



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar



J.A. Caminero Luna^{a,b}

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

^b Unidad de Tuberculosis Multi-Drogo-Resistente (MDR-TB) de La Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

Recibido el 26 de julio de 2015; aceptado el 11 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 20 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis pulmonar;
GeneXpert;
Tuberculosis multirresistente;
Quimioprofilaxis

Resumen La tuberculosis (TB) sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante que existe. El diagnóstico actual de la TB sigue basándose en la presentación clínica, los hallazgos radiográficos y los resultados microbiológicos; todos ellos con problemas de sensibilidad o especificidad. Es por ello que el futuro más inmediato pasa por las técnicas microbiológicas rápidas moleculares, sobre todo el GeneXpert (más sensible que la baciloscopia y con capacidad de detectar resistencia a la rifampicina) y el GenoType. El tratamiento actual de la TB sigue siendo el mismo de 6 meses utilizado desde hace décadas. Los intentos por acortar este tratamiento están fracasando en la actualidad. En los últimos años se han descrito nuevos fármacos que podrían contribuir al tratamiento de la TB en un futuro cercano, y que ya se utilizan en la TB con multifarmacorresistencias.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pulmonary tuberculosis;
GeneXpert;
Multi-drug-resistant tuberculosis;
Chemoprophylaxis

Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis

Summary Tuberculosis (TB) remains the most important human infectious disease. Currently, the TB diagnosis is still based on the clinical presentation, radiographic findings and microbiological results; all of which have sensitivity or specificity issues. For that reason, the immediate future involves rapid molecular microbiological techniques, in particular GeneXpert (which is more sensitive than bacilloscopy and is able to detect rifampicin resistance) and GenoType. The current six-month treatment for TB has remained unchanged for decades. Attempts to shorten this treatment have failed. In recent years, new drugs have been reported that could contribute to TB treatment in the near future, and are already being used in multi-drug-resistance TB.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Correo electrónico: jcamlun@gobiernodecanaris.org

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>

0014-2565/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo, ya bien entrados en el siglo XXI, la enfermedad infecciosa humana más importante¹. Las pésimas cifras actuales de infectados (2.300 millones), enfermos (9 millones nuevos anuales) y fallecidos (1,5 millones anuales)² por esta vieja endemia obligan a una profunda reflexión de qué está fallando en el control de una enfermedad curable desde hace más de 50 años y prevenible desde hace ya varias décadas^{1,3}. Y es que la TB se puede diagnosticar de una manera relativamente sencilla y barata; y se puede curar en la gran mayoría de los casos con tratamientos baratos y bien tolerados³. Además, se estima que de los 9 millones de enfermos que se producen anualmente, cerca de medio millón son portadores de una TB con resistencia a la isoniazida y la rifampicina (TB multifarmacorresistente [TB-MFR])², casos muy difíciles de curar pues son los dos fármacos más eficaces contra la enfermedad. Es obvio que se necesitan nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos si se quiere intentar controlar esta epidemia, incluyendo la TB-MFR. Estos recursos han aparecido en la última década y se van a analizar en este artículo, junto a la situación actual de la infección.

Diagnóstico de la tuberculosis

En la agresión que la especie humana sufre por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) se pueden dar varias situaciones, dependiendo de la virulencia del bacilo y de la respuesta del sistema inmune. Así, puede que ni siquiera se produzca la infección (macrófagos alveolares muy efectivos), que el sujeto que se infecte no adquiera la enfermedad (infección tuberculosa latente), o que acabe desarrollando la enfermedad TB^{3,4}.

Aunque la máxima prioridad debe ser diagnosticar a los enfermos afectados de TB (son los que pueden morir por la enfermedad y la pueden transmitir), por la secuencia lógica de cómo se produce la agresión de *M. tuberculosis*, se comentará primero el diagnóstico de la infección y después el de la enfermedad.

Diagnóstico de la infección tuberculosa

Hasta hace escasamente 10-15 años tan solo se disponía de una herramienta para poder realizar el diagnóstico de la infección TB, la denominada prueba de la tuberculina (PT), PPD o Mantoux. Sin embargo, por los inconvenientes que tiene la PT y por su desabastecimiento en extensas zonas del mundo, se empezó a trabajar con otras técnicas basadas en la liberación de interferón-gamma (*interferon-γ release assays* o IGRA) frente a la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*^{4,5}.

La PT pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso que se adquiere, la mayoría de las veces, después de una infección por *M. tuberculosis*, aunque también puede ser ocasionado por vacunación BCG o infección por micobacterias ambientales. En individuos infectados, aunque nunca hayan estado enfermos, la tuberculina da lugar a una reacción inflamatoria con una importante infiltración celular de la dermis que produce una induración visible y palpable en la zona, pudiéndose acompañar de edema, eritema

y, en raras ocasiones, vesiculación, necrosis y linfadenitis regional. La positividad aparece entre 2 y 12 semanas después de la infección, por lo que existe un fenómeno ventana durante ese tiempo que puede obligar a repetir la prueba. El resultado se expresa en milímetros de induración; y un diámetro ≥ 5 mm se considera positivo^{3,4}. La PT debe limitarse a los niños e inmunodeficientes con sospecha de enfermedad TB, así como para el diagnóstico de infección en sujetos inmunodeprimidos, convivientes íntimos de enfermos con TB y personal sanitario para detectar a los convertidores recientes. La práctica de la PT con fines diagnósticos en adultos que presentan síntomas respiratorios carece de fundamento^{3,4}.

