

# Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*

Pere Coll

Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Departamento de Genética y Microbiología. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

El tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* ha de ser prolongado, ya que existen poblaciones de bacilos diferentes en cuanto a su actividad metabólica, y asociar varios fármacos, puesto que tienen lugar mutaciones cromosómicas espontáneas que producen resistencia. El fenotipo multirresistente se debe a la adquisición secuencial de mutaciones en diferentes loci de genes independientes. El conocimiento de los mecanismos de resistencia permite desarrollar técnicas moleculares para su detección precoz, lo cual permite un control correcto. El tratamiento de la tuberculosis incluye isoniazida, rifampicina y piracinamida los primeros 2 meses e isoniazida y rifampicina hasta completar los 6 meses de tratamiento. En determinadas situaciones debe añadirse un cuarto fármaco, etambutol en adultos y estreptomycin en niños, en quienes no puede monitorizarse la agudeza visual. En esta revisión se describen las características, actividad, mecanismos de resistencia y efectos secundarios de los distintos antituberculosos.

**Palabras clave:** Antimicobacterianos. Tratamiento de la tuberculosis. Mecanismo de resistencia.

## Drugs with activity against *Mycobacterium tuberculosis*

Treatment for *Mycobacterium tuberculosis* has to be lengthy, since populations of this bacillus differ in metabolic activity, and it has to consist of various associated drugs, since spontaneous chromosome mutations can give rise to drug resistance. The multiresistant phenotype emerges with sequential acquisition of mutations in several loci of separate genes. Knowledge of the mechanisms of resistance permits the development of molecular techniques for the early detection of resistant strains, thereby making proper control possible. Tuberculosis treatment includes isoniazid, rifampicin and pyrazinamide during the first two months and isoniazid and rifampicin to complete six

months of treatment. In specific situations, a fourth drug is added, ethambutol for adults and streptomycin for children in whom visual acuity cannot be monitored. This review describes the characteristics, activity, resistance mechanisms and side effects associated with the various antituberculosis drugs.

**Key words:** Antituberculosis drugs. Tuberculosis treatment. Resistance mechanisms.

## Introducción

El tratamiento de la tuberculosis se basa en conceptos muy distintos a los de las demás infecciones bacterianas. *Mycobacterium tuberculosis* tiene un tiempo de generación prolongado y la capacidad para entrar en períodos de latencia con una actividad metabólica limitada, lo cual dificulta la acción de los antimicrobianos<sup>1</sup>. Respecto al tratamiento existen poblaciones de bacilos diferentes en función de su localización y actividad. Así, los bacilos presentes en las cavidades pulmonares se multiplican de forma activa en un ambiente aerobio; los del interior de los macrófagos lo hacen en un ambiente microaerófilico que induce la latencia, y los que se encuentran en el interior del *caseum* tienen sólo ocasionalmente un ciclo replicativo (crecimiento intermitente). Por otra parte, *M. tuberculosis* puede multiplicarse en los tejidos, donde la penetración de los antibióticos es fácil, o bien encontrarse en cavidades pulmonares, pus o material caseoso, en donde la penetración de los antibióticos resulta más difícil. Finalmente, hay que señalar que el pH del material caseoso y el del interior de los macrófagos es muy bajo, lo cual condiciona la actividad de los distintos fármacos<sup>2</sup>. Los fármacos antituberculosos presentan un perfil de actividad diferenciado frente a cada una de estas localizaciones y poblaciones y es necesario asegurarse de que el tratamiento prescrito sea activo frente a todas ellas.

Las micobacterias presentan una resistencia natural a numerosos antibacterianos, por el hecho de poseer una pared compleja, muy hidrófoba, con una permeabilidad reducida para un gran número de compuestos<sup>3</sup>; por ello, el tratamiento de la tuberculosis se realiza con antimicrobianos específicos (con actividad antituberculosa). También se han descrito enzimas modificantes como las betalactamasas<sup>4</sup> o sistemas de eflujo<sup>5</sup>. La tuberculosis tiene un tratamiento eficaz que asegura, en los casos no complicados, una tasa de curación superior al 95%. El éxito de este tratamiento se basa en la asociación de fármacos y en su larga duración: isoniazida (hidracina del ácido isonicotínico, INH), rifampicina (RIF)

Correspondencia: Dr. P. Coll.  
Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Avda. Sant Antoni M.<sup>a</sup> Claret, 167. 08025 Barcelona.  
Correo electrónico: pcoll@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 19-03-2003; aceptado el 24-03-2003.

y piracinamida (amida del ácido pirocinoico, PZA) los primeros 2 meses e INH y RIF hasta completar los 6 meses de tratamiento<sup>6,7</sup>. Debe añadirse un cuarto fármaco en aquellas zonas con una incidencia de resistencia primaria a la INH superior al 4%, cuando el paciente ha sido previamente tratado con antimicobacterianos, cuando el paciente es de un país con una elevada incidencia de tuberculosis resistente o cuando existe el antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis resistente conocida. Este cuarto fármaco sería etambutol (ETB) para los adultos y estreptomycin (STR) para los niños en quienes no es posible monitorizar la agudeza visual. Los fármacos mencionados se conocen como fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Existen también otros fármacos de segunda línea o de reciente desarrollo que constituyen, como veremos, alternativas para el tratamiento en determinadas situaciones.

La paradoja del tratamiento de la tuberculosis es que cuando se cumplen 50 años de la introducción de una quimioterapia eficaz, el número de casos de la enfermedad a escala mundial es mayor y, lo que es más alarmante, aumenta el número de infecciones por cepas resistentes a los fármacos antituberculosos. Así, existen más de 1.500 millones de infectados (un tercio de la población mundial), aproximadamente 8 millones de nuevos casos de la enfermedad cada año y 3 millones de muertes<sup>8,9</sup>. A esta situación han contribuido la pandemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>10</sup>, la reducción de la financiación de los programas de control de la enfermedad, los movimientos migratorios a partir de países con gran incidencia de tuberculosis y el incremento de la incidencia de cepas multiresistentes<sup>11</sup>. Por ello, en 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis una emergencia de salud pública global.

Estudios genéticos han demostrado que la resistencia a los fármacos antituberculosos se debe a mutaciones cromosómicas espontáneas en los genes que codifican la diana del fármaco o enzimas implicadas en la activación del fármaco<sup>12-14</sup>. Se han descrito mutaciones puntuales, deleciones o inserciones responsables de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea o a algunos de segunda línea. La tasa con la que tienen lugar estas mutaciones difiere para cada uno de los antimicrobianos, siendo la más elevada la del ETB y la más baja la de RIF y quinolonas. No obstante, no se conoce una alteración genética que, por sí misma, dé lugar al fenotipo de multiresistencia (definido como la asociación de resistencias como mínimo a INH y RIF). Este fenotipo multiresistente se debe a la adquisición secuencial de mutaciones en diferentes *loci* de genes independientes<sup>15</sup>. La detección precoz de la resistencia a los fármacos antituberculosos es esencial para el correcto control de la tuberculosis resistente<sup>16-18</sup>. El conocimiento de los mecanismos de resistencia permite desarrollar técnicas moleculares para su detección precoz<sup>19-22</sup>.

