

Correspondencia:

Prof. dr. Eduardo Abbate
Instituto de Tisioneumonología (UBA)
Av. Vélez Sarsfield 405
CP 1416 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
E-mail edu1001@fibertel.com.ar

Tuberculosis extensamente resistente (XDR-TB) en Argentina: aspectos destacables epidemiológicos, bacteriológicos, terapéuticos y evolutivos

Autores Eduardo Abbate¹, Marisa Vescovo¹, Marcela Natiello¹, Mónica Cufre¹, Ana García¹, Marta Ambroggi¹, Susana Poggi¹, Norberto Símboli², Viviana Ritacco²

¹División Tisioneumonología del Hospital F. J. Muñiz. Instituto de Tisioneumonología R Vaccarezza, UBA.

²Servicio de Micobacterias. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Carlos G. Malbrán.

Resumen

La XDR-TB (resistente a isoniazida, rifampicina, alguna fluoroquinolona y al menos una entre kanamicina, amikacina o capreomicina), ha causado efectos devastadores en pacientes con SIDA y es prácticamente incurable. Se presentan 12 casos de localización pulmonar en pacientes no SIDA. Se trataron con esquemas que incluyeron en todos linezolid y en 9 moxifloxacino, todos negativizaron el examen directo y cultivo del esputo. Nueve pacientes cumplieron criterios de curación, 1 está aún en tratamiento y 2 abandonaron. Ocho pacientes presentaron efectos adversos, en solo 1 caso debió suspenderse la tioridazina. La utilización de linezolid, moxifloxacina y tioridazina han contribuido a la evolución satisfactoria de estos pacientes. Estos fármacos son considerados de utilidad en la serie reportada, debiendo ser utilizados en centros especializados con experiencia en el manejo de la TB MR y XDR-TB.

Palabras clave > tuberculosis extensa resistente, tuberculosis multirresistente

Abstract

Extensively resistant tuberculosis (XDR-TB) in Argentina: epidemiology, bacteriology, therapy and outcome.

The XDR-TB (resistant to isoniazid, rifampin, fluoroquinolone and at least of the following: kanamycin, amikacina or capreomycin), has caused devastating effects in patients with AIDS and is practically incurable. Twelve cases of pulmonary XDR-TB in non AIDS are described. All were treated with schemes that included linezolid in all and moxifloxacin in 9, all respiratory specimens became negative. Nine patients fulfilled healing criteria, 1 is still under treatment and 2 abandoned the therapy. Eight patients presented adverse effects, thioridazine was stopped in only one patient. Linezolid, moxifloxacin and thioridazine contributed to the satisfactory evolution of these patients. These drugs were considered useful in the reported series of cases and should be used in specialized centres with experience in the management of MR TB and XDR-TB.

Key words > extensively resistant tuberculosis, multiresistant tuberculosis

Introducción

A 125 años del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis (TB) por Roberto Koch, esta entidad continúa siendo la enfermedad infecciosa preve-

nible y curable que mayor mortalidad provoca en el mundo, aproximadamente 3.000.000 de casos por año¹.

En la última década se constató la emergencia de la Tuberculosis multirresistente (TB MR), de-

finida como aquella TB provocada por bacilos resistentes al menos a la isoniazida (H) y rifampicina (R). La misma, estrechamente relacionada con la pandemia de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), ocasionó brotes nosocomiales que se produjeron casi simultáneamente en varias ciudades de Europa y América con características muy similares²⁻⁴.

En la ciudad de Buenos Aires, el Hospital "Francisco J. Muñiz" fue centro de la más importante epidemia de TB MR asociada a SIDA, que provocó la muerte de alrededor de 700 personas⁵.

A partir de 1996, se observó en dicho nosocomio el incremento de casos de TB MR en pacientes VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) negativos vislumbrándose nuevos grupos de riesgo con características propias predominando el contagio nosocomial e intrafamiliar⁶.

En el nuevo milenio, la TB MR aún no ha podido ser controlada. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se produjeron 424.203 casos en el 2004, lo que constituye un importante reservorio global⁷.

