son enfermos muy similares a los casos iniciales.

*Tratamientos previos irregulares y largos.* Sin embargo, en el estudio que comentamos, el 59 % restante había llevado a cabo tratamiento prolongado en su mayoría con diferentes esquemas y durante años, y éstos son clínicamente los que tienen mayores posibilidades de crear resistencias bacteriológicas, produciéndose éstas por varios caminos: supresión precoz de un esquema por evidente mejoría y continuando después con una sola droga, habitualmente Isoniacida, lo que a la larga determina, si el enfermo no curó, una resistencia adquirida a esta droga por monoterapia real. Si el siguiente tratamiento se realiza incluyendo este producto junto a otro nuevo, al cabo del tiempo hemos desembocado en otro fracaso porque estaba actuando realmente tan sólo una droga (la de nueva implantación), denominándose esta circunstancia como monoterapia encubierta. Cuando esta actitud se repite en sucesivas etapas, al final sólo tenemos un baturrillo de hechos que han dado lugar a la creación de resistencias claras a varios medicamentos.

Para los catalogados en el grupo de tratamientos largos con modificaciones en sus esquemas y recidivas frecuentes, la panorámica es diferente y hay que establecer bien por la historia de drogas cuál es la terapéutica que debe emplearse. En el caso de que podamos elegir, una vez agotadas la INH,

R/AMP, SR y EMB, preferimos las asociaciones de un aminoglicósido (KN, CM) junto a dos drogas por vía oral. De todas las maneras, las asociaciones de Kanamicina, Protionamida y Pirazinamida producen resultados excelentes, aunque elevan bastante las cifras de toxicidad gastro-hepática.

Por último, en este grupo de enfermos cuando la anamnesis terapéutica nos hace sospechar que por un mal uso está agotada la eficacia de prácticamente todas las drogas, o casi todas las drogas, hay que esperar más hasta conocer los resultados de unos test de resistencia fiables. El momento es apurado para el enfermo, pues se va a jugar la última oportunidad de llegar a una curación, y no se deben malgastar a ciegas los últimos cartuchos. Después el enfermo queda en un estado irrecuperable.

#### **Evaluación de las drogas de mayor utilización en los retratamientos**

##### *Kanamicina y Capreomicina*

Sus efectos secundarios son conocidos, pues son idénticos a los de la estreptomycin, quizás con una mayor nefrotoxicidad para éstas. Se administran en dosis de 15 mgr/kg. sin superar nunca un gr., y en los enfermos con más de 50 años no se aconseja sobrepasar la dosis de 750 mgr. por día. Se suelen mantener en una primera etapa durante 2 meses en forma diaria (incluso domingos), para posteriormente reducir la pauta de administración a tres veces a la semana durante 1 ó 2 meses más.

##### *Protionamida y Etionamida*

De ambas es mejor utilizar la primera, pues tiene una discreta menor toxicidad gástrica. Se administra en forma de comprimidos en dosis de un gr. por día, que se deben dar fraccionados en tres tomas sin que superen entre ellas espacios superiores a las 3 horas (desayuno, a media mañana y en la comida). Su toxicidad principal es digestiva (vómitos, elevación de transaminasas, etc.), pudiendo quejarse el enfermo tras las tomas de cierto sabor metálico en la boca.

##### *Pirazinamida*

Es un producto que cada vez va teniendo mayor interés por su gran capacidad de destruir gérmenes intracelulares. En la actualidad se utiliza en los tratamientos de primera línea en estu-

dios clínicos controlados. Sus dosis no están totalmente definidas, pero se puede decir que con 35 mgr/kg. en una o dos tomas se consiguen efectos muy interesantes.

Produce alteraciones hepáticas graves. Como complicaciones de mayor interés aparecen en muchos enfermos artralgias en dedos, hombros o rodillas, que son atribuibles a ella por elevar las tasas sanguíneas de ácido úrico. Este fenómeno reumático cede bien con antiinflamatorios. No se precisa prescindir del medicamento en estos casos, aunque sí es necesario vigilar mensualmente la función hepática, y ante la aparición de cifras de transaminasas por encima de 100 UI, suspender todo el tratamiento o sustituir esta droga por otra.

En la actualidad este producto no está comercializado en España.

#### *PAS*

Sigue siendo el gran medicamento de siempre. Su mayor problema son las dosis, que deben ser de 200 mgr/Kg. y obliga al enfermo a ingerir gran cantidad de comprimidos o cápsulas en el día. Se pueden distribuir en dos tomas. Produce desequilibrios gastrointestinales con fenómenos diarreicos y da lugar a hepatitis tóxica.

