



ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

J.A. Caminero Luna.

Servicio de Neumología. Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Resumen

La tuberculosis (TB) acabó convirtiéndose en una enfermedad curable hace ya casi 60 años, con el descubrimiento de diversos fármacos con acción frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Los estudios realizados entonces llegaron a la conclusión de que todo tratamiento de la TB debe fundamentarse en 2 grandes bases bacteriológicas, la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias y la necesidad de tratamientos prolongados para poder matar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico.

Razonamientos microbiológicos efectuados en las décadas de 1950 a 1970 llevaron a la conclusión de que el mejor tratamiento que se puede administrar a una TB sensible es 2HRZ/4HR, aunque, cómo en extensas zonas del mundo se han utilizado los fármacos indiscriminadamente, a no ser que se demuestre que la resistencia inicial a isoniácida (H) es menor del 4% (en escasas zonas del mundo), siempre se debe asociar el etambutol (E) durante los 2 primeros meses. También ha sido probado que si no se realiza una supervisión estricta de la medicación durante todo el tratamiento, se corre un elevado riesgo de selección de resistencia a (rifampicina) R. Es por ello que, al menos en aquellos enfermos que pertenecen a grupos de riesgo de poder abandonar el tratamiento, este se debe dar en supervisión directa por el personal de salud.

No obstante, este tratamiento farmacológico de la TB, altamente efectivo, ha pasado por múltiples retos a lo largo de las últimas 2-3 décadas, sobre todo por la aparición de las resistencias a los diferentes fármacos que se han ido utilizando. Sin embargo, incluso los enfermos con diferentes patrones de resistencia tienen una importante posibilidad de curarse si se utilizan los recursos sanitarios disponibles adecuadamente y se diseñan adecuadas asociaciones de fármacos, tal como se razona en este artículo.

Es obvio que el mejor pronóstico lo tienen los enfermos con susceptibilidad a todos los fármacos, donde se puede aspirar a curar a todos los enfermos con un tratamiento sencillo de 6 meses de duración. La situación se complica algo cuando existe mono-resistencia a isoniácida o poli-resistencia a isoniácida y otros fármacos pero que no incluyan rifampicina. Aquí el tratamiento debe prolongarse hasta un mínimo de 9-12 meses. El siguiente nivel de complejidad viene condicionado por la resistencia a rifampicina pero con susceptibilidad a isoniácida, que condicionaría una prolongación del tratamiento hasta los 18 meses. La situación se sigue complicando con la resistencia a estos dos fármacos (H+R), la denominada TB-MDR, que obliga ya a tratamientos de 21-24 meses; y aún más cuando además se añade resistencia a los fármacos más eficaces de entre los de segunda línea (inyectables y fluoroquinolonas) que, con frecuencia, exige tratamientos superiores a los 2 años. Todas estas situaciones y su abordaje más adecuado se analizan en este artículo.

Y el problema no es sólo la prolongación tan extensa del tratamiento, con lo que ello complica la adherencia de los enfermos al mismo, sino que a medida que se sube en los niveles de complejidad expuestos los posibles fármacos a utilizar son mucho menos eficaces y mucho más caros y tóxicos. Ello requiere que los encarga-

Update in the Treatment of Tuberculosis

Abstract

Tuberculosis (TB) became a curable disease about 60 years ago with the discovery of a variety of medications that could act against mycobacterium tuberculosis. The studies carried out at the time reached the conclusion that all treatment of TB should be based on two large bacteriological bases, the association of drugs to avoid the selection of resistances and the necessity of prolonged treatments, to be able to kill to all the bacilli in their different phases of metabolic growth.

Microbiological reasoning between 1950 and 1970 led to the conclusion that the best treatment that can be administered to a sensitive TB is 2HRZ/4HR. However, being that in extensive areas of the world the drugs have been used indiscriminately, unless it can be proven that the initial resistance to isoniazid (H) is less than 4% (in few areas of the world), it must always be associated with etambutol (E) during the first 2 months. It has also been proven that if a strict supervision of the medication during the whole treatment is not carried out, there is a high selection risk of resistance to rifampicine (R). This is why, at least in those patients who belong to groups at risk of abandoning the treatment this must be given under direct supervision by the health care personnel.

Nevertheless, this highly effective pharmacological treatment of TB has faced multiple challenges throughout the last two or three decades, above all due to the appearance of resistances to the various drugs that have been used. However, even the patients with different resistance patterns have a major possibility of being cured if the available health resources are used appropriately and suitable associations of drugs are designed, as is argued in this article.

It is obvious that the best prognosis is for those patients who are susceptible to all the drugs, when you can hope to cure all the patients with a simple, 6-month treatment. The situation is somewhat more complicated when there is mono-resistance or polyresistance to isoniazid and other drugs but not including rifampicine. Here the treatment must be prolonged up to a minimum of 9-12 months. The next level of complexity is conditioned by resistance to rifampicine but with susceptibility to isoniazid, which would lead to a continued treatment of up to 18 months. The situation becomes even more complicated with resistance to these two drugs (H+R), the so-called TB-MDR, which requires 21-24-month treatments; and even more when, in addition, there is resistance to the most effective drugs from amongst those from the second line (injections and fluoroquinolones) which, frequently, require treatments exceeding two years. All these situations and their most appropriate approaches are analyzed in this article.

The problem is not only the extensive continuity of the treatment, with the complications of patient compliance, but rather, as the levels of complexity of the possible drugs used rises, they are much less effective and much more expensive and more toxic. This means that it is essential for the person responsible for these cases must have extensive experience in handling and approaching the multi-

Recibido: 4 de junio de 2009. Aceptado: 15 de junio de 2009.

Dr. José Antonio Caminero Luna.
jcamlun@gobiernodecanarias.org

dos del manejo de estos casos deban tener mucha experiencia en su manejo y en el abordaje de los múltiples efectos secundarios que habitualmente presentan estos enfermos. Porque un manejo no adecuado de estos enfermos no sólo va a condicionar un peor pronóstico, sino que corre el riesgo de amplificar el patrón de resistencias y empeorar la situación.

En cualquier caso, es necesario destacar que con un adecuado manejo muchos de estos enfermos podrán tener una última posibilidad de curarse, incluso en las peores situaciones de tuberculosis con resistencia a múltiples fármacos.

Palabras clave: tuberculosis, tratamiento, resistencias, multi-drogo resistencia, MDR, XDR.

ple secondary actions that these patients normally present. The inappropriate handling of these patients not only leads to a worse prognosis, but rather, there is a real risk in expanding the pattern of resistances and worsening the situation.

Whatever the case may be, it is necessary to highlight that with suitable management, many of these patients will have the possibility of being cured, even in the worst situations, of multiple, drug-resistant tuberculosis.

Key words: Tuberculosis, treatment, resistances, multi-drug resistance, MDR, XDR.

INTRODUCCIÓN

La historia del tratamiento de la tuberculosis (TB) distingue dos grandes períodos, la etapa quimioterápica, que abarca a los últimos 60 años y en los que la TB ha llegado a ser una enfermedad curable; y todos los esfuerzos realizados previamente para intentar vencer esta plaga y que se denomina era prequimioterápica¹.