En la actualidad surge un nuevo desafío: la TB extensamente resistente (XDR-TB), que se define como aquella que presenta resistencia a por lo menos H y R (MR), más resistencia a alguna quinolona más uno de los siguientes tres inyectables utilizados en el tratamiento antituberculoso: capreomicina, amikacina o kanamicina⁸.

La reciente emergencia de un cluster de casos de XDR-TB en KwaZulu Natal en el sur de Africa, ha demostrado su efecto devastador en pacientes y personal de salud, alarmantes tasas de mortalidad en aquellos coinfectados con VIH y su rápida diseminación nosocomial⁹.

Esta forma temible de TB restringe al máximo las posibilidades de tratamiento y por lo tanto, es virtualmente incurable. Su presencia ha sido demostrada en todos los continentes incluyendo varios países de los cuales Argentina es partícipe¹⁰. Recientemente, el Servicio de micobacterias del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS Carlos Malbrán ha comunicado a la OMS la detección de 30 casos de XDR-TB en el período 2000-2006¹¹.

El objetivo del siguiente trabajo es determinar las características epidemiológicas, clínicas, bacteriológicas y evolutivas (con esquemas terapéuticos que incluyeron nuevos fármacos antituberculosos), de los pacientes con diagnóstico de XDR-TB con serología negativa para VIH.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo en el que se analizaron los casos de XDR-TB ocurridos en pacientes con serología negativa para el VIH atendidos en un hospital de enfermedades infectocontagiosas de referencia en la Ciudad de Buenos Aires entre enero de 2002 y diciembre del 2006.

Se definió XDR-TB como resistencia a por lo menos H y R (que es la definición de TB MR) más resistencia a alguna fluoroquinolona y por lo menos a uno de los inyectables usados en el tratamiento de la TB (kanamicina, amikacina o capreomicina)⁸.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, nacionalidad, lugar de residencia, ocupación, asociaciones morbosas, localización, antecedentes de tratamientos previos, patrón de resistencia, esquema terapéutico utilizado, tiempo de negativización de la baciloscopía y cultivo, efectos adversos, conducta frente a los mismos y evolución de los pacientes.

Se consideró tratamiento exitoso a aquellos casos con criterios de curación (tratamiento completo con confirmación bacteriológica al finalizar el mismo), tratamiento completo (finalización del esquema terapéutico sin confirmación bacteriológica). La evolución no exitosa incluyó la muerte (fallecimiento durante el curso del tratamiento), el abandono (tratamiento interrumpido por dos o más meses consecutivos) y la recaída (aparición de un cultivo de esputo positivo en un paciente que ha finalizado el tratamiento)¹².

Las pruebas de sensibilidad se realizaron por la técnica del Bactec 460¹³ para las drogas de primera línea estreptomycin (S), isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E). La pirazinamida (Z) se testeó mediante el método de piramidaza de Wayne¹⁴. Para las drogas de segunda línea PAS, kanamicina y cicloserina se utilizó la prueba de sensibilidad tradicional en medio sólido de Lowenstein-Jensen con el agregado de las drogas según la técnica de Canetti¹⁵.

La prueba de sensibilidad a ofloxacina se realizó empleando el método de las proporciones en medio de Lowenstein-Jensen a una concentración de 2 mg/l. Cuando la proporción de mutantes resistentes superó el 1%, el aislamiento fue considerado resistente¹⁶.

Por otra parte, se determinó la actividad de moxifloxacina y linezolid por microdilución en placas, inoculando 10⁴-10⁶ UFC/ml en caldo Dubos.

Los rangos de concentraciones ensayados fueron: 16-0,5 mg/l para moxifloxacina y 64-2 mg/l para linezolid. Las lecturas finales fueron realizadas a los 30 días de incubación a 37 °C. Para este estudio se clasificaron como sensibles a aislamientos inhibidos en el 99,9% del inóculo por una concentración del antibiótico menor al pico sérico posible de alcanzar con las dosis de uso terapéutico¹⁶.

