

## Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas.

Dr. PEDRO PABLO PINO ALFONSO,<sup>1</sup> Dr. CARLOS GASSIOT NUÑO,<sup>1</sup> Dr. JUAN C. RODRÍGUEZ VÁZQUEZ,<sup>2</sup> Dr. ISIDORO PÁEZ PRATS,<sup>2</sup> Dr. JESÚS BARRETO PENIÉ<sup>2</sup> y Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ-PIÑERA.<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se hace una revisión de la situación actual de la tuberculosis a múltiples drogas en el mundo, los mecanismos biológicos que producen la misma, su epidemiología que pone de manifiesto las grandes diferencias existentes entre las distintas regiones del mundo en cuanto al número de casos y su atención, así como las bases del tratamiento de tan difícil problema con las llamadas drogas de segunda línea. Se mencionan algunos nuevos medicamentos que traen ciertas esperanzas en la mejoría del pronóstico de dicha enfermedad.

**Descriptores DeCS:** TUBERCULOSIS RESISTENTE A MULTIDROGAS/quimioterapia; TUBERCULOSIS RESISTENTE A MULTIDROGAS/epidemiología.

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó a principios de 1995: «si el control de la tuberculosis (Tb) a todo lo ancho del mundo no mejora, entonces se esperan en la presente década noventa millones de nuevos casos y treinta millones de muertes.»<sup>1</sup>

Esta aseveración se hizo sobre la base de los actuales datos epidemiológicos existentes que ubican a la Tb como un gigantesco y alarmante problema que enfrenta el mundo, ubica a esta enfermedad como una de las infecciones más devastadoras que afectan al hombre, a pesar de la existencia de los medicamentos que curan la misma desde hace muchos años, un tercio de la población mundial está infectada con el bacilo tuberculoso, con ocho millones de nuevos casos y tres millones de decesos cada año, que convierten a la Tb en la mayor causa de muerte por infección de un patógeno aislado en el mundo.<sup>2</sup>

Para explicar tan alarmante situación se habla del surgimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con más de cinco millones de personas coinfectadas con Tb y VIH, de los cuales sólo la mitad están bajo tratamiento; de éstos sólo un cuarto son tratados exitosamente.<sup>3</sup>

Se ha aclarado que inciden también el creciente deterioro económico mundial y la pérdida de prioridad de los programas de control, además del surgimiento de la Tb resistente a múltiples drogas, que a pesar de los progresos en la terapia la tasa de supervivencia de las personas enfermas con esta última a los 5 años es del 50 %, similar al que existía antes del advenimiento de las drogas antituberculosas.

En un editorial de *Berkelman y Hughes*, comentan que el comercio internacional y el constante intercambio de personas entre los países han hecho perder el significado de los términos local y global en el contexto de las enfermedades infecciosas.<sup>4</sup> Esto nos motiva dada la magnitud, lo candente y polémico de la tuberculosis resistente a múltiples drogas (TRMD) a nivel mundial, a hacer algunas reflexiones sobre el control y tratamiento de la misma, aunque en nuestro país hoy la multi-resistencia no es un problema.

### MECANISMOS QUE PRODUCEN RESISTENCIA

El bacilo tuberculoso tiene tasas espontáneas y predecibles de mutaciones cromosómicas que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos. El surgi-

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Neumología.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna.

miento de la resistencia a las drogas se produce debido a mutaciones al azar preexistentes en las poblaciones de bacilos, así se puede afirmar que las mismas no son secundarias a la exposición de los medicamentos. La posibilidad de mutaciones espontáneas que causen resistencia a 2 drogas antituberculosas como isoniacida y rifampicina es altamente improbable ya que, por ejemplo, este fenómeno se puede producir en  $10^8$  a  $10^9$  replicaciones bacterianas para cada uno de los medicamentos, por lo que para los 2 se necesitarían  $10^{16}$  replicaciones y aun los pacientes con tuberculosis cavitaria extensa no albergan un número tan grande de bacterias.<sup>5-7</sup> De lo anteriormente expuesto podemos inferir que la multiresistencia es un problema creado por el hombre, ya sea el médico o el paciente, y se presenta en las siguientes circunstancias: insuficiente número de agentes activos en un tratamiento, monoterapia, ingestión errática de las drogas, dosis subóptima, omisión de uno o más de los agentes prescritos y pobre absorción de los medicamentos.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS

