

Tuberculosis resistente a fármacos

F. L. LADO LADO, R. GARCÍA RAMOS¹, M. L. PÉREZ DEL MOLINO²,
M. J. FERREIRO REGUEIRO, S. MACEDA VILARIÑO, V. TÚÑEZ BASTIDA³

*Servicios de Medicina Interna, ¹Farmacia, ²Microbiología y ³Medicina Preventiva.
Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.
A Coruña*

RESISTANT TUBERCULOSIS BY DRUGS

RESUMEN

De todas las enfermedades infecciosas, probablemente la tuberculosis ha sido la causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad. En el ámbito mundial, la tuberculosis constituye un grave problema de salud pública, existiendo grandes diferencias entre los países industrializados y los subdesarrollados en cuanto al control de la enfermedad. Uno de los problemas inherentes a la enfermedad es la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos, especialmente la multiresistencia - definida como aquella situación en la que hay cepas con resistencia a la isoniazida y la rifampicina, representa un problema de salud global. Ante la mínima sospecha clínica, se debe realizar su diagnóstico e iniciar el tratamiento lo antes posible. Para ello, disponemos de medios de diagnóstico y terapéuticos eficaces. No obstante, lo más importante es que estos pacientes tienen que someterse a un control estrecho evolutivo en unidades especializadas a tal fin.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis. Multiresistencia. Diagnóstico. Seguimiento. Tratamiento.

ABSTRACT

Among all infectious diseases, tuberculosis has probably been the most frequent cause of death and morbidity in the history of humanity. On a world-wide basis, the tuberculosis (TB) represents a serious public health problem, existing great differences between developed and developing countries in terms of controlling the disease.

One of the problems inherent in this disease is the resistance of Mycobacterium tuberculosis to drugs, specially the multi-resistance (defined as resistance to isoniazide and rifampicine), it represents a problem of global health. Faced with clinical suspect, its diagnosis must be immediately done and treatment must be started as soon as possible. For this purpose, we have at our disposal such effective diagnosis and therapeutic methods. However, the most important the most important action is that all these patients must be subjected to a close evolved control carried by specialized units.

KEY WORDS: Multidrug-resistant tuberculosis. Diagnosis. Follow-up. Treatment.

Lado Lado FL, García Ramos R, Pérez del Molino ML, Ferreiro Regueiro MJ, Maceda Vilariño S, Túñez Bastida V. Tuberculosis resistente a fármacos. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 190-196.

INTRODUCCIÓN

De todas las enfermedades infecciosas, probablemente la tuberculosis ha sido la causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad. Las condiciones inherentes a esta enfermedad, como su cronicidad, su relación con las clases sociales más desprotegidas y su mal pronóstico en la mayoría de los casos confirmados, históricamente, a esta entidad una situación de angustia muy enraizada en la conciencia colectiva que se mitigó con el descubrimiento y la aplicación terapéutica de los fármacos antifímicos.

En las dos últimas décadas y simultáneamente a la irrupción de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la epidemia de la tuberculosis, que se creía en vías de

extinción en los países desarrollados con el actual arsenal terapéutico, ha experimentado un dramático revés. Así mismo, ha habido otros factores, como la desprotección social de algunos grupos marginales, la deficiente inspección de los programas terapéuticos y el elevado índice de incumplimiento en el tratamiento, que han contribuido a un aumento en las tasas de infección tuberculosa. También, hemos asistido a numerosos brotes en instituciones cerradas y a la aparición de resistencias a los tratamientos habituales. Todo ello ha suscitado una preocupación extrema en la vigilancia de la enfermedad.

En el ámbito mundial, la tuberculosis constituye un grave problema de salud pública, existiendo grandes diferencias entre los países industrializados y los subdesarrollados en

Trabajo aceptado: 10 de noviembre de 2003

Correspondencia: F. L. Lado Lado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. C/ A Choupana. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. e-mail: flladol@usc.es

cuanto al control de la enfermedad. En los albores de los años 90, se estimaba que un tercio de la población mundial estaba infectada por el bacilo de la tuberculosis, que anualmente se presentarían un total de 8 millones de casos nuevos y que un total de 3 millones fallecerían a causa de la enfermedad (1). Actualmente, las previsiones siguen siendo pesimistas ya que auguran unos 10 millones de nuevos casos para el año 2005 (2). En este sentido, los objetivos generales que hay que perseguir para el control de la tuberculosis consisten en disminuir la morbilidad y la mortalidad, reducir la transmisión de la enfermedad y prevenir el desarrollo de resistencias. Para ello, los principios que deben regir el diseño de los programas de prevención y control de la tuberculosis tienen que incluir la integración en los servicios de salud, adecuarse a las necesidades de la población y facilitar el acceso a los servicios médicos.

