

SEPAR habla

Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos



José A. Caminero^{a,b,c,*}, Joan A. Cayla^{c,d}, José-María García-García^{c,e}, Francisco J. García-Pérez^{c,f}, Juan J. Palacios^{c,g} y Juan Ruiz-Manzano^{c,h,i}

^a Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Unidad de Tuberculosis con Multi-Drogo Resistencia, Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión), París, Francia

^c Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

^d Servicio de Epidemiología, Agència de Salut Pública de Barcelona, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^g Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

ⁱ Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2016

Aceptado el 12 de febrero de 2017

On-line el 27 de marzo de 2017

Palabras clave:

Tuberculosis
Tuberculosis con resistencia a fármacos
Tuberculosis multi-drogorresistente
Diagnóstico
Tratamiento

Keywords:

Drug-resistant tuberculosis
Multi-drug-resistant tuberculosis
Extremely drug-resistant tuberculosis
Diagnosis
Treatment

R E S U M E N

En las últimas 2 décadas la tuberculosis con resistencia a fármacos se ha convertido en una amenaza y un reto para la salud pública mundial. El diagnóstico y el tratamiento de estas formas de tuberculosis es mucho más complejo, y el pronóstico empeora claramente a medida que se incrementa el patrón de las resistencias. Sin embargo, es necesario destacar cómo con el manejo clínico y programático adecuado de estos enfermos se puede conseguir la curación de una mayoría de ellos.

En esta normativa se razonan las bases del diagnóstico y tratamiento de todos los pacientes afectos de tuberculosis, desde aquellos que tienen formas de la enfermedad con sensibilidad a todos los fármacos hasta aquellos que son portadores de los patrones más extensos de resistencia. Asimismo, se dan recomendaciones específicas para cada uno de estos supuestos. También se aborda el papel que ya están teniendo y pueden tener en un futuro inmediato los nuevos métodos moleculares de detección de resistencias, los esquemas acortados de tratamiento de la tuberculosis multi-farmacorresistente (TB-MDR) y los nuevos fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

A B S T R A C T

In the last 2 decades, drug-resistant tuberculosis has become a threat and a challenge to worldwide public health. The diagnosis and treatment of these forms of tuberculosis are much more complex and prognosis clearly worsens as the resistance pattern intensifies. Nevertheless, it is important to remember that with the appropriate systematic clinical management, most of these patients can be cured.

These guidelines itemize the basis for the diagnosis and treatment of all tuberculosis patients, from those infected by strains that are sensitive to all drugs, to those who are extensively drug-resistant. Specific recommendations are given for all cases. The current and future role of new molecular methods for detecting resistance, shorter multi-drug-resistant tuberculosis regimens, and new drugs with activity against *Mycobacterium tuberculosis* are also addressed.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcamlun@gobiernodecanarias.org (J.A. Caminero).

Introducción y justificación de la normativa

Tras décadas en las que la tuberculosis (TB) se había transformado en una enfermedad curable en la práctica totalidad de los casos, la aparición de cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a los fármacos (TB-DR) más activos disponibles la han convertido, nuevamente, en una gran amenaza y un reto para la salud pública mundial¹. Pero es necesario destacar que todos los enfermos afectados de TB tienen una probabilidad muy importante de curarse, aunque sean portadores de TB con patrones extensos de resistencias, si se garantiza el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados. El manejo clínico y programático de estos casos es esencial en esta posibilidad de éxito²⁻⁹.

La situación actual de la TB multi-farmacorresistente (TB con resistencia, al menos, a H + R, TB-MDR) en el mundo es preocupante, y la respuesta global muy deficiente^{1,10}. Se estima que el 3,9% de los casos nuevos de TB en el mundo padecen TB-MDR, porcentaje que asciende al 21% en los enfermos previamente tratados¹. De los 10,6 millones de casos estimados de TB en el año 2015 (1,8 millones de muertes), alrededor de 580.000 podían estar afectados de tuberculosis con resistencia a la rifampicina (TB-RR)/MDR, de los que pudieron morir alrededor de 250.000 personas¹. Pero solo menos de 150.000 casos (26% de los estimados) fueron notificados a nivel mundial, con una tasa de curación del 52%¹. O sea, que solo se consiguió curar el 10% de los enfermos estimados de TB-MDR en el mundo, respuesta absolutamente ineficaz para controlar la epidemia.

En España, aunque la situación de la TB-MDR es difícil de precisar (subregistro de casos de TB y la no realización sistemática de antibiograma), parece que la situación es más favorable, con un porcentaje de casos de TB-MDR primaria del 0,1% en autóctonos y del 2,2% en inmigrantes, y resistencia primaria a H en 3,4% y 10,2% respectivamente^{11,12}.

Diagnóstico de la tuberculosis con resistencia a fármacos

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas¹³. La clínica y la radiología de la tuberculosis con resistencia a fármacos (TB-DR) son indistinguibles de la TB con sensibilidad a fármacos. Por lo tanto, el diagnóstico de la TB-DR debe ser siempre microbiológico y/o molecular^{6,14,15}.

Estudio de sensibilidad a fármacos

En la actualidad, en nuestro país, se debe recomendar que a todo paciente con TB se le realice cultivo y estudio de sensibilidad, como mínimo a isoniazida (H) y rifampicina (R), tanto a enfermos nunca tratados como a los que tienen algún factor de riesgo de TB-DR (tabla 1)^{3,6,16,17} (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia [⊕⊕⊕⊕]).

Si se demuestra resistencia a R, este estudio de sensibilidad se debe extender a la fluoroquinolona (FQ) y al fármaco inyectable de segunda línea (FISL) que se vaya a utilizar en el

tratamiento de rescate que se va a ofrecer al enfermo⁶ (levofloxacino [Lfx]/moxifloxacino [Mfx] y amikacina [Am]/capreomicina [Cm] en el caso de España) (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia [⊕⊕⊕]).