La magnitud global de la resistencia a las drogas antituberculosas nunca ha sido bien establecida.<sup>1</sup> Existen muchas limitaciones en los países en vías de desarrollo, algunos de los cuales no tienen recursos para realizar cultivos, y en otros los *test* de susceptibilidad no se efectúan, además de que no existe una estandarización entre los países e incluso entre los laboratorios de un mismo país, sin embargo, en 1997 se publicó un estudio de toda la literatura sobre el particular que apareció en el MEDLINE entre 1985 y 1994 que arrojó los siguientes resultados: La tasa de resistencia primaria a isoniacida tuvo un rango de 0 a 16,9 % (tasa media de 4,1 %); a estreptomocina de 0,1 a 23,5 (media 3,5 %); a rifampicina 0-3 % (media 0,2 %) y etambutol 0-4,2 % (media 0,1 %). La tasa de resistencia adquirida a estos agentes fue mayor que la primaria y se comportó así: isoniacida 4,0-53,7 % (media 10,6 %); estreptomocina 0-19,4 % (media 4,9 %); rifampicina 0-14,5 % (media 2,4 %) y etambutol 0-13,7 % (media 1,8 %). Las mayores tasas de multiresistencia fueron reportadas en Nepal (48 %), Guajarat, India (33,8 %), Nueva York (30,1 %), Bolivia (15,3 %), y Corea (14,5 %).<sup>8</sup>

Este estudio tiene varias limitaciones potenciales, por lo que los datos deben ser analizados con precaución, aunque se puede hacer una observación interesante,

existe una gran variabilidad en la resistencia a las drogas antituberculosas entre los diferentes países e incluso entre distintas regiones y ciudades de un mismo país.

En los últimos años han sido reportados varios brotes de TRMD en el continente americano. En los Estados Unidos la mayoría de los mismos ha ocurrido en pacientes con el VIH y esta coinfección ha producido una alta mortalidad. En el resto de los países latinoamericanos el papel del VIH es menos significativo con excepción de Haití. En pacientes seronegativos el curso de la TRMD es más indolente, por lo que éstos excretan bacilos por un mayor período e infectan de esta manera a un número mayor de contactos.<sup>9</sup>

Se ha sugerido por algunos autores que la TRMD no tiene el mismo grado de transmisibilidad que la Tb susceptible, varios estudios no sostienen esta afirmación,<sup>10</sup> por el contrario parece que tienen la misma capacidad de transmisión. Un estudio realizado en Brasil apoya lo anteriormente planteado; se siguieron 218 contactos estrechos y saludables de 64 pacientes con TRMD, a los 4 años el 8 % de los mismos desarrolló Tb con los patrones de resistencia similares a los de sus contactos.<sup>11</sup>

Por último, en nuestro país, en 1995 en el laboratorio de referencia nacional se le realizó prueba de sensibilidad a 439 cultivos positivos de Tb, de ellos un total de 33 (7,5 %) tenían resistencia a algunas de las drogas de primera línea. Sólo 7 pacientes (1,6 %) fueron resistentes a 2 drogas y de éstos sólo 1(0,2) lo fue a isoniacida y rifampicina, otros 2 casos (0,5) además de estas drogas eran resistentes a estreptomocina. Como mencionamos anteriormente, en la actualidad la situación en Cuba en relación con la multiresistencia se encuentra controlada.

## CONCEPTOS Y DEFINICIONES

Tuberculosis resistente a múltiples drogas. Es la tuberculosis donde se aíslan bacilos resistentes a 2 o más drogas antituberculosas. Nosotros nos adherimos a los que consideran la presencia de multiresistencia cuando ésta es a isoniacida y rifampicina, las 2 principales drogas en el tratamiento de la Tb.

Se considera resistencia primaria cuando el paciente no tiene historia de tratamiento previo anti Tb y resistencia secundaria o adquirida cuando se ha recibido tratamiento por más de 1 mes.<sup>12</sup>

Siguiendo las orientaciones de la OMS en cuanto al tratamiento estándar de primera línea de 6 u 8 meses de la Tb, se logra vencer en la mayoría de los casos el riesgo de falla del tratamiento, por la existencia de resis-

tencia primaria cuando se usa el mismo. En cuanto a la falla del tratamiento en pacientes con resistencia adquirida se puede evitar con el régimen de retratamiento estándar, también orientado por la OMS, que es el siguiente: isoniácida, rifampicina y etambutol durante los 8 meses de tratamiento más la pirazinamida los primeros 3 meses, además de estreptomycinina los 2 primeros meses. (2SHRZE/1HRZE/5HRE).