En 1994, la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedad Pulmonar empezaron un proyecto global sobre vigilancia de resistencias a los fármacos antituberculosos, del cual se han publicado los resultados correspondientes a los periodos 1985-1994<sup>23</sup> y 1996-1999<sup>24</sup>. En este último período se recogió información sobre la resistencia primaria en 54 países o

puntos geográficos. La prevalencia de la resistencia primaria frente a cualquier fármaco fue del 10,7% (intervalo, 1,7-36,9%) y la prevalencia de multiresistencia primaria del 1% (0-14,1%). En el área metropolitana de Barcelona hemos realizado un estudio multicéntrico durante los años 1995-1997 que incluyó 1.535 pacientes que no habían recibido tratamiento antituberculoso previo y 214 pacientes tratados anteriormente. La resistencia primaria fue del 5,7% (INH, 3,8%; RIF, 1%; STR, 2,1%; ETB, 0,3%, y PZA 1%) y la multiresistencia primaria del 0,9%. La resistencia adquirida fue del 20,5% (INH, 17,3%; RIF, 9,8%; STR, 4,7%; ETB, 1,9%, y PZA 6,5%) y la multiresistencia adquirida del 9,3%<sup>25</sup>.

La relación existente entre la aparición de resistencias y el *fitness* bacteriano es motivo de controversia. Existen evidencias que apuntan hacia una menor patogenicidad de las cepas multiresistentes. Así, en Holanda, trabajos realizados con técnicas de epidemiología molecular indican una menor agrupación de las cepas multiresistentes, lo cual indicaría una menor transmisibilidad de estas cepas<sup>13</sup>; por otra parte, la mayoría de brotes por cepas multiresistentes se han dado en enfermos infectados por el VIH. A pesar de ello, se ha observado en el modelo mûrido de tuberculosis que, si bien las cepas isogénicas mutadas con resistencia a INH debida a una alteración del gen que codifica para la catalasa-peroxidasa presentan una menor patogenicidad que las cepas salvajes, esto no es así cuando la resistencia se debe a alteración del gen *inhA*<sup>26</sup>. Así pues, la capacidad de las cepas resistentes para provocar enfermedad dependerá del genotipo salvaje del que provengan, del genotipo de la resistencia y del estado inmunitario del huésped susceptible<sup>13</sup> (tablas 1 y 2).

## Antimicobacterianos de primera línea

### Isoniacida

La INH es un fármaco sintético introducido en terapéutica en 1952. Los miembros del complejo tuberculoso son generalmente muy sensibles a la INH, mientras que el papel de la INH en el tratamiento de otras micobacterias es muy limitado.

De hecho, la INH es un profármaco que requiere una activación *in vivo* que producirá un potente derivado, capaz de oxidar o acilar grupos proteicos, que finalmente actuará en la síntesis de los ácidos micólicos de la pared de *M. tuberculosis*. La activación de la INH se lleva a cabo por la enzima catalasa-peroxidasa codificada por el gen *katG*<sup>27</sup>. En el 42-58% de las cepas INH resistentes se encuentran mutaciones en el gen *katG*<sup>12,13</sup>. A pesar de que se ha descrito un número importante de mutaciones en este gen, la más frecuente es la Ser315Thr, que se encuentra en aproximadamente el 40% de las cepas resistentes. La enzima resultante es incapaz de activar la INH provocando una resistencia de alto nivel (concentración inhibitoria mínima [CIM] > 1 mg/ml), pero mantiene el 50% de su actividad catalasa-peroxidasa, asegurando un nivel de protección oxidativa suficiente<sup>28</sup>. La ausencia o disminución de la actividad catalásica en las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la INH ya se conocía desde 1954<sup>29</sup>.

TABLA 1. Características de los antimicrobianos antituberculosos

Antibiótico	Administración (dosis máxima)	Dosificación habitual adultos (dosis máxima)	Dosificación habitual niños	Pico sérico ( $\mu\text{g/ml}$ )*	CIM	Efectos adversos
Isoniacida	Oral	5 mg/kg/día en 1 dosis (300 mg/día)**	5-10 mg/kg/día en 1 dosis (300 mg/día)**	4,5-7**	0,05-0,2	Hepatitis clínica (0,1% < 30 años; 4% > 65 años) Polineuritis periférica
Rifampicina	Oral	10 mg/kg/día en 1 dosis (600 mg/día)	10 mg/kg/día en 1 dosis (600 mg/día)	10	< 0,5	Molestias gastrointestinales Afectación hepática
Rifabutina	Oral	150-300 mg/día en 1 dosis	75 mg/día en 1 dosis	0,2-0,5	0,06-8	Reacciones hipersensibilidad Inducción enzimática
Piracinamida	Oral	15-30 mg/kg/día en 1 dosis (2 g/día)	15-30 mg/kg/día en 1 dosis (2 g/día)	30-50	20	Hiperuricemia Hepatotoxicidad
Etambutol	Oral	15-25 mg/kg/día en 1 dosis (2,5 g/día)		2-5	1-5	Neuritis óptica
Estreptomina	IM	15 mg/kg/día en 1 dosis (1 g/día)	20-40 mg/kg/día en 2 dosis	25-50	8	Alteraciones vestibulares y auditivas
PAS	Oral	150 mg/kg/día cada 6-12 h (9-12 g/día)	150-360 mg/kg/día cada 6-8 h	7-8	1	Intolerancia gastrointestinal
Cicloserina	Oral	250-500 mg cada 12 h (1 g/día)	10-20 mg/kg/día en 2 dosis (1 g/día)	10	5-20	Neuropatía periférica Alteraciones del SNC Reacciones psicóticas (depresión)
Etionamida	Oral	250-500 mg cada 12 h (1 g/día)	15-20 mg/kg/día en 3 dosis (750 mg/día)	2-20	0,6-2,5	Intolerancia digestiva Hepatotoxicidad Neurotoxicidad
Amicacina	IM	15-20 mg/kg/día en 1 o 2 dosis	15-22,5 mg/kg/día en 1, 2 o 3 dosis	16-38	1	Ototoxicidad (vestibular y coclear) Nefrotoxicidad
Capreomicina	IM	15 mg/kg/día en 1 dosis (1 g/día)	20 mg/kg/día en 1 dosis (1 g/día)	30-35	1-50	
Ofloxacino	Oral	200-400 mg cada 12 h (800 mg/día)		3-11	0,5-2,5	Molestias gastrointestinales Alteración del SNC
Ciprofloxacino	Oral	250-750 mg cada 12 h (1,5 g/día)		2-4	0,25-3	Exantema, prurito, urticaria
Linezolid	Oral	600 mg cada 12 h	10 mg/kg/día (> 3 meses)	13		Mielosupresión (trombocitopenia, anemia) Inhibición débil de la monoaminoxidasa

\*De 1 a 4 h de la administración de la dosis habitual.