La fiabilidad clínica del resultado de una prueba de sensibilidad convencional a todos estos fármacos es muy buena y, por lo tanto, debe orientar en la pauta de tratamiento a recomendar. Por el contrario, la credibilidad clínica de una prueba de sensibilidad a otros fármacos como etambutol (E), pirazinamida (Z), etionamida/protionamida (Eth/Pth), cicloserina (Cs), ácido paraaminosalicílico (PAS), o clofazimina (Cfz) es significativamente inferior y, con frecuencia, pueden confundir más que ayudar en la decisión del posible régimen de tratamiento que necesita el enfermo, por lo que no se recomienda testarlos de rutina, o que en el caso de realizarlos, sus resultados sean tomados con la cautela correspondiente^{5,6,18} (recomendación condicional, baja [⊕⊕] a muy baja [⊕] calidad de evidencia).

Pruebas de sensibilidad a fármacos fenotípicas y genotípicas

Las pruebas de sensibilidad pueden realizarse por métodos fenotípicos o genotípicos. Las primeras precisan micobacterias en fase de crecimiento activo en los medios de cultivo, por lo que los resultados se demoran un mínimo de 2-3 semanas si se utilizan medios líquidos, y hasta 4-8 semanas en el caso de los medios sólidos⁶. Puede ser un tiempo excesivo en la decisión del tratamiento ideal que debe recibir el enfermo.

Por el contrario, las pruebas moleculares permiten disponer de resultados en 24-48 horas, al detectar por técnicas de amplificación genética mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos anti-TB. Por este motivo, si el centro tiene acceso a alguna de estas pruebas moleculares se recomienda que se les realice a todos los enfermos diagnosticados de TB (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia [⊕⊕⊕⊕]).

Técnicas moleculares específicas: Xpert MTB/RIF (Cepheid) y GenotypeMDRplus (Hain)

De entre estas técnicas moleculares es necesario resaltar el Xpert MTB/RIF (Cepheid) que puede detectar resistencia a R en un plazo de 2 horas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%^{14,17}. Además, es mucho más sensible que la baciloscoopia (es positivo hasta en el 70-90% de los casos con baciloscoopia negativa y cultivo positivo), por lo que también supone un avance importante en la detección precoz. Y también el GenotypeMDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (*Line Probe Assay*), que puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a isoniazida (*katG* e *inhA*) y rifampicina (*rpoB*) en un plazo de 6-24 horas^{19,20}.

Ambas técnicas moleculares pueden realizarse en muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo. El significado clínico que puede tener la mutación en el gen *inhA* y/o en

Tabla 1

Factores de riesgo de ser portador de una tuberculosis con resistencia a fármacos^{3,6,16}

Factores de riesgo elevado

- Pacientes previamente tratados para TB, especialmente los fracasos a esquemas terapéuticos previos, pero también las recaídas y los abandonos recuperados.
- Conviviente o contacto íntimo de un paciente que tiene una TB-MDR

Factores de riesgo moderado

- Pacientes con baciloscoopia positiva al final del segundo mes con el tratamiento inicial (HRZE) y en los que no se conoce la sensibilidad inicial a fármacos
- Pacientes procedentes de países con tasas elevadas de TB-MDR inicial
- Pacientes que viven en instituciones cerradas, como cárceles o albergues donde haya habido casos de TB-MDR
- Personal sanitario, especialmente aquellos que atienden casos con TB-MDR
- Pacientes con comorbilidades que puedan conllevar situaciones de malabsorción
- Infección por VIH

el gen *katG* en la recomendación de utilizar H a pesar de su probada resistencia se detalla en la versión online de esta normativa²¹⁻²⁸.

Por otra parte, la versión del ensayo de prueba en línea denominada GenotypeMDRsl (Hain) versión 2, permite detectar resistencia a las FQ (presencia de mutaciones en genes *gyrA* y *gyrB*) y a los FISL (identifica mutaciones en los genes *rrs* y el promotor *eis*). La especificidad de este método es superior al 98%²⁹⁻³¹, tanto para las FQ, como para las de los FISL, por lo que se recomienda que esta información sea seguida en el diseño del esquema de tratamiento^{32,33} (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia [⊕⊕⊕]).

Historia clínica de fármacos

Es de suma importancia la historia de fármacos tomados por el paciente en el pasado, en el caso de los enfermos previamente tratados para TB⁶. Cuando un fármaco haya sido mal administrado durante más de un mes se debe sospechar la posibilidad de resistencia y pensar que su eficacia puede estar disminuida, a pesar de que la prueba de sensibilidad indique lo contrario^{6,34}. Hay modelos sencillos de historia de fármacos que pueden ayudar en este sentido, como el que se expone en la figura 1⁶. También es necesario investigar si el posible caso índice de un paciente tenía una TB-DR.

Conclusiones del diagnóstico de la tuberculosis con resistencia a fármacos

Esta normativa recomienda: 1) que a todos los enfermos diagnosticados de TB se les realice un test de sensibilidad a H y R, a ser posible un test rápido molecular si se dispone del mismo; 2) si se demuestra resistencia a R y/o a H se recomienda que se realice test de susceptibilidad a la FQ y al FISL que se vaya a utilizar en el esquema de tratamiento posterior, a ser posible el GenotypeMDRsl (Hain) v2; 3) también se deben realizar las técnicas fenotípicas convencionales que, aunque se demoran más tiempo y apoyan menos

en la decisión de tratar, pueden resolver algunas discrepancias entre los métodos; y 4) por último, la historia clínica farmacológica es indispensable para diseñar la pauta de tratamiento.

Bases del tratamiento de todas las formas de tuberculosis, tanto sensibles como con resistencia a los fármacos

Todo tratamiento de la TB debe cumplir 2 bases bacteriológicas: asociar fármacos para evitar la selección de resistencias y prolongar el tratamiento el tiempo suficiente que asegure la curación y evite las recaídas^{6,35,36}.