Esta denominada era prequimioterápica de la TB utilizó múltiples recursos a lo largo de los siglos, sin que prácticamente ninguno demostrara una eficacia contrastada. Y es que, a pesar de que la TB afecta a la especie humana desde hace millones de años, a lo largo de toda esta larga historia el hombre sólo ha contado con sus mecanismos de defensa para enfrentarse a *Mycobacterium tuberculosis*. En esta lucha han ganado, en la mayoría de los casos, las defensas orgánicas y por ello tan sólo una mínima proporción de las personas que se infectan acababan padeciendo la enfermedad. Sin embargo, cuando esta enfermedad se producía, el pronóstico era infausto en la mayoría de ocasiones. Así, el destino de los pacientes tuberculosos era realmente desolador, ya que la enfermedad llegaba a producir la muerte de más del 50% de los enfermos a los 5 años de comenzar a padecerla y un 25% habían fallecido antes de los 18 meses. La curación tan sólo se conseguía en el 25-30% de los enfermos, quedando el resto en una situación de cronicidad a lo largo de los años, diseminando la enfermedad en la comunidad². Este pronóstico desolador, conocido por todas las culturas, fue el que motivó numerosos intentos de tratamiento, la gran mayoría de ellos empíricos y sin que se pudiese probar su eficacia. Sólo la llegada de la era quimioterápica pudo cambiar este pronóstico tan desolador de los enfermos afectados de TB.

La TB se convirtió en una enfermedad curable a mediados de la década de 1950, cuando determinadas asociaciones antibióticas lograban esta meta en la gran mayoría de los enfermos¹. Pero el uso indiscriminado que se ha hecho de los fármacos a los largo de estos más

de 50 años de la era antibiótica en el tratamiento de la TB ha hecho que se hayan ido seleccionando cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a los diferentes medicamentos, convirtiendo de nuevo a muchos enfermos en difíciles de curar. Al principio fue la resistencia a la estreptomina (S) y al ácido para-aminosalicílico (PAS), los dos fármacos más antiguos descubiertos y usados en el tratamiento de la TB³. Luego fue la resistencia a la isoniácida (H) y, sobre todo, la resistencia a este fármaco unida a la resistencia a la estreptomina y al PAS, que en aquel entonces eran los tres fármacos base del tratamiento de la TB. Se hablaba ya entonces de TB potencialmente incurables y se desarrollaron interesantísimos estudios con asociaciones de otros fármacos intentando curar a estos enfermos⁴. El posterior descubrimiento de la potentísima rifampicina (R) en 1963 y la generalización de su uso a partir de finales de la década de 1970 hizo que también se empezasen a seleccionar cepas resistentes a este fármaco y, lo más peligroso, cepas resistentes a rifampicina e isoniácida, los dos fármacos más potentes y eficaces descubiertos hasta la fecha^{1,4}. Se volvía a hablar de enfermos potencialmente incurables y, por la gravedad de la situación, a estas formas de enfermedad se les dio un nombre especial, la TB multi-drogo-resistente (TB-MDR). En la última década el manejo y abordaje de estos casos de TB-MDR se ha convertido en una prioridad a nivel mundial, sobre todo al reconocerse que puede que ya cada año se estén produciendo en el mundo alrededor de 500.000 nuevos casos de esta forma de enfermedad tan difícil de curar⁵, con algunas regiones donde la situación es auténticamente caótica⁶.

Pero, cuando se estaba avanzando en el tratamiento de estos enfermos con TB-MDR⁴ y se estaban dictando normativas internacionales⁷, se ha descrito una nueva forma más grave de TB resistente, la TB extensamente drogo-resistente (TB-XDR)^{8,9} y aún más recientemente la denominada TB totalmente resistente (TB-TDR). Parece que las resistencias en TB siempre están poniendo

do en jaque a la inteligencia humana, buscando una superación que en ocasiones es difícil de conseguir. Lo que si es obvio es que todo este mundo de los diferentes patrones de resistencias en TB ha complicado sobremanera el manejo y tratamiento de estos enfermos, y empeora claramente su pronóstico. Además, como la gran mayoría de estos enfermos son manejados en Centros Especializados, existe un importante desconocimiento de cómo abordar estos complicados pacientes en la práctica clínica. Y, aunque sigue siendo recomendable que estos enfermos sigan siendo manejados en unidades especializadas, es bueno que se tengan unos conocimientos básicos del abordaje terapéutico de estos enfermos. En el presente artículo se repasan no sólo las bases del tratamiento de la tuberculosis y el esquema ideal a administrar en los casos de TB sensible, sino también el abordaje más adecuado que se debe realizar de los enfermos con diferentes patrones de resistencias.

Bases bacteriológicas del tratamiento de la tuberculosis

Las bases bacteriológicas para el tratamiento de la TB fueron razonadas en las décadas de los 50 a los 70. La primera de ellas trata de responder al elevado número de bacilos que existen en la gran mayoría de las lesiones humanas de la TB y en la capacidad de mutar que tiene *M. tuberculosis* cuando alcanza un número elevado de divisiones. Para ello es necesario conocer que, como primera premisa del tratamiento de la TB, siempre se deben “asociar fármacos”, para evitar la selección de resistencias y, potencialmente, inutilizar medicamentos¹.

La segunda gran base bacteriológica trata de responder a la diferente capacidad de crecer que tiene *M. tuberculosis* en las distintas lesiones humanas, en dependencia de la situación metabólica que rodea la lesión. Es por ello que es necesario mantener el trata-

miento durante largo tiempo, sobre todo para dar opción a que éste actúe sobre las poblaciones bacilares latentes, que escasamente se dividen a lo largo del tratamiento por no encontrar condiciones metabólicas adecuadas a su alrededor¹.

Es necesario destacar como estas bases bacteriológicas deben ser la base de todo tratamiento de la TB, tanto en sus formas sensibles como en todos los tipos de resistencia a fármacos.

1. Prevención de la aparición de resistencias. Necesidad de asociación de fármacos¹

Si en una TB cavitaria se inicia tratamiento con un sólo medicamento, tras una primera fase en la que se eliminarán la mayoría de los bacilos y el enfermo mejorará, se producirá una selección de bacilos resistentes, que, en poco tiempo, llegarán a ser la población dominante (fenómeno de caída y subida o *fall and rise*). Además, el medicamento se habrá invalidado para el resto de la vida del enfermo ya que la resistencia en TB es cromosómica, definitiva e irreversible. Y es que, todos los bacilos que forman una colonia, a pesar de proceder de una sola célula, no tienen un comportamiento homogéneo frente a todos los medicamentos antibacilares y así, a partir de un determinado número de microorganismos surgen, en sus sucesivas divisiones, mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a alguno de los fármacos. Esta mutación es un azar accidental, independiente del medio, pero que está en función del número de la población bacilar, el tipo de medicamento administrado y de la concentración de éste. El número aproximado de bacilos que son necesarios para que aparezca uno que sea mutante resistente natural a cada uno de los fármacos se muestra en la tabla 1, expresándose en la tabla 2 la población bacilar que se calcula a los distintos tipos de lesiones de la TB. Así, en un cultivo de

Tabla 1. Número de bacilos necesarios para que aparezca un mutante resistente a los distintos fármacos¹

INH	1×10^5 - 10^6 Bacilos
RIF	1×10^7 - 10^8 Bacilos
SM	1×10^5 - 10^6 Bacilos
EMB	1×10^5 - 10^6 Bacilos
PZ	1×10^2 - 10^4 Bacilos
Quinolonas	1×10^5 - 10^6 Bacilos
Resto	1×10^3 - 10^6 Bacilos

Tabla 2. Población bacilar estimada en las diferentes lesiones de la tuberculosis¹

TB BK+	10^7 - 10^9 Bacilos
Cavitaria	10^7 - 10^9 Bacilos
Infiltrado	10^4 - 10^7 Bacilos
Nódulos	10^4 - 10^6 Bacilos
Adenopatías	10^4 - 10^6 Bacilos
TB Renal	10^7 - 10^9 Bacilos
TB Extrap.	10^4 - 10^6 Bacilos

bacilo tuberculoso salvaje, aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a H por cada 10^5 - 10^6 bacilos. Esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos, pues se da en diferentes dianas genéticas. Por ello, la posibilidad de que aparezca una resistencia a dos fármacos es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación^{1,10}.

