

# Tuberculosis multirresistente

Fernando Alcaide<sup>a,b</sup> y Miguel Santín<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Departamento de Patología y Terapéutica Experimental. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Departamento de Ciencias Clínicas. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

**La aparición y extensión de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos representa una amenaza para el control mundial de la tuberculosis. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2006 hubo cerca de 500.000 casos nuevos de tuberculosis resistente, al menos, a la isoniazida y la rifampicina (multirresistente o MDR-TB). Al mismo tiempo, ya se han detectado casos de MDR-TB con resistencia a alguna fluoroquinolona y, al menos, un fármaco inyectable de segunda línea (extremadamente resistente o XDR-TB) en 45 países de los 5 continentes. En España, el fenómeno de la multirresistencia es un problema emergente, pero de dimensiones limitadas ya que, según estimaciones de la OMS, la MDR-TB supone el 0,1% de los casos nuevos de tuberculosis y el 4,3% de los previamente tratados. El tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos es particularmente difícil, ya que requiere la utilización de fármacos alternativos menos eficaces y peor tolerados, precisando regímenes terapéuticos más prolongados y reduciendo extraordinariamente las posibilidades de éxito. Todo ello supone un grave problema en los países con escasos recursos económicos y, muy especialmente, en aquellos con una elevada prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Además, debido a los flujos migratorios masivos, se está generando la alarma en los países más ricos del planeta. La tuberculosis multirresistente debería ser una prioridad absoluta de salud pública mundial y de investigación biomédica.**

**Palabras clave:** Tuberculosis. Multirresistencia. Pruebas de sensibilidad. Tratamiento.

Multidrug-resistant tuberculosis

**The emergence and spread of *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to multiple drugs represent a threat for global tuberculosis control. The World Health Organization (WHO) estimates that almost 500,000 cases**

**of *M. tuberculosis* resistant to isoniazid and rifampicin (multidrug-resistant, or MDR-TB), at least, emerged in 2006. In addition, new cases of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), defined as MDR-TB with resistance to a fluoroquinolone and at least one second line injectable agent, have been reported in 45 countries in all five continents. Multidrug-resistant tuberculosis is an emerging problem in Spain but the impact of this disease is limited: the WHO estimates that 0.1% of new cases of tuberculosis and 4.3% of previously treated cases are MDR-TB. Treatment of MDR-TB is especially complicated, since this disease requires the use of drugs that are less effective and more toxic, requiring treatment to be administered over longer periods and severely reducing the probability of success.**

**This situation poses a serious problem for low income countries, especially those with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. MDR-TB and XDR-TB are also of special concern in wealthy countries, due to mass immigration. Therefore, tuberculosis resistant to multiple drugs should be given high priority in global public health and biomedical research.**

**Key words:** Tuberculosis. Multiresistance. Sensitivity tests. Treatment.

## Introducción

La tuberculosis continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes que asola a la humanidad. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de un tercio de la población mundial (2.000 millones de personas) está infectado por el bacilo tuberculoso y en 2006 hubo 9,2 millones de enfermos nuevos de tuberculosis, de los que murieron 1,7 millones<sup>1</sup>. La situación es especialmente dramática en las áreas más pobres del planeta: el 80% de los casos se concentra en 22 países, fundamentalmente en Asia y África subsahariana, seguida de Latinoamérica y este europeo. En las naciones desarrolladas, incluida España, el fenómeno de la inmigración masiva procedente de países con una elevada endemia de tuberculosis ha supuesto que la incidencia de la enfermedad no haya disminuido en los últimos años con la intensidad deseada. Según estimaciones de la OMS, en nuestro país se producen 25 casos

Correspondencia: Dr. F. Alcaide.

Servicio de Microbiología. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. Correo electrónico: falcaide@csb.scs.es

nuevos por 100.000 habitantes y año, incidencia que está entre las más elevadas de Europa occidental, triplicando la de países de nuestro entorno, como Francia o Italia<sup>1,2</sup>.

A partir de los años ochenta del siglo pasado, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) determinó, en gran medida, la epidemiología de la tuberculosis al ser una combinación letal por su mutua potenciación. Más recientemente se ha sumado un acontecimiento de especial gravedad, como es la aparición y diseminación de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos, lo que compromete muy seriamente el control de la enfermedad al dificultar la curación de las personas enfermas e impidiendo así romper la cadena epidemiológica de la infección.

## Definiciones<sup>2-4</sup>

– *Resistencia en pacientes nuevos*. Se define como el aislamiento de *M. tuberculosis* resistente en pacientes que no han recibido tratamiento antituberculoso previo, o éste fue inferior a 1 mes. Este concepto se utiliza para evaluar la transmisión reciente.