Para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas de una TB se recomienda que todo tratamiento asocie al menos 4 fármacos no utilizados previamente, o en los que haya certeza de que *M. tuberculosis* es sensible a los mismos^{6,15,36}. De ellos, al menos 2 deben ser fármacos «esenciales», que son los que eliminan la mayor parte de la población bacilar y pueden curar al enfermo. De estos fármacos «esenciales», al menos uno debe tener buena actividad bactericida (capacidad de eliminar a los bacilos en fase de multiplicación rápida, que están en las lesiones cavitadas y que son los que producen los síntomas y la transmisión), y al menos otro debe tener buena capacidad esterilizante (capacidad de eliminar los bacilos en fases semilatenes productores de las recaídas). Los otros 2 fármacos son lo que denominamos «acompañantes», cuya misión es la de proteger a los fármacos «esenciales» de la selección de resistencias^{6,36} (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia [⊕⊕⊕]).

Para ayudar en la selección de los fármacos que deben componer un tratamiento de la TB, en la figura 2 se muestra la capacidad bactericida y esterilizante de los diferentes fármacos, así como su capacidad de prevenir la selección de resistencias y su toxicidad³⁶.

En la tabla 2 y tabla 2b se detallan las dosis de los diferentes fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis*, así como la vía de administración y los efectos adversos más frecuentes.

Paciente D.:												
Año												
Fármaco	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Am												
Cm												
Lfx												
Mfx												
Lzd												
Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
*												
*												
*												
*												
Cultivo**												
Sensib***												
	H: Isoniacida	R: Rifampicina	Z: Pirazinam.	E: Etambutol	S: Estreptom.	Kn: Kanamicina	Am: Amikacina	Cm: Capreomic	Lfx: Levofloxacino	Mfx: Moxifloxacino	Lzd: Linezolid	Pth: Protionam
	Pas: PAS	Cs: Cicloserina	Cfz: Clofazim.	*: Otros								
	Cultivo: Reseñar el resultado del cultivo en la fecha realizada					*Sensib.: Reseñar el resultado del antibiograma en la fecha realizada						

Figura 1. Modelo para realizar historial de fármacos anti-TB recibidos por el paciente. Adaptado de Caminero et al.⁶

Actividad y toxicidad de los fármacos anti-TB

Actividad	Prevención de Resistencias	Actividad Bactericida	Actividad Esterilizante	Toxicidad	
Alta	Rifampicina Isoniacida Ethambutol	Isoniacida Rifampicina Lfx/Mfx	Rifampicina Pirazinamida Mfx/Lfx	Etambutol Rifampicina Isoniacida Mfx/Lfx	Baja
Moderada	Inyectables Mfx/Lfx Ehtionamida Cicloserina PAS Linezolid?	Inyectables Linezolid Bedaquilina? Delamanid?	Linezolid Clofazimina Bedaquilina? Dalamanid?	Inyectables Pirazinamida	Moderada
Baja	Pirazinamida	Ethionamida Pirazinamida		Resto	Alta

Figura 2. Características de los fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Adaptado de Caminero et al.³⁶

La prevención de resistencias, la actividad bactericida y la actividad esterilizante se exponen de mayor a menor (actividad alta, moderada y baja) en la tabla, mientras que la toxicidad se expone al revés en la flecha del lado derecho (baja, moderada, alta), para poder poner en la parte superior los mejores fármacos disponibles según todas estas características

Tabla 2. Fármacos activos frente a *M. tuberculosis*. Dosis recomendadas y efectos adversos más frecuentes. Tabla 2a. Dosis recomendadas para cada uno de los fármacos usados individualmente

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 a dosis normales (máx. 300 mg) 15 mg/kg a dosis elevadas	Hepatitis. Neuritis periférica
Pirazinamida	Oral	25-30 mg/kg	Hepatitis. Hiperuricemia
Etambutol	Oral	25 mg/kg 15 mg/kg en fase de continuación	Neuritis óptica
Estreptomina	IM, IV	15 mg/kg. Máx 1 g	Nefrotoxicidad, alteraciones VIII par craneal
Ethionamida/protonamida	Oral	750-1000 mg	Gastroenteritis/hepatitis
Cicloserina	Oral	750-1000 mg	Alt. personalidad/depresión
Capreomicina	IM, IV	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o/48 h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Kanamicina	IM, IV	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o/48 h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Amikacina	IM, IV	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o/48 h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Levofloxacina	Oral, IV	15 mg/kg → 750 mg-1 g	Tenosinovitis
Moxifloxacina	Oral	400-800 mg	Tenosinovitis
PAS	Oral	10-15 g	Gastroenteritis/hepatitis
Clofazimina	Oral	100-200 mg	Pigmentación/enteritis eosinófila
Linezolid	Oral, IV	600 mg	Panцитopenia/alteraciones gastrointestinales/polineuritis
Meropenem	IV	1 g/8 o 12 h	Alteraciones hematológicas
Bedaquilina	Oral	400 mg/día durante 15 días y después 200 mg/3 veces por semana hasta completar un máximo de 6 meses	Intolerancia gástrica, pancreatitis, hepatitis, alteraciones QTc en ECG
Delamanid	Oral	100 mg/12 h, hasta un máximo de 6 meses	Anemia, náuseas, alteraciones QTc en ECG

Clasificación racional de los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis*

Para ayudar en la selección de los 4 fármacos que deben formar parte de todo tratamiento de la TB en su fase inicial, se recomienda clasificarlos en 5 grupos diferentes (tabla 3), empezando por el grupo 1, que serían los que tienen la mayor actividad, y siguiendo con los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia^{3,8,37,38}. Se ha de ir bajando en estos grupos hasta poder completar la máxima de al menos 4 fármacos nuevos o con muy probable sensibilidad, que incluyan al menos un fármaco bactericida y otro esterilizante. Las directrices para la introducción de cada uno de los fármacos incluidos en estos grupos se exponen en la tabla 3 (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia [⊕⊕⊕]).