\*\*Junto con 10 mg de piridoxina.

CIM: concentración inhibitoria mínima; IM: intramuscular; PAS: ácido paraaminosalicílico; SNC: sistema nervioso central.

Elaborada a partir de Mensa et al<sup>34</sup>, Inderlied y Salfinger<sup>49</sup> y Amsden<sup>75</sup>.

Si la enzima catalasa-peroxidasa se encuentra intacta, el derivado activo de la INH actúa bloqueando la síntesis de los ácidos micólicos. Una de las dianas intracelulares del derivado activo sería la reductasa de la proteína transportadora de ácidos grasos acilénicos codificada por el gen *inhA*<sup>30</sup>. En aproximadamente el 25% de las cepas resistentes se producen mutaciones en la región *inhA* y suelen asociarse a una resistencia de bajo nivel. La mayor parte de estas mutaciones se han descrito en la región reguladora del gen y originan una sobreexpresión de la enzima que compensa la acción inhibitoria del fármaco. Ocasionalmente se han descrito mutaciones en la zona de interacción de la enzima y la INH<sup>31,32</sup>. Del 10 al 20% de las cepas resistentes a la INH no presentan alteraciones del gen *katG* ni *inhA*. Se han investigado otros genes como

el *ahpC* (alquil hidroperoxidorreductasa), *kasA* (cetoácido sintasa), *ceoA* (UDP galactopiranosas reductasa) y las deshidrogenasas de malato y nicotinamida-adenina dinucleótido reducido (NADH)<sup>13</sup>. El papel exacto de las alteraciones encontradas en estos genes respecto a la resistencia a la INH queda por determinar.

La INH es activa tan sólo frente a los bacilos en replicación activa, siendo su papel muy limitado en las poblaciones que replican lentamente, como las del *caseum*, o en las poblaciones latentes como las del interior de los macrófagos. La mutación espontánea que produce la resistencia se da con una frecuencia<sup>33</sup> de  $10^{-5}$  a  $10^{-6}$ . La CIM en las cepas sensibles oscila entre 0,025 y 0,05  $\mu\text{g/ml}$ . Las concentraciones séricas después de 2 h de una dosis oral de 300 mg son de 4,5 a 7  $\mu\text{g/ml}$ . Puede producir

TABLA 2. Actividad, mecanismos de acción y de resistencia de los antimicrobianos antituberculosos

Antibiótico	Actividad	Mecanismo de acción	Base genética de mutantes resistentes	Frecuencia
Isoniacida	Bactericida; bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis de ácidos micólicos	<i>katG</i> (42-58%) <i>inhA</i> (21-34%)	10 <sup>-5</sup> -10 <sup>-6</sup>
Rifampicina	Bactericida, bacilos metabólicamente activos, en estado de latencia y con crecimiento intermitente	Inhibición de la transcripción	<i>rpoB</i> (96-98%)	10 <sup>-8</sup>
Piracinamida	Bactericida, bacilos en estado de latencia en el interior de los macrófagos	Desconocido	<i>pncA</i> (72-97%)	
Etambutol	Bacteriostático, bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis de arabinogalactano y lipoarabinomano (pared celular)	<i>embCAB</i> (47-65%)	10 <sup>-5</sup>
Estreptomina	Bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis proteica	<i>rpsL</i> (52-59%) <i>rrs</i> (8-21%)	10 <sup>-6</sup>
PAS	Bacilos metabólicamente activos	Antifólico	Desconocida	10 <sup>-6</sup>
Cicloserina		Inhibición de la síntesis de D-alanil-D-alanina (pared celular)	Desconocida	10 <sup>-4</sup>
Fluoroquinolonas		Inhibición de la síntesis de ADN (inhibición de la ADN girasa)	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> (75-94%) ¿eflujo?	
Linezolid		Inhibición de la síntesis proteica		

PAS: ácido paraaminosalicílico.

Elaborada a partir de Telenti<sup>13</sup> e Inderlied y Salfinger<sup>49</sup>.

hepatotoxicidad, y se ha descrito elevación de las transaminasas subclínica entre el 10 y el 15% de los pacientes tratados. El riesgo de la hepatitis clínica es muy bajo (0,1%) antes de los 30 años y se incrementa de manera progresiva hasta el 4% en mayores de 65 años<sup>34</sup>. También puede originar una polineuritis periférica por déficit de piridoxina. Los efectos neurológicos de la INH pueden prevenirse con una dosis diaria de entre 10 y 50 mg/día de piridoxina.

### Rifampicina

La RIF, rifamicina SV con un grupo aminometilpiperacina en posición 3, es un antimicrobiano semisintético introducido en terapéutica en el año 1967. La RIF, al igual que las demás rifamicinas, es un potente inhibidor de la síntesis de ARN mensajero (ARNm), y, por tanto, de la transcripción genética, al unirse a la polimerasa de ARN dependiente de ADN de los procariontes. En *Escherichia coli* esta enzima es un oligómero compuesto por cuatro subunidades distintas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta'$  y  $\sigma$  que están codificados por los genes *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* y *rpoD*, respectivamente). La inhibición de la transcripción tiene lugar porque la RIF se fija a la subunidad beta<sup>35</sup>. Además de un efecto bactericida sobre las células de *M. tuberculosis* metabólicamente activas, la RIF también posee una excelente acción esterilizante de las bacterias en estado de latencia (que sólo presentan ocasionalmente actividad metabólica), tanto en los focos necróticos como en el interior de los macrófagos. Esta actividad de la RIF, junto con la inclusión de la PZA en los esquemas terapéuticos, ha permitido acortar el tratamiento de la tuberculosis no complicada a 6 meses.