Cada vez es más difícil encontrar en nuestra amplia farmacopea este producto individualizado.

#### *Cicloserina*

Actividad límite con el dintel tóxico. Dosis entre 750 mgr.-1 gr. Se administra en dos tomas. Produce como principal efecto colateral una pérdida de memoria que a veces es muy ostensible. No debe ser utilizada en individuos depresivos sin previo informe psiquiátrico que autorice su administración.

#### *Tioacetazona*

Tenemos poca experiencia con ella. Resistencia cruzada con Etionamida-Protionamida. Dosis de 150 mgr. en una sola toma. Como complicaciones fundamentales: discrasias sanguíneas con aparición de hemorragias y petequias por trombocitopenia.

En general, todos estos productos deben ser utilizados con mucho cuidado y vigilando frecuentemente sus posibles intolerancias. Aconsejamos que los pacientes sean revisados en su etapa terapéutica frecuentemente. Las intolerancias suelen presentarse principalmente en los primeros meses y junto a enfermos con gran incapacidad para



admitir estas drogas existen otros que carecen de problemas.

Insistir una vez más que todas las drogas antibacilares deben darse en forma *individualizada*, ajustándolas al peso y revisando las dosis con el tiempo.

No se incluyen las drogas más específicas para los casos iniciales, pues se describen en otro trabajo simultáneo.

### Evaluación de la bacteriología y pruebas de resistencia

En toda lesión tuberculosa activa no cabe otro mecanismo de control de su evolución que el examen bacteriológico reiterado durante toda la etapa terapéutica, imprimiéndole una frecuencia mensual y posteriormente, una vez finalizada ésta, continuar con dicha vigilancia de forma trimestral hasta completar dos años de seguimiento. Sin menoscabo del valor de la baciloscopia, sería de desear que a la vez que ésta se hiciesen cultivos en todas las ocasiones y principalmente durante los 6-8 primeros meses de tratamiento, debido al hecho de que estos esquemas terapéuticos disminuyen la población bacilar de manera lenta, encontrándose aun crecimiento en los medios de cultivos en el sexto mes.

Manteniendo estos criterios se detectan con facilidad los fracasos de la terapia en cualquier momento, pues sabemos que el fracaso bacteriológico es siempre previo al empeoramiento radiológico.

### ¿Cuándo son necesarias las pruebas de resistencias en un retratamiento?

La respuesta nos la da la experiencia clínica y nos indica que en muy contadas ocasiones son absolutamente imprescindibles. Si al enfermo se le ha realizado una buena historia de drogas ése es el más rápido y acaso el mejor test de resistencia, y de él podemos extraer toda la información aproximada para organizar una conducta terapéutica que tenga éxito. Existen ciertos casos en los que inevitablemente hemos de acudir a los test de resistencia, pero son muy contados y diríamos que cuando esta circunstancia se presenta el paciente tiene poco que esperar, pues lo habitual es que se trate de pacientes que han tomado de todo y de mala manera.

En nuestra casuística sólo ha sido necesario esperar los resultados de estas pruebas para iniciar un tratamiento en

9 casos, de ellos 6 no tenían drogas útiles por lo que padecían una tuberculosis incurable al no tener ni tan siquiera la posibilidad de cirugía, debido a la extensión de sus lesiones. En los 3 restantes no se obtuvo por la historia de drogas información suficiente debido a la ignorancia de los medicamentos que habían estado tomando.

Nos inclinamos abiertamente por la historia de drogas, ya que si estos exámenes no se realizan en laboratorios de referencia (en nuestro caso el Instituto Pasteur) su valor es muy relativo y por eso aconsejamos la deducción de la pauta a seguir de sus antecedentes terapéuticos ante la duda de que la sensibilidad *in vitro* no coincida de forma totalmente fiel con la historia de drogas.

Además nos encontramos con otro problema que llevan implícito ciertas drogas cuando se estudia su sensibilidad *in vitro*: en los casos de la Estreptomina, Isoniacida y Rifampicina parece que existe una correlación de más del 80 % de concordancia al contrastar los resultados obtenidos por la historia de drogas y los conseguidos a través de los tests de resistencia. Para otros productos, como Ethambutol y Cicloserina, este hecho muestra una gran discordancia, apareciendo como drogas aun sensibles *in vitro* en gran cantidad de casos cuando el clínico había llegado a la conclusión de que eran resistentes basado en las largas pautas terapéuticas utilizadas ya por el paciente. Nosotros no estamos capacitados para valorar esta circunstancia, pero intuimos que toda esta contradicción esté en función de las dosis a las que se han administrado.