El régimen estándar de tratamiento debe ser aplicado a los pacientes con falla del tratamiento nacional estándar, recaída y pacientes que regresan al tratamiento después de una interrupción prematura del mismo, si el tratamiento se hace completo y directamente observado, la mayoría de los pacientes se curarán.

Los pacientes tratados previamente con 1 o varios cursos de quimioterapia y en los cuales el esputo permanece positivo por directo o cultivo se observan 3 subpoblaciones de bacilos: los que permanecen susceptibles a todas las drogas antituberculosas, los que son resistentes a isoniácidas, pero siguen susceptibles a rifampicina y los que son resistentes, al menos, a isoniácida y rifampicina; la proporción mayor es la del primer grupo en las regiones o países donde la quimioterapia ha sido aplicada adecuadamente en los últimos años.<sup>13</sup> Por el contrario en los pacientes que tienen falla después del retratamiento si fue administrado completo y bajo observación directa, la mayoría excretan bacilos resistentes (80 %) y hasta el 50 % será multirresistente.<sup>14</sup>

Debemos sospechar la presencia de TRMD cuando recibimos los informes del laboratorio que indican resistencia al menos a la isoniácida y rifampicina, aunque este resultado debe ser recibido críticamente si es uno solo y si no se corresponde con el comportamiento clínico, por lo que se deben indicar 1 ó 2 nuevos estudios de susceptibilidad, pues el error en los laboratorios también puede estar presente. Se debe sospechar también TRMD cuando el paciente está recibiendo el retratamiento directamente observado y después de 5 meses continúa excretando bacilos y/o no hay mejoría clínica o empeora.

Si sospechamos falla lo primero es chequear si el paciente ha tomado las drogas como se prescribieron, pues este incumplimiento es la causa más común del mismo. No debemos cambiar aceleradamente de tratamiento si encontramos esputos positivos a los 2 ó 3 meses de iniciado el mismo, porque los pacientes con enfermedad severa se puede demorar más en negativizar el esputo, podemos realizar el monitoreo a través de la disminución de la codificación en el examen directo, la mejoría radiológica y clínica.

Si tenemos disponibles los *test* de susceptibilidad se deben realizar en los cultivos positivos a los 4 ó 5 meses de iniciado el régimen, ya a esta altura el cultivo reviste gran importancia en el diagnóstico de multirresistencia. Si a los 2 ó 3 meses el cultivo permanece positivo y el directo se ha negativizado, podemos considerar que estamos en el camino de la completa conversión. Por otro lado, de 1 a 2 meses después de negativizado el cultivo se pueden encontrar exámenes directos positivos debido a la presencia de bacilos muertos.

En un esputo que inicialmente se convirtió en negativo o inclusive la codificación disminuyó y posteriormente aumenta o se positiviza, estamos en presencia de una falla del tratamiento, esto se conoce con el nombre de aumento y disminución.<sup>15,16</sup>

En cuanto al deterioro clínico, si no se acompaña de deterioro bacteriológico y radiológico, puede ser debido a otras muchas razones, lo mismo con los hallazgos radiológicos que pueden empeorar por cuadros sobreañadidos como neumonía, tromboembolismo pulmonar y cáncer, entre otros.

## **BASES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TB RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS**

Existen algunos principios básicos en el tratamiento de la TRMD que deben ser tenidos en cuenta si se quiere tener éxito en tan difícil tarea; en primer lugar el mismo debe ser llevado a cabo en unidades especializadas que cuenten con un personal de vasta experiencia y habilidad, estas unidades especiales deben tener el respaldo de un laboratorio confiable que sea capaz de realizar los cultivos y los *test* de sensibilidad, y a su vez, debe existir otro laboratorio a un nivel superior para chequear la calidad del primero.

El tratamiento de la TRMD involucra a las llamadas drogas de segunda línea o de reserva que son menos efectivas, producen más reacciones secundarias, por lo que son menos toleradas y son mucho más caras, por lo tanto, se infiere que las autoridades sanitarias deben ejercer estricto control sobre las mismas, limitar su uso a las unidades y personal entrenado, de esta manera se evitará el surgimiento de tuberculosis incurable.

Es de vital importancia la garantía de un adecuado suministro de las drogas que permita completar los tratamientos una vez que éstos se han iniciado.