La genotipificación de los aislamientos se realizó mediante fingerprinting del ADN mediante RFLP IS6110 según el método estándar internacional¹⁷.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2006 se atendieron en el Htal. "F.J. Muñiz" 12 casos confirmados de XDR-TB con serología negativa para VIH, 7 eran del sexo masculino. En relación a la edad: 5 tenían entre 20 y 39 años y 7 entre 40-59 (media = 39 años), 7 pacientes eran argentinos, 3 bolivianos y 2 peruanos.

Con respecto al lugar de residencia, 9 pacientes residían en Buenos Aires (6 en el conurbano bonaerense y 3 en la Ciudad Autónoma de Bs. As.) 1 en la provincia de Jujuy, 1 en Córdoba y 1 en Santa Cruz.

En esta serie 2 pacientes eran trabajadores de la salud (1 personal de limpieza y 1 auxiliar de enfermería).

De los 12 enfermos estudiados 5 presentaban asociaciones morbosas (en 2 casos diabetes mellitus, en 2 alcoholismo y en uno anemia crónica).

En la tabla 1 se presentan las características generales de los pacientes con diagnóstico de XDR-TB. Todos presentaron localizaciones pulmonares; los 12 tenían antecedente de tratamientos previos: 3 sólo habían recibido drogas de primera línea. De los 9 restantes, 1 recibió además kanamicina y 8 kanamicina más ciprofloxacina u ofloxacina.

A partir del mes de noviembre del 2002 en que se obtuvo autorización del Comité de Bioética del Hospital, estos pacientes recibieron linezolid, moxifloxacino y/o tioridazina a dosis terapéuticas sumados a otros fármacos con sensibilidad conservada.

Los esquemas terapéuticos utilizados incluyeron de 3 a 6 drogas. En todos los pacientes fue posible utilizar linezolid, en 9 moxifloxacino. De los 3 restantes en 1 se constató resistencia a to-

das las quinolonas, mientras que en otros 2 no se dispuso de prueba de sensibilidad para el moxifloxacino ni del fármaco al momento de iniciar sus esquemas terapéuticos.

La negativización bacteriológica al directo se alcanzó entre 7 y 150 días, mientras que la del cultivo entre 7 y 270 días (tabla 1). El esquema terapéutico fue mantenido entre 12 y 24 meses. 9 pacientes cumplieron criterios de curación, habiendo superado los 2 años de seguimiento desde la finalización del esquema terapéutico. Uno se encuentra recuperado, todavía en tratamiento y 2 han abandonado.

Se observó efectos adversos a los fármacos en 8 pacientes. Trastornos hematológicos: anemia en 3, pancitopenia en 1. Neurotoxicidad: polineuropatía periférica en 2, neuritis óptica en 2. Otros: aumento transitorio de las transaminasas en 2 y dermatitis alérgica en uno.

En los casos de toxicidad hematológica de nuestra serie, luego de la suspensión transitoria del fármaco hasta la normalización de los valores, se reinició el linezolid a mitad de la dosis (600 mg / día) con el agregado de vitamina B y ácido fólico. Sólo en el caso de la paciente con pancitopenia, por recomendación del servicio de hematología se suspendió además la tioridazina.

En 2 casos se observó una neuritis óptica tóxica que retrogradó, en promedio a los 20 días de suspensión del linezolid y el agregado de vitamina B. En estos casos el diagnóstico de neuropatía tóxica óptica fue sustentado por una pérdida aguda bilateral y simétrica de la visión con escotomas centrales y alteración de la percepción de los colores.

Las cepas aisladas de los 12 pacientes fueron analizadas por RFLP, 11 estaban incluidos en clusters. Un cluster de 5 casos correspondió al patrón RFLP de la cepa M, responsable del brote nosocomial del Hospital F. J. Muñiz⁵.

Discusión

El uso inapropiado de las drogas de segunda línea en un paciente que ya ha fallado con las de primera condiciona la aparición de la TB MR y XDR-TB¹⁸. Las causas incluyen prescripción incorrecta de regímenes terapéuticos, pobre calidad de los fármacos, suministro errático de las drogas, falta de adherencia por el paciente¹⁹.