A veces un producto tomado a dosis bajas es incapaz de alcanzar concentraciones séricas e intralesionales que sean suficientes para hacer cumplir su misión y entonces puede condicionar, si el medicamento que le acompaña en el tratamiento está siendo efectivo, la creación a la larga en el caso de fracaso de una resistencia real de este segundo producto, permaneciendo aun sensible el administrado a dosis baja. Hemos tenido ocasión de observar este fenómeno en 5 pacientes que fueron tratados con Rifampicina y Ethambutol durante 18 meses y en los que fracasó la terapéutica; constatándose posteriormente que tenían resistencia a Rifampicina y, sin embargo, eran todavía sensibles a Ethambutol. Estos mismo fenómenos podrían ser aplicables a las terapias que asocian Cicloserina. De todas formas, con el Ethambutol debemos atenernos a las dosis habituales por ahora, debido al peligro de que un

aumento en su dosificación puede correr parejo con un incremento de su toxicidad, a todas luces de consecuencias muy graves.

Quizás todo este asunto quede reducido a mejores estudios sobre su dosificación útil, pero por ahora nos limitamos solamente a llamar la atención sobre estas observaciones.

Otro fenómeno de fácil aparición es la presencia frecuente de resistencia a Tiacetazona *in vitro* cuando este medicamento no se ha utilizado en el enfermo. Esto es debido a mecanismos de resistencias cruzadas con Ethionamida.

Como resumen, debemos ser muy cautos ante la presencia de sensibilidad por las pruebas de resistencia a drogas como el Ethambutol y Cicloserina, cuando tenemos la certeza de que el paciente las ha estado tomando con posibilidad clínica de haber creado resistencias. Consideramos que en estas circunstancias lo mejor es sustituirlas por otras si la duda clínica está bien sustentada. Finalmente, tener muy en cuenta que se puede extraer una valoración de probables resistencias por la historia de drogas para drogas como Isoniacida y Rifampicina principalmente y que hemos podido comprobar que administradas en monoterapia en períodos que no superen el mes tienen casi todas las posibilidades de hacerse resistentes.

### Conclusiones

Se podrían resumir estas normas en los siguientes apartados:

- 1) Ante cualquier tuberculosis reactivada y que previamente haya sido tratada es necesario hacer una historia de drogas.
- 2) Si se confirma que el tratamiento previo ha tenido muy corta duración y no ha superado más de 3-4 meses manteniendo un régimen ternario se puede reiniciar dicho tratamiento con las mismas drogas.
- 3) Modificar el criterio del paciente en el sentido de que conozca bien que su curación depende del tiempo que mantenga la terapéutica, teniendo en cuenta que en estos casos y sobre todo cuando se utilizan regímenes que no contengan Rifampicina e Isoniacida la duración no debe ser inferior nunca a 18-24 meses.
- 4) Si los tratamientos previos han sido múltiples con pauta de monoterapia, es absolutamente imprescindible la utilización de un esquema con tres drogas nuevas, a ser posible un aminoglicósido y dos drogas por vía oral.



5) Si no se deducen posibilidades terapéuticas a través de la historia de drogas es necesario esperar hasta conocer las pruebas bacteriológicas para encontrar un régimen si es que éste existe.

6) Cuando el clínico sospeche resistencia in vivo al Ethambutol aunque exista sensibilidad in vitro, deberá ser muy precavido en incluirla en un nuevo esquema. Igual ocurre con la Cicloserina.

7) Insistir que las drogas antibacila-

res deben administrarse en relación exclusiva con el peso del paciente y en productos químicos *individualizados*.

8) Recomendar el seguimiento de los enfermos desde un punto de vista bacteriológico con cultivos como punto guía de máxima fiabilidad y que deberán practicarse con carácter mensual los 6-8 primeros meses de terapia, para continuar posteriormente realizándolos cada 3-4 meses.

9) Ante un caso de intolerancia u otro problema similar ocasionado por

un medicamento, es preferible suspender todo el tratamiento unos días a dejar el esquema «cojo» durante ese tiempo.

10) Por último, mantener un contacto frecuente con el paciente a través del personal sanitario para reiterarle que su curación depende exclusivamente de la toma de la medicación, circunstancia ésta que puede dar aun mejores resultados si se amplía esta información a todo el resto del ambiente familiar.