La mutación espontánea que origina la resistencia se observa con una frecuencia<sup>33</sup> de 10<sup>-8</sup>. Las CIM para *M. tuberculosis* son muy bajas (0,005-0,2  $\mu\text{g/ml}$ ). El pico sérico a las 2-4 h de una dosis oral de 600 mg es de 5-10  $\mu\text{g/ml}$ . Puede producir molestias gastrointestinales y afectación hepática (en menos del 1,1% de los pacientes). También desencadena reacciones de hipersensibilidad como fiebre, prurito, urticaria, vasculitis cutánea, eosinofilia, trombocitopenia, hemólisis o insuficiencia renal por nefritis intersticial. Tiñe la orina, el sudor y las lágrimas de color naranja. Es un potente inductor enzimático, puede disminuir las concentraciones séricas de otros fármacos administrados concomitantemente como, entre otros, antirretrovirales inhibidores de la proteasa, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, corticoides y sulfonilurea.

Las micobacterias, al igual que otros géneros bacterianos, adquieren resistencia a la RIF mediante mutaciones en una región bien definida de 81 pares de bases (27 codones) de la región central del gen que codifica para la subunidad beta de la polimerasa de ARN (*rpoB*). Más del 96% de las cepas resistentes a la RIF poseen mutaciones en esta región<sup>36-38</sup>. Este hecho facilita enormemente el desarrollo de técnicas moleculares para la detección rápida de la resistencia a la RIF en la cepa aislada por cultivo o incluso directamente en la muestra clínica<sup>20,39</sup>. A pesar de que se han descrito 35 variantes alélicas distintas, con ligeras variaciones en su distribución geográfica, las mutaciones más comunes (65-86%) son las que afectan al codón 526 o al codón 531 y dan lugar a una resistencia de alto nivel (CIM > 32  $\mu\text{g/ml}$ ). Hay que señalar que en el 4% de las cepas no se detectan mutaciones en este fragmento de 81 pb. En estas cepas, la resistencia puede deberse a mutaciones fuera de esta

región, habiéndose descrito particularmente en la región aminoterminal<sup>12</sup>, o a mecanismos alternativos como alteraciones en la permeabilidad a la RIF<sup>38</sup>. Así como la resistencia aislada a la INH se observa con cierta frecuencia, la resistencia a la RIF se asocia a la resistencia a la INH, por lo que su detección constituye un marcador de multiresistencia. Ocasionalmente se ha descrito monoresistencia a la RIF en enfermos VIH positivos<sup>40</sup>.

### Piracinamida

La PZA es un derivado sintético de la nicotinamida. Posee un potente efecto esterilizante sobre los bacilos tuberculosos latentes en el interior de los macrófagos, que permite, cuando se usa asociada a la RIF, acortar la duración del tratamiento de la tuberculosis no complicada a 6 meses. No obstante, carece de actividad frente a las demás micobacterias, incluyendo otros componentes del complejo tuberculosis. La PZA es un profármaco que es convertido a su forma activa, el ácido piracinoico, por la enzima micobacteriana piracinamidasa. La PZA difunde pasivamente al interior de los macrófagos, donde es convertida en ácido piracinoico que se acumula intracelularmente por un sistema ineficiente de bombeo. El ácido piracinoico actúa sobre su diana, una enzima implicada en la síntesis de los ácidos micólicos<sup>41</sup>, tanto directamente como porque disminuye el pH intracelular por debajo de los límites tolerados por esta enzima.

La CIM promedio de *M. tuberculosis* es de 20 µg/ml. A las 1-4 h de una dosis oral de 1 g se obtienen picos séricos de alrededor de 45 µg/ml. Durante el tratamiento se puede observar hiperuricemia por bloqueo de la secreción tubular renal de uratos. Ocasionalmente provoca hepatotoxicidad<sup>42</sup> (los esquemas terapéuticos actuales con dosis de 20 a 35 mg/kg/día son mucho menos hepatotóxicos) y alteraciones gastrointestinales. Excepcionalmente pueden aparecer exantema y fotosensibilidad.

Se ha observado que entre el 72 y el 97% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a PZA poseen mutaciones dispersas en el gen estructural (*pncA*) o en el promotor de la piracinamidasa<sup>43</sup>. No obstante, existen cepas resistentes a la PZA, sin mutaciones en el gen *pncA*, en las que esta resistencia se debe a otros mecanismos relacionados con la permeabilidad o el eflujo<sup>44</sup>. Dos miembros del complejo tuberculoso, *M. bovis* spp. *bovis* y *M. bovis*-bacilo de Calmette-Guérin, son constitutivamente resistentes a la PZA debido a una mutación puntual, C → G en el codón 169, en el gen *pncA*.

### Etambutol

El ETB, etilen-diamino-dibutanol es un producto isómero dextrógiro derivado de la etilendiamina. Es activo frente a *M. tuberculosis*, con CIM de 1 a 5 µg/ml, aunque esta actividad requiere el crecimiento activo de las células susceptibles. Tiene una actividad variable sobre las demás especies de micobacterias de crecimiento lento y su actividad es mucho menor en las especies de crecimiento rápido. El ETB inhibe de forma específica la biosíntesis de la pared micobacteriana. Así, la resistencia al ETB se asocia con cambios en una región genómica definida, el operón *embCAB*<sup>45</sup>, que codifica arabinosil transferasa (*EmbC*, *EmbA* y *EmbB* en *M. tuberculosis*) relacionadas con la síntesis de componentes de la pared celular como el

arabinogalactano y el lipoarabinomanano<sup>46</sup>. La resistencia de alto nivel (> 20 µg/ml) se debe a un proceso múltiple que incluye como primer paso una sobreexpresión de las proteínas Emb, para posteriormente añadirse mutaciones en la región EmbB o cambios adicionales en los niveles de expresión<sup>45</sup>. Entre el 47 y el 69% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes presentan mutaciones en la región EmbB<sup>45,47</sup>. En las cepas que no presentan mutaciones en la región EmbB la resistencia suele ser menor con CIM < 10 µg/ml<sup>48</sup>. La resistencia en *M. tuberculosis* se observa con una frecuencia de 10<sup>-5</sup>.

El pico sérico a las 2-4 h de una dosis oral de 1,5 g es de 5 µg/ml. Puede causar neuritis óptica, relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. Deben darse instrucciones al enfermo para que comunique inmediatamente cualquier disminución de la agudeza visual o dificultad para distinguir los colores rojo y verde. Como se ha comentado anteriormente, debido a la dificultad de monitorizar la agudeza visual no se recomienda utilizar etambutol para el tratamiento de la tuberculosis infantil.