– *Resistencia en pacientes previamente tratados*. Se trata del aislamiento de *M. tuberculosis* resistente en pacientes que han recibido tratamiento antituberculoso previo durante, al menos, 1 mes. Aunque este aspecto se utilizó para evaluar la resistencia adquirida, actualmente no es del todo útil, ya que existe la evidencia de que puede deberse también a una infección primaria por una cepa resistente, o a una posterior reinfección.

– *Multirresistencia* (multidrug-resistant tuberculosis, *MDR-TB*). Define los casos de tuberculosis producidos por cepas de *M. tuberculosis* con resistencia simultánea a la isoniazida y la rifampicina, asociadas o no a otros fármacos.

– *Resistencia expandida o extremadamente resistente* (extensively drug-resistant tuberculosis, *XDR-TB*). Este tipo de resistencia se define, desde octubre de 2006, como la causada por cepas *MDR-TB*, con resistencia añadida a alguna fluoroquinolona y, al menos, un fármaco de segunda línea que se administre de forma inyectable.

## Epidemiología

Aunque desde la utilización de los primeros fármacos en la tuberculosis se observó el desarrollo de resistencias, este aspecto no tuvo impacto sanitario hasta la aparición, en 1992, de brotes de *MDR-TB* en pacientes infectados por el VIH en diversos países desarrollados, sobre todo en Estados Unidos<sup>5</sup>. Este hecho determinó que la OMS, en 1993, declarara la tuberculosis como una “emergencia de salud pública mundial”. En los últimos años, el incremento mundial del número de *MDR-TB* y la aparición de *XDR-TB*, junto con las grandes corrientes migratorias, han alertado a toda la comunidad científica<sup>4</sup>. La magnitud del problema queda reflejada en el último informe de resistencias de la OMS/UICTER, con una estimación de 489.139 casos nuevos de *MDR-TB* en 2006, lo que representa el 4,8% del total de tuberculosis que hay en el mundo<sup>2</sup>. Se estima que el 50% de las *MDR-TB* totales se encuentran en China (130.548 casos) e India (110.132 casos), mien-

tras que el 7% estaría en la Federación Rusa. Sin embargo, la mayor proporción de resistencia en los casos nuevos se da, sobre todo, en países de la antigua Unión Soviética, especialmente en Azerbaiyán (22,3%) y Moldavia (19,4%). Al contrario, las tasas de *MDR-TB* más bajas se han observado en América, Europa central y África, con las excepciones de Perú (5,3%), Ruanda (3,9%) y Guatemala (3%)<sup>2</sup>.

Respecto a la *XDR-TB*, y con las limitaciones de disponibilidad y estandarización de los estudios de sensibilidad a los fármacos de segunda línea, la OMS informa que, desde 2002, ya se ha detectado al menos 1 caso en 45 países. Aunque el mayor porcentaje de *XDR-TB* se observó en Japón (30%), el número absoluto es muy bajo, al apenas existir *MDR-TB*. Sin embargo, el mayor problema se encuentra en la antigua Unión Soviética, ya que una media del 10% de todas las *MDR-TB* son *XDR-TB*, oscilando entre Armenia (4%) y Estonia (24%)<sup>2</sup>. También es preocupante la situación en África, como es el caso de Sudáfrica que, aunque se notifica una proporción moderada de *XDR-TB*, el 44% de los enfermos tuberculosos están coinfectados por el VIH.

En los países más desarrollados, la incidencia de *MDR-TB* y *XDR-TB* es muy baja, pero aun así las diversas organizaciones de salud han recomendado reforzar la vigilancia y control de la tuberculosis resistente ante el fenómeno de inmigración masiva acontecida en los últimos años. De esta manera, la red europea coordinada por EuroTB notificó 2.220 casos de tuberculosis *MDR* procedentes de 24 países participantes, entre ellos España, durante el período 2003-2006. De éstos, los países bálticos y del este de Europa representaron el 66% de los casos<sup>6</sup>. En la actualidad, la OMS estima que en España las *MDR-TB* suponen un 0,1% de los casos nuevos de tuberculosis y un 4,3% de los previamente tratados<sup>2</sup>. Sin embargo, es destacable el brote de *Mycobacterium bovis* multirresistente que se produjo entre 1991 y 1998, y que afectó a 114 personas de 22 centros en 6 comunidades autónomas, con una elevadísima mortalidad<sup>7</sup>. Posteriormente, se constató que se trataba de una auténtica cepa *XDR*. A partir de ello, hace algo más de 10 años, se estableció en España una red de vigilancia de cepas *MDR-TB* que, en la actualidad, se ha extendido a las *XDR-TB*, coordinada por el Grupo de Genética de Micobacterias de la Universidad de Zaragoza y el Instituto de Salud Carlos III<sup>8</sup>. Desde 1998 se han notificado 22 casos nuevos de *XDR-TB* por esa misma cepa<sup>8</sup>, sin haberse declarado a la Red ningún caso nuevo en los últimos 2 años.