El grupo 1 lo forman los denominados «fármacos orales de primera línea» debido a que se utilizan en primera instancia en la práctica totalidad de los enfermos que padecen TB con sensibilidad a los fármacos. Como conjunto son los más eficaces, mejor tolerados y más baratos^{37,38}. Es necesario diferenciar los fármacos que pueden ser denominados «esenciales» por su capacidad bactericida (H y R), o esterilizante (R y Z), de los denominados «acompañantes» (E)^{6,36}.

El grupo 2 lo forman las FQ (altas dosis de Lfx o Mfx), que son también fármacos «esenciales» con actividad bactericida y esterilizante y escasa toxicidad^{6,37,38}. Además, si pueden ser utilizadas marcan claramente el pronóstico en el tratamiento de la TB-MDR^{6,39,40}. Aunque no se ha estudiado parece que la resistencia cruzada entre estas 2 FQ puede ser considerable.

El grupo 3 lo forman los inyectables de segunda línea, también fármacos «esenciales» por su capacidad bactericida, pero con escasa

Tabla 2b

Dosis recomendadas de las asociaciones de fármacos más comunes disponibles en España

Asociación isoniácida + rifampicina (H + R)	
Rifinah 300 [®] (H 150 mg, R 300 mg)	
Pacientes de 30-50 kg de peso	1 comp./día
Pacientes de 50 kg o más	2 comp./día
Asociación isoniácida + rifampicina + pirazinamida (H + R + Z)	
Rifater [®] (H 50 mg, R 120 mg, Z 300 mg)	
En niños menores de 10 años ajustar según dosis	
Pacientes de 20-30 kg	2 comp./día
Pacientes de 30-40 kg	3 comp./día
Pacientes de 40-49 kg	4 comp./día
Pacientes de 50-64 kg	5 comp./día
Pacientes de 65 kg o más	6 comp./día
Asociación isoniácida + rifampicina + pirazinamida + etambutol (H + R + Z + E)	
Rimstar [®] (H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg)	
Pacientes de 30-39 kg	2 comp./día
Pacientes de 40-54 kg	3 comp./día
Pacientes de 55-70 kg	4 comp./día
Pacientes de 70 kg o más	5 comp./día

Fuentes: World Health Organization³; World Health Organization⁴; Caminero et al.⁶; Lange et al.⁶¹.

Tabla 3

Clasificación racional y uso secuencial que se debería hacer de los fármacos antituberculosos a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para la TB, tanto sensible como resistente a fármacos

Fármacos de primera línea de administración oral^a
Fármacos esenciales: isoniácida, rifampicina, pirazinamida
Fármaco acompañante: etambutol
Fluoroquinolonas^b
Altas dosis de levofloxacino, o moxifloxacino todos son esenciales
Fármacos inyectables de segunda línea^b
Estreptomina ^c , kanamicina, amikacina, capreomicina todos son esenciales
Grupo mixto de fármacos esenciales con poca evidencia y fármacos acompañantes menos eficaces^d
Fármacos esenciales: linezolid, bedaquilina, delamanid
Fármacos acompañantes: etionamida/protionamida, clofazimina, cicloserina/terizidona
Otros fármacos con menor experiencia clínica, o menos eficaces y más tóxicos^e
Carbapenemes (meropenem/imipenem) + amoxicilina/clavulánico, PAS, tioacetazona

Fuentes: World Health Organization⁴; Caminero et al.⁶; World Health Organization⁹; Caminero et al.³⁷; Caminero et al.³⁸

^a Utilizar todos los posibles.

^b Utilizar solo uno de ellos, pues su diana genética es la misma. Considerarlo como fármaco activo en los casos con TB-MDR. En los casos TB-XDR, añadir una fluoroquinolona y/o un inyectable si se mantiene sensibilidad *in vitro* a alguno de estos fármacos, y siempre intentando que sea diferente al utilizado previamente. En cualquier caso, en TB-XDR no se deberían contar entre los 4 fármacos activos del régimen.

^c Evitar estreptomina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniácida, pero puede considerarse si se demuestra su sensibilidad en el antibiograma y no ha sido utilizada previamente en el enfermo.

^d Utilizar todos los posibles si son necesarios, siempre hasta completar 4 nuevos. Etionamida y protionamida son intercambiables porque tienen el mismo mecanismo de acción y los mismos efectos secundarios. Lo mismo ocurre con cicloserina y terizidona.

^e Utilizarlos solo en casos extremos.

o nula capacidad esterilizante y mucho más tóxicos que las FQ^{6,37,38}. Esta toxicidad acumulativa y la necesidad de administrarlos inyectados limitan mucho su uso.

El denominado grupo 4 estaría integrado por 6 fármacos diferentes, que podrían darse conjuntamente pues su diana de ataque a *M. tuberculosis* es diferente^{3,4,6,37,38}. Este es un grupo mixto formado tanto por fármacos que podrían etiquetarse como «esenciales» por su actividad, pero aún con poca evidencia acumulada (linezolid, bedaquilina y delamanid), como por otros donde la evidencia es mayor pero con moderada o escasa actividad (etionamida/protionamida y cicloserina/terizidona) y que se comportarían

como «acompañantes», y otro como la clofazimina, con posible buena actividad esterilizante. La selección de unos u otros va a depender de la disponibilidad de cada uno de ellos y sus posibles efectos adversos.

Linezolid puede considerarse un fármaco «esencial», con capacidad bactericida y esterilizante³⁸. Varias publicaciones^{38,41-43} han demostrado su buen papel en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. Solo tiene 2 inconvenientes, su precio elevado y su perfil de toxicidad cuando se administra durante más de 6-8 semanas, con frecuentes alteraciones hematológicas y polineuropatías. El problema de la toxicidad va muy ligado a la dosis³⁸, y es relativamente fácil de manejar dada la dosis baja recomendada para TB-MDR^{38,41} y el precio es menor desde la comercialización de la molécula genérica en 2016.