### Estreptomina

La STR es un antibiótico aminoglucósido que interfiere en la síntesis proteica bloqueando la traducción del ARNm tanto en su inicio como en la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena polipeptídica. La CIM para las cepas sensibles oscila alrededor de 8 µg/ml, obteniéndose picos séricos de 25 a 50 µg/ml a la 1-2 h de una dosis intramuscular de 1 g<sup>49</sup>. Los efectos secundarios más importantes son las alteraciones vestibulares y con menos frecuencia las auditivas. Se relacionan con la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La frecuencia con la que aparecen mutantes resistentes en *M. tuberculosis* es de 10<sup>-6</sup>. El mecanismo de resistencia bacteriano más frecuente es la expresión de enzimas modificantes de aminoglucósidos adquiridos vía plásmidos o transposones. No obstante, tal como se ha comentado anteriormente, no se ha descrito la difusión horizontal de material genético en *M. tuberculosis* ni, por tanto, de enzimas modificantes. En las micobacterias, el mecanismo conocido de resistencia a los aminoglucósidos es por alteración de la diana sobre la que actúan (16sRNA) como consecuencia de mutaciones cromosómicas. Estas mutaciones afectan al los genes que codifican el 16S ARNr (*rrs*) y la proteína ribosomal S12 (*rpsL*). Es interesante recordar que la mayoría de eubacterias tienen varias copias del operón ARNr, mientras que *M. tuberculosis* sólo tiene una. Así, en *M. tuberculosis*, una mutación que origine cambios nucleotídicos ya puede provocar resistencia (comportamiento dominante)<sup>38</sup>. Las mutaciones que afectan al gen *rpsL* se dan en el 52-59% de las cepas resistentes y produce una resistencia de alto nivel (CIM > 500 µg/ml), mientras que las que afectan al gen *rrs* se observan en el 8-21% de las cepas y producen una resistencia de nivel intermedio (CIM, 50-500 µg/ml)<sup>13,50</sup>. La mayor parte de las mutaciones en *rrs* se circunscriben a la región 530. Esta región interacciona con la proteína ribosomal S12. Existen diferentes teorías que relacionan la estructura conformacional de la región 530 con la fidelidad de la traducción<sup>50</sup>. En aproximadamente un tercio de las cepas resistentes existe un nivel de resistencia bajo (CIM, 25-50 µg/ml) y no se

detectan alteraciones en los genes *rrs* o *rpsL*. En estas cepas se ha sugerido un mecanismo de permeabilidad para justificar la resistencia<sup>50</sup>.

## Antimicobacterianos de segunda línea

### Ácido paraaminosalicílico

El ácido paraaminosalicílico (PAS) es activo frente a *M. tuberculosis*, mientras que los demás microorganismos, incluyendo las demás micobacterias, son resistentes. Es activo frente a la población de crecimiento extracelular. El mecanismo de acción del PAS no se conoce con exactitud. Se le ha atribuido una inhibición de la síntesis de ácido fólico, del metabolismo del ácido salicílico y del transporte de hierro. La CIM para *M. tuberculosis* es de 1 µg/ml, obteniéndose picos séricos de 7 a 8 µg/ml después de 1 a 2 h de una dosis de 4 g<sup>49</sup>. El PAS se absorbe de forma incompleta en el tracto digestivo, por lo que la dosis oral es elevada (10-12 g/día), lo cual, unido a una cierta intolerancia gastrointestinal, puede llevar a problemas de cumplimiento terapéutico.

### Cicloserina

La D-cicloserina (4-amino-3-isoxazolidinona) es un análogo de la D-alanina que inhibe de forma competitiva, las enzimas D-alanil-D-alanina sintetasa, alanina racemasa y alanina permeasa, interfiriendo con la síntesis de la pared micobacteriana<sup>51</sup>. Es activa frente a todas las micobacterias, así como frente a otros microorganismos. Las CIM para *M. tuberculosis* oscilan entre 5 y 20 µg/ml, obteniéndose picos séricos de alrededor de 10 µg/ml a las 4 h de una dosis oral de 250 mg<sup>49</sup>. La resistencia a la cicloserina parece depender de alteraciones en la D-alanil-D-alanina sintetasa<sup>52</sup>. La toxicidad es muy elevada e incluye neuropatía periférica, alteraciones del sistema nervioso central como confusión, irritabilidad, cefalea, disartria, vértigo o convulsiones y alteraciones psicóticas que incluyen la depresión grave con ideas suicidas. Por ello, no suele utilizarse cuando existen alternativas.

### Etionamida (ETH), protionamida

La ETH (etil-tio-isonicotinamida) y la protionamida (propil-tio-isonicotinamida) son derivados del ácido isonicotínico con una potente actividad frente a *M. tuberculosis* y otras micobacterias. La ETH inhibe la síntesis de ácidos micólicos y estimula las reacciones de oxidorreducción. Su mecanismo de acción es pues parecido al de la INH. De hecho, las mutaciones en el gen *inhA* que confieren una resistencia de bajo nivel a la INH también produce resistencia a la ETH<sup>32</sup>. Hay que destacar, no obstante, que las cepas con resistencia de alto nivel a INH por alteración del gen *katG* permanecen sensibles a la ETH. Presenta resistencia cruzada con la tiacetazona.

La CIM de ETH para *M. tuberculosis* oscila entre 0,6 y 2,5 µg/ml, alcanzándose valores séricos de 20 µg/ml a las 3-4 h de una dosis oral de 0,5 a 1 g<sup>49</sup>. Pueden existir efectos adversos que incluyen intolerancia digestiva, hepatitis tóxica y diversos tipos de neurotoxicidad.

### Amicacina, kanamicina, capreomicina y viomicina

La amicacina y la kanamicina, junto con la estreptomina, son aminoglucósidos similares estructuralmente y poseen actividad antituberculosa. La tobramicina y la gentamicina, por el contrario, no son efectivas en el tratamiento de la tuberculosis a las dosis habituales. La capreomicina y la viomicina son antimicrobianos peptídicos básicos que comparten el mecanismo de acción con los aminoglucósidos. La proporción de mutantes resistentes espontáneas es elevada oscilando entre 10<sup>-3</sup> y 10<sup>-5</sup>. No se absorben por vía oral siendo de administración intramuscular.

No existe resistencia cruzada entre la estreptomina y la capreomicina<sup>53</sup> por lo que la capreomicina es activa frente a la mayoría de cepas resistentes a la estreptomina. La CIM de la capreomicina en cepas sensibles oscila alrededor de 10 µg/ml. Suelen alcanzarse picos séricos de 30 µg/ml. La capreomicina es menos tóxica que la viomicina, amicacina y, especialmente, que la kanamicina, por lo que se considera una alternativa para el tratamiento de la tuberculosis resistente<sup>54</sup>. Algunas cepas resistentes a la capreomicina presentan resistencia cruzada con la amicacina y la kanamicina.