## Transmisibilidad y patogenicidad

La tuberculosis resistente a los fármacos se produce en el curso de tratamientos inadecuados que facilitan la aparición de bacilos con mutaciones cromosómicas que les confieren dicha resistencia. Este hecho suele derivarse de una mala adherencia al tratamiento, prescripciones erróneas de los facultativos, problemas de absorción intestinal (p. ej, administración con alimentos e infección por el VIH), seguimiento y supervisión deficitarios por parte del sistema de salud y programas de control inadecuados en instituciones de riesgo, así como de otros factores derivados de la pobreza, como es la falta de acceso a los medicamentos o el mal estado de éstos.

Por otro lado, como se comentó previamente, la tuberculosis producida por cepas MDR-TB y XDR-TB se puede adquirir directamente por contagio a partir de otros enfermos portadores de dicha resistencia. Este aspecto es uno de los más controvertidos ya que, desde los estudios experimentales en los años cincuenta, se conoce la menor capacidad infecciosa de determinadas cepas con un elevado grado de resistencia a la isoniazida, y una reducida o nula actividad catalásica-peroxidásica<sup>9</sup>. Hoy día, se sabe que se debe a alteraciones puntuales (delección o mutación) en el gen *katG*<sup>10</sup>. Por el contrario, las cepas con bajo grado de resistencia a la isoniazida presentan mutaciones en el gen *inhA* y su zona reguladora, y tienen un poder patógeno similar a las cepas sensibles<sup>10</sup>. A pesar de que gran parte de las cepas multirresistentes suelen presentar una resistencia elevada a la isoniazida y una capacidad infecciosa limitada en la población inmunocompetente, la aparición de la infección por el VIH ha traído consigo el desarrollo de brotes epidémicos importantes por cepas MDR-TB y XDR-TB, con una elevada mortalidad en dicha población<sup>4,5</sup>. No hay que olvidar el hecho fundamental de que la resistencia antibiótica, con el consiguiente retardo del tratamiento adecuado que supone, enlentece la eliminación bacilar, alargando así el período de contagiosidad del paciente. A ello se une la preocupante aparición de ciertos clones de cepas multirresistentes con elevada capacidad patógena (W-Beijing) combinado con los fenómenos migratorios actuales, lo cual ha creado una gran alarma acerca de la posible diseminación de estas cepas resistentes en todo el mundo<sup>1-3</sup>.

## Detección de la resistencia a los fármacos antituberculosos

A pesar de que la identificación de los casos MDR-TB y XDR-TB es fundamental para su control, aún hay pocos programas nacionales de tuberculosis en el mundo con capacidad para realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea, y mucho menos a los de segunda. Así, se calcula que tan sólo un 5% de los casos de multirresistencia mundiales son detectados en la actualidad.

### Métodos fenotípicos o convencionales

Hay 4 métodos de sensibilidad fenotípicos en *M. tuberculosis*: el de las proporciones, las concentraciones absolutas, la relación de resistencias y los sistemas automatizados, incluido el radiométrico BACTEC 460<sup>11,12</sup>. La principal diferencia entre ellos radica en los criterios de resistencia. En la actualidad, el método de las proporciones y los automatizados en medio líquido (MGIT960, MB/BacT ALERT 3D y VersaTREK) son los de mayor difusión y aceptación en los laboratorios clínicos<sup>11,12</sup>. Dichos métodos han mostrado ser bastante fiables, soslayando el problema de las variaciones del inóculo. Aunque dicho inóculo puede proceder del sedimento de una muestra con baciloscopia positiva (método directo), el método estándar aconsejado es utilizar aislamientos a partir de cultivos (método indirecto). En determinados casos que se conozca o sospeche resistencia y se quiera obtener una orientación rápida, se puede realizar el método directo requiriendo una posterior confirmación a partir del aislamiento primario<sup>12</sup>.

El método de las proporciones calcula la “proporción crítica” de bacilos resistentes que hay en la cepa estudiada, a partir del número de unidades formadoras de colonias crecidas en los medios con fármacos y en los controles que no los poseen. Estas “proporciones críticas” se expresan en forma de porcentajes, cuyos límites fueron establecidos para cada fármaco por Canetti, Rist y Grosset hace 45 años. Los sistemas automatizados determinan la resistencia de, al menos, el 1% de la población bacteriana que crece en el medio utilizado y en presencia de una “concentración crítica” del antibiótico en estudio. Dichas concentraciones críticas varían según el método y el medio utilizado, aunque se han establecido buenas correlaciones para los fármacos principales<sup>11-13</sup>. Así, la detección de multirresistencia (isoniazida y rifampicina) no comporta un gran problema con estos métodos convencionales. Sin embargo, las discrepancias interlaboratorios observadas con el resto de los fármacos de primera línea (pirazinamida, etambutol y estreptomina), confirman la necesidad de utilizar metodologías y concentraciones antibióticas estandarizadas<sup>13,14</sup>. Esto es particularmente difícil en el caso de los fármacos de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina, cicloserina, etionamida, ácido p-aminosalicílico, rifabutina y alguna fluoroquinolona, principalmente), donde no hay criterios totalmente estandarizados, tanto en los fármacos y los métodos de sensibilidad como en las concentraciones críticas a utilizar<sup>3,12-15</sup>.