Bedaquilina también se puede considerar fármaco «esencial» por su actividad bactericida y esterilizante^{38,44}. Dos ensayos clínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la TB-MDR^{45,46}, especialmente en la TB extensamente-fármaco-resistente (TB-MDR más resistencia al menos a una FQ y a un FISL [kanamicina, amikacina, capreomicina], TB-XDR), y se está utilizando en muchos países.

Por último, el delamanid y el pretomanid son derivados del metronidazol con actividad bactericida y esterilizante^{38,47-51}. Dos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el buen papel del delamanid en el tratamiento de la TB-MDR^{48,49}, especialmente de la TB-XDR.

Tanto linezolid como bedaquilina y delamanid están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MDR en un futuro muy cercano³⁸, y podrían tenerlo en el desarrollo de un esquema de tratamiento para la TB sensible.

A estos 3 fármacos les seguirían en actividad las tioamidas (etionamida/protionamida), que pueden llegar a tener ligera actividad bactericida⁶, pero con potencial resistencia cruzada con H (mutación gen *inhA*, detectable por GenotypeMDRplus) y tienen mala tolerancia gástrica⁶. Le seguiría en actividad la clofazimina, que está desempeñando un papel importante en los esquemas acertados de tratamiento de la TB-MDR por su posible actividad esterilizante^{8,26,52}. Y, por último, la cicloserina (la terizidona es similar y tiene la misma acción), con buena tolerancia oral, pero con actividad limitada y con efectos adversos psiquiátricos potencialmente graves^{6,53}.

En un hipotético grupo 5 quedarían los carbapenemes (imipenem o meropenem) asociados a ácido clavulánico (como no existe en forma separada obliga a darlo junto con amoxicilina), probablemente bastante activos, pero aún con poca evidencia^{6,54}; el PAS, muy poco eficaz y muy mal tolerado a nivel gástrico^{6,37}, y la tioacetazona, muy débil, potencialmente tóxica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y muy difícil de conseguir³⁷.

Tratamiento de la tuberculosis según el patrón de resistencias

En función de las posibles resistencias, su dificultad de tratamiento y el diferente pronóstico que puede conllevar, la TB se podría clasificar en 5 grandes grupos, escalando siempre en el nivel de dificultad⁵⁵ (tabla 4).

Tuberculosis inicial con sensibilidad a todos los fármacos antituberculosos

El régimen de tratamiento ideal para los casos nuevos de TB en los que se presume sensibilidad a todos los fármacos sería 2HRZE/4HR, con las consideraciones expuestas en la tabla 4^{6,13,15,36,56} (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia [⊕⊕⊕⊕]). Para disminuir la posibilidad de errores y de posible

Tabla 4
Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB sensible y mono-polirresistencia

<p>Casos TB iniciales con sensibilidad a todos los fármacos^{a,b,c} 2HRZE/4(HR)</p> <p>Casos TB con resistencia a H (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a R^{d,e} 9HRZE, o 2FQ-REZ/7FQ-RE o 2RZE/10RE</p> <p>Casos con resistencia a R (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a H, o si no se conoce la sensibilidad a H Mismo tratamiento que la TB-MDR, que se aborda en la tabla 5, añadiendo H al régimen, pero sin contarla entre los 4 fármacos nuevos</p>

Fuentes: Caminero et al.⁶; Caminero⁵⁵.

^a No hay unanimidad respecto a la duración de este tratamiento en los pacientes infectados por VIH, y algunos grupos y sociedades científicas recomiendan prolongar el tratamiento hasta completar 9 meses, con la finalidad de reducir la tasa de recaídas.

^b No cambiar a la fase de continuación (4HR) hasta que no se dé una de las 2 siguientes circunstancias: que ya la baciloscopia sea negativa, o que se sepa que existe sensibilidad a H y R.

^c Prolongar el tratamiento por encima de los 6 meses en aquellos pacientes en los que la negativización de las baciloscopias y/o cultivos se demora por encima de los 2 meses⁶. Como referencia, a estos pacientes se prolongará el tratamiento con H + R hasta un mínimo de 4 meses después de que se negativicen los cultivos.

^d Si se decide el esquema 9HRZE se dará altas dosis de H.

^e La FQ (Lfx/Mfx) solo se debe introducir en el régimen si se administra desde un inicio con el resto de los fármacos. No se debe añadir si el resultado de resistencia a la H se recibe después de 3-4 semanas de tratamiento, por el posible riesgo de realizar una monoterapia encubierta. En ese caso utilizar 9HRZE.

selección de resistencias, estos fármacos deben administrarse siempre en dosis fijas combinadas ([tabla 2](#)) y bajo tratamiento directamente observado en los pacientes que tienen factores de riesgo de mal cumplimiento terapéutico¹⁵.

Tratamiento de la tuberculosis con resistencia a isoniácida (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a la rifampicina

Esta situación se da con relativa frecuencia. En estos casos se recomienda tratar con 9HRZE (en este caso valorar altas dosis de H)²³, realizando estudio de sensibilidad al resto de fármacos de primera línea (recomendación condicional, baja [⊕⊕] a muy baja [⊕] calidad de evidencia). Un régimen con 2FQ-REZ/7FQ-RE también se podría valorar (realizando estudio de sensibilidad a la FQ), pero la FQ (Lfx/Mfx) solo se debe introducir en el régimen si se administra desde un inicio con el resto de los fármacos. No se debe añadir si el resultado de resistencia a la H se recibe después de 3-4 semanas de tratamiento, por el posible riesgo de realizar una monoterapia encubierta. Consultar las consideraciones expuestas en la [tabla 4](#)^{4,6,15}. Una tercera posibilidad es 2RZE/10RE, que está de acuerdo con las recomendaciones vigentes de SEPAR y que se ha utilizado con éxito en los tratamientos estándar en los que se ha tenido que retirar H por intolerancia.