Por otra parte, en la actualidad se están empleando dos pruebas IGRA. La primera y más usada mide, por medio de un ELISA, la cantidad de interferón gamma que se libera en la sangre del sujeto al ser expuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Si el suero pertenece a un paciente previamente infectado por *M. tuberculosis*, los linfocitos T de memoria responden a esta estimulación antigénica y liberan interferón gamma. Por el contrario, si el paciente no ha sido previamente infectado, su suero no reaccionará ni liberará interferón gamma, resultando la prueba negativa. La única prueba comercializada se denomina Quantiferon TB Gold, que utiliza los antígenos Esat 6, CFP10 y TB 7.7. Permite diferenciar los individuos infectados por *M. tuberculosis* de aquellos sensibilizados por la vacuna BCG (que perdió estos antígenos durante su elaboración) o por la mayoría de las micobacterias ambientales. Si el resultado es superior a 0,35 se considera positivo, y si es inferior negativo. La segunda técnica, mucho menos usada y aún no comercializada, utiliza un ELISPOT (variante de ELISA) para detectar las células monocíticas que responden a esta estimulación antigénica⁶. Aunque parece que puede ser un poco más sensible, es una técnica más compleja y menos reproducible, por lo que no está tan extendida⁷.

Las grandes ventajas de los IGRA van ligadas a su mejor reproducibilidad y fácil interpretación, así como al hecho de que no tienen interferencia con la vacuna BCG. Sin embargo, no está claro que superen en sus resultados a la PT. Incluso hay un 10-20% de discrepancias entre los resultados de los IGRA y la PT⁸. Por lo tanto, en pacientes en los que interese mucho descartar infección tuberculosa, se debe realizar primero una de estas pruebas (PT o IGRA) y si es negativa recurrir a la otra. Si cualquiera de estas dos pruebas es positiva se acepta el diagnóstico de infección tuberculosa.

Diagnóstico de la enfermedad TB

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, la radiología y las pruebas microbiológicas, aunque dentro de estas últimas ha habido grandes novedades en los últimos años, sobre todo con la aparición de técnicas moleculares rápidas.

Manifestaciones clínicas

Uno de los principales problemas de la TB es la poca especificidad de sus síntomas y signos, similares a los de muchas enfermedades respiratorias, incluso a los de algunas banales. El comienzo es insidioso en la mayoría de los casos⁴. Los

síntomas pueden ser locales o generales (febrícula, sudoración nocturna, disnea, fatiga, pérdida de apetito y peso). Los síntomas locales van a depender del órgano afectado. De todas las localizaciones, la más frecuente (80% en inmunocompetentes) es la TB pulmonar; y los síntomas más comunes son la tos y/o expectoración prolongadas, aunque también la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden acompañar el cuadro clínico^{3,4}. En todas aquellas personas que refieren tos y/o expectoración de más de 10-15 días de duración se debería descartar TB pulmonar mediante la realización de una radiografía de tórax y pruebas microbiológicas^{3,4}.

Radiografía de tórax

Una radiología que muestra infiltrados y/o cavitaciones de predominio en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores sugiere TB pulmonar. Sin embargo, cualquier lóbulo o segmento pulmonar puede estar afectado. Tan solo en algunas formas de TB primaria y, frecuentemente en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inmunodepresión grave, se pueden encontrar radiografías normales^{3,4}.

A pesar de ser una técnica muy sensible, la radiografía simple no es tan específica y no hay ningún signo radiológico patognomónico de TB. Por lo tanto, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB en un contexto clínico y epidemiológico favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de la enfermedad solo por los datos radiológicos, aunque sean de gran ayuda^{3,4}. Por otro lado, dada su sensibilidad, la radiología de tórax sigue siendo una buena técnica para descartar TB, de forma que si un paciente inmunocompetente tiene una radiografía normal, es prácticamente seguro que no tendrá una TB pulmonar.

Otras técnicas de imagen no aportan mucho al diagnóstico de la TB, sobre todo en su presentación pulmonar. Solo la tomografía computarizada de tórax puede dar información valiosa del mediastino y de lesiones pequeñas que pasan desapercibidas en la radiografía de tórax. Por su parte la resonancia magnética puede aportar información en TB extrapulmonar, sobre todo osteoarticular.