### Determinación rápida de la resistencia

En los últimos años se han desarrollado diversos métodos alternativos para la obtención rápida de los resultados de resistencia antibiótica. Dentro de éstos ha aparecido, en la última década, la utilización de bacteriófagos con afinidad específica por las micobacterias. Aunque, desde hace muchos años, se han descrito varios cientos de micobacteriófagos, sólo 2 métodos, el LRP (*luciferase reporter phage assay*) y el PhaB (*phage amplified biologically assay*) o MAB (*mycobacteriophage-based assay*) han demostrado cierta utilidad clínica<sup>12</sup>. La diferencia técnica más importante entre ellos reside en el método de detección de las células micobacterianas infectadas por el fago. Ambos casos son métodos sencillos y relativamente rápidos (2-4 días a partir del cultivo), que requieren pocos entrenamientos y equipamiento técnico, y son relativamente económicos. No obstante, aunque han demostrado una buena correlación con los métodos fenotípicos para la rifampicina y, por tanto, para MDR-TB a partir de cultivo, se ha observado que la resistencia de bajo nivel a la isoniazida puede no ser detectada<sup>16</sup>. Además, para otros fármacos, como el etambutol, estreptomina y pirazinamida, han mostrado peores sensibilidad y especificidad<sup>12</sup>. Por estos motivos, aunque tal vez puedan tener cierta utilidad en laboratorios de países con recursos limitados, se encuentran pendientes de evaluación y estandarización.

Por otro lado, los métodos moleculares desarrollados para la detección de mutaciones en genes relacionados con la resistencia antibiótica parecen ser la mejor alternativa para la determinación rápida de la resistencia a los fármacos antituberculosos. En la actualidad hay diversas técnicas disponibles basadas en la amplificación, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de la región genómica que confiere la resistencia, y un análisis posterior del producto de amplificación<sup>10-12,17</sup>. En

virtud de este último, los métodos moleculares se pueden dividir en 3 grupos: *a)* métodos que se interpretan por *electroforesis*: son métodos de cribado útiles cuando el número de muestras es elevado y los tramos de ADN que hay que analizar son múltiples; *b)* métodos que se fundamentan en la *secuenciación*: está considerado el método de referencia, ya que permite conocer la secuencia concreta de un fragmento; en general es una técnica más compleja y laboriosa, que dificulta su aplicación rutinaria; *c)* métodos basados en la *hibridación*: son los métodos de mayor desarrollo en la actualidad. Entre ellos se encuentra la PCR a tiempo real<sup>18,19</sup>, donde la amplificación y detección del producto se realiza de forma simultánea utilizando sondas marcadas con moléculas fluorescentes, y otros, como los *microarrays* o “chips” de ADN, con un gran potencial por su gran capacidad para incorporar múltiples dianas, así como rapidez y facilidad de manejo e interpretación<sup>20</sup>. En la actualidad sólo hay 2 métodos comerciales que detectan la resistencia a la rifampicina (INNO-LiPA-Rif TB) o junto a la isoniazida (GenoType MTBDRplus) mediante una hibridación inversa en tiras de nitrocelulosa. Estos métodos son sencillos, rápidos y con una excelente sensibilidad y especificidad, sobre todo para la rifampicina y, en el caso de aplicarlo directamente sobre muestras clínicas, cuando son positivas en la baciloscopia<sup>11,12,17,21</sup>.

### **Cuándo realizar las pruebas de sensibilidad in vitro**

Las recomendaciones clásicas para la realización de estudios de sensibilidad a los fármacos en *M. tuberculosis* han sido los casos de fracasos, recidivas, abandonos y malas adherencias al tratamiento. A partir de la década de los ochenta, las indicaciones se ampliaron a los pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo (contactos de casos resistentes, residentes en áreas con un elevado porcentaje de resistencia antituberculosa y pacientes con historia de tuberculosis previa mal tratada), así como en los casos de tuberculosis diseminada o meníngea<sup>22</sup>. Sin embargo, con la aparición de cepas MDR-TB en Estados Unidos, las recomendaciones a partir de 1993 se extendieron a la realización de pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea en los aislamientos iniciales de *todos* los pacientes con tuberculosis<sup>23</sup>. Esta recomendación tiene en la actualidad total vigencia ya que, al continuo incremento de los casos de MDR-TB y la extensión de cepas XDR-TB por todo el planeta desde su descripción, se ha añadido el fenómeno de la inmigración masiva de países con una elevada prevalencia de tuberculosis resistente<sup>2,3,12,13,24,25</sup>. Los estudios de sensibilidad ampliados a fármacos de segunda línea quedarían reservados siempre que se detecte resistencia a uno o varios fármacos de primera línea, un fallo en la respuesta al tratamiento inicial o una recaída tras haberlo completado<sup>3,12,13,15,24</sup>.