La guía fundamental para iniciar un adecuado tratamiento es el resultado de los *test* de resistencia a todas

las drogas, incluyendo las llamadas de segunda línea, sin embargo, en la mayoría de los casos éstos no están disponibles al momento de decidir el tratamiento que siempre será individualizado, por lo que es crucial obtener una serie de datos por todas las vías posibles como son: el paciente, sus familiares, los médicos de asistencia y la historia clínica previa y así conformar una historia detallada de cada uno de los tratamientos recibidos y la respuesta, tanto clínica como bacteriológica, para facilitar el trabajo se puede crear un esquema que recoja la siguiente información:

- Datos generales.
- Fecha de diagnóstico.
- Fecha de comienzo de cada tratamiento.
- Drogas recibidas, dosis, frecuencia y duración de cada tratamiento.
- Fecha de terminación de cada tratamiento.
- Resultado de los exámenes directos.
- Resultados de los cultivos.
- Resultados de los *test* de sensibilidad.
- Resultados de los exámenes radiológicos.
- Comportamiento clínico en cada momento.

Existen 2 situaciones específicas a las que el médico se enfrenta a la hora de decidir qué régimen utilizar ante un paciente con TRMD. La primera es el desconocimiento del resultado de los *test* de susceptibilidad, esto ocurre incluso en unidades especializadas y en regiones o países donde el tratamiento de la Tb está organizado y controlado por programas. Lo usual es que estos resultados demoren al menos 2 meses por lo que se hace imprescindible comenzar el tratamiento sin los mismos en la mano.

Los datos recogidos en el esquema anterior nos permiten conocer las drogas a las cuales los bacilos del paciente tienen probabilidad de permanecer sensibles, y sobre esta base indicar el régimen disponible que pueda

ser el más efectivo, dicho paciente debe recibir el tratamiento bajo supervisión directa, por lo menos hasta que el esputo se negativice. Se le debe brindar un adecuado soporte psicológico que le permita sobrellevar los efectos indeseables de las drogas seleccionadas, con el convencimiento por parte del paciente y el o los trabajadores de salud responsables de su cuidado de que éstas son la única barrera existente entre la vida y la muerte.

La primera regla es no utilizar drogas que se hayan dado previamente, se deben usar al menos 3 ó 4 a las cuales el bacilo probablemente permanezca sensible. Es aconsejable utilizar un aminoglucósido inyectable más la pirazinamida, ya que la resistencia a esta última es improbable a pesar de haber sido usada anteriormente, esta combinación suministra una buena actividad bactericida.

El tratamiento debe ser siempre diario y directamente observado. Como se utilizan drogas débiles se debe extender éste hasta 18 meses después de la conversión del esputo que debe ocurrir 3 ó 4 meses después del comienzo. Éste será el momento de suspender una o más de las drogas más débiles y con más reacciones secundarias. Se debe realizar un seguimiento bacteriológico con cultivo y examen directo mensualmente hasta el sexto mes y después realizarlos cada cuatro meses hasta finalizar el tratamiento.

*Crofton* recomienda el siguiente régimen de tercera línea cuando no se conocen los *test* de susceptibilidad y existe una evidente TRMD.<sup>14</sup> (cuadro 1).

Si se conocen los *test* de susceptibilidad *Crofton* recomienda los siguientes regímenes de tercera línea. Tomado de Guidelines on the management of drug resistant tuberculosis. Who/Tb, 1996. (cuadro 2).

Régimen de tercera línea recomendado también por *Crofton* para la TRMD tomado de Guidelines on the Management of drug resistant tuberculosis. WHO/Tb, 1996, adaptado (cuadro 3).

CUADRO 1.

Primera fase		Segunda fase	
Drogas	Duración mínima	Drogas	Duración mínima
Aminoglucósidos:	3 meses	Etionamida	18 meses
Kanamicina		Ofloxacina	
Amikacina			
Capreomicina			
Etionamida			
Pirazinamida			
Ofloxacina			

CUADRO 2.