Diagnóstico microbiológico

El único diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra del enfermo, bien por cultivo o por una técnica molecular. Por ello, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para poder obtener muestras válidas que sean analizadas para baciloscopia, cultivo y técnicas moleculares. De esta forma, el diagnóstico microbiológico de la TB comprende cuatro etapas sucesivas:

1) Baciloscopia. La visión al microscopio de un extendido de esputo sigue siendo la prueba inicial a realizar ante la sospecha de TB por su rapidez, escaso coste, sencillez y por tener una clara relación con la contagiosidad del enfermo. Sin embargo, es una prueba tediosa con moderada sensibilidad, por lo que una baciloscopia negativa no excluye TB^{3,4}. La sensibilidad de la baciloscopia es variable: 70-90% en TB con lesiones cavitadas; 50-70% en enfermos que solo presentan infiltrados en la radiografía de tórax; y menos del 50% en enfermos con nódulos pulmonares o en las distintas formas de TB

extrapulmonar (<10% en las serositis tuberculosas). Por su parte, la especificidad oscila entre el 96-99%^{3,4}.

Sin embargo, la ácido-alcohol resistencia que detecta la baciloscopia es una propiedad común a todas las especies del género *Mycobacterium* (no solo de *M. tuberculosis*), por lo que el diagnóstico definitivo se debe confirmar mediante cultivo o técnicas moleculares. La baciloscopia tampoco es capaz de discernir entre bacilos muertos o vivos.

2) Detección de *M. tuberculosis* por técnicas moleculares. Es de especial relevancia la aportación que ha supuesto en el último lustro la prueba denominada GeneXpert. Es una técnica sencilla y reproducible que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; en un tiempo aproximado de 2 horas puede resultar positiva hasta en el 70% de las TB con baciloscopia negativa y cultivo positivo⁹⁻¹¹. Lo hace al detectar la presencia de ADN de *M. tuberculosis* en la muestra, pero a la vez también identifica los cambios en el ADN que pueden producir la resistencia a la rifampicina. Por lo tanto, en menos de 2 horas aporta un diagnóstico de certeza de TB y de resistencia a la rifampicina, un fármaco esencial en el tratamiento de la TB. La sensibilidad global de la prueba es cercana al 90%, siendo del 98% en pacientes con baciloscopia positiva, y de alrededor del 70% en aquellos con baciloscopia negativa. Al ser mucho más sensible que la baciloscopia, se elige en aquellos pacientes con TB más paubacilares, como los infectados por VIH. La especificidad global es del 99%; esta cifra en comparación con el patrón oro del cultivo. Por su parte, la sensibilidad global para la detección de resistencia a la rifampicina es del 95%, con una especificidad del 98%. Estos datos hacen que si un paciente tiene un GeneXpert con resistencia a la rifampicina, se le deba tratar como TB-MFR, pues la resistencia a este fármaco va asociada a resistencia a la isoniazida en más de un 95% de los casos^{10,12}.

GeneXpert está automatizado y ni siquiera necesita de la infraestructura de un laboratorio para su realización. La OMS ha recomendado recientemente que GeneXpert se utilice como prueba diagnóstica inicial (antes que la baciloscopia) en pacientes VIH con sospecha de TB, o cuando se sospecha resistencia a la rifampicina o TB-MFR^{10,11}. La prueba también se ha mostrado eficaz en el diagnóstico de la TB en niños^{10,13,14} y en formas extrapulmonares^{10,15}. Probablemente en los próximos 2-3 años, GeneXpert acabará reemplazando a la centenaria baciloscopia como prueba diagnóstica inicial en todos los sujetos sospechosos de padecer TB. Y esta podría ser una realidad, máxime cuando el aparato solo requiere de un soporte eléctrico y, por lo tanto, se puede instalar incluso fuera del laboratorio¹⁶.

3) Cultivo de *M. tuberculosis*. El cultivo sigue siendo el patrón oro del diagnóstico de la TB, no solo porque es la técnica bacteriológica más sensible que existe (puede ser positivo solo con 10 bacilos por centímetro cúbico de muestra), sino porque sobre él se pueden realizar métodos de identificación de *M. tuberculosis* que confirmen al 100% la enfermedad. Su gran inconveniente es la tardanza en obtener los resultados (2-4 semanas en medios líquidos y 4-8 semanas en medios sólidos)¹², derivada de la lenta capacidad de crecimiento del bacilo. Este es un tiempo inaceptable para tomar decisiones

terapéuticas. Además, un cultivo negativo no excluye la enfermedad, pues puede tratarse de presentaciones paubacilares como las TB extrapulmonares o algunas pulmonares incipientes^{3,4}.

En los cultivos que evidencien crecimiento de micobacterias debe identificarse la especie concreta, bien por técnicas bioquímicas, que son tediosas y demoran varias semanas o, preferentemente por pruebas moleculares, que son las que se han implantado en los últimos años por su rapidez y sencillez.

- 4) Antibiógrama. Si es posible, en todos los casos de TB se debe realizar un estudio de sensibilidad *in vitro* a los fármacos antituberculosos (antibiógrama), o bien detectar esta posible resistencia por técnicas moleculares. Lo ideal sería realizar estudios de sensibilidad a rifampicina e isoniazida, siempre que haya muestra disponible. Si el resultado es de resistencia a rifampicina (el fármaco que más condiciona el pronóstico de la TB), se debería estudiar también las resistencias a las fluoroquinolonas (FQ), tipo levofloxacino y moxifloxacino, y al inyectable de segunda línea (amikacina o capreomicina) que se vaya a utilizar en el tratamiento. La credibilidad de las pruebas de sensibilidad convencional a estos fármacos es muy buena y, por lo tanto, pueden orientar definitivamente el esquema terapéutico. Por el contrario, no se aconseja testar el resto de medicamentos porque las pruebas disponibles son poco fiables en sus resultados^{12,17}.