### **Dónde deberían realizarse los estudios de sensibilidad: niveles de actuación**

Los laboratorios de micobacteriología se han clasificado históricamente en 3 niveles de actuación (I, II y III), según el número de muestras procesadas, la experiencia del personal técnico, el coste-efectividad de los procedimientos y protocolos utilizados, la disponibilidad técnica, así como las necesidades clínicas existentes<sup>3,12,22</sup>. Con es-

ta concepción, los estudios de sensibilidad han estado clásicamente reservados a los laboratorios de referencia de nivel III. Sin embargo, la fiabilidad y la rapidez de los nuevos sistemas automatizados permiten a muchos laboratorios de menor nivel la posibilidad de realizar correctamente estas pruebas, siempre que se lleven a cabo controles de calidad internos y externos adecuados y se encuentren dentro de un programa de calidad reconocido<sup>3,11,12</sup>.

Las pruebas de sensibilidad a los fármacos de segunda línea quedarían reservadas a laboratorios de referencia de calidad contrastada con rigurosos controles (no bien establecidos) y con la suficiente experiencia acumulada en este tipo de determinaciones<sup>3,11-13,15</sup>. Aun así, estas pruebas todavía se encuentran en fase de validación y estandarización general, y representan un problema metodológico y de correlación in vitro-in vivo<sup>3,15</sup>.

Los laboratorios que aislen e identifiquen *M. tuberculosis* y no puedan llevar a cabo las pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera o segunda línea deberán conservar los aislamientos y enviar las cepas al centro de referencia correspondiente con mayor experiencia y capacitación en este tipo de estudios<sup>3,11-13,15</sup>.

## **Tratamiento**

La presencia de multirresistencia es especialmente grave porque implica a los 2 fármacos más importantes en el tratamiento de la tuberculosis. Esto lleva consigo la utilización de fármacos de segunda línea, intrínsecamente menos activos y, en general, más tóxicos, lo cual comporta pautas de tratamiento prolongadas y de difícil cumplimiento (tabla 1). La complejidad que entraña el manejo de estos casos hace que el tratamiento de la MDR-TB, como norma, se debería llevar a cabo por clínicos experimentados, en colaboración con microbiólogos que cuenten con capacidad y experiencia para la determinación de la sensibilidad in vitro a los fármacos antituberculosos.

Las tasas de curación obtenidas con estas pautas oscilan entre el 38 y el 100%, en series de pacientes sin infección por el VIH<sup>26,27</sup>. En los pacientes infectados por el VIH los resultados han sido más pobres<sup>5,28,29</sup>: sólo un pequeño porcentaje de los pacientes alcanzaba una negativización perdurable del cultivo de esputo y la mayor parte de ellos fallecía en los primeros meses tras el diagnóstico<sup>28</sup>. Sin embargo, se obtuvieron mejores resultados iniciando pautas empíricas ampliadas por sospecha de resistencias, tal como mostró la experiencia en 2 hospitales de Nueva York<sup>30</sup>.

La falta de ensayos clínicos controlados, por otra parte muy difíciles de llevar a cabo, junto con la gran variedad de situaciones clínicas que se pueden dar, no ha permitido establecer recomendaciones basadas en evidencias sólidas, sino en resultados de series retrospectivas de casos y opiniones de expertos. Esto hace que no haya un consenso definitivo, incluso hay cierta controversia en algunos de los aspectos como el número de fármacos que se deben administrar, duración, y enfoque diagnóstico y terapéutico inicial. Así, el número de fármacos necesario para evitar el desarrollo de nuevas resistencias y lograr la curación es un aspecto discutido. En caso de resistencia a los otros fármacos orales de primera línea (pirazi-

TABLA 1. Clasificación jerárquica de los fármacos antituberculosos

Grupo	Fármaco (abreviatura)
<b>Grupo 1.</b> Antituberculosos orales de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E)
<b>Grupo 2.</b> Antituberculosos inyectables	Estreptomizina (S), kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm)
<b>Grupo 3.</b> Fluoroquinolonas	Moxifloxacino (Mfx), gatifloxacino (Gfx), levofloxacino (Lfx)
<b>Grupo 4.</b> Antituberculosos orales bacteriostáticos de segunda línea	Protionamida (Pto), etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido p-aminosalicílico (PAS)
<b>Grupo 5.</b> Otros fármacos (potencialmente útiles, pero eficacia no demostrada)	Clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), claritromicina (Clr), tiazetazona (Th), amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv)

Adaptada de la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>.