Por lo tanto, toda monoterapia (real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes o ineficaces) llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. Al administrar 2 ó 3 fármacos, la probabilidad de aparición de resistencias es prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que, por su peso y volumen, es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano (10^{13} para H+R y 10^{19} para H+R+E).

2. Necesidad de tratamientos prolongados. Poblaciones bacilares de *M. tuberculosis*¹

M. tuberculosis es un germen aerobio estricto, cuyo crecimiento y actividad metabólica es proporcional a las tensiones de oxígeno y al valor del pH circundante, encontrando sus condiciones ideales cuando el pH es 7,40 y la presión de oxígeno entre 110 y 140 mm Hg. En base a las distintas características del medio en el que se encuentra *M. tuberculosis*, se admite que existen cuatro posibilidades de crecimiento del mismo, que son las que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento. Son las denominadas poblaciones bacilares, y que son:

- Metabólicamente activas y en crecimiento continuo.

También llamada flora emergente y que representa la mayoría de los bacilos, con una población de 10^7 - 10^9 . Son fácilmente detectables en la expectoración de los enfermos y están situados en el interior de las paredes cavitarias, donde las condiciones de pH y presión de oxígeno son ideales. Se localizan extracelulares y son los que motivan los fracasos farmacológicos del tratamiento y la aparición de resistencias si no son homogéneamente eliminados. Esta población es rápidamente exterminada por la acción bactericida de H y, con menor rapidez, por S y R. A la capacidad de una pauta de tratamiento de eliminar esta población bacilar se le llama acción bactericida y se puede valorar por el porcentaje de negativización de los cultivos al final del segundo mes de terapéutica. Se denomina actividad bactericida temprana a la capacidad que tiene el medicamento de matar bacilos en los 2 prime-

ros días de tratamiento. Por su parte, la negativización de los cultivos al segundo mes también puede ser un dato de la capacidad bactericida del fármaco.

- Gérmenes en fase de inhibición ácida.

Población poco numerosa, de aproximadamente de 10^3 - 10^5 bacilos. Su crecimiento es inhibido por el medio ambiente ácido del interior de los fagolisosomas de los macrófagos en los localizados intracelularmente, o por el pH ácido que existe en zonas inflamatorias de la pared cavitaria. La deficiente oxigenación de su entorno también inhibe su crecimiento. Por lo tanto, al no tener actividad metabólica, difícilmente pueden ser eliminados por la acción de los fármacos. Por este motivo, constituyen, junto a la población bacilar en fase de multiplicación esporádica, la denominada flora bacilar persistente, principal fuente de las recaídas bacteriológicas de la TB. El medicamento más activo frente a esta población bacilar es la pirazinamida (Z). La acción de H y R disminuye prácticamente a la mitad cuando el pH del medio pasa de 6,6 a 5,4, mientras que la actividad de la Z se incrementa con la acidificación del medio. A la capacidad de los fármacos de poder eliminar esta población y la de multiplicación esporádica se le denomina actividad esterilizante y puede cuantificarse por el número de recaídas que aparecen después del tratamiento. Esta actividad esterilizante de la Z ha conseguido disminuir la duración del tratamiento hasta 6 meses.

- Gérmenes en fase de multiplicación esporádica.

Población de aproximadamente 10^3 - 10^5 bacilos, localizados preferentemente en el caseum sólido, donde el pH es neutro. Presentan largos períodos durmientes, con ocasionales y cortos (horas) períodos metabólicos. Por ello, los fármacos sólo pueden eliminarlos cuando posean estos escasos períodos, no presentándolos, a veces, a lo largo de todo el tratamiento. Por ello, son los causantes, junto con los gérmenes en fase de inhibición ácida, de las recaídas bacteriológicas tras la conclusión de la terapéutica. Su escasa y ocasional actividad metabólica impide la posibilidad de que puedan desarrollar resistencias. El fármaco de elección para eliminar esta población es la R, fundamentalmente por la rapidez del comienzo de su acción esterilizante (15-20 minutos, en comparación con las 24 horas que a veces necesita H).

- Población persistente o totalmente durmiente.

No tienen actividad metabólica, por lo que no existe capacidad destructiva por parte de los fármacos y es probable que tan sólo los mecanismos de defensa

individuales sean capaces de ejercer algún control sobre ellos. Un razonamiento teórico situaría a esta población como una de las responsables de las recaídas en los pacientes con situaciones de inmunodeficiencia severa.

Conclusiones de las bases bacteriológicas del tratamiento de la tuberculosis

El razonamiento bacteriológico expuesto dejó claro que había dos bases fundamentales que debían seguirse siempre, la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias, y el tratamiento prolongado para intentar matar a todas las poblaciones bacilares¹. Y, aunque entonces se demostró que con una asociación de tres buenos fármacos era más que suficiente para evitar la selección de resistencias, esto era pensando en situaciones ideales donde la gran mayoría de los enfermos eran susceptibles a todos los fármacos. Pero como esta situación ha cambiado notablemente en las últimas tres décadas y ya hay una considerable proporción de enfermos que son infectados por cepas de *M. tuberculosis* portadoras de resistencias (resistencia primaria o inicial)⁶, existe un acuerdo unánime de que, salvo en condiciones ideales en que pueda demostrarse que prácticamente no existen resistencias en la comunidad, todo tratamiento para la tuberculosis debe incluir un mínimo de cuatro fármacos⁴. Y esta máxima debe seguirse para todos los tipos de TB, tanto las iniciales de los enfermos nuevos, que para los que son portadores de diferentes patrones de resistencias. Esta es la única razón que justifica la adición del etambutol a la primera fase del tratamiento inicial de la TB, tal como se expone a continuación.

Razonamiento de esquema ideal de tratamiento para enfermos nuevos

El razonamiento de las bases bacteriológicas del tratamiento de la TB evidenció que la asociación 2HRZ/4HR era la ideal a administrar en todo caso inicial de enfermedad en el que se pueda asegurar la sensibilidad a todos los fármacos. Sin embargo, la elevada tasa de resistencia inicial a H que existe en la gran mayoría del planeta hace obligado añadir un cuarto fármaco, etambutol (E), a la fase inicial del tratamiento. Esta situación se da en la práctica totalidad de los países con escasos o medios recursos económicos, así como en muchas naciones desarrolladas. Por esta causa, a no ser que existan estudios de resistencias, bien diseñados y representativos del país o el área, que evidencien que la tasa inicial a H es inferior al 4%, se debe añadir sistemáticamente este cuarto

fármaco en la fase inicial. Y esta situación es también aplicable para España, donde el impacto de la inmigración en nuestras tasas de TB (más del 40% de los nuevos casos anuales están producidos en pacientes nacidos fuera de España), también está afectando a nuestro tradicional bajo patrón de resistencias.

