

Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente

E Navas Elorza*, S Moreno Guillén

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

El problema de la resistencia a los fármacos anti-tuberculosos no es un fenómeno nuevo, sino un proceso paralelo al desarrollo de la quimioterapia frente a la tuberculosis. La demostración clínica de desarrollo de resistencia a los fármacos antituberculosos fue ya descrita por los investigadores británicos del *Medical Research Council* en 1948 al poco tiempo de utilizar la estreptomycinina en monoterapia para el tratamiento de la tuberculosis¹; los conceptos de resistencia primaria y secundaria se pusieron pronto en evidencia con las primeras experiencias terapéuticas con isoniazida, PAS y estreptomycinina, de forma que junto con la investigación microbiológica llevada a cabo por autores pioneros como *Mitchison, Canetti y Grosset*² quedaron pronto establecidas las bases de la actual quimioterapia antituberculosa en dos fases, con combinaciones de fármacos incluyendo una rifamicina e isoniazida, con las que se consiguen altas tasas de curación de la enfermedad tuberculosa activa cuando se acompañan de un adecuado cumplimiento terapéutico; por el contrario, el uso de pautas inadecuadas, por errores de prescripción, toxicidad, o falta de recursos, y la mala adherencia a los tratamientos conlleva un alto riesgo de fracaso terapéutico, y la selección de aislados resistentes que pueden ser transmitidos a la comunidad, produciendo resistencias “primarias” que disminuyen sustancialmente las tasas de curación de los regímenes de primera línea³. La pobreza, la sobrepoblación y la falta de recursos y programas adecuados para el tratamiento de la tuberculosis, han motivado, junto con la aparición del VIH, la aparición y diseminación de cepas de tuberculosis multirresistente para las que apenas hay opciones terapéuticas.

APARICIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

El éxito del tratamiento antituberculoso tuvo como consecuencia una importante reducción en la morbili-

dad y la mortalidad de la tuberculosis en las décadas de los años 60 y 70 del siglo XX; los fracasos terapéuticos eran proporcionalmente escasos, y la tuberculosis multirresistente un problema cuantitativamente menor, en general asociado a mala adherencia, siendo la multirresistencia primaria muy infrecuente. Desgraciadamente, la irrupción del VIH/SIDA en la década de los 80 avivó dramáticamente la llama de la tuberculosis, sobre todo en los países con menos recursos, y especialmente en el África subsahariana primero, y en el sudeste asiático varios años después. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara en el año 1993 la tuberculosis como una emergencia sanitaria mundial⁴. En 1994 la OMS inicia junto con la Unión Internacional contra la Tuberculosis (IUATLD) el “Programa Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos” (“*Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance*”). Es precisamente en la primera mitad de la década de los 90 cuando se describen las primeras epidemias de tuberculosis multirresistente en Estados Unidos y Europa, afectando mayoritariamente a pacientes infectados por VIH, con patrones de transmisión “explosivos”, con altas tasas de ataque y cortos períodos de incubación motivados por el estado de inmunodepresión de los pacientes y la ausencia de medidas adecuadas de prevención de la transmisión aérea de la tuberculosis en las unidades hospitalarias, albergues e instituciones penitenciarias afectadas por estos brotes⁵⁻⁷. En España, una cepa de *Mycobacterium bovis* resistente a todas las drogas de primera línea, quinolonas, inyectables y a la práctica totalidad de los fármacos de segunda línea disponibles causó un importante brote epidémico que afectó a 49 pacientes de la Unidad de VIH de un Hospital madrileño durante los años 1991 a 1995^{8,9}; el brote se extendió afectando finalmente al menos a 114 pacientes de 22 hospitales españoles, y a dos contactos que posteriormente desarrollaron la enfermedad en Holanda y Canadá respetivamente.

Los primeros datos globales sobre resistencia a los fármacos antituberculosos obtenidos por la OMS

y la IUATLD se publicaron en el informe de 1997, y correspondían a la vigilancia de la resistencia realizada en los laboratorios centinela de 35 países de los cinco continentes durante los años 1994-1997¹⁰. Se demostró multirresistencia primaria en los 35 países estudiados; la mediana de la tasa de multirresistencia primaria fue del 1,4%, pero alcanzaba cifras de hasta el 14,4% en Letonia. En un tercio de los países, la tasa de multirresistencia primaria superaba el 2%. No fue una sorpresa que los países con programas de tuberculosis más deficientes fueran los más afectados por la multirresistencia. Las cifras de las resistencias globales proporcionadas en el informe reflejaron con claridad la magnitud de este problema sanitario en algunas zonas del planeta: en Letonia, el 30% de los pacientes en tratamiento antituberculoso estaban infectados por cepas multirresistentes; en Rusia el 5%, en República Dominicana el 10% y en Delhi (India) el 13%.