De igual modo, en otros aspectos de la tuberculosis, se ha producido el desarrollo de métodos de diagnóstico más rápido con los medios de cultivo líquidos como el sistema BACTEC y sobre todo las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR y la LCR que tienen la capacidad de ofrecer diagnósticos específicos en el día, aunque algunas limitaciones (3). En este campo del diagnóstico microbiológico, las técnicas de tipificación molecular, como las de restricción-hibridación (RFLP), constituyen un gran avance. Estas nos permiten la identificación de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y resultan útiles tanto para confirmar los brotes de tuberculosis de reciente transmisión, como para la toma de decisiones clínicas (tal es el caso de la detección de contaminaciones) (4). Se recomienda, ante la sospecha clínica, una recogida adecuada de muestras de secreciones respiratorias, fluidos corporales o tejidos, según la presentación clínica de cada caso y su procesamiento para la identificación de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) y de *Mycobacterium tuberculosis*. En este sentido, hay que recalcar que la identificación de BAAR no es exclusivo de *Mycobacterium tuberculosis*, pudiendo corresponder con otro tipo de micobacteria.

En cuanto al tratamiento, hemos presenciado un incremento de las medidas preventivas para evitar la progresión de una tuberculosis activa, basadas en la administración de quimioprofilaxis o también llamada actualmente tratamiento de la tuberculosis latente (5). Hoy en día disponemos de un conocimiento más profundo de la enfermedad y de las diversas alternativas en la pauta terapéutica según la situación lo requiera. Así, la instauración de los denominados tratamientos directamente observados (TDO), que procuran la adhesión al tratamiento asegurándose la toma de la medicación, suponen una gran ventaja en el control de la enfermedad. Con ello, se pretende alcanzar una tasa elevada de curación y, por consiguiente, decrecerá la incidencia de la enfermedad y la tasa de resistencias (6).

RESISTENCIA FARMACOLÓGICA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

La aparición de resistencias por parte del *Mycobacterium tuberculosis* a los agentes antituberculosos no constituye un evento excepcional, ya que se trata de un hecho conocido desde poco después de la aparición de los primeros antifímicos. En la literatura se habían descrito varios casos con escasa trascendencia, pues los afectados eran pequeños grupos de

pacientes, corrientemente acontecidos en entornos familiares. No obstante, el surgimiento de brotes en instituciones cerradas junto con la aparición de resistencias a los tratamientos habituales han suscitado una preocupación extrema (7). Por ello, se han creado una serie de objetivos que engloban por una parte, conocer el número de cepas resistentes que circulan en una población determinada, es decir saber su estado epidemiológico, con el fin de evaluar la pauta de tratamiento empírico inicial y, por otra, orientar el tratamiento de un paciente tuberculoso concreto y también definir los grupos de riesgo para la resistencia.

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es producida por mutaciones cromosómicas aleatorias. Usualmente, los sitios de resistencia para fármacos individuales no están entrelazados por lo que la probabilidad de que se presenten espontáneamente cepas mutantes con resistencia a más de un fármaco es baja (8). Por tal motivo, los bacilos resistentes a un producto determinado pueden ser eliminados si se emplean 2 o más fármacos, pues es factible que al menos sea susceptible a uno de ellos. Además, se sabe que la incidencia de mutantes dentro de una población bacilar varía para los diferentes fármacos.

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* puede ser primaria o secundaria también llamada adquirida. La primaria se define como aquella en la que se presentan cepas aisladas en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento antituberculoso. La secundaria es la consecutiva a una quimioterapia incorrecta provocada por la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, una indicación inadecuada de tratamiento de infección tuberculosa (quimioprofilaxis) al no descartar enfermedad activa, o un incumplimiento del tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado una nueva terminología ante la dificultad de identificar cuando una resistencia es adquirida, y utiliza el término de "casos iniciales" para referirse a pacientes que nunca recibieron fármacos antituberculosos o que los tomaron previamente en un tiempo menor de un mes, y aplica el término de "casos previamente tratados" a los que se les administró la terapia al menos un mes. Ambos tipos de resistencia están incrementándose en los países industrializados (8-12).