Las pruebas de susceptibilidad pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras tienen el inconveniente de que es necesario que *M. tuberculosis* crezca en los medios de cultivo utilizados, por lo que se demoran varias semanas. Sin embargo, las pruebas moleculares pueden aportar un resultado en 24-48 horas, al detectar, por técnicas de amplificación genética, las mutaciones genéticas del bacilo que producen la resistencia a los fármacos anti-TB. Entre estas técnicas destaca la ya comentada GeneXpert, que puede detectar resistencia a la rifampicina en 2 horas, y el GenoType o ensayo de prueba en línea (*Line Probe Assay* [LPA]), que puede detectar resistencia a isoniazida y rifampicina en 48 horas^{18,19}. Ambas técnicas pueden realizarse sobre muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo. También parecen muy prometedores los resultados de GenoType/LPA para detectar resistencia a las FQ y a los antibióticos inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina)²⁰. Este GenoType/LPA también tiene la capacidad de diferenciar entre *M. tuberculosis* y más de 30 micobacterias diferentes. El inconveniente, al ser una reacción en cadena de la polimerasa convencional, es que precisa de un laboratorio de biología molecular con 3 espacios diferenciados; además, necesita una mayor carga bacilar para que se pueda realizar, por lo que lo ideal es aplicarlo en muestras con baciloscopia positiva.

Posibilidades diagnósticas en la TB

En determinadas ocasiones, a pesar de realizar todas las pruebas expuestas, no es posible conseguir la confirmación bacteriológica de TB. En estos casos, el juicio que va a avalar una conducta terapéutica se ha de fundamentar en el

conjunto de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio que concurren en el enfermo. Así, para admitir un caso de TB, se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

1. Baciloscopia y/o cultivo positivo de la muestra estudiada.
2. Técnica molecular que detecte *M. tuberculosis*.
3. Biopsia con granulomas y necrosis caseosa.
4. Cuadro clínico y radiología compatibles en enfermos en los que los estudios previos son negativos y se han excluido otras posibilidades diagnósticas. En este supuesto, se exige la curación del enfermo con el tratamiento antituberculoso.

Tratamiento de la tuberculosis

Tratamiento inicial de la tuberculosis

A lo largo de las 2 décadas que van desde el descubrimiento de la estreptomina en 1943 al de la rifampicina en 1963, no solo se descubrieron la práctica totalidad de los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis* conocidos hasta la fecha, sino que se realizaron múltiples ensayos clínicos randomizados que fundamentaron las bases que deben regir el tratamiento de la TB, sea esta sensible o resistente a los medicamentos^{12,21,22}. Estas bases bacteriológicas que debe cumplir cualquier tratamiento son dos: la de asociar fármacos que eviten la selección de resistencias, y la de dar un tratamiento prolongado que no solo asegure la curación, sino que prevenga las posibles recaídas^{12,21,22}.

Para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas, todo tratamiento debería asociar al menos 4 fármacos no utilizados previamente. Al menos 2 de ellos deberían ser fármacos «esenciales», uno con buena actividad bactericida (capacidad de matar a los bacilos en replicación activa, que son los que provocan los síntomas y la muerte del paciente) y otro con buena capacidad esterilizante (capacidad de matar a los bacilos en fases latentes, productores de las recaídas). Como son los fármacos que van a curar al paciente, idealmente deberían mantenerse todo el tiempo que dure el tratamiento. Los otros dos fármacos son lo que denominamos «acompañantes», que no están en el régimen terapéutico para eliminar bacilos de una manera específica, sino para proteger a los fármacos «esenciales». Teóricamente, estos fármacos «acompañantes» se podrían suspender cuando se haya conseguido la conversión bacteriológica, sinónimo de que existe una población bacilar muy reducida^{12,22}.

Es importante destacar que si un fármaco «esencial» no se puede usar por resistencia o toxicidad, debe ser reemplazado por otro con una acción similar (bactericida o esterilizante)^{12,22}. En la [tabla 1](#) se representa la capacidad bactericida, esterilizante y de prevención de resistencias de los diferentes fármacos, así como su toxicidad²².

Para ayudar en la selección de los 4 fármacos que deben formar parte del tratamiento de la TB, se ha aceptado clasificarlos en 5 grupos diferentes ([tabla 2](#))^{12,22-25}. En el grupo 1 estarían los de mayor actividad, siguiendo los demás grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia. En la [tabla 3](#) se señalan las dosis recomendadas de todos los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*^{12,24}.

