

Actualización sobre el Tratamiento de la tuberculosis

Joan Martínez- Campreciós ^{1,2} , Juan Espinosa-Pereiro ^{1,3} , Adrián Sánchez- Montalvá ^{1,2,3}

1. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS), Barcelona, España
2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
3. Grupo de Estudio de Micobacterias (GEIM), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

En nombre de la Unidad de Tuberculosis de Vall d'Hebron: Israel Molina; María Luisa Aznar; Teresa Tórtola; Fernando Salvador; Pau Bosch Nicolau; María Luisa de Souza; María Ángeles Jiménez; Antoni Soriano- Arandes; María Espiau Guarner; Diego González; Nuria Saborit; Claudia Broto

Autor para correspondencia: Juan Espinosa-Pereiro, juan.espinosa@vallhebron.cat

Resumen

La tuberculosis (TB) afecta a más de 10 millones de personas cada año. Hemos respondido a esta carga con un desarrollo de tratamientos paradójicamente lento, en comparación con otras enfermedades infecciosas. Los tratamientos basados en rifampicina e isoniazida durante (sólo) 6 meses, establecidos hace más de 40 años, permiten curar a la mayoría de las personas afectadas por la tuberculosis. La generalización de estos tratamientos llevó a la selección y de resistencias, requiriendo tratamientos prolongados basados en medicamentos inyectables. Desde hace poco podemos tratar la tuberculosis resistente con regímenes orales basados en bedaquilina, nitroimidazoles y linezolid durante (sólo) seis meses, y estamos empezando a romper la barrera de los seis meses de duración del tratamiento. Estas mejoras no son suficientes para poner fin a la tuberculosis sin la participación de las personas afectadas para lograr la adherencia al tratamiento, el control de la transmisión y mejorar los determinantes socioeconómicos de la salud.

Palabras clave

Mycobacterium tuberculosis, farmacorresistencia, manejo multidisciplinar, tratamiento corto, bedaquilina.

Abstract

Tuberculosis (TB) affects more than 10 million people each year. We have contested this burden with a paradoxically slow development of treatments, as compared to other infectious diseases. This review aims to update health care professionals on the last developments for the management of TB. The combination of drugs established more than 40 years ago is still adequate to cure most people affected by TB. However, with the generalisation of regimens based on rifampicin and isoniazid for (only) 6 months, resistance emerged. Resistant cases needed long treatments based on injectable drugs. Now, after an exciting decade of research, we can treat resistant TB with oral regimens based on bedaquiline, nitroimidazoles, and linezolid for (only) 6 months, and we may soon break the 6-month barrier for treatment duration. However, these improvements are not enough to end TB without an engagement of people affected and their communities to achieve adherence to treatment, transmission control, and improve socioeconomic determinants of health.

Key words

Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, global management, short treatment, bedaquiline.

Introducción

La tuberculosis (TB) ha acompañado a la humanidad durante miles de años. Por el contrario, la historia de los tratamientos dirigidos a *Mycobacterium tuberculosis* es bastante reciente. En 1944, J. y A. Oriol se quejaban de que, si bien existían tratamientos disponibles para la sífilis, la malaria y la difteria, “contra la tuberculosis, el látigo que más impíamente azota a la humanidad, ¡no tenemos un remedio específico!”¹. Ese mismo año, las dos primeras personas con TB recibían tratamiento con un agente quimioterápico².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la enfermedad todavía causó 10,6 millones de casos y 1,3 millones de muertes en 2022³. En España, país de baja incidencia, provocó 3.754 nuevos casos de enfermedad en 2021⁴. Pese a un descenso del 2% anual en la incidencia de TB entre 2000 y 2020, acontecimientos como las pandemias del VIH y de la COVID, guerras, o la crisis climática, están obstaculizando el efecto de las políticas de control y remodelando la epidemiología mundial de la tuberculosis (por ejemplo, hubo un aumento global de 300.000 casos por año en 2022 y 2023 relacionado con la pandemia de COVID)³.