Un problema especial, por su gravedad y letalidad, lo constituye la aparición y extensión de tuberculosis originada por bacilos multirresistentes. Se define como tuberculosis multirresistente (TB-MR) a aquella situación en la que existen cepas con resistencia a isoniazida y rifampicina, aunque haya o no resistencia otros fármacos (12-13). A principios de la última década, los CDC investigaron brotes epidémicos de TB-MR en ocho hospitales y un centro penitenciario. En este trabajo, se recogieron un total de 297 casos que se caracterizaron por una alta prevalencia de infección por VIH, una elevada tasa de mortalidad (70-90%) y una rápida progresión, con intervalo medio desde el diagnóstico de la TB hasta el fallecimiento de 4 a 16 semanas. La mayoría de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* eran resistentes a isoniazida y rifampicina e incluso, se identificaron casos en que lo eran a siete fármacos, incluyendo los cinco agentes de primera línea. En cuanto a la transmisión de la TB-MR, esta se había constatado entre pacientes, de pacientes a personal hospitalario o funcionarios de prisión, y de pacientes a familiares (14).

Cabe recalcar que en los pacientes infectados por el VIH con TB-MR la combinación de la inmunodeficiencia y la pérdida de los agentes tuberculostáticos más eficaces (isoniazida

y rifampicina) condiciona que el tratamiento sea difícil –sobre todo si se ve complicado con un diagnóstico tardío– y prolongado con largos períodos de ineficacia y alta mortalidad. Habitualmente, estos pacientes presentan formas clínicas que no suelen diferir de las mostradas en los sensibles al tratamiento presentadas, es decir coexisten manifestaciones pulmonares y extrapulmonares. Si bien los pacientes infectados por el VIH con TB-MR cursan con un elevado grado de inmunodeficiencia y recuento de subpoblaciones linfocitarias CD4 muy bajas que evolucionan con escasa respuesta al tratamiento y con una elevada mortalidad (15).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA RESISTENCIA FARMACOLÓGICA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

En los últimos años, diversos estudios demuestran que las resistencias a fármacos antituberculosos representan, en mayor o menor medida, un problema global, no en vano la OMS ha estimado que en el mundo alrededor de 50 millones de personas están infectados por bacilos tuberculosos con multiresistencia (16-17). Así, en un análisis efectuado en 34 países entre los años 1994 y 1997, se encontró que la prevalencia de resistencia primaria era del 9,96% con un rango entre el 2 y 41% siendo la isoniazida, estreptomycin, rifampicina y etambutol del 7,3, 6,5, 1,8 y 1,0% respectivamente; la prevalencia de la resistencia secundaria (tratamiento durante un mes o más) se cifra en un 36%, con un rango entre el 5,3 y 100%. En cuanto a la prevalencia de la multiresistencia primaria era del 1,4% con un rango entre el 0 y 44% y la secundaria era del 13% con un rango entre el 0 y el 54%, siendo los países más implicados regiones de la Unión Soviética, países de Asia, la República Dominicana y Argentina (18).

En otro estudio realizado entre los años 1996 y 1998 en 58 naciones, la prevalencia para alguna resistencia primaria variaba dependiendo de las regiones examinadas – Estonia, la región rusa de Ivanovo, la provincia china de Henan o Irán– entre el 15,9 y 36,9% y, para alguna resistencia secundaria entre el 57,1 y el 68,5% mientras que para la multiresistencia primaria y secundaria oscilaba entre el 5,0 y el 14,1% y entre el 25,9 y el 48,2% respectivamente (19). A pesar de que en nuestro medio hallan un bajo nivel de resistencias, especialmente en cuanto a resistencia primaria a algún fármaco y multiresistencia, sigue siendo recomendable la práctica de pruebas tanto de sensibilidad como de farmacoresistencia.