Este régimen (2 HRZE/4 HR) ha demostrado una eficacia (casos curados + tratamientos completados / casos curados + tratamientos completados + fracasos) superior al 95% en enfermos con tuberculosis producida por organismos sensibles a los fármacos, con una tasa de reacciones adversas inferior al 2-3%¹¹. Este es el denominado régimen Categoría I de la Organización Mundial de la Salud¹².

Además, el hecho de que sea igual la eficacia de administrar estos fármacos diariamente ó 2-3 veces por semana, hace que los esquemas 2HRZE/4H₂R₂ ó 2HRZE/4H₃R₃, puedan ser igualmente recomendables. Sin embargo, para poder recomendar esquemas con R intermitente en segunda fase es absolutamente necesario que se asegure la total supervisión de la toma de la medicación en las dos fases, ya que, si esto no es así, se corre el grave riesgo de, por el diferente efecto post-antibiótico de H y R, seleccionar resistencia a la R, el fármaco prioritario a proteger en la actualidad.

Los preparados que llevan H+R, H+R+Z y H+R+Z+E en combinación de dosis fijas en la misma tableta deben recomendarse para su uso estandarizado en condiciones de programa. Facilitan la supervisión de la toma del tratamiento, ayudan al cumplimiento del mismo y, sobre todo, evitan el abandono parcial de la medicación, el factor de riesgo más importante para la selección de resistencias. Sin embargo, deben rechazarse el resto de posibles asociaciones en los que estudios de biodisponibilidad no hayan demostrado que las concentraciones séricas de los fármacos no son alteradas por la combinación¹.

Tratamiento de la tuberculosis de acuerdo al patrón de resistencias

La alta eficacia del régimen de 6 meses con rifampicina, que convertía en curables a la práctica totalidad de los enfermos con TB era sólo para aquellos casos causados por organismos sensibles a los fármacos. Aunque estos enfermos siguen siendo la gran mayoría en todos los países del planeta, desafortunadamente el número de enfermos portadores de cepas resistentes a los fármacos se ha incrementado notablemente en los últimos 20-30 años, en estrecha relación con el mal uso de los mismos. Esta situación es especialmente preocupante en algunas zonas o países del mundo⁶.

Tabla 3. Clasificación tradicional de los fármacos antituberculosos en fármacos de primera y de segunda línea. Dosis recomendadas y efectos adversos más frecuentes.

Fármacos antituberculosos de primera línea			
Fármaco	Vía	Dosis	Efectos adversos más frecuentes
Rifampicina	Oral, IV	10 mg/kg máx. 600 mg	Hepatitis, reacciones de hipersensibilidad
Isoniacida	Oral, IV, IM	5 mg/kg máx. 300 mg	Hepatitis, neuritis periférica
Piracinamida	Oral	25-30 mg/kg	Hepatitis, hiperuricemia
Etambutol	Oral	15 mg/kg	Neuritis óptica
Estreptomina	IM, IV	15 mg/kg. máx 1 g	Nefrotoxicidad, alteraciones VIII par craneal

Fármacos antituberculosos de segunda línea			
Fármaco	Vía	Dosis	Efectos adversos más frecuentes
Protionamida	Oral	750-1000 mg	Gastroenteritis/hepatitis
Cicloserina	Oral	750-1000 mg	Alt. personalidad/depresión
Capreomicina	IM, IV	0,75-1 g/día o / 48h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Kanamicina	IM, IV	0,75-1 g/día o / 48h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Amikacina	IM, IV	0,75-1 g/día o / 48h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Ofloxacino	Oral	800 mg	Tenosinovitis
Levofloxacino	Oral, IV	500-750 mg	Tenosinovitis
Moxifloxacino	Oral	400 mg	Tenosinovitis
PAS	Oral	10-15 g	Gastroenteritis/hepatitis
Clofacimina	Oral	100-300 mg	Pigmentación/enteritis eosinófila
Linezolid	IV	1200 mg	Leucopenia/gastrointestinales/polineuritis

La eficacia del citado regimen de 6 meses decrece claramente si existe resistencia, bien a isoniacida o a rifampicina, e incluso más si la resistencia es a estos dos fármacos^{4, 7, 11, 13}. En estas situaciones es necesario recurrir a otros fármacos de primera línea menos eficaces (estreptomina, piracinamida, etambutol) o a los denominados fármacos de segunda línea, entre los que hay solo dos grupos que son bactericidas, las fluoroquinolonas y los inyectables (aminoglicosidos y polipéptidos). Y es que, tradicionalmente, los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis* se han clasificado en los denominados de primera línea, que son los más eficaces, mejor tolerados, menos tóxicos y mas baratos; y los de segunda línea, mucho más caros, tóxicos y menos eficaces. En la tabla 3 se detalla la tradicional clasificación de los fármacos de primera y segunda línea, así como las dosis recomendadas y sus efectos adversos más relevantes. Sin embargo, pensando más en la racionalización del uso secuencial de cada uno de estos fármacos a medida que se va amplificando el patrón de resistencias, parece más lógico el

clasificarlos en los cinco grupos expuestos en la tabla 4⁴. Esta tabla 4 también nos permite estandarizar, en la medida de lo posible, la incorporación de cada uno de los fármacos a medida que los anteriores no puedan ser utilizados, bien por probada resistencia, o bien por efectos adversos severos. Se trataría de ir incorporando progresivamente los fármacos de los grupos más inferiores tan sólo a medida que se van agotando los de los grupos superiores. Si siempre se sigue la máxima expuesta previamente de utilizar un mínimo de 4 fármacos asociados para tratar todos los casos de tuberculosis, y se sigue la clasificación racional expuesta en la tabla 4, ya se estará estandarizando en gran medida las opciones terapéuticas que se les puede ofrecer a todos los enfermos, independientemente del patrón de resistencias del que sean portadores.

La posibilidad de poder utilizar cada uno de estos diferentes fármacos va a condicionar una posibilidad muy diferente de éxito en el tratamiento. Por lo tanto, cuando se analiza la complejidad, eficacia, costo y reacciones adversas del tratamiento de la tuberculosis

Tabla 4. Clasificación racional y secuencial de los fármacos antituberculosos

1. **Fármacos de primera línea de administración oral**¹
–Isoniacida, rifampicina, etambutol, piracinamida.
2. **Fluoroquinolonas**²
–Ofloxacina, levofloxaxina, moxifloxacina.
Evitar ciprofloxacina por su probable menor eficacia.
3. **Inyectables**³
–Estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina.
4. **Otros fármacos de segunda línea menos eficaces**⁴
– Etionamida/protionamida, cicloserina, PAS.
5. **Otros fármacos menos eficaces o con escasa experiencia clínica**⁵
–Clofazimina, amoxicilina/clavulánico, linezolid, altas dosis de isoniacida, claritromicina.