Resistencia a:	Primera fase		Segunda fase	
	Drogas	Duración mínima en meses	Drogas	Duración mínima en meses
Isoniacida (Estreptomicina tiacetazona)	1. Rifampicina	2-3	1. Rifampicina	6
	2. Aminoglucósido*	2-3	2. Etambutol	6
	3. Pirazinamida	2-3		
	4. Etambutol	2-3		
Isoniacida y Etambutol (estreptomicina)	1. Rifampicina	3	1. Rifampicina	6
	2. Aminoglucósido*	3	2. Etionamida	6
	3. Pirazinamida	3		
	4. Etionamida**	3		

\* Estreptomicina si permanece activa. Si hay resistencia a ésta kanamicina o capreomicina.

\*\* Si la etionamida no está disponible o es mal tolerada a una dosis de 500 mg/día usar ofloxacin.

CUADRO 3.

Resistencia a:	Primera fase		Segunda fase	
	Drogas	Duración mínima en meses	Drogas	Duración mínima meses
Isoniacida, rifampicina y estreptomicina	1. Aminoglucósido.*	3	1. Etionamida	18
	2. Etionamida	3	2. Ofloxacin	18
	3. Pirazinamida	3	3. Etambutol	
	4. Ofloxacin**	3		
	5. Etambutol	3		
Isoniacida y etambutol. Estreptomicina y rifampicina	1. Aminoglucósido	3	1. Etionamida	18
	2. Pirazinamida	3	2. Cicloserina	18
	3. Etionamida	3	3. Ofloxacin	18
	4. Ofloxacin	3		
	5. Cicloserina***	3		
Isoniacida, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina	1. Ofloxacin o ciprofloxacina	Hasta la conversión	1. Etionamida	24
	2. Amikacina		2. Ofloxacin o ciprofloxacina	24
	3. PAS		3. Cicloserina	24
	4. Cicloserina			24
	5. Etionamida			

\* Kanamicina, amikacina o capreomicina.

\*\* La dosis diaria de 800 mg puede ser reducida a 400 mg si no es bien tolerada.

\*\*\* Se utiliza PAS si la cicloserina no está disponible o es muy tóxica.

Otras drogas utilizadas por vía oral en pacientes con TRMD son:

### TIACETAZONA

Utilizada fundamentalmente en los países en vías de desarrollo por su bajo precio, tiene una modesta acción anti Tb. Y presenta resistencia cruzada con la etionamida, además de reacciones secundarias severas como el síndrome de Stevens-Johnson, sobre todo en pacientes con SIDA.

### CLOFAZIMINA

Es una droga utilizada en la lepra con acción anti Tb *in vitro*, pero su eficacia clínica no ha sido demostrada.

### AMOXICILLÍN-CLAVULÁNICO

Existe un reporte de su efectividad en el tratamiento de la Tb,<sup>18</sup> sin embargo la concentración inhibitoria mínima es muy alta en relación con la máxima concentración sérica permisible.

### RIFABUTÍN

No es útil en la TRMD debido al alto nivel de resistencia cruzada con la rifampicina, experiencia planteada por *Iseman*.<sup>5</sup> Existe otro estudio de su uso sin buenos resultados en Hong Kong.<sup>19</sup>

Levofloxacina y esparfloxacina. Estos 2 agentes han demostrado en estudios con animales tener una mayor potencia contra el bacilo Tb. Tanto *in vivo* como *in vitro*



en comparación con ofloxacin y ciprofloxacina y, por lo tanto, son una esperanza como drogas de segunda línea en el tratamiento de la TRMD. Levofloxacina parece ser la fluoroquinolona de elección para todos los pacientes que son candidatos a la terapia con quinolonas. Por otra parte la esparfoxacina tiene de 2 a 8 veces mayor actividad microbactericida que ofloxacin, ciprofloxacina y levofloxacina en dosis toleradas, sin embargo, ésta debe ser usada con gran precaución, pues tiene una alta incidencia de fotosensibilidad, por lo que el paciente que la toma no puede recibir la luz solar ni rayos ultravioletas artificiales mientras dure el tratamiento y hasta 5 días después de discontinuado el mismo (comunicación personal de *Paula I. Fujiwara*, Directora del Buró de control de la Tb en Nueva York).

### INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA EN LA TRMD

Debido al alto porcentaje de fallas de tratamiento, existen centros donde hoy en día son más agresivos y usan más frecuentemente la resección quirúrgica como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad localizada y una buena reserva cardiorrespiratoria.<sup>20</sup>

Para evitar complicaciones en la cirugía de la Tb se debe operar cuando la población bacilar es muy baja, está demostrado que el mejor momento es después de 2 meses de tratamiento. Es indispensable seguir con el mismo régimen utilizado antes de la intervención al menos por 18 meses más.