Tabla 1 Actividad y toxicidad de los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis*

Actividad	Prevención de resistencias	Actividad bactericida	Actividad esterilizante	Toxicidad	
Alta	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Mfx/Lfx	Rifampicina Pirazinamida Mfx/Lfx	Etambutol Rifampicina Isoniazida Mfx/Lfx	Baja
Moderada	Inyectables Mfx/Lfx Etionamida Cicloserina PAS Linezolid?	Inyectables Linezolid Bedaquilina? Delamanid?	Linezolid Clofazimina Bedaquilina? Delamanid?	Inyectables Pirazinamida	Moderada
Baja	Pirazinamida	Etionamida Pirazinamida		Resto	Alta

Fuente: Caminero et al.¹² y Caminero et al.¹³.

Tabla 2 Clasificación racional y uso secuencial de los fármacos antituberculosos

Grupo 1: Fármacos de primera línea de administración oral^a

- Fármacos esenciales: isoniazida, rifampicina, pirazinamida
- Fármaco acompañante: etambutol

Grupo 2: Fluoroquinolonas^b

- Altas dosis de levofloxacin o moxifloxacin → todos son esenciales

Grupo 3: Inyectables^{b,c}

- Estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina → todos son esenciales

Grupo 4: Otros fármacos de segunda línea menos eficaces^d

- Etionamida/protionamida, cicloserina, PAS → todos son acompañantes

Grupo 5: Otros fármacos con menor experiencia clínica^d

- Fármacos esenciales: linezolid, bedaquilina, delamanid
- Fármacos acompañantes: clofazimina, amoxicilina/clavulánico, meropenem o imipenem

^a Utilizar todos los posibles.

^b Utilizar solo uno de ellos, pues tienen la misma o similar diana genética. Contarlo como fármaco activo en los casos de TB-MFR; pero añadirlo, sin contarlo como fármaco activo en la TB extensamente farmacorresistente (TB-XFR).

^c Evitar estreptomina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniazida.

^d Utilizar todos los posibles si son necesarios.

^e Etionamida y protionamida son prácticamente el mismo fármaco.

PAS: ácido para-amino salicílico.

Así, una TB inicial que se presume sensible a todos los fármacos debería recibir los 4 medicamentos del Grupo 1; es decir, isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Los dos primeros (H y R) a lo largo de los 6 meses de tratamiento; y los dos segundos (Z y E) solo durante los 2 primeros meses o hasta que se negativicen las baciloscopias. En situaciones muy favorables, sin resistencia a H+R y cuando el test de susceptibilidad esté disponible antes de 3 semanas, puede no utilizarse etambutol y administrar solo H+R+Z desde el inicio^{22,26}. Si el test de susceptibilidad evidencia sensibilidad a H+R, al final del segundo mes se puede suspender Z+E, y seguir solo con H+R hasta completar 6 meses de tratamiento. La medicación se debe tomar por la mañana, en ayunas. La falta de cumplimiento o, lo que es peor, un cumplimiento irregular, compromete la curación y es la forma más habitual de inducir resistencias microbiológicas^{3,3,12}. La pauta referida se mantiene igual en niños, embarazadas, periodos de lactancia, enfermos VIH y tuberculosis extrapulmonar, aunque en los infectados por VIH y en algunas formas de TB extrapulmonar (meníngea, diseminada) se puede valorar prolongarla hasta 9-12 meses^{22,27}.

La pauta de 6 meses, aunque bien tolerada y altamente eficaz, sigue siendo de larga duración y, por lo tanto, exige de una supervisión estricta en muchas situaciones. El objetivo del tratamiento de la TB es el de poder acortarlo lo máximo posible, sin perder eficacia. Se consideró que las nuevas FQ (moxifloxacin y gatifloxacin) o algunas rifamicinas (rifapentina) podrían colaborar a acortar el tratamiento a 4 meses. Sin embargo, se han publicado recientemente los resultados de diversos ensayos clínicos²⁸⁻³¹, en los que se concluye que el esquema de 4 meses es inferior al de 6 meses, sobre todo por lo que respecta a la tasa de recaídas.

Tabla 3 Fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*. Dosis recomendadas y efectos adversos más frecuentes

Fármaco	Vía	Dosis	Efectos adversos más frecuentes
Rifampicina	Oral, IV	10 mg/Kg. Máx. 600 mg	Hepatitis, reacciones de hipersensibilidad
Isoniazida	Oral, IV, IM	5 mg/Kg. Máx. 300 mg	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
Etionamida/Protionamida	Oral	750-1.000 mg	Gastroenteritis, hepatitis
Cicloserina	Oral	750-1.000 mg	Alteraciones de la personalidad, depresión
Capreomicina	IM, IV	15 mg/Kg. Máx. 0,75-1 g/24-48 h	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Kanamicina	IM, IV	15 mg/Kg. Máx. 0,75-1 g/24-48 h	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Amikacina	IM, IV	15 mg/Kg. Máx. 0,75-1 g/24-48 h	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Levofloxacino	Oral, IV	15 mg/Kg. → 750mg-1 g	Tenosinovitis
Moxifloxacino	Oral	400 mg	Tenosinovitis
PAS	Oral	10-15 g	Gastroenteritis, hepatitis
Clofacimina	Oral	100-200 mg	Pigmentación/enteritis eosinófila
Linezolid	Oral, IV	600 mg	Pancitopenia, alteraciones gastrointestinales, polineuritis
Meropenem	IV	1 g/8-12 h	Alteraciones hematológicas
Bedaquilina	Oral	400 mg/día durante 15 días y después 200 mg/tres 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

ECG: electrocardiograma; IM: intramuscular; IV: intravenoso; Máx.: máximo; QTc: espacio QT corregido.