Posteriores informes de vigilancia correspondientes a los años 2000, 2004, 2008 y 2010 ampliaron el número de países estudiados a 109, demostrando que, si bien en la mayoría de los países con poca incidencia de tuberculosis las tasas de resistencia permanecen estables, éstas adquieren proporciones dramáticas en ciertas regiones, como las repúblicas bálticas, Rusia, algunas de las repúblicas de la antigua Unión Soviética (Moldavia, Azerbaian, Kazajistan, Uzbekistan), Corea del Sur, Perú y algunas provincias de China y la India^{11, 12}.

En la edición número 36 de la “*World Conference on Lung Health*” de octubre de 2005 se presentaron los datos de un proyecto mundial de vigilancia de resistencia a fármacos de segunda línea realizado por los Laboratorios de Referencia de la OMS, en colaboración con el Centro de control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, utilizando por primera vez el término de Tuberculosis Extremadamente Resistente (TB-XDR). En la Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) de febrero de 2006 se comunica el brote de tuberculosis XDR en la región de KwaZulu-Natal de Sudáfrica. La alerta epidemiológica sobre la emergencia de la tuberculosis multirresistente, y la definición de TB-XDR se publica conjuntamente por el CDC en la revista *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), y por la OMS en el *Weekly Epidemiologic Record* de marzo de 2006¹³⁻¹⁴; la definición inicial incluye los casos de TB en lo que se aísla una cepa resistente a Isoniazida y Rifamicina, y al menos a tres de las seis clases de fármacos de segunda línea: aminoglucósidos, polipéptidos (capreomicina), fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina y PAS. Se estudiaron 17.690 aislados de

los años 2000 a 2004, de los cuales 11.939 procedían de Corea del Sur (11% de ellos MDR); del resto de los aislados de otros países, 2.222 de 5.751 (39%) eran MDR. Del total de 3.520 aislados MDR, 347 (10%) eran XDR (15% de las cepas MDR coreanas y 7% de las cepas MDR de otros países). Las cepas XDR eran más frecuentes en Corea del Sur, y en ciertos países de Europa del Este y Asia Occidental. El número total y la proporción de cepas XDR (excluyendo las de Corea) había aumentado significativamente durante el período de estudio (14 cepas -5%- en el año 2000, 34 cepas -7%- en el año 2004). En esta publicación se informaba además de la evolución y respuesta al tratamiento de 490 casos de TB-MDR y 115 casos de TB-XDR tratados en Letonia durante los años 2000 a 2002; la tasa de fracaso o muerte ascendió al 17% de los casos MDR y el 26% de los XDR (riesgo relativo 1.5; IC95%: 1.1-2.2).

En octubre de 2006 tiene lugar en Ginebra la primera reunión de la “*Global XDR TB Task Force*”, organizada por la OMS, en la que se revisa la definición de TB-XDR: se propone incluir como XDR a las cepas resistentes a rifampicina, isoniazida, a fluoroquinolonas, y al menos a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina, o capreomicina). El motivo de este cambio en la definición es doble: en primer lugar, las dificultades técnicas y de reproducibilidad de los estudios de sensibilidad a algunas drogas de segunda línea disminuyen la precisión de la primera definición de TB-XDR; en segundo lugar, las series demuestran que son tanto la resistencia a quinolonas e inyectables, como la utilización de regímenes sin éstos fármacos en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente los factores determinantes de una mala respuesta terapéutica.

Los últimos datos oficiales de multirresistencia corresponden al cuarto informe de la OMS; la estimación realizada para el año 2008 es de entre 390.000 y 510.000 nuevos casos de TB-MDR en el mundo, lo que corresponde con el 3,6% de todos los casos (IC 95%: 3.0-4.4). La mitad de los pacientes fueron diagnosticados en India y China. La TB-MDR fue responsable en el año 2008 de alrededor de 150.000 fallecimientos. El informe incluye datos representativos de resistencia a segunda línea de 46 países; en estos países 5,4% de los casos de TB-MDR fueron XDR; hasta la fecha del informe, 58 países han declarado casos de TB-XDR¹¹⁻¹².