La amicacina es el antibiótico más potente del grupo, tanto *in vitro*, como en el modelo animal, con CIM frente a *M. tuberculosis* de 1 µg/ml. Se han obtenido concentraciones séricas de 10-30 µg/ml después de la administración de una dosis intramuscular. Existe poca experiencia en el tratamiento de la tuberculosis por su precio elevado y mayor toxicidad. No obstante, puesto que suele ser más asequible la determinación de concentraciones séricas de amicacina que de estreptomina o capreomicina, la amicacina puede ser una alternativa en aquellos enfermos con insuficiencia renal o en ancianos con alteraciones auditivas. Como es bien conocido, todos los antimicrobianos del grupo tienen efectos ototóxicos (tanto vestibulares como cocleares), así como nefrotóxicos.

### Tiosemicarbazona

Es uno de los fármacos antituberculosos menos potentes y más tóxicos. Su mecanismo de acción se desconoce. Es activo frente a *M. tuberculosis* con una CIM promedio de 1 µg/ml, obteniéndose picos séricos de 1 a 4 µg/ml a las 1-2 h de una dosis oral de 150 mg.

La proporción de mutantes resistentes espontánea es elevada, por su bajo coste, en algunos países en vías de desarrollo. No se dispone del fármaco ni en Europa ni en Estados Unidos. Entre otras reacciones adversas puede producir reacciones cutáneas graves, hepatitis, anemia hemolítica, granulocitopenia y trastornos del equilibrio. En enfermos infectados por el VIH se ha asociado el tratamiento de la tuberculosis con tiosemicarbazona con la aparición del síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica grave<sup>55</sup>, por lo que se desaconseja su uso en este tipo de paciente<sup>56</sup>.

## Nuevos fármacos antimicobacterianos

### Rifamicinas: rifabutina y rifapentina

La rifabutina es una espiro-piperidil rifamicina y la rifapentina es una ciclopentil rifamicina. Ambas poseen acti-

vidad frente a *M. tuberculosis*. La rifabutina es más activa que la rifampicina *in vitro* y en el modelo murino de tuberculosis<sup>57</sup>. El mecanismo de acción y los mecanismos de resistencia son idénticos a los de la rifampicina pero aproximadamente el 30% de las cepas resistentes a la rifampicina, son susceptibles a la rifabutina y rifapentina, existiendo una correlación entre la mutación en concreto y el espectro de resistencia<sup>49</sup>. Así, los alelos Gln-513 → Leu, His-526 → Arg, Asp, Pro, Tyr or Gln; y Ser-531 → Leu, Trp, o Tyr, resistentes a la rifampicina, tienen resistencia cruzada de alto nivel con rifabutina y rifapentina, mientras que las cepas con Leu-511 → Pro, Asp-516 → Tyr, Val o Ser-522 → Leu el incremento de la CIM a la rifabutina es inferior a 0,5 µg/ml y se consideran moderadamente susceptibles<sup>38,58,59</sup>. La rifabutina se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones séricas de 0,5 µg/ml después de 4 h de una dosis de 300 mg. Los efectos adversos son similares a los de la rifampicina e incluyen las interacciones con fármacos antirretrovirales<sup>49</sup>. A pesar de ello, en los enfermos infectados por el VIH tratados con inhibidores de las proteasas, se recomienda tratar con 150 mg de rifabutina en lugar de con 600 mg de rifampicina, porque tiene menos efecto sobre el metabolismo de estos inhibidores de las proteasas<sup>60</sup>. La rifapentina alcanza concentraciones séricas de 15 µg/ml a las 5 o 6 h de una dosis de 600 mg. Su vida media es más larga (13 h), con lo cual puede administrarse 2 veces por semana. Cuando se ha comparado el tratamiento con rifapentina 2 veces a la semana con el tratamiento diario con rifampicina, los resultados han sido similares, aunque el número de recaídas en el grupo de la rifapentina era ligeramente superior<sup>49</sup>.

### Fluoroquinolonas

El núcleo central de la estructura de las moléculas de quinolona es un anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína. Desde la síntesis del ácido nalidíxico en 1962 se ha ido modificando esta estructura. El hecho más destacable es la incorporación al carbono 6 de un átomo de flúor (fluoroquinolonas). La actividad de las quinolonas tiene lugar a nivel de las topoisomerasas de tipo II y, fundamentalmente, sobre la ADN-girasa compuesta de dos subunidades A y de dos subunidades B codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente. Una diana secundaria de actuación sería la topoisomerasa IV, codificada por los genes *parC* y *parE*. El desarrollo de la resistencia a las quinolonas es un proceso complejo que generalmente asocia mutaciones que afectan la ADN-girasa, la topoisomerasa IV y/o proteínas de membrana que regulan la permeabilidad y el eflujo del fármaco. En *M. tuberculosis* se han descrito mutaciones en *gyrA*<sup>61</sup> que se asocian a resistencia clínica a la ciprofloxacina, así como resistencia cruzada con la ofloxacina. También se han descrito mutaciones en el gen *gyrB*<sup>62</sup> así como una bomba de eflujo (gen *lfrA*) que confiere una resistencia de bajo nivel<sup>63,64</sup>.

La actividad de las nuevas quinolonas sobre *M. tuberculosis*, su buena distribución tisular y celular, así como los escasos efectos adversos hacen que las fluoroquinolonas sean considerados fármacos de segunda elección, generalmente limitados al tratamiento de infecciones por cepas multirresistentes<sup>65</sup>. Ciprofloxacino, ofloxacino, esparfloxacino y levofloxacino han sido eficaces

terapéuticamente en un modelo experimental de tuberculosis en el ratón<sup>66,67</sup>. Existen también numerosos datos *in vitro*, tanto de CIM como en modelos de cultivo de macrófagos, sobre las actividades de las nuevas quinolonas<sup>68,69</sup>. La CIM de ciprofloxacino frente a *M. tuberculosis* oscila entre 0,25 y 3 µg/ml y la de ofloxacino entre 0,5 y 2,5 µg/ml, habiéndose sugerido 2 µg/ml como punto de corte para la sensibilidad<sup>49</sup>. Se obtienen picos séricos de 2,4 y 4,3 µg/ml a la 1-2 h de una dosis oral de ciprofloxacino de 500 o 750 mg respectivamente. Para ofloxacino, la concentración sérica después de una hora de una dosis oral de 400 mg es de 2,9 µg/ml<sup>49</sup>. Hay que tener en cuenta que la concentración en el tejido pulmonar de ciprofloxacino y ofloxacino es de aproximadamente 4 veces la observada en el suero<sup>70</sup>. Una de las limitaciones del tratamiento con quinolonas es el desarrollo de resistencias.

### Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una nueva familia de antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis proteica al fijarse a la subunidad ribosomal 50S<sup>71,72</sup>. Dos oxazolidinonas, PNU-100480 y linezolid, han demostrado una buena actividad frente a *M. tuberculosis* en el modelo murino de la enfermedad. Tras la administración a las ratas de una dosis de 50 mg/kg de PNU-100480 se consiguen concentraciones séricas de 7 µg/ml del metabolito sulfóxido que posee una potente actividad antimicrobiana. En el caso del linezolid, y en el mismo modelo animal, se consiguen picos séricos de 17,7 y 36,0 µg/ml tras la administración de una dosis oral única de 50 y 125 mg/kg, respectivamente<sup>73</sup>. En el modelo murino, la actividad de PNU-100480 fue comparable a la de la INH, mientras que linezolid fue algo menos activo<sup>73</sup>. La toxicidad de estos antimicrobianos es escasa, habiéndose descrito alteraciones gastrointestinales y trombocitopenia y anemia reversibles. Las oxazolidinonas pueden tener un futuro en el tratamiento de la tuberculosis<sup>74</sup>.

### Bibliografía

- Wayne LG. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:908-14.
- Gillespie SH. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:267-74.
- Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: Structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 1994;123:11-8.
- Kwon HH, Tomioka H, Saito H. Distribution and characterization of beta-lactamases of mycobacteria and related organisms. *Tuber Lung Dis* 1995;76:141-8.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537-44.
- Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
- Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Rubén F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
- Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: Commentary on a reemerging killer. *Science* 1992;257:1055-64.
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence,

- and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *Jama* 1999;282:677-86.
10. Haas DW, Des Prez RM. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: A historical perspective on recent developments. *Am J Med* 1994;96: 439-50.
  11. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
  12. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res* 2001;2:164-8.
  13. Telenti A. Genetics and pulmonary medicine. 5. Genetics of drug resistant tuberculosis. *Thorax* 1998;53:793-7.
  14. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis* 1998;79:3-29.
  15. Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C, Jacobs WR Jr, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: A molecular study. *Lancet* 1994;344:293-8.
  16. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;333:907-11.
  17. Turett GS, Telzak EE, Torian LV, Blum S, Alland D, Weisfuse I, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1238-44.
  18. Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1245-52.
  19. Torres MJ, Criado A, Palomares JC, Aznar J. Use of real-time PCR and fluorimetry for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance-associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2000;38:3194-9.
  20. García de Viedma D, Del Sol Díaz Infantes M, Lasala F, Chaves F, Alcalá L, Bouza E. New real-time PCR able to detect in a single tube multiple rifampin resistance mutations and high-level isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2002;40:988-95.
  21. Lipschutz RJ, Morris D, Chee M, Hubbell E, Kozal MJ, Shah N, et al. Using oligonucleotide probe arrays to access genetic diversity. *Biotechniques* 1995; 19:442-7.
  22. Piatek AS, Tyagi S, Pol AC, Telenti A, Miller LP, Kramer FR, et al. Molecular beacon sequence analysis for detecting drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Biotechnol* 1998;16:359-63.
  23. World Health Organisation. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Genève: WHO; 1997.
  24. World Health Organisation. Antituberculous drug resistance in the world. Report no. 2- Prevalence and trends. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Genève: WHO, 2000.
  25. Martin-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvado M, et al. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2000;115:493-8.
  26. Wilson TM, De Lisle GW, Collins DM. Effect of inhA and katG on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Mol Microbiol* 1995;15: 1009-15.
  27. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358: 591-3.
  28. Rouse DA, DeVito JA, Li Z, Byer H, Morris SL. Site-directed mutagenesis of the katG gene of *Mycobacterium tuberculosis*: Effects on catalase-peroxidase activities and isoniazid resistance. *Mol Microbiol* 1996;22:583-92.
  29. Middlebrook G. Isoniazid resistance and catalase activity of tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc* 1954;69:471-2.
  30. Vilcheze C, Morbidoni HR, Weisbrod TR, Iwamoto H, Kuo M, Sacchettini JC, et al. Inactivation of the inhA-encoded fatty acid synthase II (FASII) enoyl-acyl carrier protein reductase induces accumulation of the FASII end products and cell lysis of *Mycobacterium smegmatis*. *J Bacteriol* 2000;182: 4059-67.
  31. Sacchettini JC, Blanchard JS. The structure and function of the isoniazid target in *M. tuberculosis*. *Res Microbiol* 1996;147:36-43.
  32. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994;263:227-30.
  33. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970;20: 810-4.
  34. Mensa J, Gatell J, Jimenez de Anta M, G P, Dominguez-Gil A. Guía terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Masson, 2002.
  35. McClure WR, Cech CL. On the mechanism of rifampicin inhibition of RNA synthesis. *J Biol Chem* 1978;253:8949-56.
  36. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-50.
  37. Cole ST. Rifamycin resistance in mycobacteria. *Res Microbiol* 1996;147: 48-52.
  38. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:496-514.
  39. Torres MJ, Criado A, Palomares JC, Aznar J. Detection of rpoB mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with LightCycler technology. *J Clin Microbiol* 2002;40:735.
  40. March F, Garriga X, Rodriguez P, Moreno C, Garrigo M, Coll P, et al. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered from compliant patients with human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997;25:1044-7.
  41. Zimhony O, Cox JS, Welch JT, Vilcheze C, Jacobs WR Jr. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med* 2000;6:1043-7.
  42. Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. *Tubercle* 1980;61:41-9.
  43. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nat Med* 1996;2:662-7.
  44. Raynaud C, Laneelle MA, Senaratne RH, Draper P, Laneelle G, Daffe M. Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria: importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology* 1999; 145:1359-67.
  45. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, Bernasconi C, Stockbauer KE, Wiele B, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* 1997;3:567-70.
  46. Belanger AE, Besra GS, Ford ME, Mikusova K, Belisle JT, Brennan PJ, et al. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:11919-24.
  47. Sreevatsan S, Stockbauer KE, Pan X, Kreiswirth BN, Moghazeh SL, Jacobs WR Jr, et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: critical role of embB mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1677-81.
  48. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2270-3.
  49. Inderlied C, Salfinger M. Antimycobacterial agents and susceptibility tests. En: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover R, editors. *Manual of clinical microbiology*. 7 ed. Washington: ASM Press, 1999. p. 1601-23.
  50. Meier A, Sander P, Schaper KJ, Scholz M, Bottger EC. Correlation of molecular resistance mechanisms and phenotypic resistance levels in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2452-4.
  51. Davidson PT. Treatment of mycobacterial infections. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63:23-5.
  52. David HL. Resistance to D-cycloserine in the tubercle bacilli: Mutation rate and transport of alanine in parental cells and drug-resistant mutants. *Appl Microbiol* 1971;21:888-92.
  53. McClatchy JK, Kanes W, Davidson PT, Moulding TS. Cross-resistance in *M. tuberculosis* to kanamycin, capreomycin and viomycin. *Tubercle* 1977;58: 29-34.
  54. Wallace J. Antimycobacterial agents. En: Mandell G, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 436-48.
  55. Dukes CS, Sugarman J, Cegielski JP, Lallinger GJ, Mwakuya DH. Severe cutaneous hypersensitivity reactions during treatment of tuberculosis in patients with HIV infection in Tanzania. *Trop Geogr Med* 1992;44:308-11.
  56. Nunn P, Porter J, Winstanley P. Thiacetazone—avoid like poison or use with care? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:578-82.
  57. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE Jr. Rifabutin (ansamycin LM 427): A new rifamycin-S derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis* 1987;9:519-30.
  58. Moghazeh SL, Pan X, Arain T, Stover CK, Musser JM, Kreiswirth BN. Comparative antimycobacterial activities of rifampin, rifapentine, and KRM-1648 against a collection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known rpoB mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2655-7.