Esto genera un reservorio de magnitud desconocida que al sumarse a las medidas insuficientes

Tabla 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de XDR-TB

SEXO	NAC.	EDAD	AMORC	Resistencia	Trat. Previo	TTO PREV AÑOS	Esquema Terapéutico	Tiempo Directo Negativo	Tiempo Cultivo Negativo	E. Adversos	Evolución	CLUSTER
M	Bol	40	Alcohol	SIREZ-Kn-Cs-Ofloxac-Pas-Et	H R E Z S	1	Lz-Moxif-Tio	180 días	270 días	Anemia, Aumento de Transaminasas	Buena	SI M
M	Peru	46	Alcohol	SIREZ-Kn-Cs-Ofloxac-Pas	HREZS Pas-ofloxac-Cs-Kn	2	Lz-Moxif-Tio	21 días	30 días	Parestesias M. Inferiores Anemia	Buena	SI
M	Arg	36	No	SIREZ-Kn-Cs-Ofloxac-Eth	H R E Z-Eth-Amik	2	Lz-Pas-Mox-Tio	44 días	Positivo 1 colonia	Dermatitis alérgica por Meleni	abandono	SI M
M	Peru	48	No	SIREZ-Kn-Pas-Eth-Ofloxac	H R E Z-Pas-Kn-Eth	4	Lz-Moxif-Tio	60 días	90 días		abandono	SI
M	Arg	32	No	SIREZ-Kn-Ofloxac	H R E Z S	18	Lz-Pas-Cs-Tio-Clof	7 días	7 días		Curación	SI M
F	Arg	23	No	SIREZ-Kn-Ofloxac-Eth-Capr	HREZS_CS-Ethio-Kn	5	Lz-Pas-Tio	14 días	14 días	Aumento transitorio de transaminasas	Curación	SI
M	Arg	37	No	SIREZ-Kn-Ofloxac	HREZS-Cs-Ofloxac-Kn-Eth	6	Lz-Cs-Tio-Mox	28 días	35 días	Neuritis optica	Curación	SI
M	Arg	45	DBT	SIREZ-Pas-Cs-Kn-Ofloxac	HREZS-Cs-Ofloxac-Kn-Eth-Pas	2	Lz-Tio-Eth-Mox	90 días	150	Polineuritis perif	Curación	
F	Arg	55	DBT-AR	SIREZ-Kn-Ofloxac-Eth-Capr-Mox	HREZ	5	Lz-Cs-Pas	150	120	Anemia	Curación	SI
F	Arg	43	Anemia Crónica	SIREZ-Kn-Ofloxac	HREZ-Ofloxac-Prot	6	Pas-Cs-Lz-Mox-Eth	60	120		Curación	SI M
F	Bol	45		SIREZ-Kn-Capr-Eth-Ofloxac	Kn-Eth-Ofloxac-Pas-Cs	4	Lz-Cs-Mox-Pas-Tio	20	20	Panцитopenia	Curación	SI M
F	Bol	20		SIREZ-K-OFL	HRESZ-Cs-Pas-Ofloxac-Eth	2	Lz-Mox-Pas-Cs-Eth-Tio	34	63		Curación	SI

Abreviaturas. H: Isoniacida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pirazinamida, S: estreptomicina, Kn: kanamicina, Pas: ácido para-aminosalicílico, Eth: etionamida, Cs: ci-closerina, Of: ofloxacina, Mox: moxifloxacino, Lz: Linezolid, Tio: tioridazina, Clof: Clo-fazimina, Capr: capreomicina. H: Isoniacida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pira-zinamida, S: estreptomicina, Kn: kanamicina, Pas: ácido para-aminosalicílico, Eth: etio-namida, Cs: cicloserina, Of: ofloxacina, Mox: moxifloxacino, Lz: Linezolid, Tio: tioridazina, Clof: Clofazimina, Capr: capreomicina.

de control de la enfermedad facilita la transmisión a los contactos, quienes adquieren XDR-TB primaria¹⁸. La adquisición de resistencia y la transmisión de cepas con fármaco-resistencia contribuyen entonces, a su incidencia^{18, 19}.

Las cepas virulentas de XDR-TB han emergido de cepas multirresistentes a través de la resistencia adquirida; en ciertas áreas donde los niveles de TB MR ya son altos, como Korea y Latvia, 15-19% de los casos de TB MR son ahora casos de XDR-TB¹⁰. Este hecho coincide con nuestra casuística ya que todos los pacientes presentaban antecedentes de tratamientos previos. Sin embargo, hay que aclarar que en 3 casos sólo habían recibido drogas de primera línea.