### DROGAS ANTITUBERCULOSAS DE SEGUNDA LÍNEA

De acuerdo con su actividad se pueden dividir en tres grupos:

Con actividad bactericida: aminoglucósidos, tionamidas y en condiciones de ph ácido pirazinamida (droga de primera línea utilizada en la TRMD).

Drogas con actividad bactericida baja: fluoroquinolonas.

Drogas con efecto bacteriostático (cuando se dan en las dosis usuales al hombre) etambutol, cicloserina y PAS.

### AMINOGLUCÓSIDOS.

#### KANAMICINA Y AMIKACINA.

Son agentes bactericidas tanto *in vivo* como *in vitro* contra la micobacteria tuberculosa. Este efecto se debe valorar cuando hay resistencia a la estreptomycin. Es común la resistencia cruzada entre kanamicina y amikacina.

La dosis óptima es de 15 mg/kg de peso, usualmente de 750 mg a 1 g diariamente por 5 días por vía intramuscular profunda. La duración del tratamiento es de 3 a 4 meses, si es necesario administrar la droga en la segunda fase se hará 2 ó 3 veces por semana a la misma dosis con monitoreo de las reacciones secundarias.

#### Efectos adversos

Ototoxicidad, sordera o vértigo, nefrotoxicidad reversible. Debe ser reducida la dosis en los pacientes con IRC para evitar la acumulación de la droga. No se deben utilizar en el embarazo.

### CAPREOMICINA

No es realmente un aminoglucósido. Su efecto bactericida es de valor cuando los bacilos son resistentes a estreptomycin, kanamicina y amikacina, pues no hay resistencia cruzada entre ellas.

La dosis usual es de 1g diario en una sola dosis sin excederse de 20 mg/kg/día de 40 a 120 días, después debe ser reducida a 2 ó 3 veces por semana por el riesgo aumentado de reacciones secundarias.

#### Reacciones secundarias

Las mismas que las drogas anteriores, además de hipokaliemia, hipomagnesemia, raramente reacciones cutáneas y hepatitis. Se debe administrar intramuscular profundo para evitar el edema y dolor.

### ETIONAMIDA O PROTIONAMIDA

Son agentes bactericidas del grupo de las tionamidas, su estructura química es parecida a la tiacetazona, por lo que es frecuente una resistencia parcial cruzada entre ellas.

Su presentación es en tabletas de 125 mg o 250 mg. La dosis máxima óptima es de 15-20 mg/kg/día o 1 g. La dosis usual es de 500 mg a 1 g diariamente en dependencia del peso corporal y la tolerancia. Pocas personas pueden tomar más de 750 mg diarios.

#### Reacciones secundarias

Molestias epigástricas, anorexia, náuseas, sabor metálico. Pueden ocurrir vómitos y aumento de la salivación. No son raras las reacciones psicóticas incluyendo alucinaciones, también depresión. La hipoglicemia es

rara pero peligrosa, no se debe administrar durante el embarazo.

#### OFLOXACINA Y CIPROFLOXACINA

Son agentes bactericidas débiles de la familia de las fluoroquinolonas. Las evidencias sugieren que su eficacia es equivalente cuando una de ellas es utilizada sólo con otras drogas efectivas. No tienen reacción cruzada con otros agentes antituberculosos, pero sí entre ellas.

Se presentan en forma de tabletas, 200 mg de ofloxacina y 250 mg de ciprofloxacina. La dosis usada es de 600-800 mg (3 ó 4 tabletas) de ofloxacina o 1 000-1 500 mg (4-6 tab) de ciprofloxacina durante la fase inicial. Si la dosis de 800 mg no es tolerada se puede reducir a 400 mg de ofloxacina durante la segunda fase.

#### Reacciones secundarias

Trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) o síntomas del SNC (mareos, cefalea, cambios de carácter y raramente convulsiones). No se deben utilizar en el embarazo y en niños en crecimiento pues pueden empeorar el mismo por su acción sobre los cartílagos.

#### CICLOSERINA O TERIZIDONA

Es bacteriostática en la dosis usual. Terizidona es una combinación de 2 moléculas de cicloserina. Este antibiótico no tiene resistencia cruzada con otras drogas.