¹Utilizar todos los posibles.²Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es la misma.³Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es muy similar. Evitar estreptomina en pacientes con MDR-TB por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniacida.⁴Utilizar todos los posibles si son necesarios. Etionamida y protionamida son prácticamente el mismo fármaco.⁵Utilizar todos los posibles si son necesarios.

(TB), se pueden apreciar importantes diferencias según el patrón de resistencia a fármacos que presentan los enfermos. En la tabla 5 se resumen las bases y las asociaciones de fármacos básicas que se deberían utilizar en cada una de los posibles patrones de resistencia que puede padecer un enfermo con TB, y que serán analizados a continuación.

Tratamiento de la TB susceptible a todos los fármacos

La situación más favorable en el tratamiento de la tuberculosis es la de todos aquellos casos nuevos (Categoría I de la OMS) que son susceptibles a todos los fármacos. Afortunadamente estos enfermos siguen siendo la gran mayoría en todas las partes del mundo, aunque existen importantes diferencias entre países y regiones⁶. Como ha sido expuesto, el régimen Categoría I de la Organización Mundial de la Salud (12), de 6 meses con isoniacida y rifampicina (con el refuerzo de piracinamida y etambutol en la primera fase de 2 meses), ha demostrado una eficacia superior al 95% en estos enfermos, con una tasa de reacciones adversas inferior al 2-3%¹¹. Incluso en países con muy escasos recursos económicos, pero con buenos programas de control de la TB, se pueden conseguir tasas de

Tabla 5. Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB, dependiendo de los diferentes patrones de resistencia

1. **Casos con susceptibilidad a todos los fármacos**¹
–2 (H-R-Z-E)/4 (H-R)
2. **Casos con resistencia a H ó a R, pero no a ambos**
 - a) Resistencia a H.
–2 (R-E-Fq-Z) / 7 (R-E-Fq)
 - b) Resistencia a R.
–2 (H-E-Fq-Z) / 16 (H-E-Fq)
3. **Casos con TB-MDR, pero sin resistencia a fármacos de segunda línea**
–X (Cm-Fq-Eth-Cs) / XX (Fq-Eth-Cs)
X: Fase intensiva. Hasta la negativización de las baciloscopias y/o los cultivos.
XX: Fase continuación. Hasta 18 meses después de la fase inicial.
4. **Casos con TB-MDR y resistencia a las Fq o a los inyectables, pero no a los dos:**
 - a) Resistencia a uno de los inyectables.
–Mismo esquema que en punto 3, pero cambiando Cm por uno de los inyectables no utilizados.
 - b) Resistencia a todos los inyectables.
–24 (Fq-Eth-Cs-PAS)
c) Resistencia a las Fq²
–X (Cm-Eth-Cs-PAS) / XX (Eth-Cs-PAS)
X: Fase intensiva. Hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos.
XX: Fase continuación. Hasta 18 meses después de la fase inicial.
5. **Casos con TB-MDR y resistencia a las Fq y a todos los inyectables**
–Individualizar siempre el tratamiento, siguiendo las bases expuestas en el texto.
6. **Casos con TB-TDR**
–Individualizar siempre el tratamiento, siguiendo las bases expuestas en el texto.

¹Valorar prolongar el tratamiento con HR hasta los 9 meses en los casos con radiografía cavitaria y cultivo positivo al final del segundo mes.²Siempre individualizar el tratamiento, sobre todo si existe resistencia a Eth, Cs y/o PAS. Valorar añadir moxifloxacina si la resistencia es a ofloxacina.

éxito superiores al 85-90% y tasas de fracasos inferiores al 1%^{14, 15}, teniendo en cuenta que en condiciones de programa el abandono siempre castiga estos resultados. En cualquier caso, si la tuberculosis es susceptible a todos los fármacos y la administración del tratamiento es estrechamente supervisada, la curación puede ser prácticamente asegurada^{11, 13, 16, 17}.

Tan sólo en los pacientes que son portadores de una radiografía cavitaria y que mantienen los cultivos positivos al final del segundo mes se debería valorar el prolongar el tratamiento hasta los 9 meses, para intentar reducir la elevada capacidad que tienen estos enfermos de recaer^{18,19}.

Aunque todos los fármacos de primera línea (H, R, Z, E, S) son bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios, estos deben ser conocidos. Debe también conocerse cómo actuar ante la presentación de estos efectos secundarios, así como las interacciones medicamentosas y alimenticias de estos fármacos y la forma de proceder cuando el enfermo padece situaciones especiales como insuficiencia renal, insuficiencia hepática severa, embarazo, etc. Todos estos aspectos del tratamiento, detalladamente analizados en este capítulo, deben siempre ser manejados por médicos especialistas expertos en el tema¹.

Sobre el tratamiento de las localizaciones extrapulmonares de la TB no han existido los mismos cuidadosos ensayos terapéuticos que se han realizado sobre TB pulmonar. Sin embargo, no parecen existir bases teóricas o prácticas que desaconsejen la aplicación de terapéuticas idénticas en duración y asociaciones farmacológicas. Por lo tanto, la localización de la enfermedad no debe suponer ninguna excepción en el tratamiento, y deben aconsejarse la utilización de las pautas de tratamiento mencionadas previamente. Algunos autores y sociedades científicas recomiendan que la duración debería prolongarse hasta 9 meses en las localizaciones meníngea, osteoarticular y linfática, aunque no existen estudios adecuados que avalen esta recomendación.

Los fármacos que alcanzan mayor difusión en líquido cefalorraquídeo son Z (80% del nivel de la concentración en suero), H (80-100%) y ethionamida (80%). E (20%), S y R solo atraviesan la barrera hemato-encefálica y proporcionan niveles terapéuticos cuando existe inflamación meníngea^{1,20}.

Por último, es necesario resaltar que no hay que modificar los esquemas iniciales de tratamiento ni en infectados por VIH, ni en enfermos portadores de alguna inmunodeficiencia, así como tampoco en situaciones como embarazo, lactancia, niños o recién nacidos. Sólo es necesario ajustar las dosis correspondientes y realizar un seguimiento más cercano. En estados de malabsorción o incapacidad para tomar la medicación oral, se administrarán las mismas pautas, pero por vía parenteral.

En insuficiencia hepática avanzada, se debe diseñar una pauta que siempre incluya E y S, con un ter-

cer fármaco que debe ser H si el patrón analítico es colestásico (2HES/10HE), o R si es de necrosis (2RES/10RE). En enfermedad renal avanzada deben evitarse, o al menos monitorizar los niveles hemáticos para ajustar dosis, de todos los fármacos con potencial acción nefrotóxica como E, S, kanamicina, capreomicina y cicloserina. Bastaría, por lo tanto, con la pauta 2HRZ/4HR, con monitorización y seguimiento cercano.

En el siguiente apartado se abordará el supuesto de los pacientes en los que no se pueda utilizar isoniacida o rifampicina, los dos pilares de este régimen, bien por probada resistencia, o por toxicidad que requiera su supresión. La situación es más sencilla y favorable en el caso de no poder utilizarse piracinamida (sobre todo por toxicidad), donde bastará con prolongar el tratamiento con isoniacida y rifampicina hasta 9 meses (con el refuerzo de etambutol los dos primeros meses); o no poder utilizar etambutol, donde habitualmente bastará el mismo régimen pero sin este fármaco. Tan sólo en el caso de países o situaciones donde haya una elevada sospecha de que la tuberculosis inicial ha sido producida por bacilos resistentes a isoniacida deberá añadirse estreptomicina durante los dos primeros meses, en sustitución del etambutol.