Recientemente se han publicado los últimos datos de vigilancia de TB-MDR en los 25 países de la Unión Europea y el Area Económica Europea¹⁵ correspondientes al año 2008; se presentan los datos de 28.295 aislados, lo que representa solo el 34,4% de los 82.611

casos de tuberculosis notificados en el año 2008. La proporción de TB-MDR fue del 6%; el 7,3% de los casos de TB-MDR fueron XDR; 13 de los 25 países declararon algún caso de TB-XDR. Estonia, Letonia, Lituania y Rumanía fueron los países con mayores tasas de cepas MDR y XDR. España declaró en 2008 8.214 casos de tuberculosis, 4.493 con cultivo positivo, de los cuales se realizó antibiograma a 1.628; 76 casos de TB MDR (4,7% de las cepas estudiadas); tres de ellas fueron XDR; 31 de los aislados procedían de 1.080 pacientes sin tratamiento previo, lo que corresponde a una tasa de multirresistencia primaria del 2,9%. La situación de algunos países del Este es alarmante, con tasas de multirresistencia primaria en Estonia, Letonia, Lituania y Rumanía respectivamente del 15,4%, 12,1%, 9% y 4,3%.

Es evidente, que la tuberculosis MDR y XDR está entre nosotros, y exige un esfuerzo de coordinación entre clínicos, microbiólogos y epidemiólogos para evitar su diseminación.

La reciente experiencia con la epidemia de TB-XDR en la región de *KwaZulu-Natal* de Sudáfrica, pone en evidencia el peligro de estas cepas cuando se propagan en una población muy susceptible, por la coinfección con el VIH, y en la que las medidas básicas de aislamiento y control de infección son precarias o inexistentes por falta de medios. En la primera comunicación correspondiente a los casos de tuberculosis diagnosticados en el distrito de *Tugela Ferry* entre enero de 2005 y marzo de 2006, se diagnosticaron 53 pacientes de TB-XDR, muriendo 52 de ellos en una mediana desde el diagnóstico de 16 días¹⁶. 26 de 47 pacientes (55%) nunca habían sido diagnosticados ni tratados previamente de TB, y 28 de 42 (67%) referían una estancia hospitalaria reciente, poniendo una vez más de manifiesto la importancia de las medidas de control para evitar la transmisión nosocomial. Los 44 pacientes a los que se les realizó la serología de VIH fueron positivos. La mayoría de los primeros pacientes con TB-XDR no llegaron a recibir fármacos de segunda línea, al no sospecharse de entrada la multirresistencia. Entre los años 2006 y 2007 en la provincia de *KwaZulu-Natal* fueron diagnosticados 5.612 casos de TB-MDR, de los cuales 515 fueron XDR. La situación actual de Sudáfrica es alarmante, con una población de 48 millones de personas, una prevalencia de infección por VIH del 11% en el año 2008, y tasas de tuberculosis notificada de más de 900 casos por 100.000 habitantes. Los laboratorios del sistema nacional de salud sudafricano notificaron en 2008, 388.802 nuevos casos de TB, de los cuales 576 casos eran XDR, y 6.219 MDR. La OMS estimaba para el año 2008, 10.000 casos de TB-MDR (intervalo de confianza al 95%:

7.500-13.000) entre los nuevos episodios y las recaídas de tuberculosis en Sudáfrica.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

El diagnóstico microbiológico "clásico" de la tuberculosis resistente ha sido el antibiograma en medio de cultivo sólido, utilizando el "método de las proporciones", desarrollado por *Canetti*¹⁷. Dado que siempre existe cierta proporción de bacterias "resistentes" en una población sensible, se define la resistencia como el crecimiento de al menos el 1% del inóculo bacteriano que crece en presencia de una concentración "crítica" del antimicrobiano. Este método es laborioso, y exige en primer lugar, obtener un número suficiente de inóculo a partir del aislamiento primario; en segundo lugar, incubar las placas el suficiente tiempo para obtener crecimiento visible (mínimo 28 días en el procedimiento clásico).