Es esencial prevenir la transmisión de las cepas XDR, pero también es necesario controlar efectivamente las epidemias de TB MR y así evitar que éstas se transformen en cepas XDR²⁰. En esta serie, la mayoría de los pacientes estaban incluidos en clusters, concluyendo que la TB MR que padecieron y a partir de la cual emergió la XDR-TB había sido adquirida de una fuente común de infección, avalando el concepto de infección reciente²¹.

De forma similar, en Africa del sur la XDR-TB se reportó como un brote, lo cual implica por definición "transmisión". 55% de los casos no tenían historia previa de TB⁹. El problema real en este caso y desde una perspectiva de Salud Pública es entonces, prevenir la transmisión. La misma se exagera en los individuos inmunocomprometidos²².

Mukherjee et al.²³ plantean principios en el tratamiento de la TB MR como: (1) usar drogas de primera línea a la que se haya documentado sensibilidad; (2) incluir un inyectable por un mínimo de 6 meses a partir de la negativización del cultivo; (3) utilizar una fluoroquinolona siempre que sea posible; (4) agregar otras drogas de segunda línea hasta alcanzar un mínimo de 4 a 5 drogas y (5) si hay daño parenquimatoso severo o alto grado de resistencia considerar el uso de agentes "reforzantes" con evidencia de actividad antimicrobiana *in vitro*.

En primer lugar, las cepas de *M. tuberculosis* con resistencia extensa, usualmente son también resistentes al resto de los fármacos de primera línea²⁴. Por otra parte, los fármacos sugeridos como "reforzantes" (amoxicilina - clavulánico, claritro-

micina) no han demostrado actividad in vivo o los resultados son discordantes²³. Las opciones terapéuticas disponibles se ven seriamente limitadas, cuando no es posible utilizar un fármaco inyectable y alguna quinolona, dos drogas bactericidas, pilares del tratamiento de la TB MR. Esta situación obliga a la búsqueda de nuevos fármacos con los cuales enfrentar este nuevo desafío.

El linezolid fue la primera oxazolidinona desarrollada y aprobada para el uso clínico en el tratamiento de infecciones producidas por cocos Gram.-positivos meticilino y vancomicino resistentes²⁵. Los estudios in Vitro han demostrado buena actividad del fármaco contra diferentes especies de micobacterias, incluyendo cepas resistentes²⁶. En estudios experimentales en modelo de ratón de tuberculosis, el linezolid ha revelado una actividad bactericida similar a la isoniacida²⁷.

La experiencia clínica con el uso del linezolid en el manejo de las infecciones micobacterianas todavía es escaso, fundamentalmente debido a su altísimo costo. Valencia et al.²⁸ reportaron un caso de un paciente con serología positiva para VIH e infección por *M. bovis* multirresistente tratado en forma satisfactoria con linezolid y 5 drogas más durante un período de 11 meses. En el trabajo de Fortún et al.²⁹, en el que se analizan 5 pacientes con TB MR, en la mayoría el linezolid se asoció con aminoglucósidos y/o alguna quinolona, constatándose como mayor limitación del estudio la falta de seguimiento.

El mayor problema limitante relacionado con el uso prolongado del linezolid en la TB MR y XDR-TB es la toxicidad. Se han observado efectos adversos hematológicos y neurológicos cuando el fármaco se administra más de 28 días. Dentro de los eventos hematológicos, el más frecuente fue la trombocitopenia (7,5%) y la anemia (4%)³⁰. El riesgo de mielosupresión aumenta con la duración de la terapia³¹. Según la bibliografía, todos los efectos adversos hematológicos desaparecieron con la suspensión del fármaco³¹⁻³², hecho también observado en nuestra serie.