Tratamiento de la tuberculosis con resistencia a isoniacida o rifampicina, pero no a ambos

El segundo nivel de complejidad serían aquellos enfermos con resistencia, bien a isoniacida, o bien a rifampicina, pero no a los dos fármacos a la vez, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea. En este grupo los enfermos más problemáticos serían los enfermos con resistencia a rifampicina, dada la excelente actividad de este fármaco contra todas las poblaciones bacilares y su eficacia a lo largo de todo el tratamiento²¹.

De hecho, muchos autores resaltaron en el pasado la posible mínima o inexistente relevancia de la resistencia a isoniacida en el resultado final del tratamiento de los casos nuevos²¹. Sin embargo, si que es muy posible que la resistencia inicial a isoniacida pueda poner en riesgo la selección de resistencia a rifampicina en la segunda fase del tratamiento Categoría I (donde se quedaría actuando sola en una clara monoterapia encubierta), sobre todo en aquellos casos que siguen siendo baciloscopia positiva al final del segundo mes²². Supondría una elevada carga bacilar que puede poner en riesgo a la rifampicina, sobre todo si los bacilos vistos en la baciloscopia son viables y crecen en el cultivo. Por eso, es necesario realizar una

valoración exhaustiva de aquellos pacientes iniciales que siguen siendo baciloscopia positiva al final del segundo mes del tratamiento con el Categoría I. Si en ese momento ya se dispone del resultado del test de sensibilidad y este informa de la susceptibilidad a la isoniacida, no existe ningún problema con suspender la piracinamida y el etambutol y pasar a la fase de continuación sólo con isoniacida y rifampicina, valorando el prolongar este tratamiento hasta los 9 meses, tal como se ha expuesto previamente. Pero, en el caso de que este test de susceptibilidad muestre resistencia a isoniacida se debe proceder tal como se va a exponer a continuación.

Cuando un paciente es portador de resistencia a isoniacida, el tratamiento debería ser reforzado y mantenido hasta los 9 ó 12 meses^{7, 13, 23}. El regimen mas adecuado en este caso sería la asociación, durante 9 meses, de rifampicina, etambutol y una fluoroquinolona, con el refuerzo de la piracinamida durante los dos primeros meses. Este esquema puede conseguir una tasa de éxito también superior al 95%⁷.

Sin embargo, como se mencionó previamente, la resistencia a rifampicina, incluso en el caso de que se conserve sensibilidad a isoniacida, complica enormemente la situación, porque el tratamiento debería prolongarse hasta los 18 meses^{7, 13, 23}, para intentar que otros fármacos menos eficaces acaben haciendo durante este prolongado tiempo lo que hace rifampicina en 9 meses. En realidad estos casos son excepcionales en la práctica clínica, porque habitualmente la resistencia a rifampicina va asociada a resistencia a isoniacida en la gran mayoría de los casos, sobre todo en los enfermos anteriormente tratados para TB. En cualquier caso, en este supuesto el tratamiento ideal consistiría en 18 meses con isoniacida, etambutol y una fluoroquinolona, con el refuerzo de la piracinamida durante los 2 primeros meses⁷. Otros fármacos como los inyectables pueden ser utilizados en el caso de que exista también resistencia a alguno de los medicamentos que deben acompañar a la isoniacida⁷. La eficacia de este régimen puede seguir siendo superior al 90%.

Tratamiento de los enfermos con tuberculosis multi-drogo-resistente (TB-MDR)

El tercer nivel de complejidad correspondería a aquellos pacientes con resistencia, al menos, a isoniacida más rifampicina (tuberculosis multi-drogo-resistente TB-MDR), en quienes la posibilidad de conseguir la curación con el régimen Categoría I disminuye al 20-50%²⁴. Y, entre los que se curan con este tra-

tamiento con fármacos de primera línea existe un mayor riesgo de recaída²⁵. La posibilidad de éxito en el tratamiento de estos enfermos es más difícil de obtener, ya que los enfermos requieren regímenes de tratamiento de al menos 18-24 meses, utilizando fármacos menos eficaces, más tóxicos y mucho más caros^{4, 7, 13, 23}. Sin embargo, el corto período (10-15 años) de manejo de estos enfermos a nivel mundial ha demostrado que las tasas de curación pueden ser muy variables, con algunos estudios reportando una eficacia superior al 90%^{4, 26-28}, mientras otros no están consiguiendo curar ni al 50% de los enfermos^{4, 29, 30}. La posibilidad de poder usar otros fármacos de primera línea (etambutol, piracinamida, estreptomina)^{31, 32}, las fluoroquinolonas^{25, 33} y otros inyectables^{4, 34} influyen claramente en la posibilidad de éxito.

Aunque en la gran mayoría de los casos de TB-MDR no se pueden utilizar el resto de los fármacos de primera línea^{29, 31, 33, 35-37} por resistencia probada o sospechada, la posibilidad de su uso, con el resto de fármacos de segunda línea, mejora la eficacia del régimen, que puede pasar de un 80% a un 93% en el caso de poder utilizar alguno de estos fármacos^{31, 32}. En el mismo sentido, la gran mayoría de los estudios encuentran que la tasa de curación está claramente asociada con, entre otros factores, la posibilidad de utilizar fluoroquinolonas^{25, 33} e inyectables⁴ en el tratamiento.

El régimen ideal para estos enfermos es la asociación, durante 18-24 meses, de una fluoroquinolona (levofloxacina a altas dosis o moxifloxacina, no ciprofloxacina por ser menos eficaz³⁸), etionamida/protionamida y cicloserina (etambutol podría reemplazar a cicloserina tan sólo en los casos en los que exista probada sensibilidad y no haya sido utilizado en el enfermo en el pasado, como ocurre con mucha frecuencia en España), con el refuerzo de un inyectable (preferiblemente capreomicina en nuestro país) y la piracinamida hasta conseguir la negativización de los cultivos o hasta un mínimo de seis meses^{4, 7, 23}. La eficacia de este régimen u otro similar, con un adecuado manejo de reacciones adversas, puede superar el 80-90%^{4, 26, 27, 31, 37, 39}, pero, por supuesto, siempre dependiendo de la susceptibilidad a la fluoroquinolona y al inyectable y de que estos enfermos sean manejados, preferiblemente, en centros especializados²³. La posibilidad de no poder usar estos dos grupos de fármacos si que disminuye notablemente la posibilidad de éxito y supondría otro nivel de complejidad en el tratamiento de la tuberculosis, tal como será analizado posteriormente.