namida y etambutol), los mejores resultados se han obtenido con pautas que incluyen un mínimo de 4 fármacos<sup>31</sup>. Siempre que sea posible, estas pautas deben incluir un agente inyectable (aminoglucósido o capreomicina) y una fluoroquinolona (tabla 2)<sup>3,24,32</sup>. Las fluoroquinolonas se han convertido en fármacos indispensables en el tratamiento de la MDR-TB por su actividad bactericida y excelente biodisponibilidad oral. Entre las comercializadas, moxifloxacino es la que tiene mejor actividad intrínseca frente a *M. tuberculosis*, aunque la experiencia con levofloxacino es más amplia. La duración del tratamiento no ha de ser inferior a 18 meses, y es recomendable entre 18 y 24, en función de la disponibilidad de algún fármaco de primera línea<sup>3,32</sup>. Un factor limitante importante de este tipo de pautas, por su larga duración y potenciales efectos secundarios, es la falta de adherencia, de ahí que su administración bajo un programa de terapia directamente observada (DOT) sea altamente recomendable<sup>3</sup>.

Ante una sospecha de MDR-TB, el tratamiento se inicia de manera empírica, basado en la valoración de la existencia de tratamientos previos, incidencia de resistencias en el área de procedencia del paciente y la posible existencia de contacto con un caso conocido de tuberculosis resistente. El tratamiento antituberculoso previo es el principal factor predisponente para el desarrollo de resistencia individual o combinada a los fármacos<sup>33</sup>. Por tanto, no serán baldíos los esfuerzos dedicados a obtener una historia lo más precisa posible acerca de las terapias recibidas en cualquier paciente tratado con anterioridad. La valoración de la procedencia del paciente también se ha de tener en cuenta en el momento de diseñar la pauta empírica inicial, ya que la incidencia de multirresistencia y la utilización de los fármacos de segunda línea varían extraordinariamente de unas áreas a otras. Esta información está accesible a través de los informes periódicos de resistencias de la OMS<sup>2</sup>. Finalmente, un contacto previo con un caso de MDR-TB en un paciente recién diagnosticado de tuberculosis, obliga a aplicar una pauta de tratamiento que incluya los mismos fármacos que el caso índice, además de la pauta estándar, hasta conocer los resultados de sensibilidad in vitro.

La demora del estudio de los métodos de sensibilidad convencionales es, en el mejor de los casos, de 4 semanas desde la recepción de la muestra en el laboratorio<sup>34</sup>. La utilización de los métodos moleculares de detección rápi-

TABLA 2. Pautas de tratamiento de tuberculosis multirresistente en función del patrón de resistencia

Resistencia	Pauta
R e H (± S)	FQ, Z, E, inyectable <sup>a</sup> ; duración: 18-24 meses
R, H y E o Z (± S)	FQ, inyectable <sup>a</sup> y 2 alternativos <sup>b</sup> (más E o Z, si alguno activo); duración: 24 meses

E: etambutol; FQ: fluoroquinolonas; H: isoniazida; R: rifampicina; S: estreptomizina; Z: pirazinamida.

<sup>a</sup>Inyectables: aminoglucósidos (estreptomizina, amikacina, kanamicina) o polipéptido (capreomicina).

<sup>b</sup>Fármacos alternativos: protionamida, cicloserina, ácido p-aminosalicílico, tiazetazona, clofazimina, linezolid, claritromicina, amoxicilina/ácido clavulánico.

Adaptada de las recomendaciones de la ATS, CDC e IDSA<sup>24</sup>.

da de resistencia a la rifampicina y a la isoniazida —únicamente a la rifampicina como marcador de multirresistencia— en determinadas circunstancias clínicas podría permitir acortar sensiblemente el tiempo de respuesta, facilitando el manejo inicial del paciente. Aparte de las ya bien establecidas situaciones de alto riesgo de resistencia, básicamente el tratamiento previo inadecuado, podría ser de particular interés la utilización de métodos moleculares en los casos nuevos procedentes de áreas de muy alta incidencia de MDR-TB (“hot spots”). Sin embargo, la idoneidad de esta aproximación, en términos de impacto clínico y económico, aún no ha sido evaluada. Hasta que esto ocurra, no cabe duda que los métodos moleculares pueden ser de ayuda en determinados casos concretos.