En nuestro país, la resistencia primaria está en disminución. En este sentido, se aprecia una caída desde el 19,7% en 1970 hasta el 3,8-7,6 % en 1989, con tasas similares a las que contemplan países como Estados Unidos y Francia (20). En un estudio preparado en nuestra área sanitaria entre los años 1989 y 1993 sobre 228 aislamientos clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*, se encontró un 5,3% de resistencia global a la estreptomycin e isoniazida, un 2,6% a la rifampicina, un 1,7% al etambutol y un 0,4% a la pirazinamida. En cuanto a la resistencia primaria para estreptomycin, isoniazida y para ambas fue de 2,6, 1,7 y 0,4% respectivamente, sin que hubiera diferencias significativas en las resistencias primarias de los pacientes infectados por el VIH y de la población general. En lo referente al patrón de multiresistencia, se identificaron un total de 6 cepas que se distribuyeron de la siguiente forma: 3 para isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol, 2 para isonicida y rifampicina y 1 para isoniazida, rifampicina y

estreptomycin (21). En relación con otros estudios de nuestro país, salvo alguna excepción, se pudo confirmar que la tasa de resistencia primaria a la isoniazida era similar a la obtenida en nuestro medio, por lo que en estas situaciones el tratamiento empírico con tres fármacos estaba justificado (22).

En otro orden de cosas, en un estudio transversal multihospitalario de TB y resistencias, ejecutado en Madrid durante un período de seis meses y en el que se incluyeron 467 pacientes, se concluyó que el 36% mostraban coinfección por el VIH, y que el 92% de las cepas con resistencia frente a rifampicina e isoniazida procedían de estos pacientes. Así mismo, en los pacientes infectados por VIH, la mayoría de las cepas con resistencia primaria a isoniazida tenían también resistencia primaria a rifampicina (23).

ASPECTOS TERAPÉUTICOS DE LA RESISTENCIA FARMACOLÓGICA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

En los últimos años el arsenal terapéutico de la tuberculosis se ha ampliado. A los ya conocidos agente tuberculostáticos, como los de primera y segunda línea clásicos, se han sumado otros grupos farmacológicos, como las fluorquinolonas (FQ), algunos aminoglucósidos (AMG), aunque no tengan la indicación aprobada para el tratamiento de tuberculosis (Tablas I y II). Habitualmente, el tratamiento en los casos de TB-MR puede ser muy difícil, principalmente si la situación se ve complicada por la existencia de inmunosupresión severa. En estos pacientes la pauta terapéutica a seguir y su duración variará dependiendo del patrón de resistencia y de la conversión bacteriológica. Ante tales situaciones, los pacientes deberán ser sometidos a un tratamiento directamente observado y un seguimiento en unidades especializadas dedicadas a tal fin.

No se han realizado estudios controlados para establecer los regímenes óptimos para tratar pacientes con distintos patrones de resistencia y las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos. En general, y desde el punto de vista terapéutico, en los casos de fracaso, abandono o de recidiva, tras el empleo de un régimen estándar, es muy probable que aparezca una resistencia adquirida a la isoniazida y a la rifampicina. En espera de los resultados de las pruebas de sensibilidad, no es adecuado prescribir ambos fármacos. El tratamiento elegido consistirá en una combinación de medicamentos básicos como estreptomycin, pirazinamida y etambutol, asociados a medicamentos de segunda línea. En relación al control adecuado de la TB-MR, se requiere aplicar el tratamiento oportuno en la mayor brevedad posible y asegurar que

TABLA I

FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

<i>Fármacos de primera línea</i>	<i>Fármacos de segunda línea</i>
Isoniazida. Rifampicina	Kanamicina. Capreomicina. Amikacina
Pirazinamida. Etambutol	Etionamida (protionamida). Cicloserina. Ácido p-aminosalicílico
Estreptomycin	Fluorquinolonas