Tratamiento de los pacientes con TB-MDR y resistencia a las fluoroquinolonas o a los inyectables, pero no a estos dos grupos de fármacos a la vez

Entre los fármacos de segunda línea sólo las fluoroquinolonas y los inyectables (aminoglucosidos como kanamicina y amikacina; y polipéptidos como capreomicina) tienen actividad bactericida y pueden ser considerados como muy eficaces. Los estudios demostrando el excelente papel de kanamicina, amikacina y capreomicina en el tratamiento de la tuberculosis fueron publicados entre 1960 y 1980, previo a la estandarización de las actuales pautas recomendadas para los casos nuevos (Categoría I), y en enfermos que, en aquel tiempo (la rifampicina y las fluoroquinolonas no habían sido descubiertas) eran resistentes a isoniacida, estreptomycin y PAS^{4, 40-43}. Y, tal como se ha expuesto, el uso de las fluoroquinolonas ha sido encontrado como un factor asociado a una respuesta favorable en el tratamiento de la TB-MDR en la mayoría de los estudios^{25, 33}. Por lo tanto, entre los fármacos de segunda línea, las fluoroquinolonas y los inyectables representan lo que la isoniacida y la rifampicina representan entre los fármacos de primera línea. Desafortunadamente, estos dos grupos de fármacos no solo son los más eficaces de entre los de segunda línea, sino que también han sido los únicos ampliamente disponibles en todos los países del mundo, incluidos los más pobres, en las últimas décadas. En muchos países, un grupo muy importante de estos casos TB-MDR han tenido un uso muy indiscriminado de estos dos grupos de fármacos.

Pero la situación no es la misma si existe resistencia probada a estos dos grupos de fármacos, que si se mantiene susceptibilidad a uno de los dos. En los pacientes en los que se pierde la posibilidad de utilizar estos dos grupos de fármacos, que será analizada posteriormente, la probabilidad de éxito terapéutico se reduce por debajo del 50-60%^{25, 29, 31, 33, 35, 36, 44}, el cual es, en muchas ocasiones, muy cercano al de aquellos pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento². La posibilidad de utilizar uno de estos dos grupos de fármacos mejora notablemente el pronóstico. Y, en este sentido, se podría razonar que la definición aceptada actualmente de tuberculosis extensamente drogo-resistente (TB-XDR) no es la más adecuada⁴⁵, tal como se va a razonar a continuación.

En los últimos dos años, la TB-XDR se ha convertido en un importante problema creciente que conlleva la incurabilidad de una proporción importante de los enfermos que la padecen, incluso en países con

recursos ilimitados^{9, 46, 47}. En la actualidad la definición aceptada de TB-XDR es la de un paciente con TB-MDR que además presenta resistencia a las fluoroquinolonas y al menos a uno de los inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina)^{8, 9}.

Aunque dos artículos publicados recientemente han mostrado que la actual definición de TB-XDR es predictiva de una peor respuesta clínica comparada con los enfermos que sólo son TB-MDR^{31, 48}, esta definición de TB-XDR puede resultar, en ocasiones, inapropiada. Sobre todo porque permite el uso de un inyectable (kanamicina, amikacina o capreomicina), junto con etionamida/protionamida, cicloserina y PAS. Porque, aunque se ha demostrado resistencia cruzada entre kanamicina y amikacina, esta no es total⁴⁹ y es mucho más improbable entre estos aminoglucosidos y capreomicina⁵⁰. Esto supone que en muchos de estos enfermos se va a poder utilizar la asociación descrita, siendo posible, por lo tanto, alcanzar tasas de curación superiores al 80% en enfermos con acceso a este régimen y con un adecuado manejo de las reacciones adversas⁴. Por supuesto, estos enfermos deben ser manejados en centros especializados, donde la cirugía, en pacientes adecuadamente seleccionados, también puede ayudar a conseguir esta elevada tasa de éxito^{33, 51}. Esta tasa de éxito, con la posibilidad de utilizar un inyectable y todos los fármacos de segunda línea, podría ser muy similar a la obtenida en aquellos enfermos con TB-MDR y sin TB-XDR⁴ (por ejemplo, pacientes con TB-MDR con susceptibilidad a todos los inyectables), tal como ha sido demostrado recientemente⁵².

Por lo tanto, la posibilidad de éxito terapéutico si se puede utilizar una fluoroquinolona o un inyectable es muy superior a cuando no se pueden utilizar estos dos grupos de fármacos. En cualquier caso, en todos estos pacientes es necesario individualizar el tratamiento, buscando un mínimo de 4 fármacos nunca usados o con probada susceptibilidad, y siguiendo el racional uso de los fármacos expuesto en la tabla 4. Pero, llegados a este punto, es necesario destacar como, mientras es muy posible que exista resistencia cruzada entre la gran mayoría de las quinolonas (exceptuando la posibilidad de que algunos aislados resistentes a ofloxacina puedan conservar susceptibilidad a moxifloxacina⁵³), no lo es así entre los inyectables, donde tan sólo parece demostrarse una muy elevada probabilidad de resistencia cruzada entre amikacina y kanamicina⁵⁴. En cualquier caso, parece que la posibilidad de resistencia cruzada entre capreomicina, el inyectable más utilizado en España en el manejo de

los casos con TB-MDR, y el resto de los inyectables es muy baja⁵⁵. Si que debe resaltarse que la estreptomina nunca debería utilizarse en el manejo de los enfermos con TB-MDR, pues, ligado a su extenso uso en el pasado, ha sido comprobado que más del 50% de los aislados resistentes a isoniácida lo son también a estreptomina⁶, independientemente de que el test de sensibilidad esté informando de susceptibilidad a este fármaco. No se puede recomendar el uso de un fármaco que puede estar comprometido y que debe ser uno de los pilares del tratamiento, sobre todo porque quedan otros inyectables a los que recurrir.

Por lo tanto, en el caso de resistencia a uno de los inyectables del grupo 3 de la tabla 4, siempre se podría utilizar otro de este grupo, y mantener el mismo esquema recomendado previamente para los enfermos portadores sólo de TB-MDR, tanto en la asociación de fármacos como en su duración. La situación es algo más compleja en los casos de TB-MDR con resistencia a una de las fluoroquinolonas. Aquí habría que diseñar un esquema con un inyectable (capreomicina preferentemente en España), etionamida/protionamida, cicloserina y PAS. La duración debería ser de 24 meses, manteniendo el inyectable hasta al menos 6 meses después de que se negativizen los cultivos. Esta duración mayor del inyectable se justifica en que después de suspenderlo no van a quedar fármacos bactericidas en el esquema. También se debe valorar añadir moxifloxacina al tratamiento si la resistencia probada o sospechada es a ofloxacina, por la posibilidad de que no haya habido resistencia cruzada. Es obvio que este esquema presenta una mayor tasa de efectos adversos, que deben ser abordados energicamente desde el inicio del tratamiento.

Tratamiento de los pacientes con TB-MDR y resistencia a las fluoroquinolonas y a los inyectables

Tal como se ha expuesto previamente, esta situación si que complica enormemente el manejo de estos enfermos y disminuye notablemente la posibilidad de éxito terapéutico, que va a ir ligado a la posible susceptibilidad que exista a etionamida/protionamida, cicloserina y PAS. En este caso siempre es necesario recurrir a los fármacos del grupo 5 de la tabla 4, con muy escasas publicaciones mostrando su eficacia clínica, o con un perfil de toxicidad muy elevado. Por ello, los fármacos del grupo 5 deben contarse solo por 0,5 en ese intento de conseguir un mínimo de 4 fármacos activos. En el mejor de los casos se podrían utilizar los 3 fármacos del grupo 4 de la tabla 4 (etionamida/protionamida, cicloserina, PAS) y un mínimo de 2 del

grupo 5. Si, además, no se puede utilizar alguno de los fármacos del grupo 4, aún se complica más y es necesario recurrir a más medicamentos del grupo 5. Aquí, con frecuencia es necesario asociar muchos fármacos en los que existe duda de que pueda existir alguna actividad. Se aconseja añadir también isoniácida a altas dosis⁵⁶, moxifloxacina por las razones previamente expuestas, etc. E, igualmente, valorar la cirugía en los escasos casos que cumpliesen los requisitos de la misma^{4,7}.