Tratamiento de la TB con resistencia a fármacos

La TB con resistencia a fármacos, especialmente aquella en la que existe resistencia a la rifampicina, se ha convertido en el principal reto para intentar vencer esta plaga milenaria a nivel mundial. La rifampicina es, con diferencia, el fármaco más activo que existe frente a *M. tuberculosis* (tabla 1)^{12,22}. Por ello, los casos de TB en que no se puede utilizar este fármaco, bien por resistencia o intolerancia, son más difíciles de curar, requieren tratamientos más prolongados (al menos 18 meses) y tienen un peor pronóstico. Probablemente, debería ser suficiente que existiese resistencia a rifampicina para definir TB-MFR; esta puede detectarse fácilmente por métodos moleculares rápidos^{10,19,32,33}. Incluir la isoniazida en la definición de TB-MFR (resistencia al menos a H+R) influye poco en el esquema terapéutico final, su duración y pronóstico¹².

Del resto de los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*, destacan las nuevas FQ (tabla 1)^{12,22}, incluidas en el grupo 2 (tabla 2). Marcan claramente el pronóstico en la TB extensamente farmacorresistente (TB-XFR)^{34,35}, definida como aquellos casos de TB-MFR en que, además, hay resistencia añadida a alguna FQ y al menos a uno de los 3 fármacos inyectables de segunda línea disponibles (kanamicina, amikacina y capreomicina).

Tanto la TB-MFR como la TB-XFR suponen un reto en la actualidad. En primer lugar, porque se está ante una nueva epidemia de la que se desconocía casi todo hasta hace pocos años y de la que existe poca evidencia de calidad sobre su

tratamiento más adecuado^{12,36}. En segundo lugar porque, varias décadas después, se vuelve a hablar de la TB como una enfermedad potencialmente incurable³⁷.

La situación creciente de TB-MFR que se ha evidenciado en los últimos 10 años ha llevado a formular recomendaciones de diagnóstico y tratamiento para abordar estos casos complejos^{12,22-25,38}. Al igual que en el resto de las TB se deben asociar al menos 4 fármacos nuevos (o con elevada probabilidad de que sean susceptibles), siguiendo para su selección la clasificación racional expuesta en la tabla 2. El tratamiento debe prolongarse durante un mínimo de 21-24 meses^{12,22-25,38}. Esto hace necesaria una supervisión estricta del mismo y un conocimiento en profundidad de las reacciones adversas, presentes en la gran mayoría de los enfermos¹². La experiencia de Bangladesh, con una tasa de éxito terapéutico cercano al 90% y un esquema de solo 9 meses³⁹⁻⁴¹, se ha convertido en la gran esperanza del futuro, sobre todo en pacientes con TB-MFR que no han recibido previamente fármacos de segunda línea y en los que haya bastante probabilidad de sensibilidad a FQ.

Para el diseño de un esquema de tratamiento en un paciente con TB-MFR se deben seguir las indicaciones efectuadas en la tabla 4. Según estas y buscando 4 fármacos nuevos de la clasificación expuesta en la tabla 2, a los pacientes con TB-MFR se les debería dar una FQ (altas dosis de levofloxacino o moxifloxacino), un inyectable de segunda línea (capreomicina o amikacina en el caso de España) y otros dos fármacos acompañantes, preferiblemente protionamida y cicloserina. La FQ y el inyectable siempre deben

Tabla 4 Recomendaciones básicas para el diagnóstico y tratamiento de la TB-MFR

Pasos	Consideraciones
1. Diagnóstico	Tener en cuenta • Historial de fármacos: un mes de monoterapia, o el añadir un solo fármaco a un régimen de tratamiento que no está siendo eficaz, son indicadores importantes de posible resistencia a este fármaco. • PSF: más fiables para H y R; bastante fiables para inyectables de segunda línea y FQ; menos fiables para E y Z; muy poco fiables para fármacos de los grupos 4 y 5 (tabla 1) → No recomendado. • Realizar test de VIH. Si es positivo iniciar antirretrovirales
2. Número de medicamentos	Al menos 4 fármacos efectivos: nunca usados en el pasado o con susceptibilidad demostrada por PSF, teniendo en cuenta la fiabilidad de PSF comentada anteriormente y las resistencias cruzadas Al menos 2 fármacos esenciales (uno con alta capacidad bactericida y otro con capacidad esterilizante) y 2 fármacos acompañantes para proteger a los esenciales
3. Selección de medicamentos	• Introducción racional según tabla 1 • Usar medicamentos de primera línea si todavía son efectivos. Habitualmente no contarlos entre los «4 fármacos efectivos» • Altas dosis levofloxacino o moxifloxacino • Un inyectable de segunda línea • Usar fármacos del grupo 4 hasta completar 4 fármacos efectivos • Si es necesario usar medicamentos del grupo 5 para reforzar el esquema o cuando no se llega al número de 4 fármacos efectivos. La secuencia de introducción debería ser: linezolid, bedaquilina, clofazimina, carbapenem/clavulánico. Valorar altas dosis H
4. Duración del tratamiento	• Fase intensiva: al menos hasta la negativización de baciloscopia y cultivo. Aún mayor duración si no hay 3 fármacos efectivos en la fase continuación, o hay sospecha de resistencias a FQ • Fase de continuación: al menos hasta completar 20 meses de tratamiento total
5. Cirugía	Considerar solo si se cumplen las siguientes condiciones: • 1) <4 fármacos efectivos; 2) lesiones localizadas; y 3) reserva respiratoria suficiente tras la resección • Valorar sobre todo en TB-XFR y pre-TB-XFR por resistencia a FQ