La aparición en los últimos años de cepas XDR-TB, nos retrotrae a la época preantibiótica del tratamiento de la tuberculosis, cuando un elevado porcentaje de los pacientes fallecía. En estos casos, las posibilidades de éxito son escasas, ya que en la actualidad no se dispone de alternativas terapéuticas válidas. La falta de aplicación de recursos para el desarrollo de nuevas moléculas hizo que en febrero de 2000 se llevase a cabo la Declaración de Ciudad del Cabo de la Working Alliance for TB Drug Development para potenciar el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis<sup>35</sup>. A pesar del poco tiempo transcurrido desde entonces, actualmente hay 5 nuevas moléculas —excluyendo las fluoroquinolonas— en diferentes fases de investigación, desarrolladas específicamente para la tuberculosis<sup>36</sup>. Entre ellas el TMC 207

(R207910), una diarilquinolina que actúa bloqueando la síntesis del ATP de la membrana celular, es la que tiene mayor actividad intrínseca, es bactericida y es igualmente activa frente a cepas de *M. tuberculosis* resistentes y sensibles<sup>36</sup>. Los nitroimidazoles (PA-824, OPC 67683), otro grupo de fármacos que ha generado expectativas, actúan mediante la inhibición de la síntesis proteínica y de los lípidos de la pared celular. Son fármacos bactericidas, y muestran actividad frente a bacilos en división y estáticos<sup>36</sup>. Otros compuestos que han despertado interés por su actividad en modelo animal, en combinación con fármacos de primera línea, son los pirroles (LL3858, LL3522)<sup>36</sup>. El linezolid, ya aprobado para otras indicaciones, se ha utilizado con cierto éxito en el tratamiento de algunos casos de MDR-TB<sup>37</sup>. La amoxicilina-clavulánico y la claritromicina parecen tener cierta actividad antituberculosa, pero no se ha demostrado su utilidad. La OMS clasifica al linezolid, amoxicilina-clavulánico y claritromicina en el grupo terapéutico 5 (sin una clara eficacia, no recomendados para el tratamiento habitual de la MDR-TB)<sup>3</sup>.

El papel de la cirugía en el tratamiento de la MDR-TB no está refrendado por estudios comparativos aleatorizados. Se podría considerar en casos con un gran número de resistencias ( $\geq 5$  fármacos) y enfermedad localizada<sup>24</sup>.

## Prevención y control de la tuberculosis multirresistente

De manera amplia, el control de la MDR-TB pasa por evitar la aparición de resistencias a partir de las cepas sensibles y prevenir la transmisión de las que ya la han desarrollado. Por tanto, la clave reside en el control efectivo de la tuberculosis, independientemente de su sensibilidad. El diagnóstico y el tratamiento rápido continúan siendo el factor decisivo para la prevención de la tuberculosis, ya que interrumpen su cadena de transmisión. Es primordial la aplicación de los principios generales de tratamiento de la tuberculosis. Parafraseando a Sir J. Crofton: "ningún médico debería tratar un tuberculoso si no es consciente de las potenciales causas del fracaso". Más que atomizar la asistencia de la tuberculosis a todos los ámbitos asistenciales, se trataría de sectorizarla y dirigirla hacia los centros con equipos asistenciales especializados y dotados con los recursos necesarios. Debería haber disponibilidad de programas DOT para asegurar un buen cumplimiento del tratamiento en todos los casos que lo requieran. La DOT se ha mostrado eficaz en reducir el desarrollo de resistencia, además de resultar una estrategia coste-efectiva adecuada<sup>38</sup>. Sin embargo, la DOT no excluye la posibilidad de selección de resistencias secundarias a los antituberculosos en presencia de resistencia a alguno o algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento inicial, por lo que debe acompañarse con la realización de pruebas de sensibilidad *in vitro* en la cepa causante de la infección.

El tratamiento adecuado de los casos de tuberculosis activa se ha de complementar con el cribado y tratamiento, si es aplicable, de las personas en riesgo y la adhesión a los protocolos para la prevención de transmisión en centros hospitalarios y penitenciarios<sup>39</sup>. El tratamiento de la infección tuberculosa latente, presumiblemente multirresistente, es un tema aún no resuelto. Los Center

for Diseases Control and Prevention de Estados Unidos consideran la utilización de 2 pautas diferentes: la combinación de etambutol y pirazinamida, o bien una fluoroquinolona y pirazinamida, durante 12 meses<sup>40,41</sup>. Esta última combinación se ha mostrado especialmente tóxica y ha obligado a su suspensión en muchos casos<sup>41</sup>.

Todas las actuaciones necesarias para el control de la tuberculosis requieren aportación de recursos, tutela y evaluación periódica de los resultados obtenidos. Este nivel de actuación, que corresponde a la administración, es de capital importancia. El mejor programa de prevención y control de la tuberculosis resultará inútil si no hay una voluntad firme y decidida para abordar el problema por parte de las autoridades sanitarias. El control de los brotes de MDR-TB en Nueva York a principios de los noventa, así como el descenso de la tasa de resistencias en Hong Kong en los últimos años, es buen ejemplo de la eficacia en la planificación y toma de medidas decisivas, así como en la enérgica ejecución de éstas<sup>2,42</sup>.