A causa de la baja CIM observada con el linezolid en las cepas de *M. tuberculosis* en relación a los niveles séricos que dicha droga puede alcanzar con dosis estándar (600 mg 2 veces por día) es posible la reducción de la misma a la mitad al menos en los que han desarrollado toxicidad²⁹, conducta adoptada por el servicio. Recientemente se ha comunicado que la administración de la vitamina B6 se asoció con la

reversión de la citopenia relacionada con el linezolid pero no con la polineuropatía periférica³³.

Otro efecto adverso relacionado al uso prolongado del linezolid es la neurotoxicidad. Se han reportado la neuropatía sensorial y motora y la neuritis óptica tóxica³⁴⁻³⁵. El mecanismo del daño nervioso es desconocido, aunque se ha propuesto la toxicidad mitocondrial³⁵. Al igual que en nuestra serie, la evolución favorable también ha sido comunicada por otros autores al suspender temporariamente el fármaco con el agregado de complejo vitamínico B³⁵.

En la búsqueda de fármacos alternativos, las quinolonas han demostrado ser una de las familias más prometedoras³⁶. De todas ellas, el moxifloxacino mostró la mejor actividad antibacteriana in Vitro, pudiendo este hecho estar relacionado a su estructura química. La CIM de la misma es cuatro veces más baja que la de la levofloxacina, la fluoroquinolona actualmente preferida en el tratamiento de la TB MR³⁷. Recientemente se halló que además de su actividad bactericida comparable a la isoniacida³⁸ tendría una importante actividad esterilizante³⁹.

Si bien se describe resistencia completa de clase, parecería ser posible mantener sensibilidad a moxifloxacina en casos de resistencia in Vitro a la ofloxacina, como fue constatado en 9 de nuestros pacientes.

El tratamiento de las Micobacterias resistentes con drogas no antibióticas es una alternativa potencial en la terapéutica de la TB MR y XTB MR⁴⁰.

La actividad "in vitro" de las fenotiazinas contra cepas resistentes es relevante. Con respecto a la potencia se considera que clorpromacina es igual a tioridazina siendo superiores a prometazina y promazina⁴¹. Los niveles de CIM₅₀ para la actividad in vitro alcanzan valores mayores a 1 mg/L. Es importante destacar que las fenotiazinas se concentran aproximadamente 100 veces en los macrófagos que fagocitan el *M. tuberculosis*. Esto ha llevado a sugerir que éste grupo de drogas pueda considerarse de utilidad para el tratamiento inicial de la tuberculosis en áreas con alto porcentaje de TB MR⁴⁰.

La aparición del brote de XDR-TB en Africa⁹ generó una rápida respuesta de entidades internacionales en forma de un plan de acción de emergencia basado en siete puntos⁴¹, similar al desarrollado en 1990 para combatir la TB MR⁴². El plan recomienda un rápido relevamiento de la tuber-

culosis XDR-TB, mejorar la capacidad técnica de los laboratorios locales para realizar cultivo y antibiograma, implementar medidas de control de la infección, estimular el desarrollo de nuevos fármacos y métodos rápidos de diagnóstico, aumentar la formación de los profesionales de la salud para identificar, investigar y tratar XDR-TB y facilitar el acceso al tratamiento antirretroviral. Esta respuesta de emergencia se focaliza en el manejo del brote, pero no ofrece una solución a largo plazo¹⁹. Si se considera que se ha denunciado casos de XDR-TB en todos los continentes¹⁰, existe la posibilidad que la transmisión ocurra en otras regiones, o que se produzcan nuevos casos en aquellas áreas donde el nivel de TB MR ya es alto^{10, 20}. En la mayoría de los países en vías de desarrollo, el tratamiento descansa en el diagnóstico basado en la baciloscopia de esputo, seguido por un régimen estándar de tratamiento y monitoreo de la conversión del esputo a los 2 o 3 meses. En ausencia de conversión, el paciente se clasifica como un caso con posible resistencia, y es entonces cuando los materiales son enviados para los test de resistencia (usualmente isoniacida y rifampicina). Sólo si se confirma la resistencia a esas dos drogas, se solicitan los pruebas restantes. Aún así, el antibiograma no se realiza de manera rutinaria para todos los fármacos utilizados, ya que no forma parte de la mayoría de los programas debido a los costos y dificultades que ello acarrea. Lamentablemente, mientras ello ocurre, existe un circuito de tratamiento con drogas inadecuadas, amplificación de la resistencia y persistencia de la transmisión²¹, que pudiese mitigarse aumentando la disponibilidad de cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas en zonas de mayor prevalencia de TB MR.