Tratamiento de la tuberculosis con resistencia a rifampicina (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a isoniácida

Como estos casos de resistencia aislada a R son muy poco frecuentes en la práctica clínica, y como la R es la que condiciona el pronóstico en los enfermos con TB-MDR, se debe enfocar estos enfermos como pacientes TB-MDR, y tratarlos como tal, por supuesto añadiendo al esquema H, porque si se confirma su

sensibilidad va a ser una importante aportación al tratamiento^{5,6} (recomendación condicional, baja [⊕⊕]) a muy baja [⊕] calidad de evidencia).

Tratamiento de la tuberculosis multi-farmacorresistente, con sensibilidad a las fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea

Siguiendo con el razonamiento expuesto en esta normativa, el régimen ideal para estos enfermos llevará una FQ (Mfx, o altas dosis de Lfx), un inyectable de segunda línea (al menos hasta la negativización de los cultivos), y 2 fármacos a seleccionar del denominado grupo 4 en esta normativa. Además, se asociará Z por su posible actividad en este esquema si fuese sensible, y teniendo en cuenta que su test de sensibilidad no es fiable (recomendación condicional, muy baja [⊕] calidad de evidencia). Siempre se deben valorar las consideraciones expuestas en la [tabla 5](#).

Es mucho más controvertido la duración total que debería tener este esquema de 4 fármacos nuevos más la Z. Los esquemas de 21 meses recomendados tradicionalmente^{3,4,8,9} no han conseguido tasas de éxito superiores al 55-70%, sobre todo por la elevada tasa de abandonos que tiene^{40,57,58}, en clara relación con la extensa duración del mismo, y en parte por su mala tolerancia y toxicidad. Por ello, esta normativa recomienda que se dé prioridad al esquema de 9-12 meses recomendado recientemente por la OMS⁸, para todos los pacientes afectados de TB con resistencia a la R, o con TB-MDR que no hayan recibido previamente FQ ni FISL para el tratamiento de la TB, o que se demuestre que hay sensibilidad *in vitro* a estas 2 clases de antibióticos (recomendación condicional, muy baja [⊕] calidad de evidencia). Este esquema consta de una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser Am o Cm en nuestro país), moxifloxacino a altas dosis, clofazimina, etionamida/protonamida, pirazinamida, etambutol y altas

Tabla 5
Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB-MDR

<p>Casos con TB-MDR, pero sin resistencia a fármacos de segunda línea</p> <p>Esquema acortado: 4^a (Cm/Am + Mfx^b + Pth/Eth + Cfz + E + Z + H^c)/5 (Mfx^b + Cfz + E + Z)</p> <p>Esquema convencional</p> <p>Fase intensiva (Cm^d + Mfx/Lfx + Z + 2 fármacos del grupo 4^e)/fase continuación (Mfx/Lfx + Z + 2 fármacos del grupo 4^e)</p> <p>Casos con TB-MDR y resistencia añadida a las FQ, FISL, a ambos, o incluso patrones más amplios de resistencia de la TB-XDR</p> <p>Consultar con expertos y diseñar un esquema que siga todas las recomendaciones efectuadas en esta normativa, buscando un mínimo de 4 fármacos nuevos, siguiendo la clasificación racional expuesta (grupos 1 a 5) y tratando de que el esquema lleve el máximo número de medicamentos bactericidas y esterilizantes</p>
--

FC: fase continuación: Hasta completar 21 meses de tratamiento; FI: fase intensiva. Hasta la negativización de los cultivos, o hasta 6 meses si existen lesiones extensas. Mantener un mínimo de 4 meses si el paciente no expectora y no se pueden realizar exámenes de esputo de control.

Fuentes: Caminero et al.⁶; World Health Organization⁸; Caminero⁵⁵.

^a Mínimo 4 meses o hasta la negativización de las baciloscopias.

^b Altas dosis de Mfx (800 mg).

^c Altas dosis de H (15-20 mg/kg peso).

^d El inyectable puede pasar a darse 3 veces por semana (con un intervalo de 48 horas entre cada dosis) cuando se produce la negativización de las baciloscopias.

^e Los 2 fármacos del grupo 4 se escogerán en función de disponibilidad y posibles efectos adversos.

dosis de H. La fase de continuación será de 5 meses con moxifloxacino a altas dosis, clofazimina, etambutol y pirazinamida. Se debe realizar un control muy cercano de posibles efectos adversos, principalmente de la posible prolongación del espacio QTc en el electrocardiograma, sobre todo por las dosis elevadas de moxifloxacino que recomienda este esquema.

Tratamiento de los pacientes con tuberculosis multi-farmacorresistente y resistencia añadida a las fluoroquinolonas, a los fármacos inyectables de segunda línea, a ambos, o incluso a patrones más amplios de resistencia

Estas formas de TB ya son de muy difícil manejo, tanto clínico como programático^{5,6}. Serán tratados por personal muy experto en el tema y en unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y el abordaje adecuado de sus reacciones adversas. Los posibles regímenes a dar a la gran mayoría de estos pacientes se exponen en la [tabla 5](#).

Papel de la cirugía

La cirugía también puede contribuir al éxito del tratamiento de la TB-MDR^{6,8,59}, aunque solo se considerará para los pocos pacientes que cumplan las 3 condiciones siguientes⁶: 1) lesión bastante localizada, susceptible de ser reseca; 2) reserva respiratoria que permita tolerar la cirugía y el postoperatorio; y 3) falta de medicamentos para diseñar un esquema curativo para el paciente⁶. Basados en esta última premisa, quizás se considerará la cirugía en los pacientes con TB-MDR y resistencia a las FQ, o con un patrón de resistencias aún más amplio (recomendación condicional, muy baja [⊕] calidad de evidencia).