Finalmente, no se debería olvidar que la tuberculosis es una enfermedad sin fronteras. Mientras el sida y la pobreza, sus aliados más fieles, continúen presentes en las áreas más desfavorecidas del mundo, la tuberculosis seguirá entre nosotros. Las previsiones futuras del impacto de la MDR-TB son contradictorias: mientras algunos pronostican un futuro sombrío, con un crecimiento exponencial, otros ven indicadores más optimistas de la epidemia<sup>43,44</sup>. Sólo las actuaciones a escala supranacional pueden hacer que la balanza se incline hacia el escenario más optimista.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008. WHO Press, 2008. WHO/HTM/TB/2008.393.
2. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the World 2002-2007. Fourth Global Report. World Health Organization, WHO Press, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO Press, 2006. WHO/HTM/TB/2006.361.
4. Wright A, Bai G, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, Gilpin C, et al. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. *MMWR*. 2006;55:301-5.
5. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Doo-ley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med*. 1993;328:521-6.
6. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005. Sain-Maurice, France: Institut de Veille Sanitaire; 2007.
7. Guerrero A, Cobo J, Fortun J, Navas E, Quereda C, Asensio A, et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet*. 1997;350:1738-42.
8. Samper S, Iglesias MJ, Rabanaque MJ, Gómez LI, Lafoz MC, Jiménez MS, et al. Spanish Working Group on MDR-TB. Systematic molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from Spain. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1220-7.
9. Middlebrook G, Cohn ML. Some observation on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants tubercle bacilli. *Science*. 1953;118:297-9.

10. Zhang Y, Telenti A. Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. En: Hatfull GF, Jacobs WR Jr, editors. *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington DC: American Society for Microbiology; 2000. p. 235-54.
11. Alcaide F, Esteban J, González J, Palacios JJ. *Micobacterias*. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Protocolo 9a)*. 2.ª ed. Madrid: SEIMC; 2005.
12. Woods GL, Warren NG, Inderlied CB. Susceptibility test methods: mycobacteria, Nocardia, and other actinomycetes. En: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2007. p. 1223-47.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing for mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard. NCCLS document M24-A. Wayne, Pe: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
14. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Ravighione M, WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:748-56.
15. World Health Organization. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for DOTS-plus. WHO Press, 2001. WHO/CDS/TB/2001.288.
16. Galí N, Domínguez J, Blanco S, Prat C, Alcaide F, Coll P, et al. Use of a mycobacteriophage-based assay for rapid assessment of susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to isoniazid and influence of resistance level on assay performance. *J Clin Microbiol*. 2006;44:201-5.
17. Forbes BA, Pfyffer G, Eisenach KD. Molecular diagnosis of mycobacterial infections. En: Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs WR Jr, editors. *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus*. Washington DC: American Society for Microbiology; 2005. p. 89-98.
18. García de Viedma D, Lasala F, Chaves F, Alcalá L, Bouza E. New real-time PCR able to detect in a single tube multiple rifampin resistance mutations and high-level isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:988-95.
19. Espasa M, González-Martín J, Alcaide F, Aragón LM, Lonca J, Manterola JM, et al. Direct detection in clinical samples of multiple gene mutations causing resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampicin using fluorogenic probes. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:860-5.
20. Aragón LM, Navarro F, Heiser V, Garrido M, Español M, Coll P. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:825-31.
21. Mäkinen J, Marttila HJ, Marjamäki M, Viljanen MK, Soini H. Comparison of two commercially available DNA line assays for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2006;44:350-2.
22. American Thoracic Society. Levels of Laboratory services of mycobacterial disease: official statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:213.
23. Klietmann W. Resistance and susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Newsl*. 1995;17:65-9.
24. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
25. Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvadó M, et al. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:493-8.
26. Mukherjee JS, Rich ML, Sacci AR, Joseph JK, Virú FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2004;363:474-81.
27. Burgos M, González LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G, et al. Treatment of multidrug resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40:968-75.
28. 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 multidrug-resistant bacilli. *Ann Intern Med*. 1992;117:184-90.
29. Rullan JV, Herrera D, Cano R, Moreno V, Godoy P, Peiro EF, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Spain. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:125-9.
30. Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:180-99.
31. 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.
32. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:829-37.
33. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheg Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:887-93.
34. Huebner RE, Good RC, Tokars JI. Current practices in mycobacteriology: results of a survey of state public health laboratories. *J Clin Microbiol*. 1993;31:771-5.
35. Pablos-Méndez A. Working alliance for TB drug development, Cape Town, South Africa, February 8th, 2000. Declaration. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:489-90.
36. Ginsberg AM, Spigelman M. Challenges in tuberculosis drug research and development. *Nat Med*. 2007;13:290-4.
37. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:180-5.
38. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994;330:1179-84.
39. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care setting, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-141.
40. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:19-23.
41. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of the latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ*. 2002;167:131-6.
42. Munsiff SS, Li J, Cook SV, Piatek A, Laraque F, Ebrahimhadeh A, et al. Trends in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in New York City, 1991-2003. *Clin Infect Dis*. 2008;42:1702-10.
43. Blower S, Supervie V. Predicting the future of XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:443.
44. Espinal MA. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis*. 2003;83:44-51.