Por todas las razones expuestas, la definición más acertada de TB-XDR debería ser la de aquellos casos con resistencia a todos los fármacos de primera línea (no solo TB-MDR), así como a las fluoroquinolonas y a todos los inyectables, los dos grupos de fármacos de segunda línea más eficaces. Corresponderían al nivel de dificultad expuesto en este punto. Habitualmente estos pacientes si que tienen una posibilidad de éxito con el tratamiento inferior al 50%^{25, 29, 31, 33, 35, 36, 44}, claramente inferior a los pacientes exclusivamente TB-MDR, además de necesitar un manejo muy agresivo de los posibles efectos adversos.

CONCLUSIONES

Desde hace ya más de 50 años se puede aspirar a curar a la gran mayoría de los enfermos afectados de TB. Este tratamiento farmacológico de la TB, altamente efectivo, ha pasado por múltiples retos a lo largo de las últimas 2-3 décadas, sobre todo por la aparición de las resistencias a los diferentes fármacos que se han ido utilizando. Sin embargo, incluso los enfermos con diferentes patrones de resistencia tienen una importante posibilidad de curarse si se utilizan los recursos sanitarios disponibles adecuadamente y se diseñan adecuadas asociaciones de fármacos, tal como se ha razonado en este artículo. Por lo tanto, y a pesar de que las resistencias en TB complican el tratamiento y las posibilidades de éxito, con unas reglas básicas de manejo se pueden conseguir aceptables tasas de curación en la gran mayoría de los enfermos. Obviamente la dificultad en el manejo y las posibilidades de fracaso se incrementan a medida que el patrón de resistencias se amplifica. En este artículo se han razonado las bases del tratamiento de la TB y se han justificado las mejores asociaciones farmacológicas a utilizar, tanto en la TB sensible, como en las diferentes posibilidades de TB con resistencia a fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. 1-390. 2003. Paris, Imprimerie Chirat.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
2. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1978; 53(2): 70-5.
3. Lehmann J. Twenty years afterward. Historical notes on the discovery of the antituberculosis effect of para-aminosalicylic acid (PAS) and the first clinical trials. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 953-6.
4. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829-37.
5. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Lambregts-van Weezenbeek C, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194: 479-85.
6. World Health Organization. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 4. World Health Organization Document 2008; WHO/HTM/TB/2008. 394: 1-120.
7. World Health Organization. Guidelines of the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization Document 2006; WHO/HTM/TB/2006. 361: 1-174.
8. World Health Organization. The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007-2008. World Health Organization Document 2007; WHO/HTM/STB/2007. 2007. 387: 1-51.
9. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis - implications for global public health. (Perspective). *N Engl J Med* 2007; 356: 656-9.
10. Caminero Luna JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 35-42.
11. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(suppl 2): S231-S279.
12. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Third edition. World Health Organization Document 2003; WHO/CDS/TB/2003. 313: 1-108.
13. Caminero Luna JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. 1-411. 2004. Paris, Imprimerie Chirat.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
14. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2007. World Health Organization Document 2007; WHO/HTM/TB/2007. 376: 1-270.
15. Marrero A, Caminero JA, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962-1997. *Thorax* 2000; 55: 39-45.
16. East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second East African / British Medical Research Council study. *Lancet* 1974; 2: 1100-6.
17. Caminero JA, Pavón JM, Rodríguez de Castro F, Díaz F, Julià G, Caylà JA, et al. Evaluation of a directly observed six month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996; 51: 1130-3.
18. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843-7.
19. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
20. Fuentes ZM, Caminero JA. Controversias en el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 194-201.
21. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 796-806.
22. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 869-77.
23. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-36.
24. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-45.
25. Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, Bai KJ, Huang RM, Hsu CJ, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 980-5.
26. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001; 120: 343-8.
27. Geerligts WA, van Altena R, de Lange WCM, van Soolingen D, van der Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 758-64.

28. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G, et al. Treatment of multi-drug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 968-75.
29. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR, Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-32.
30. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359: 1980-9.
31. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30: 623-6.
32. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multi-drug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-28.
33. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MLN, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-9.
34. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliiman K, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis is worse than multidrug-resistant tuberculosis: different methodology and settings, same results. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 958-9.
35. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, De Lucas M, Fulgenzi A, Martínez D, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 778-84.
36. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 365: 318-26.
37. Nathanson E, Lambregts van Weezenbeek C, Rich ML, Gupta R, Bayona J, Blöndal K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389-97.
38. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Issue 1. Art. No.: CD004795], DOI: 10.1002/14651858.CD004795.pub3. 2008. Ref Type: Journal (Full)
39. Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 560-7.
40. Fischer DA, Lester W, Dye WE, Moulding TS. Re-treatment of patients with isoniazid-resistant tuberculosis. Analysis and follow-up of 146 cases. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 392-8.
41. Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part I. Observations on the efficacy of combinations of kanamycin, ethionamide and either cycloserine or pyrazinamide. *Tubercle* 1965; 46: 151-65.
42. Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part II. Observations on the efficacy of combinations of ethambutol, capreomycin and companion drugs, including 4-4 diisoamyloxythiosemicarbanilide. *Tubercle* 1965; 46: 166-77.
43. Pines A. Treatment of pulmonary tuberculosis with cultures resistant to two or more drugs: a series of 44 patients. *Tubercle* 1965; 46: 131-42.
44. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Leese J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-75.
45. Caminero JA. Extensively drug-resistant tuberculosis: is its definition correct? *Eur Respir J* 2008; 32: 1413-5.
46. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-80.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs - worldwide, 2000-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 301-5.
48. Jeon CY. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcome among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 42-9.
49. Krüüner A, Jureen P, Levina K, Ghebremichael S, Hoffner S. Discordant resistance to kanamycin and amikacin in drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2971-3.
50. Tsukamura M, Mizuno S. Studies on the cross-resistance of Mycobacterium tuberculosis, strain H37Rv, to aminoglycoside and polypeptide-antibiotics. *Microbiol Immunol* 1980; 24: 777-87.
51. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Portilla S, Valcarcel M, Guerra D, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007; 62: 416-21.

52. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood S, Furin JJ, et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563-74.
53. Kam KM, Yip CW, Cheung TL, Tang HS, Leung OC, Chan MY. Stepwise decrease in moxifloxacin susceptibility amongs clinical isolates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: correlation with ofloxacin susceptibility. *Microb Drug Resistance* 2006; 12: 7-11.
54. Alangaden GJ, Kreiswirth BN, Aouad A, Khetarpal M, Igno FR, Moghazeh SL, et al. Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1295-7.
55. Tsukamura M. Cross-resistance relationships between capreomycin, kanamycin, and viomycin resistances in tubercle bacilli from patients. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 780-2.
56. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 129-45.