Aunque el antibiograma en medio sólido sigue siendo la técnica de referencia, los medios líquidos no radiométricos, como el MGIT960 (*Bactec Mycobacterial Growth Indicator Tube*, *Becton Dickinson Diagnostic*), son los sistemas más empleados en los laboratorios clínicos tanto para el aislamiento primario de las micobacterias como para la realización de antibiogramas^{18, 19}. Los medios líquidos permiten acortar el procedimiento con resultados más rápidos, y en general con excelente concordancia con los métodos clásicos en medio sólido. Tienen sin embargo como principal inconveniente que los resultados pueden alterarse si se contaminan los cultivos con micobacterias ambientales. De cualquier forma, a pesar de los medios líquidos, entre el aislamiento y la realización del antibiograma no es esperable obtener confirmación de que una cepa es resistente en el mejor de los casos hasta al menos la sexta semana del diagnóstico, lo que puede retrasar inaceptablemente la toma de decisiones terapéuticas. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares de detección directa de los genes más frecuentemente implicados en la resistencia a rifampicina e isoniazida (genes *rpoB* y *katG*). En casos de alta sospecha (por mala respuesta al tratamiento, o por las circunstancias epidemiológicas del caso), la biología molecular puede proporcionarnos el diagnóstico sobre la muestra directa con tinción ácido-alcohol positiva, o bien sobre las primeras colonias que aparecen en un cultivo²⁰. En la tabla 1 se recogen los principales determinantes genéticos de la resistencia a fármacos en *M.tuberculosis*.

Tabla 1. Fármacos antituberculosos y genes más frecuentemente implicados en la resistencia.

Fármaco	Gen implicado	Frecuencia de la mutación
Rifampicin	Subunidad B RNA (<i>rpo</i>)	96%
Isoniazida	Enoil- <i>acp</i> -reductasa (<i>inhA</i>)	10-20%
	Catalasa-peroxidasa (<i>katG</i>)	30-60%
	Alquil-hidroxiperoxideoreductasa (<i>ahpC</i>)	2-8%
Etambutol	Arabinosil-transferasa (<i>embC,A,B</i>)	80%
Estreptomina	Proteína ribosomal subunidad 12 (<i>rpsL</i>)	52-59%
	RNA ribosomal 16 S (<i>rrs</i>)	8-21%
Pirazinamida	Pirazinamidasas-nicotinamidasas (<i>pncA</i>)	72-97%
Quinolonas	Subunidad A de la DNA girasa (<i>gyrA</i>)	75-94%

El antibiograma frente a los fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina) plantea pocos problemas técnicos y de interpretación de sus resultados; las concentraciones críticas que separan las cepas sensibles de las resistentes están bien definidas, y los métodos basados en medios líquidos proporcionan resultados reproducibles. En los estudios realizados por la OMS y la IUATLD entre 1994 y 2002 en el seno del proyecto global de vigilancia de la tuberculosis resistente¹², la sensibilidad y especificidad de los estudios de sensibilidad fueron mejores para rifampicina e isoniazida que para etambutol y estreptomina (sensibilidad: 99% para INH, 97% para RMP, 91% para SM y 89% para EMB; especificidad: 98% para INH, 97% para RMP, y 94% para EMB y SM). Por el contrario, el estudio de sensibilidad a fármacos de segunda línea plantea problemas importantes de reproducibilidad, por falta de estandarización de la metodología (pH, medio, tiempo y temperatura de incubación), por la inestabilidad de algunos de los fármacos, y por el estrecho margen existente entre las concentraciones que inhiben el crecimiento de la población sensible y la resistente. Los resultados son más concordantes para quinolonas, amikacina, kanamicina y capreomicina, y algo peores para las tioamidas, cicloserina y PAS.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

En la era previa a la quimioterapia antituberculosa, aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad pulmonar activa fallecían en los primeros cinco años del inicio del cuadro por progresión de la enfermedad. Una cuarta parte sobrevivía, con formas crónicas o incluso con resolución espontánea