E: etambutol; FQ: fluoroquinolonas; H: isoniazida; PSF: pruebas de sensibilidad a fármacos; TB-XFR: tuberculosis extensamente farmacorresistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; Z: pirazinamida.

Fuente: Scardigli et al.¹⁷ y Caminero et al.⁴².

formar parte del esquema terapéutico. El inyectable debería mantenerse hasta, al menos, la negativización de los cultivos. La pirazinamida siempre se debe administrar, pero no se cuenta entre los 4 fármacos nuevos, pues, con mucha frecuencia, ya se ha utilizado en el pasado, o existe una elevada probabilidad de que se haya producido una transmisión de otro paciente con resistencia a la misma. Con respecto a etambutol, puede valorarse el añadirse en pacientes que nunca lo hayan recibido, pero tampoco se debería contar entre los 4 fármacos activos^{12,17,23,26}.

Es necesario destacar cómo en el grupo 5 de la tabla 2 se han incluido tradicionalmente fármacos que, o bien tenían poca eficacia, o se tenía poca evidencia de la misma. Sin embargo, en los últimos 5 años la evidencia muestra que algunos de estos fármacos (linezolid, bedaquilina, delamanid) tienen una buena eficacia, probablemente mejor que los que se incluyen en el grupo 4, y hasta incluso que los inyectables de segunda línea del grupo 3⁴².

Linezolid puede considerarse un fármaco «esencial», con capacidad bactericida y esterilizante^{43,44}. Dos pequeños ensayos clínicos randomizados^{45,46} y varios metaanálisis⁴⁷⁻⁴⁹ han demostrando su eficacia en el tratamiento de la TB-MFR, sobre todo la TB-XFR. Sin embargo, tiene dos inconvenientes: su elevado precio, y su perfil de toxicidad cuando se administra más de 6-8 semanas, consistente en alteraciones hematológicas y polineuropatías⁵⁰. El precio es un problema

de mercado; así, algunas publicaciones han evidenciando una buena eficacia del linezolid al precio de 1\$ americano por comprimido de 600 mg⁵¹. La toxicidad va ligada a la dosis⁵², pero puede ser relativamente fácil su control⁴⁵.

Por su parte, bedaquilina, el único fármaco aprobado por la *Federal Drug Administration* en 50 años para el tratamiento de la TB (el último había sido la rifampicina), también se podría considerar como un fármaco «esencial» por su buena actividad bactericida y esterilizante⁵³⁻⁵⁵. Dos ensayos clínicos^{56,57} han demostrado su eficacia en el tratamiento de la TB-MFR, especialmente la TB-XFR, y se está utilizando ya en diversos países⁵⁸. Del mismo modo, delamanid, aprobado por la *European Medicine Agency*, es un derivado del metronidazol que también tiene buena actividad bactericida y esterilizante^{59,60}. Otros dos ensayos clínicos randomizados^{61,62} han descrito su utilidad en el tratamiento de la TB-MR, especialmente la TB-XR. En resumen, linezolid, bedaquilina y delamanid están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MFR⁴².

Tratamiento de la infección tuberculosa (quimioprofilaxis)

La quimioprofilaxis antituberculosa es la quimioterapia específica empleada con finalidad preventiva para evitar el

desarrollo de la enfermedad en un sujeto sano infectado con riesgo de padecer TB. Su beneficio se ha comprobado que persiste hasta 20 años en pacientes inmunocompetentes, aunque presumiblemente dure toda la vida. Esta situación cambia radicalmente en pacientes VIH con inmunodepresión intensa, donde la duración del tratamiento preventivo y la posibilidad de tener que repetirlo son temas controvertidos. La quimioprofilaxis habitualmente se realiza con una toma matutina, en ayunas, de isoniazida durante 9 meses, utilizando la misma posología que para el tratamiento de la enfermedad. También se han descrito pautas de H+R durante 3 meses, con similar eficacia^{3,4,63}. Recientemente, se está validando una quimioprofilaxis más sencilla, con una dosis semanal, durante 3 meses, de isoniazida y rifapentina (una rifamicina con larga vida media). Se trataría, por lo tanto, de solo 12 dosis de este tratamiento, que tendría una eficacia similar a los 9 meses de isoniazida^{64,65}.