59. Ohno H, Koga H, Kohno S, Tashiro T, Hara K. Relationship between rifampin MICs for and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1053-6.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:921-5.
61. Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, Philipp W, Huang WM, Kreiswirth B, et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:773-80.
62. Kocagoz T, Hackbarth CJ, Unsal I, Rosenberg EY, Nikaido H, Chambers HF. Gyrase mutations in laboratory-selected, fluoroquinolone-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1768-74.
63. Takiff HE, Cimino M, Musso MC, Weisbrod T, Martinez R, Delgado MB, et al. Efflux pump of the proton antiporter family confers low-level fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium smegmatis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:362-6.
64. Cambau E, Jarlier V. Resistance to quinolones in mycobacteria. *Res Microbiol* 1996;147:52-9.
65. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997;25:1213-21.
66. Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J. *In vitro* and *in vivo* activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1341-4.
67. Klemens SP, Sharpe CA, Rogge MC, Cynamon MH. Activity of levofloxacin in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1476-9.
68. Tomioka H, Sato K, Akaki T, Kajitani H, Kawahara S, Sakatani M. Comparative *in vitro* antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone HSR-903, sitafloxacin (DU-6859a), gatifloxacin (AM-1155), and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium complex*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:3001-4.
69. Tomioka H. Prospects for development of new antimycobacterial drugs. *J Infect Chemother* 2000;6:8-20.
70. Andriole V. Quinolones. New York: Churchill Livingstone, 1990.

## ANEXO 1. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*

---

- 1. El tratamiento de la tuberculosis debe ser prolongado porque:**
  - a) *Mycobacterium tuberculosis* tiene un tiempo de generación prolongado.
  - b) *M. tuberculosis* puede entrar en períodos de latencia con actividad metabólica limitada o en períodos de crecimiento intermitente.
  - c) *M. tuberculosis* posee una pared muy compleja con permeabilidad reducida para muchos compuestos.
  - d) Posee sistemas de eflujo que reducen la cantidad intracelular de fármaco.
  - e) Todas las anteriores son correctas.
- 2. ¿En cuál de las siguientes localizaciones la población de *M. tuberculosis* se multiplica activamente?**
  - a) Cavidades pulmonares.
  - b) Interior de los macrófagos.
  - c) *Caseum*.
  - d) Todas ellas.
  - e) Ninguna de ellas.
- 3. ¿En cuál de las siguientes situaciones debe añadirse un cuarto fármaco en el tratamiento inicial de la tuberculosis?**
  - a) En aquellas zonas con una incidencia de resistencia primaria a la isoniácida (INH) superior al 4%.
  - b) Cuando el paciente ha sido tratado previamente con antimicobacterianos.
  - c) Cuando el paciente es de un país con una elevada incidencia de tuberculosis resistente.
  - d) Cuando existe el antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis resistente conocida.
  - e) En todas las anteriores.
- 4. La resistencia a los fármacos antituberculosos se debe fundamentalmente a:**
  - a) Mutaciones cromosómicas espontáneas en los genes que codifican la diana del fármaco o enzimas implicadas en la activación del fármaco.
  - b) Transmisión horizontal de plásmidos portadores de genes de resistencia.
  - c) Presencia de bombas de eflujo que disminuyen la concentración intracelular de fármaco.
  - d) Alteración de la permeabilidad de la pared.
  - e) Presencia de enzimas modificantes.
- 5. En el período 1996-1999 la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedad Pulmonar recogieron información sobre la resistencia primaria en 54 países o puntos geográficos. La prevalencia de la resistencia primaria frente a cualquier fármaco fue del 10,7% (intervalo, 1,7%-36,9%) y la prevalencia de multiresistencia primaria fue del 1% (0-14,1%). ¿Cuáles fueron estas cifras en el área metropolitana de Barcelona los años 1995-1997?**
  - a) 20,5 y 13%.
  - b) 15,6 y 8,7%.
  - c) 10 y 4,3%.
  - d) 5,7 y 0,9%.
  - e) 2,3 y 0%.
- 6. ¿Cuál de los siguientes fármacos es activo frente a las células en estado de latencia y ha permitido acortar el tiempo de tratamiento de la tuberculosis?**
  - a) Isoniácida.
  - b) Rifampicina.
  - c) Etambutol.
  - d) Piracinamida.
  - e) Los señalados en b) y d).
- 7. Las mutaciones en la región *inhA* producen resistencia a:**
  - a) Isoniácida de bajo nivel.
  - b) Isoniácida de alto nivel.
  - c) Etionamida.
  - d) Rifampicina.
  - e) a) y c) son ciertas.
- 8. ¿Cuál de los siguientes efectos secundarios es propio de la rifampicina?**
  - a) Afectación hepática.
  - b) Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, prurito, etc.).
  - c) Inducción enzimática del metabolismo de otros fármacos (antirretrovirales inhibidores de la proteasa, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, etc.).
  - d) Tinción de la orina, sudor y lágrimas de color naranja.
  - e) Todos los anteriores.
- 9. ¿Cuál de los siguientes antituberculosos es un profármaco que debe ser convertido a su forma activa?**
  - a) Isoniácida.
  - b) Rifampicina.
  - c) Piracinamida.
  - d) Etambutol.
  - e) Los señalados en a) y c).
- 10. ¿Cuál de los siguientes aminoglucósidos es el más activo frente a *M. tuberculosis* tanto *in vitro* como en el modelo animal?**
  - a) Estreptomina.
  - b) Kanamicina.
  - c) Amicacina.
  - d) Tobramicina.
  - e) Gentamicina.

---

Nota. Las respuestas de las preguntas están en la página 326.