TABLA II

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Medicamento	Dosis diaria recomendada	Actividad (Cmáx: CMI)	Farmacocinética	Reacciones adversas (Observaciones)
PRIMERA LÍNEA				
Pirazinamida (Z)	15-30 mg/kg D. máx. 2 g	Bactericida pH ácido. Sinergia con claritromicina (7,5-10) CMI: 20 mcg/ml	Absorción oral rápida. Comida disminuye velocidad y cantidad. Cmax: 20-60 mcg/ml, Tmax: 1-2 h Distribución: amplia Vd: 0,6-0,7l/kg. LCR buena difusión (50-100%). Metabolismo: hepático. Eliminación: t1/2: 9-11h renal. Dializable	Hepatitis, reacciones cutáneas, trastorno GI, eritema, hiperuricemia, gota (raro).
Etambutol (E) Myambutol®	15-25 mg/ kg (25 mg/kg 2 primeros meses seguido de 15mg/kg)	Bacteriostático o bactericida según concentración (2-3) CMI: 1-5 mcg/ml	Absorción oral rápida y buena (80%). comida no afecta. Cmax: 2-6 mcg/ml, Tmax: 2-3 h. Distribución: amplia Vd: 1,6-3,8 l/kg, unión PP 20-40%. Unión eritrocitos.LCR si inflamación. Metabolismo: hepático. Eliminación: t1/2: 4-5h renal. NO hemodiálisis	Neuritis óptica, malestar GI, hiperuricemia (más raro que anterior).
Estreptomina (S)	15 mg/ kg IM/IV (1g 5-7v/sem)	Bactericida en multiplicación activa (20-30) CMI: 0,4-10 mcg/ml	Cmax: 35-45 mcg/ml, Tmax: 0,5-1,5h (IM) Distribución: Vd: 0,2-03 l/kg, unión PP 33%. LCR si inflamación Eliminación: t1/2: 2-4h renal	Ototoxicidad, toxicidad renal, reacciones cutáneas. Bloqueo unión neuromuscular
SEGUNDA LÍNEA				
Amikacina (Am) Varios	15 mg/ kg IM/IV	Bactericida en multiplicación activa (1g 5-7 v/sem) (10-15) CMI: 1 mcg/ml	Cmax: 35-45mcg/ml, Tmax: 0,5-1,5 h (IM) Distribución: Vd: 0,2-03 l/kg Distribución: LCR si inflamación Eliminación: t1/2: 2-4h renal	Ototoxicidad, toxicidad renal, reacciones cutáneas. Bloqueo unión neuromuscular
Kanamicina (Km) Varios	15 mg/ kg IM/IV (1 g 5-7 v/sem)	Bactericida en multiplicación activa (5-7,5) CMI: 1,5-3mcg/ml	Cmax: 35-45 mcg/ml, Tmax: 0,5-1,5 h (IM) Distribución: Vd: 0,2-03 l/kg Distribución: LCR si inflamación Eliminación: t1/2: 2-4h renal	Ototoxicidad, toxicidad renal, reacciones cutáneas. Bloqueo unión neuromuscular
Levofloxacino (L) Tavanic®	0,5-1g oral	Bactericida baja relación con concentración (2,5-5) CMI: 1-2 mcg/ml	Absorción oral rápida y completa Biodisponibilidad 100%. comida retraso Cmax: 6-12mcg/ml, Tmax: 1-2h. Distribución: amplia , intracelular Vd: 1-2,5l/kg, unión PP 30-40%. LCR 10% Metabolismo: hepático poco Eliminación: t1/2: 6-8 h renal	Malestar GI, alteraciones sistema nervioso central, hipersensibilidad, fotosensibilidad, hepatitis. Prologación onda QT. Rotura tendón de Aquiles (>50 años)
Ciprofloxacino (Cx) Varios	1-1,5 g oral	Bactericida baja relación con concentración (8-10) CMI: 0,25-3 mcg/ml	Absorción oral rápida y buena Biodisponibilidad 70%. comida retraso Cmax: 4-6 mcg/ml, Tmax: 1-2 h Distribución: amplia Vd: 2-3 l/kg, unión PP 20-40%. LCR 10% Metabolismo: hepático Eliminación: t1/2: 4 h renal. NO hemodiálisis	Malestar GI, alteraciones sistema nervioso central, hipersensibilidad, fotosensibilidad, hepatitis. Prologación onda QT. Rotura tendón de Aquiles (>50ª)

TABLA II (CONT.)