A pesar de estas cifras, la desventaja que provocó las quejas de J. y A. Oriol sigue existiendo cuando comparamos la tuberculosis con otras enfermedades infecciosas. Los tratamientos contra la tuberculosis apenas han cambiado en medio siglo. Sin embargo, estamos entrando en un período de cambios en el tratamiento de la tuberculosis. Según el sitio web de “StopTB partnership”, en octubre de 2023 había 11 compuestos en etapas iniciales de desarrollo, 17 en fases clínicas y muchos más en etapa de descubrimiento y optimización⁵. Esta nueva fase de investigación ha producido cambios sustanciales en las pautas de tratamiento de la tuberculosis desde 2019, y aún continúa.

Sin embargo, un tratamiento farmacológico óptimo no es suficiente. La desnutrición, la pobreza y el hacinamiento no sólo aumentan el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, sino que también pone en peligro el éxito del tratamiento. Después de la curación, la tuberculosis puede reinfectar a los supervivientes si no se abordan los factores de riesgo en sus hogares y comunidades. Muchos supervivientes de la tuberculosis tienen secuelas físicas y psicológicas que limitan su capacidad laboral y sus

actividades diarias, y reducen su calidad de vida. Además, los costos relacionados con la TB arrastran a la pobreza a las personas afectadas y a sus familias⁶.

El objetivo de esta revisión es describir las recomendaciones de tratamiento actuales para la tuberculosis sensible a la isoniazida y la rifampicina, o con resistencia a uno o ambos fármacos. La fisiopatología de la tuberculosis, el diagnóstico y el tratamiento de infecciones extremadamente resistentes están fuera del alcance de esta revisión.

Métodos

Esta es una revisión narrativa cuyo objetivo es proporcionar una visión general del estado actual del abordaje de la tuberculosis. Revisamos las actualizaciones más recientes de las guías de la OMS y de las guías españolas. Nos centramos en los ensayos clínicos y los estudios observacionales relevantes y agregamos consideraciones importantes a la orientación actual. Finalmente, buscamos en la base de datos Medline publicaciones recientes no incluidas en la última actualización de las guías de la OMS en mayo de 2022, utilizando las siguientes palabras clave: “tuberculosis” [mh] combinada con “(isoniazida Y *resistencia)” [title], “(rifampicina Y *resistencia)” [title], “(fracaso del tratamiento O recaída del tratamiento) Y factor de riesgo*” [tiab]. Nuestra búsqueda se limitó a los años 2019 a 2023.

En general, las recomendaciones de esta revisión se ajustan a las de las directrices oficiales. Señalamos dónde añadimos algún matiz, centrándonos en las características específicas de nuestro entorno. En la **tabla 1** se puede encontrar un resumen de los regímenes, duraciones y dosis de los medicamentos, con una descripción más detallada de los medicamentos de segunda línea publicada en otro lugar ⁷.

Tratamiento para la tuberculosis susceptible a todos los fármacos de primera línea.

Actualmente, el tratamiento de primera línea para adultos y niños con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar está compuesto por rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E) durante 2 meses (fase intensiva), seguido de 4 meses de R y H (fase de continuación), con una duración total de 6 meses ^{8,9}. Si se confirma la susceptibilidad a los cuatro fármacos, se puede retirar etambutol de la fase intensiva, evitando su toxicidad. Desde 2010 no se recomienda el uso de dosis

intermitentes (p.ej., tres veces por semana) durante la fase de continuación, ya que esto se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a los medicamentos ⁸.

Duraciones más cortas

La recomendación actual es tratar la tuberculosis no complicada en niños y adolescentes de entre 3 meses y 16 años durante 4 meses (2HRZE/2HR), ya que suelen ser infecciones paucibacilares. En el estudio SHINE se define la tuberculosis no complicada como la afectación de los ganglios linfáticos sin obstrucción de las vías respiratorias, el derrame pleural y la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, no cavitaria de un solo lóbulo y la tuberculosis no miliar ¹⁰. Los niños menores de 3 años y aquellos entre 3 y 16 años que no cumplan estos criterios deben recibir 2HRZE/4HR.