Control a lo largo del tratamiento y evaluación de resultados

Se debería realizar un mínimo de un control mensual durante la fase intensiva del tratamiento, y cada uno o 2 meses en la fase de continuación. Los aspectos a valorar en cada uno de estos controles

Tabla 6
Controles necesarios a realizar a lo largo del tratamiento de la TB

Controles	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	+M12
Visita médica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Baciloscopia (× 2-3)	X	X	X	X	X	X ^a	X	X ^a	X	X ^a	X	X ^a	X
Cultivo (× 2-3)	X	X	X	X	X	X ^a	X	X ^a	X	X ^a	X	X ^a	X
Análisis de sangre	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b
ORL Audiometría	X	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c
Rx tórax	X			X			X			X			X
Oftalmológico	X		X ^d		X ^d		X ^d		X ^d		X ^d		X ^d
Psiquiátrico	X ^e			X ^e			X ^e			X ^e			X ^e

^a Opcional si buena evolución clínica y baciloscopia y cultivos negativos al final del cuarto mes.

^b Solo si el paciente recibe altas dosis de moxifloxacino, bedaquilina y/o delamanid. Si recibe dosis normales de moxifloxacino basta con un EKG cada 2-3 meses.

^c Solo si el paciente recibe tratamiento con un inyectable, bien aminoglucósido o capreomicina.

^d Solo si el paciente recibe etambutol y/o linezolid.

^e Solo si el paciente recibe cicloserina o terizidona.

Tabla 7
Criterios para evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes afectados de TB, siguiendo las recomendaciones de la OMS

Resultado	Definición
<i>Resultados de tratamiento de pacientes con TB que no están afectados de TB con resistencia a rifampicina o TB-MDR^a</i>	
Curado	Paciente con TB con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior
Tratamiento completo	Paciente con TB que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de baciloscopia o cultivo de esputo negativo en el último mes de tratamiento y en al menos una ocasión anterior, ya sea porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no están disponibles
Fracaso al tratamiento	Paciente con TB cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento
Fallecido	Paciente con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento
Pérdida en el seguimiento	Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 30 días consecutivos
No evaluado	Paciente con TB que no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» a otra unidad de tratamiento, y los casos en los que se desconoce el resultado del tratamiento
<i>Resultados de pacientes con TB con resistencia a la rifampicina, o TB-MDR/XDR, que son tratados con medicamentos de segunda línea</i>	
Curado	Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso y 3 o más cultivos negativos consecutivos con un intervalo de por lo menos 30 días, después de la fase intensiva
Tratamiento completo	Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de 3 o más cultivos negativos consecutivos con al menos 30 días de intervalo después de la fase intensiva
Fracaso al tratamiento	Tratamiento suspendido o necesita cambio permanente de esquema o por lo menos de 2 fármacos anti-TB debido a: falta de conversión ^b «al final de la fase intensiva», o reversión ^c bacteriológica «en la fase de continuación después de la conversión» a negativo, o evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas o fármacos inyectables de segunda línea, o reacciones adversas a medicamentos
Fallecido	Paciente con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento
Pérdida en el seguimiento	Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 30 días consecutivos
No evaluado	Paciente con TB que no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» a otra unidad de tratamiento, y los casos en los que se desconoce el resultado del tratamiento

Fuente: World Health Organization⁶⁰.

^a Tratamiento exitoso: la suma de curados más tratamiento completo.

^b Conversión: 2 cultivos negativos obtenidos con intervalo de por lo menos 30 días.

^c Reversión: 2 cultivos positivos con al menos 30 días de separación después de la conversión inicial (fase de continuación).

Tratamiento exitoso: la suma de curados más tratamiento completo.

Tabla 8
Resumen de buenas prácticas en el manejo de TB-MDR

Pasos	Consideraciones
1. Diagnóstico	<i>Tener en cuenta:</i> Historia de fármacos: un mes de monoterapia, o el añadir un solo fármaco a un régimen de tratamiento que no está siendo eficaz es un indicador importante de posible resistencia a este fármaco, o de su posible menor eficacia Prueba sensibilidad a fármacos (PSF): muy fiable para R y H; bastante fiable para inyectables de segunda línea y FQ; menos fiable para S, E y Z; muy poco fiable para Eth/Pth, Cs y PAS. Aún por investigar el método exacto y la credibilidad para Lzd, Bdz, Dlm, Cfz y carbapenemes Realizar test de VIH
2. Número de medicamentos	Al menos 4 medicamentos efectivos: nunca usados en el pasado o con sensibilidad demostrada por PSF, teniendo en cuenta <i>fiabilidad</i> de PSF comentada en punto 1 y posibles resistencias cruzadas Al menos 2 fármacos esenciales (al menos uno con alta capacidad bactericida y al menos otro con capacidad esterilizante) y 2 fármacos acompañantes para proteger a los esenciales
3. Selección de medicamentos	Introducción racional según <i>tabla 3</i> En el caso de TB-MDR, tratar de utilizar medicamentos de primera línea si todavía son efectivos. Pero, en este caso, no contarlos entre los «4 fármacos efectivos» Altas dosis de levofloxacino o moxifloxacino Un fármaco inyectable de segunda línea, o S si mantiene sensibilidad y no se ha usado previamente Usar fármacos grupo 4 hasta completar 4 fármacos efectivos Valorar altas dosis de H
4. Duración del tratamiento	Esquema acortado: 9 meses. Fase intensiva 4 meses o hasta negativización de la baciloscopia. Fase continuación: 5 meses Esquema convencional: 21 meses. Fase intensiva: al menos hasta la negativización de baciloscopia y cultivo; y siempre con un mínimo de 6 meses. Aún mayor duración si no hay 3 medicamentos efectivos en la fase de continuación, o hay sospechas de resistencias a FQ. Fase de continuación: al menos hasta completar 21 meses de tratamiento total y 12 meses con cultivos negativos
5. Cirugía	Siempre con tratamiento directamente supervisado <i>Considerar solo si se cumplen estas 3 condiciones</i> 1) Menos de 4 fármacos efectivos; 2) lesiones localizadas; y 3) reserva respiratoria suficiente tras la resección Valorar sobre todo en TB-XDR y pre-TB-XDR por resistencia a FQ
6. Régimen ideal	<i>Estandarizado:</i> si solo ha recibido esquemas estandarizados en el pasado, tanto de primera como de segunda línea. <i>Individualizado:</i> si ha habido uso de medicamentos de segunda línea fuera de los tratamientos estandarizados, o en contactos de pacientes MDR que los han usado. En este último caso tratar con el régimen que fue efectivo en el caso índice

Siempre es aconsejable consultar con un experto a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para estos pacientes.