Existe discrepancia entre las indicaciones de profilaxis según los países; son amplias en los Estados Unidos, y más limitadas en Europa. Solo hay cuatro colectivos en los que la indicación de quimioprofilaxis es universal: los doblemente infectados por *M. tuberculosis* y VIH, los infectados recientes –sobre todo niños–, los portadores de lesiones radiológicas sugestivas de TB residual no tratada en el pasado, y los infectados por *M. tuberculosis* que van a recibir tratamientos biológicos o en los que se prevé una inmunodepresión intensa. En el resto de grupos de riesgo la indicación es discutible y, finalmente, será una decisión individualizada de cada médico^{3,4,63}.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Caminero JA, Torres A. Controversial topics in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2004;24:895.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization Document. 2014;WHO/HTM/TB/2014.08:1-149.
- Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. En: Disease IUATaL, editor. Paris: Imprimerie Chirat; 2003. p. 1-390.
- Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3.ª ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda; 2011. p. 1-484.
- Lalvani A, Richeldi L, Kunst H. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:322-3.
- Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts. *PLoS ONE*. 2007;2:e183.
- Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med*. 2007;4:e192.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340-54.
- Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 1. Art. N.º.: CD009593, Pages 1-131.
- 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.
- World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. World Health Organization Document. 2011;WHO/HTM/TB/2011.4:1-27.
- 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. 1-232.
- Van Leth F, Kampmann B. Embracing the challenges of HIV-TB co-infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:379.
- Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:819-24.
- Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:435-46.
- Caminero JAMG. Automated digital microscopy in new tuberculosis diagnostic algorithms. Can it boost case finding? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1352-3.
- Scardigli A, Caminero JA. Management of drug-resistant tuberculosis. *Curr Respir Care Rep*. 2013;2:208-17.
- Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T, Richter E, Niemann S. Use of genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3699-703.
- Unitaid. Tuberculosis diagnostics technology and market landscape. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Brossier F, Veziris N, Aubry A, Jarlier V, Sougakoff W. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1683-9.
- 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.
- Caminero JA, Matteelli A, Lange C. Treatment of TB. *Eur Respir Mon*. 2012;58:154-66.
- 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.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization Document. 2006;WHO/HTM/TB/2006.361:1-174.
- 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.
- Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *Eur Respir J*. 2014;44:811-5.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Fourth edition. World Health Organization Document. 2010;WHO/HTM/TB/2009.420:1-147.
- Tang Y, Zhao M, Wang Y, Gong Y, Yin X, Zhao A, et al. Non-adherence to anti-tuberculosis treatment among internal

- migrants with pulmonary tuberculosis in Shenzhen, China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15:474.
29. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1599–608.
 30. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Ginafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. [Erratum appears in *N Engl J Med* 2015; 372:1677]. *N Engl J Med*. 2014; 371:1588–98.
 31. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1577–87.
 32. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005–15.
 33. Schürch AC, Kremer K, Hendriks ACA, Freyee B, McEvoy CRE, van Crevel R, et al. SNP/RD typing of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains reveals local and worldwide disseminated clonal complexes. *PLoS ONE*. 2011;6:e28365.
 34. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:6–14.
 35. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169–79.
 36. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:829–37.
 37. Caminero JA, Matteelli A, Loddenkemper R. Tuberculosis: are we making it incurable. *Eur Respir J*. 2013;42:5–8.
 38. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38:516–28.
 39. 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.
 40. Aung KJ, 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.
 41. Piubello A, Hassane Harouna S, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1188–94.
 42. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015 (En prensa).
 43. Tato M, Gómez-G de la Pedrosa E, Cantón R, Gómez-García I, Fortún J, Martín-Davila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:75–8.
 44. Dietze R, Hadad DJ, McGee B, Pereira Dutra Molino L, Noia Maciel EL, Peloquin CA, et al. Early and extended bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1180–5.
 45. 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.
 46. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, 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.
 47. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4097–104.
 48. 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.
 49. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:447–54.
 50. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with mycobacterial infections: a systematic review. [Erratum appears in *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:936]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11:606–11.
 51. Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, Singla N, Gupta S, Bali RK, et al. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J*. 2012;39:956–62.
 52. Sotgiu G, Pontali E, Migliori GB. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *Eur Respir J*. 2015;45:25–9.
 53. Ibrahim M, Andries K, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V, et al. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1011–5.
 54. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustumjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360:2397–405.
 55. Ibrahim M, Truffot-Pernot C, Andries K, Jarlier V, Veziris N. Sterilizing activity of R207910 (TMC207)-containing regimens in the murine model of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:553–7.
 56. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3271–6.
 57. 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.
 58. Udwadia ZF, Amale RA, Mullerpattan JB. Initial experience of bedaquiline use in a series of drug-resistant tuberculosis patients from India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1315–8.
 59. 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.
 60. Munang ML, O'Shea MK, Dedicoat M. Novel drugs and drug combinations for treating tuberculosis. *BMJ*. 2014;349:g5948.
 61. 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.
 62. Skripconoka 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.
 63. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)*. 2001;116:223–9.
 64. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155–66.
 65. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, et al. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculosis infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:1531–7.