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Medicamento	Dosis diaria recomendada	Actividad (Cmáx: CMI)	Farmacocinética	Reacciones adversas (Observaciones)
Protionamida (Pt) Peteha-ME	10-20 mg/ kg oral 0,5-1g/día. 500mg 1 a 2 veces/día si tolera	Bactericida (4-8)	Absorción oral rápida y buena. Biodisponibilidad 70%. comida retraso. Cmax: 1-5 mcg/ml, Tmax: 1-2,5 h Distribución: amplia Vd: 1,5-4 l/kg, LCR igual conc.plasmática Metabolismo: hepático Eliminación: t1/2: 2-3 h renal	Hepatitis, malestar GI, alteraciones sistema nervioso central, reacciones cutáneas, hipoglucemia, neuropatía periférica. Hipotiroidismo
Capreomicina (Cm) Capastat®	15 mg/ kg IM/IV	Bactericida en multiplicación activa (5-7,5) CMI: 1,5-2,5 mcg/ml	Cmax: 35-45 mcg/ml, Tmax: 0,5-1,5 h (IM) Distribución: Vd: 0,2-03 l/kg Distribución: LCR si inflamación Eliminación: t1/2: 2-4 h renal	Similares a estreptomycin, hipopotasemia, hipocalcemia y hipomagnesemia Hipersensibilidad
Cicloserina (Cs) Cycloserine -ME	10-20 mg/ kg oral 0,5-1g/día. 500 mg 1 a 2 veces/día si tolera	Bacteriostático (2-4) CMI: 5-20 mcg/ml	Absorción oral rápida. comida retraso. Cmax: 20-35 mcg/ml, Tmax: 2-4 h Nivel terapéutico: 20-30 mcg/ml Distribución: amplia Vd: 1,5-4 l/kg. LCR buena (50-80%). Metabolismo: hepático e intestinal Eliminación: t1/2: 10-12 h renal	Hepatitis, alteraciones sistema nervioso central, trastornos del comportamiento, hipersensibilidad, anemia megaloblastica
Paraaminosalicilico ácido (PAS) FM	10-12 g oral 4 g 2 a 3 veces/día	Bacteriostático (100) CMI: 0,5-2 mcg/ml	Absorción oral rápida. comida retraso. Cmax: 20-60 mcg/ml, Tmax: 4-8 h Distribución: amplia Vd: 0,8-3,8 l/kg. LCR limitada. Metabolismo: hepático e intestinal Eliminación: t1/2: 0,5-2h renal	Hepatitis, malestar GI, efecto antitiroideo, hipersensibilidad, hipopotasemia
TRATAMIENTO ALTERNATIVO				
Rifabutina (Rb) Ansatiptin®	150-450 mg oral	Bactericida CMI: 0,06 mcg/ml, en resist. a R, 0,25 mg/l	Absorción oral pobre comida retraso. Cmax: 0,3-0,9 mcg/ml, Tmax: 2-4 h Distribución: amplia Vd: 8-9 l/kg, unión PP 70-90%. LCR: 30-70% Metabolismo: hepático Eliminación: t1/2: 20-25 h, renal.	Hepatitis, uveítis, malestar GI, hipersensibilad, neutropenia, trombocitopenia, artralgia, hiperpigmentación piel (Utilizar sólo en sensibilidad demostrada)
Clofazimina (Cfz) Lampren®	100-300 mg	Poca documentación TB. No concluyente. Efecto inmunomodulador y antiinflamatorio CMI: 0,01-3,3 mcg/ml	Absorción oral 45-70%. comida retraso. Cmax: 0,5-2 mcg/ml, Tmax: 2-12 h Distribución: amplio, desconocido (depósito en tej.graso, macrófagos) Metabolismo: hepático Eliminación: t1/2: 70d	Coloración marrón piel, malestar GI. Precipita en tejidos
Claritromicina (Clr) Varios	500 mg/12h	Poca información. Sinergia <i>in vitro</i> con Z en macrófagos. CMI: 4m cg/ml R y H ↓	Absorción oral buena (biodisponibilidad 55%). Cmax: 2-7 mcg/ml, Tmax: 2-3 h Distribución: amplia Vd: 2,5-4 l/kg, unión PP 72%. Buena a tejidos, mayor conc. Intracel que plama. Metabolismo: hepático. Eliminación: t1/2: 3-5h, biliar fecal	Trastornos GI. Hipersensibilidad. Mielosupresión. Hepatotoxicidad SNC
Amoxicilina/clavulánico (Ac) Varios	1g/8-6 h	Contradictoria dificultad acceso cél.mamíferos CMI: 4 mcg/ml	Absorción oral buena Cmax: 8-16 cmg/ml (500mg), Tmax 1-2 h. (biodisponibilidad 100%) comida retraso. Distribución: unión PP 30%. Eliminación: t1/2: 1h, renal. Dializable.	Trastornos GI. Hipersensibilidad. Mielosupresión. Hepatotoxicidad SNC

TABLA II (CONT.)