Adaptada de: Caminero y Scardigli³⁸.

se pueden ver en la *tabla 6* y los criterios para evaluar los resultados del tratamiento se describen detalladamente en la *tabla 7*⁶⁰.

Manejo de los contactos

Basados en la evidencia disponible, si un contacto de un caso con TB-MDR acaba padeciendo TB, en espera de las pruebas de sensibilidad, recibirá el mismo esquema de tratamiento que el caso índice, con posible ajuste posterior al recibir el resultado de estas pruebas. Si no hubiese confirmación microbiológica del caso secundario, como puede ocurrir en niños, formas paucibacilares o TB extrapulmonar se ha de continuar con el esquema del caso índice. No se aconseja prescribir de forma sistemática tratamiento de la infección tuberculosa a los contactos de TB-MDR si estos no tienen otro factor de riesgo para TB^{3,4,6,61}.

Conclusiones

1. 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 tasas aceptables de curación en la gran mayoría de los enfermos. Estas reglas básicas, que resumen prácticamente toda la normativa, se exponen en la *tabla 8*.
2. En cualquier caso, siempre es aconsejable consultar con un experto a la hora de diseñar un esquema de tratamiento para estos pacientes. Con tal finalidad se recomienda la organización de grupos de expertos a nivel estatal promovidos por las autoridades sanitarias y/o las sociedades científicas.
3. La primera prioridad seguirá siendo dar un buen tratamiento a los pacientes con TB sensible para evitar la aparición de estas resistencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.13:1-194.
2. Caminero JA, Matteelli A, Loddenkemper R. Tuberculosis: Are we making it incurable? (Editorial). *Eur Respir J*. 2013;42:5-8.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization Document. 2006;WHO/HTM/TB/2006.361:1-174.
4. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document. 2008;WHO/HTM/TB/2008.402:1-247.
5. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization Document. 2014;WHO/HTM/TB/2014.11:1-403.
6. Caminero JA, Van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. p. 2013.
7. Mukherjee J, Socci A, Acha J, Alcántara F, Barry D, Bayona J, et al. The PIH guide to management of multidrug-resistant tuberculosis. International edition. Boston: Partners in Health; 2003. p. 2003.
8. World Health Organization. Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016.
9. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. World Health Organization Document. 2011; WHO/HTM/TB/2011.6:1-33.
10. Organization WH. Drug-resistant tuberculosis surveillance & response. Supplement Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization Document; 2014.
11. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, et al. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS ONE*. 2011;6:e16272. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016272>.
12. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:24-30.
13. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Moreno S, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Documento conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:255-74.

14. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, et al. Rapid molecular TB diagnosis: Evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2013;42:252–71.
15. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:551–66.
16. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [State of the Art series. Drug-resistant tuberculosis. Number 4 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:382–90.
17. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013; WHO/HTM/TB/2013.14:1–89.
18. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J*. 2005;25:928–36.
19. Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1559–66.
20. Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD, et al. Implementation of GenoType MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2013;56:503–8.
21. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10:e0119628.
22. Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, et al. Identification of *katG* mutations associated with high-level isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1793–9.
23. Cambau E, Viveiros M, Machado D, Raskine L, Ritter C, Tortoli E, et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:686–96.
24. 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.
25. Van Deun A, Aung KJM, Halim MA, Kumar Das P, Ranjan Sarker M, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:684–92.
26. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1180–7.
27. Piubello A, HassaneHarouna S, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: No relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1188–94.
28. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang CY, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353.
29. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, et al. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e55292.
30. Theron GPJ, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, Steingart KR, et al. The diagnostic accuracy of the GenoType[®] MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10. Art. No.: CD010705.
31. Lacoma A, García-Sierra N, Prat C, Maldonado J, Ruiz-Manzano J, Haba L, et al. GenoTypeMTBDRsl for molecular detection of second-line-drug and ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2012;50:30–6.
32. Brossier F, Guindo D, Pham A, Reibel F, Sougakoff F, Veziris N, et al. Performance of the new version (2.0) of the GenoTypeMTBDRsl test for detection of resistance to second-line drugs in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1573–80.
33. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.07 1–43.
34. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993;329:784–91.
35. 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:S231–79.
36. Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Chapter 12. Treatment of TB. *Eur Respir Monogr*. 2012;58:154–66.
37. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621–9.
38. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887–93.
39. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: Impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42:156–68.
40. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2009;4:e6914.
41. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1508–18.
42. Tang SYL, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, Wu M, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: A study in China. *Eur Respir J*. 2015;45:161–70.
43. Sorgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430–42.
44. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, Venter A, Reddy C, Patientia RF, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2831–5.
45. 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;360:2397–405.
46. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371:723–32.
47. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:949–54.
48. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366:2151–60.
49. Skipconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41:1393–400.
50. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: A randomised trial. *Lancet*. 2012;380:986–93.
51. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:943–53.
52. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI). A Working group of the stop TB partnership. The evaluation of effectiveness and safety of a shorter standardized treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: Stop TB Partnership; 2015.
53. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:1257–66.
54. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*. 2013;41:1386–92.
55. Caminero JA. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:173–81.
56. Grupo de trabajo de tuberculosis de las sociedades científicas, comunidades autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:139–44.
57. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcome among patients with multidrug-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:153–61.
58. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: An individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9:e1001300.
59. Marrone MT, Venkataraman V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:6–16.
60. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.2:1–40.
61. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44:23–63.