La dosis es administrada en tabletas de 250 mg de cicloserina y 300 mg de terizidona. La dosis máxima es de 15 a 20 mg/kg, la usual es 500 a 750 mg de cicloserina y 600 mg de terizidona. Pocos pacientes toleran más de 750 mg diarios y en la segunda fase más de 500 mg/día, se divide en 2 dosis diarias.

#### Reacciones secundarias

Mareos, convulsiones, cefaleas, temblor, insomnio, confusión, depresión. El mayor riesgo es el intento suicida, se deben monitorear las reacciones del sistema nervioso central. La piridoxina puede disminuir estas manifestaciones. Se debe evitar su uso en pacientes con historia de epilepsia, enfermedad mental o alcoholismo, debe usarse con precaución en pacientes con IRC.

#### ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO. (PAS)

Es un agente bacteriostático, su principal valor fue como efectiva compañía de la isoniacida para prevenir la resistencia a esta última, fue usado mucho hace 30 años, pero raramente hoy. Su presentación puede ser en tabletas de 0,5 g o granúlos en paquetes de 4g.

La dosis diaria es de 150 mg/kg ó 10 a 12 g diarios en 2 dosis. Hay evidencias de que 4 g cada 12 horas de la preparación granular se asocia con un buen nivel en sangre y buena tolerancia.

#### Reacciones secundarias

Trastornos gastrointestinales y dermatológicos, disfunción hepática, hipokaliemia. La administración prolongada en grandes dosis puede producir hipotiroidismo que es reversible al suspender la droga. Debe evitarse en los pacientes con falla renal.

#### SUMMARY

We analyse present state of worldwide multidrug-resistant tuberculosis; biological mechanism triggering it; epidemiology, revealing significant differences between diverse regions of the world, concerning number of cases and its care, as well as bases of treatment to this unpleasant problem relying mainly in so-called second line drugs. Some of new drugs giving hope for improvement of prognosis of this disease, are listed.

*Subject headings:* MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS/drug therapy; MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS/epidemiology.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
2. Anonymous tuberculosis: A global emergency. *World Health Forum* 1993;14:438.
3. Lee B, Reichman MD. Multidrug resistance in the world: the present situation. *Chemotherapy* 1996;42(Suppl 3):2-9.
4. Ruth L, Berkelman MD, James M, Hughes MD. The conquest of infectious disease: who are we kidding. *Ann Intern Med* 1993;119:426-7.
5. Michael D, Iseman MD. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. *New Engl J Med* 1993;329:784-91.
6. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:496-514.
7. Gwendolyn L. Gilbert. Multidrug resistant tuberculosis: prevention is better than cure. *Medical Journal* 1996;164:121-4.
8. Daavid LC, Bustred F, Mario C. Raaviglione: drug resistant tuberculosis: review of the Worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance Project. *Clin Infect Dis* 1997;(Suppl 1):121-30.
9. Farmer P. Poverty, inequality and drug resistance: meeting community needs. *Series in Health and Social Justice* 1997;3(5):1-11.
10. Snider DE, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug resistant and drug susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:125-32.

11. Kritski AL, Ozorio Márquez MJ, Rabahi MF. Transmission of tuberculosis to close contacts of patient with multidrug resistant tuberculosis. *Am J Respir Care Med* 1996;153:331-5.
  12. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva:WHO, 1993.
  13. Mazouni L, Zidouni N, Boulahbal F, Chaulet P. Treatment of failure and relapse cases of pulmonary tuberculosis within a national programme based on short-course chemotherapy (preliminary report) TSRU, Progress Report, 1992, vol 1: 36-42.
  14. Crofton J, Chaulet P. Guidelines on the management of drug resistant tuberculosis . WHO/Tb. 1996.
  15. Crofton J. Failure in the treatment of pulmonary tuberculosis: potential causes and their avoidance. *Bull Int Union Tuberc* 1980; 55(3-4):93-9.
  16. Chaulet P, Idouni N. Failure in tuberculosis chemotherapy, edited by Gangdhrm. PRI 1996 (in Press).
  17. Nunn P, Kibuya D. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetaone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991;337:627-30.
  18. Nadler JP, Berger J, Nord JA. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 1991;99:1025-6.
  19. Hong Kong Chest Service (British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of floxacin in the treatment of patient with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin, and rifampicin. *Tuber Lung Dis* 1992;73 59-67.
- Recibido: 5 de noviembre de 1997. Aprobado: 13 de enero de 1998. Dr. *Pedro Pablo Pino Alfonso*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.