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Medicamento	Dosis diaria recomendada	Actividad (Cmáx: CMI)	Farmacocinética	Reacciones adversas (Observaciones)
Linezolid Zyvoxid®	600 mg 2v/d oral/IV	Poca información CMI: 0,03mcg/ml	Absorción oral buena (biodisponibilidad 100%) comida retraso. Cmax: 15-20 mcg/ml. Cmin: 3,5 mcg/ml Tmax1-2h Distribución: unión PP 31%. Buena a tejidos bien irrigados Metabolismo: hepático (50-70%) Eliminación: t1/2: 5h, renal. Dializable.	Trastornos GI. Mielosupresión. SNC. Hipertensión. Hipersensibilidad (Muy costoso)
Metronidazol 250 mg	500 mg 3v/d	Contradictoria Activo fase no replicante	Absorción oral buena. Biodisponibilidad 100%. Cmax: 10 mcg/ml, Tmax: 1-2 h Distribución: amplia distribución: amplia, unión PP 20%. Penetra absceso cerebral y LCR. Metabolismo: hepático Eliminación: t1/2: 8h, renal. Dializable.	Trastornos GI. SNC. Neutropenia. Neurológicos Hipersensibilidad. Sobreinfección <i>Candida</i>

ME: medicamento extranjero. FM: fórmula magistral. Cmáx: concentración plasmática máxima. CMI: concentración mínima inhibitoria. Tmáx: tiempo necesario para alcanzar la Cmáx. Vd: volumen de distribución. LCR: líquido cefalorraquídeo. PP: proteínas plasmáticas.

Tabla elaborada a partir de las citas bibliográficas 12, 24-32.

TABLA III

PAUTAS POSIBLES EN PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE. DURACIÓN MÍNIMA EN MESES (24-32).

Resistencia	Fase inicial 3 - 4 meses	Fase continuación (después de negativización cultivo) 18 -24 meses
I + R (S)	AMG*+Z+E+Eti+FQ	E+ Eti + FQ
I + R + E (S)	AMG*+Z+FQ+Eti+Cs/PAS	Eti + FQ+Cs/PAS
I + R + Z (S)	AMG*+E+FQ+Eti+Cs/PAS	Eti+ FQ+E/Cs/PAS
I + R + E + Z (S)	AMG*+FQ+Eti+Cs+PAS**	Eti + FQ+Cs/PAS

I: isoniazida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomina, AMG: aminoglucósido (kanamicina, amikacina), FQ: fluorquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino), Eti: etionamida (sustituir por protionamida en España), PAS: Ac. paraaminosalicílico, Cs: cicloserina.

*Si resistencia a aminoglucósidos sustituir por capreomicina.

**Si intolerancia a alguno se podría sustituir por clofazimina, amoxicilina-ác.clavulánico, linezolid.

el paciente tome correcta y completamente los fármacos prescritos bajo estricta observación directa (TDO).

Como pauta universal, los esquemas de tratamiento son múltiples y se sustentan en la sensibilidad y riesgo de toxicidad. Como norma general, siempre que exista una resistencia a la rifampicina, los tratamientos serán de una duración mínima de 18 meses (Tabla III). En caso de TB-MR no deben utilizarse los derivados de la rifampicina como la rifabutina –existe un alto porcentaje de resistencia cruzada– y hay que tener en cuenta que la clofazimina es poco activa contra el *Mycobacterium tuberculosis*. La OMS, *American Thoracic Society* (ATS) y *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC) proponen para los casos previamente tratados o sospe-

cha de multiresistencia primaria, mientras no se dispongan de los resultados de las pruebas de sensibilidad, un régimen empírico a ser posible con al menos 5 medicamentos de los cuales 3 deben ser nuevos no manejados hasta entonces y de éstos 2 bactericidas. Éstos pueden ser una fluorquinolona como levofloxacina, un fármaco inyectable como estreptomina (si era susceptible inicialmente y no se utilizó previamente), kanamicina, amikacina o capreomicina y un fármaco oral como etionamida (no está disponible en España, se está importando la protionamida que tiene una estructura y actividad similar), cicloserina (también medicamento extranjero) o ácido paraaminosalicílico (disponible como fórmula magistral). Tras la conversión bacteriológica (comúnmente a los 3 o 4 meses), si no se tienen de los resultados de la prueba inicial de sensibilidad, se procederá a una fase de continuación de 18-24 meses administrando al menos los 2 medicamentos mejor tolerados y de ordinario más activos: etionamida (protionamida) y fluorquinolona. Ante situaciones especiales como casos de resistencia a 4 fármacos, se puede considerar el tratamiento quirúrgico (24-32).