de la enfermedad. La utilización de las pautas estándar que incluyen rifampicina e isoniazida consiguen la curación de la tuberculosis por cepas sensibles a las drogas de primera línea en más del 95% de los casos. El pronóstico de la TB-MDR difiere según las pautas terapéuticas empleadas, el grado y tipo de resistencia, y la presencia o no de comorbilidad, siendo factores de especial mal pronóstico la inmunodepresión y por tanto la infección por VIH. Johnston *et al*²¹ han publicado recientemente un metanálisis que recoge la experiencia de 31 estudios realizados en 21 países entre 1973 y 2006; la gran mayoría de las series son estudios retrospectivos; en 26 estudios que incluyeron solo respuestas al final del tratamiento (4.959 pacientes), 62% tuvieron respuesta satisfactoria, 11% fallecieron, 8% fracasaron y 13% perdieron el seguimiento. En 9 ensayos (1.583 pacientes) que incluyeron seguimiento, un 2% recidivó después de haber completado el tratamiento. El sexo varón, el abuso de alcohol, el bajo índice de masa corporal, la resistencia a fluorquinolonas y el patrón XDR son los factores determinantes de fracaso terapéutico, mientras que, por el contrario, el uso de quinolonas, la cirugía terapéutica y la ausencia de tratamiento previo se asocia a un mejor pronóstico.

El tratamiento farmacológico de la tuberculosis multirresistente debe incluir un mínimo de 4 drogas potencialmente activas, que se eligen de forma secuencial (tabla 2). Deben incluirse siempre que sea posible todas las drogas activas de primera línea (grupo 1), un inyectable, y una quinolona, salvo demostración microbiológica fidedigna de que el aislado sea resistente. En cuanto a la duración del tratamiento, la fase inicial, que debe incluir un fármaco inyectable se mantiene un mínimo de 6 meses (o al menos 4 meses desde la negativización del cultivo), pasando a la fase de continuación (sin inyectable), que durará un mínimo de 18 meses desde la negativización del cultivo²².

Tabla 2. Clasificación y utilización de los fármacos antituberculosos en tuberculosis multirresistente.

Grupo 1	Primera línea: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y pirazinamida	Por definición, los aislados de TB-MDR y XDR son resistentes a rifampicina-isoniazida. Se debe utilizar etambutol y pirazinamida si son activos in vitro. Algunos autores sugieren el uso de isoniazida a dosis altas en cepas con resistencia de bajo nivel a isoniazida, lo que podría además ayudar a contrarrestar la resistencia a etionamida.
Grupo 2	Fluorquinolonas	Se debe emplear en lo posible siempre una quinolona. Ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin y gatifloxacin son las más empleadas. Si se utiliza levofloxacin emplear dosis elevadas (15 mg/kg: 750-1.000 mg/día).
Grupo 3	Inyectables Estreptomina, Capreomicina, Kanamicina y Amikacina	Los regímenes para el tratamiento de la TB multirresistente debe incluir siempre un inyectable, elegido teniendo en cuenta la historia de tratamiento y los resultados de los estudios de sensibilidad. La secuencia lógica a emplear es Estreptomina, Capreomicina, Kanamicina y Amikacina.
Grupo 4	Segunda Línea “menos activos” Tioamidas, Cicloserina PAS	Incluye por orden de preferencia a las tioamidas (protionamida y etionamida), cicloserina y PAS. Utilizar las suficientes para completar el régimen de inducción con al menos 4 fármacos activos.
Grupo 5	Alternativas de “dudosa actividad o eficacia” Clofazimina, Amoxicilina-clavulánico, Linezolid, Carbapenemas, Tiacetazona, y Claritromicina	Son fármacos de utilidad dudosa, que se reservan para cuando no hay otras opciones terapéuticas (menos de 4 fármacos activos). Incluye por orden de relevancia clofazimina, amoxicilina-clavulánico, linezolid, carbapenemas, tiacetazona, y claritromicina.

La cirugía terapéutica en la tuberculosis multirresistente se plantea en los pacientes con lesiones pulmonares localizadas y con suficiente capacidad respiratoria para tolerar la resección pulmonar. La experiencia publicada por algunos centros de referencia con gran experiencia quirúrgica²³ muestran excelentes resultados terapéuticos cuando se combina la cirugía con tratamiento médico que incluye quinolonas e inyectables; en los pacientes en los que el perfil de resistencias hace prever una evolución desfavorable, y en aquellos que, pese a tratamiento supervisado fracasan con cultivos persistentes positivos tras 4-6 meses del mejor tratamiento posible debería considerarse la cirugía pulmonar terapéutica por un equipo quirúrgico especializado.

TRANSMISIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Se ha postulado que las cepas multirresistentes podrían tener desventajas ecológicas para su diseminación, en forma de “precio” a pagar respecto a su capacidad replicativa y virulencia (“fitness”) debido a las mutaciones que confieren resistencia a los anti-tuberculosos²⁴. Esta teoría, se basa en parte en experimentos con modelos animales infectados por cepas

de *M.tuberculosis* con mutaciones en el gen de la catalasa-peroxidasa *katG*, en los que se comprueba menor virulencia que con las cepas salvajes. Sin embargo, existen sólidos argumentos en contra de esta tesis: por un lado, la demostración de que algunas mutaciones del *katG* que confieren resistencia de alto nivel a Isoniazida no disminuyen la actividad enzimática catalasa de las bacterias. Por otro lado, la eficaz diseminación a nivel mundial de la cepa *Beijing*, que se asocia con frecuencia a menudo a multirresistencia hace pensar que si bien algunas mutaciones de resistencia puedan comprometer en mayor o menor medida la “fitness” bacteriana, a efectos epidemiológicos, no podemos asumir que las cepas multirresistentes tengan menor infectividad y virulencia que las sensibles²⁵.

Un aspecto importante de la tuberculosis multirresistente es el riesgo de diseminación nosocomial y en instituciones cerradas, como albergues, centros de internamiento y prisiones. Las primeras guías para el control de la Tuberculosis en prisiones fueron publicadas por la OMS y el Comité Internacional de la Cruz Roja en 1998. En la mayoría de los estudios epidemiológicos publicados, la incidencia de tuberculosis en las prisiones y centros de internamiento es de 10 a 100 veces superior a la de la población general, de forma que en muchos países las notificaciones de tuberculosis en prisiones superan los 3.000 casos por

100.000 personas-año. Esto se debe en parte por la mayor susceptibilidad de los internos (con mayores tasas de infección por VIH, drogadicción, alcoholismo, malnutrición y malas condiciones socioeconómicas), pero también por las condiciones físicas y de densidad de población en los centros, que favorece lógicamente la propagación aérea de *M.tuberculosis*. La proporción de casos de TB-MDR en las prisiones es igualmente superior en el medio penitenciario. Porcentajes de multirresistencia superiores al 10% se han comunicado en algunas prisiones de Rusia, en algunas de las antiguas repúblicas de la antigua Unión Soviética (Georgia, Azerbaián), y en Zambia, de las cuales al menos el 7% son cepas XDR. Las prisiones contribuyen de forma importante a la diseminación de la tuberculosis, tanto a los internos como a los trabajadores y a los visitantes²⁶⁻²⁸.

En teoría, una prisión debería ser un ambiente idóneo para el diagnóstico precoz de la tuberculosis y la supervisión terapéutica. La realidad es bien distinta en muchos países, donde el retraso diagnóstico es frecuente, y los programas de cribado, supervisión terapéutica y control sanitario son o inexistentes, o difícilmente abordables sin la asignación precisa y suficiente de recursos y responsabilidades.

Los pilares del control de la tuberculosis en prisiones son el cribado tuberculínico y diagnóstico precoz, el tratamiento supervisado, las medidas de aislamiento y protección respiratoria y la coordinación sanitaria para asegurar el seguimiento de los pacientes externos. El uso de mascarillas de protección respiratoria (al menos N95 o FFP-II) es fundamental para evitar el contagio del personal sanitario, al que habrá que formar para su uso adecuado (los filtros de cualquier nivel son inútiles si el ajuste facial es inadecuado). Las medidas de prevención son especialmente importantes tras procedimientos que producen tos o aerosoles (uso de nebulizadores, realización de broncoscopias y esputos inducidos, etc)²⁹.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

El desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, ha sido muy limitado fundamentalmente por su escaso interés comercial. La iniciativa "TB Alliance" se formalizó en el año 2000, y es una organización sin ánimo de lucro que en forma de red de organismos de capital estatal y privado intenta aunar esfuerzos encaminados entre otras cosas al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis³⁰.

En la actualidad, existen varios fármacos activos frente a *M.tuberculosis*, que se encuentran en diferentes fases de desarrollo. Algunos pertenecen a familias bien conocidas, como las nuevas fluorquinolonas: moxifloxacino y gatifloxacino, que presentan una actividad in vitro superior a ofloxacino³¹, si bien presentan resistencia cruzada, por lo que no son una opción en cepas ya resistentes a las otras quinolonas; la oxazolidinona PNU 100480 tiene también excelente actividad in vitro frente a las micobacterias, y se comporta de forma más favorable en el modelo murino que el linezolid³².