Conclusiones

La aparición de la XDR-TB ensombrece el pronóstico de los enfermos y constituye un desafío terapéutico.

En nuestra experiencia la utilización de linezolid, moxifloxacin y tioridazina han contribuido a la evolución satisfactoria de estos pacientes, la mayoría de ellos curados, superando los dos años de seguimiento sin recaídas.

Estos fármacos son considerados de utilidad en la serie reportada, debiendo ser utilizados en centros especializados con experiencia en el manejo de la TB MR y XDR-TB.

Bibliografía

- Migliori GB, Lodenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Roberto Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007; 29: 423-27.
- Edlin BR, Tokars JL, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1992; 326: 1514-21.
- Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *JAMA* 1996; 276: 1229-35.
- Breathnach AS, de Ruitter A, Holdsworth GM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 1998; 39: 111-7.
- Ritacco V, Di Leonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of HIV-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176: 637-42.
- Natiello M, Vescovo M, Ambroggi M et al. Emergencia de transmisión familiar de Tuberculosis Multirresistente. Abstract Congreso XXXIV AAMR 2006. Buenos Aires.
- Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194: 479-85.
- World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol. Record* 2006; 81: 430-32.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patient coinfecting with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-80.
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2006; 55: 301-305.
- Lucía Barrera. Comunicación personal.
- Laserson KP, Thorpe LE, Leimane V. et al. Speaking the same language: treatment outcomes definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (6): 640-45.
- Siddiqi SH, Libonati JP, Middlebrook G. Evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 908-12.
- Wayne LG. Simple pyrazinamidase and urease test for routine identification of mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis* 1974; 109: 147-31.
- Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacilli tuberculeux aux drogues antibacillaires pour la méthode des proportions. *Rev de Tuberculose* 1963; 27: 217-72.
- Guidelines for drugs susceptibility testing for second line anti tuberculosis drugs for DOTS-PLUS. WHO/CDS/TB/2001. 288.
- Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-09.
- Raviglione MC, Smith IM. XDR Tuberculosis- Implications for Global Public Health. *N Engl J Med* 2007; 356: 656-59.
- Van Rie A, Enarson D. XDR Tuberculosis: an indicator of public health negligence. *Lancet* 2006; 368: 1554-56.
- Blower S, Superville V. Predicting the future of XDR Tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 443.

21. Van Helden PD, Victor T, Warren RM. The "source" of Drug-resistant TB outbreaks (Letter). *Science* 2006; 314: 419-20.
22. Mukherjee J, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 363: 474-81.
23. Shah NS, Wrigt A, Bai GH, et al. Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13 (3): 380-87.
24. Ballou CH, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 75-83.
25. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C, et al. In Vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 416-7.
26. Cynamon MH, Klements SP, Sharpe CA, et al. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1189-91.
27. Valencia ME, Moreno V, Laguna F, et al. Multiresistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* and human immunodeficiency virus infection. Are there new therapeutic possibilities? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 37-9.
28. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 832-5.
29. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723-6.
30. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *Jama* 2001; 285: 1291.
31. Acha V, Zaragueta M, Martinez Y, et al. Linezolid induced anemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 321-2.
32. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 832-5.
33. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, et al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 528-31.
34. Lee E, Burger S, Shah J, et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1389-91.
35. Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 265-71.
36. Rodríguez JC, Ruiz M, Climent A, et al. In Vitro activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 229-31.
37. Ji B, Lounis N, Maslo C, et al. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2066-9.
38. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 653-7.
39. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 40: 319-27.
40. Bettencourt MV, Bosne-David S, Amaral L. Comparative in vitro activity of phenothiazines against multi-drug resistant *Mycobacterium Tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 69-71.
41. SA Healthinfo. Report from the expert consultation on drug-resistant tuberculosis. Sept 7-8, 2006. <http://www.sahealthinfo.org/tb/expert.htm>.
42. Center for Disease Control and Prevention National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 5-48.