En cuanto a la quimioprofilaxis de contactos con resistencia a isoniácida y susceptibilidad a la rifampicina, la ATS aconseja el empleo de rifampicina y pirazinamida durante un período de 2 meses, en caso de intolerancia a ésta última se establece el uso de rifampicina durante 4 meses. En el caso de contacto con TB-MR, se recomienda la asociación de dos fármacos como pirazinamida y etambutol o de pirazinamida y quinolona (levofloxacino u ofloxacino) siempre y cuando se haya descartado resistencia a los mismos del contacto y dependiendo su duración del estado inmunológico del paciente. Así, en contactos inmunocompetentes se puede realizar un seguimiento sin tratamiento y controles periódicos durante 2 años o tratar durante 6 meses, mientras que se establece un período de tratamiento de 12 meses en contactos inmunocomprometidos (33,34).

En resumen, podemos concluir que la TB-MR representa un problema de salud global. Ante la mínima sospecha clínica disponemos de medios de diagnóstico rápido y de alternativas

terapéuticas eficaces. Por último, pero no por ello menos importante, cabe recalcar que estos paciente precisan de un control estrecho evolutivo en unidades especializadas.

Bibliografía

- Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991; 72: 1-6.
- WHO/IUATLD. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-Tuberculosis drug resistance in the world. Report n. 2. Prevalence and Trends, 2000.
- Gomez Mampaso E. Laboratorio de microbiología y tuberculosis. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 160-9.
- Havlr DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
- Gómez Rodríguez F, Bernal Bermúdez JA, García Egido, A. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 111 - 114.
- World Health Organization. WHO report 2001. Global Tuberculosis Control. WHO/CDS/TB/2001.287. Ginebra: World Health Organization; 2001.
- March Ayuela P de. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 365-8.
- Kent JH. Epidemiología de la tuberculosis multirresistente. *Med Clin N Am (Ed Esp)* 1993; 6: 1455-1472.
- Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistance tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989; 10: 341-53.
- Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y candente de actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 15 -18.
- Caminero Luna JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 35-42.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 73-105
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 166: 194-8.
- Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 703-5.
- Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR, et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistance-bacilli. *Ann Intern Med* 1992; 117: 184-90.
- World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic. WHO/TB/97.224. Ginebra: World Health Organization 1997.
- Frieden TR, Driver CR. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. *Tuberculosis* 2003; 83: 82-5.
- Pablos Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-9.
- Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-303.
- March Ayuela P de. La transmisión de la resistencia al *Mycobacterium tuberculosis* en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 98-100.
- Pérez del Molino ML, Pardo F, Carballo E, Gutiérrez MC. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos en un área sanitaria endémica. *Rev Clin Qiomioterap* 1994; 7: 137-41.
- Miralles Martín P, Moreno Guillen S, Parras Vázquez F, Cosin Ochoa J, Cercenado Mansilla E, Ortega Calderón A, Bouza Santiago E. Tuberculosis resistente a fármacos en un hospital general. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 21-3.
- Grupo de estudio de Tuberculosis Resistente en Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 1-6.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. WHO/TB/96.210 (Rev. 1). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1997.
- Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1999; 58: 633-61.
- Telenti A, Iseman M. Drug-resistant tuberculosis. What do we do now? *Drugs* 2000; 59: 171-179.
- Scientific Panel of the Working Group on Dots-Plus for MDR-TB. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). WHO, 2000. Biella, Italy, WHO/CDS/TB/2000.279.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J Alcántara F, Sanchez E, Sarria M, Becerra M, Fawzi S, Kapiga S, Neuberger D, Maguirre JH, Yong Kim J, Farmer P. Community-based therapy for multi-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-28.
- Peloquin CA Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med* 1997; 18: 79-87.
- Telsak EE, Sepkowitz. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. En: Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. En: Schlossberg D, editor. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4 ed. México: McGrawHill. 2000. p. 95-106.
- Vidal Pla R. Tuberculosis multirresistente. En: Sauret Valet J. Tuberculosis. Visión actual. Aula Médica Ediciones, Madrid, 2001. p. 139-163.
- American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52: 1-77.
- Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 441-51.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (S): S221-S247.