De los fármacos pertenecientes a nuevas familias de antimicrobianos que están en fases más avanzadas de estudio destacan los nitroimidazoles OPC67683 y PA824, la diarylquinolina TMC207, el pirrol LL3858 (Sudoterb), y la diamina SQ109^{22, 33-36}.

CORRESPONDENCIA

Enrique Navas Elorza
Santiago Moreno Guillén
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid
*Correspondencia: enavase@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948 Dec 11; 2(4588): 1009-15.
2. Canetti G, Grosset J. [Late positivization of cultures of tuberculosis bacilli; its relation to isoniazid resistance.]. *Rev Tuberc* 1956 Dec; 20 (11-12): 1053-61.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Feb 15; 167(4): 603-62.
4. WHO declares tuberculosis a global emergency. *Soz Praventivmed* 1993; 38(4): 251-2.
5. Morcillo N, Alito A, Romano MI, Cataldi A, Dolmann A, Reniero A, et al. Multidrug resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. DNA fingerprinting analysis of isolates. *Medicina (B Aires)* 1996; 56(1): 45-7.
6. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT, et al. Hospital out-

- break of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 1992 Sep 9; 268(10): 1280-6.
7. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992 Jun 4; 326(23): 1514-21.
 8. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward--Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996 Apr 26; 45(16): 330-3.
 9. 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 Dec 13; 350(9093): 1738-42.
 10. Antituberculosis Drug Resistance in the World. The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997. 1997.
 11. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report Geneva: World Health Organization. 2008.
 12. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization. 2010.
 13. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 Nov 10; 81(45): 430-2.
 14. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006 Mar 24; 55(11): 301-5.
 15. Kodmon C, Hollo V, Huitric E, Amato-Gauci A, Manissero D. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis: a persistent problem in the European Union European Union and European Economic Area. *Euro Surveill* Mar 18; 15(11).
 16. 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 coinfected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006 Nov 4; 368(9547): 1575-80.
 17. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969; 41(1): 21-43.
 18. Ardito F, Posteraro B, Sanguinetti M, Zanetti S, Fadda G. Evaluation of BACTEC *Mycobacteria* Growth Indicator Tube (MGIT 960) automated system for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2001 Dec; 39(12): 4440-4.
 19. Whyte T, Hanahoe B, Collins T, Corbett-Feeney G, Cormican M. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 and MB BAC/T systems for routine detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2000 Aug; 38(8): 3131-2.
 20. Bwanga F, Joloba ML, Haile M, Hoffner S. Evaluation of seven tests for the rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Jul; 14(7): 890-5.
 21. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4(9): e6914.
 22. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010 Sep; 10(9): 621-9.
 23. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 May 15; 169(10): 1103-9.
 24. Cohen T, Sommers B, Murray M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis* 2003 Jan; 3(1): 13-21.
 25. Luciani F, Sisson SA, Jiang H, Francis AR, Tanaka MM. The epidemiological fitness cost of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 Aug 25; 106(34): 14711-5.
 26. Drobniewski F, Balabanova Y, Ruddy M, Weldon L, Jeltkova K, Brown T, et al. Rifampin- and multidrug-resistant tuberculosis in Russian civilians and prison inmates: dominance of the Beijing strain family. *Emerg Infect Dis* 2002 Nov; 8(11): 1320-6.
 27. Spradling P, Nemtsova E, Aptekar T, Shulgina M, Rybka L, Wells C, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002 Sep; 6(9): 757-62.
 28. Pfyffer GE, Strassle A, van Gorkum T, Portaels F, Rigouts L, Mathieu C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan. *Emerg Infect Dis* 2001 Sep-Oct; 7(5): 855-61.

29. Tuberculosis Control in Prisons. A Manual for Programme Managers. Geneva: World Health Organization. 2000.
30. Crabb C. Global Alliance at full steam for new TB drugs. Bull World Health Organ 2002; 80(6): 517.
31. Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2004 Mar; 48(3): 780-2.
32. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, Zhu T, Ogden A, Tasneen R, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2009 Aug 15; 180 (4): 371-6.
33. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. PLoS Med 2006 Nov; 3(11): e466.
34. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Maritz SJ, Venter A, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients. Antimicrob Agents Chemother 2010 Aug; 54(8): 3402-7.
35. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2009 Jun 4; 360(23): 2397-405.
36. Ll-3858. Tuberculosis (Edinb) 2008 Mar; 88(2): 126.