Ya existía cierta evidencia que sugería que los adultos con enfermedad paucibacilar (baciloscopia de esputo negativo, sin inmunosupresión y sin cavitación pulmonar en la radiografía de tórax) podrían tratarse 4 meses ¹¹. El mayor avance hacia tratamientos más cortos contra la tuberculosis fue la publicación del Study 31 en 2021 ¹². Se trata de un ensayo clínico fase 3 que mostró la no inferioridad en la curación sin recaídas con 4 meses de dosis altas de rifapentina (Rp, 1200 diarios; cuando la dosis originalmente aprobada era de 600 mg dos veces por semana), moxifloxacino (M), isoniazida y pirazinamida (2RpMHZE/2RpMH) en comparación con el estándar 2HRZE/4HR. Podrían ser elegibles para este régimen las personas mayores de 12 años susceptible a la FQ, incluidas las personas que viven con VIH (PLWHIV, *People Living With HIV*) con más de 100 linfocitos T CD4+/mm³, diabetes mellitus y tuberculosis pulmonar cavitada.

Duraciones más largas

Para la tuberculosis que afecta al sistema nervioso central (SNC) y la tuberculosis osteoarticular, los expertos recomiendan ampliar la fase de continuación al menos a 10 meses para un tratamiento total de 12 meses. Actualmente, no existe ninguna recomendación para tratar otras formas de tuberculosis extrapulmonar durante más de 6 meses ¹³.

Sin embargo, a nivel individual, algunas personas pueden necesitar tratamientos más prolongados para evitar el fracaso del tratamiento, la recaída y el desarrollo de

resistencia a los medicamentos. Así, en aquellos casos con factores de riesgo de fracaso del tratamiento o recaída, se puede considerar ampliar la fase de continuación del tratamiento hasta cubrir 9-12 meses. Desde 2010, las guías de la OMS no recomiendan la extensión de la fase intensiva cuando la baciloscopia o el cultivo de esputo siguen siendo positivos en el segundo mes ⁹. En la **tabla 2** se resumen los factores de riesgo de fracaso del tratamiento y recaída individual.

Tuberculosis con monorresistencia

A medida que evolucionan los tratamientos, evoluciona la resistencia. Se estima que el 13,1% y el 3,3% de los casos nuevos de TB, y el 17,4% y 18% de los previamente tratados, tienen resistencia a la isoniazida y a la rifampicina y la isoniazida juntas (MDR-TB, de *Multi-Drug Resistant TB* en inglés), respectivamente ¹⁴. Resistencia a isoniazida

El tratamiento recomendado para la tuberculosis resistente a la isoniazida y sensible a la rifampicina (HR-TB) se basa en un metaanálisis de estudios observacionales e incluye el uso de RZE más levofloxacino durante 6 meses ^{15,16}.

Un estudio más reciente, sugirió una buena eficacia al añadir una fluoroquinolona (FQ) durante al menos 6 meses, independientemente de si se retiró la pirazinamida en algún momento o se continuó durante todo el período de tratamiento¹⁷. Considerando estos resultados y nuestra experiencia clínica, defendemos que un tratamiento con 2 a 4 meses de RZE + FQ seguido de R+FQ para completar una duración total de 6 meses podría mantener la eficacia y al mismo tiempo reducir los costos, la cantidad de pastillas y el riesgo de toxicidad para las personas con HR-TB.

Resistencia a rifampicina

Bajo el supuesto de que la resistencia a la rifampicina siempre está asociada con la resistencia a la isoniazida, las guías de la OMS recomiendan tratar la RR-TB como MDR-TB (véase a continuación).

Sin embargo, la disponibilidad de pruebas rápidas para la detección de la resistencia a la isoniazida permiten tratamientos más selectivos. Un tratamiento con HZE más un fármaco del grupo A (**Tabla 1**) durante al menos 9 meses puede curar muchos casos de TB-RR, y 6-9 meses podrían ser suficientes en casos con una carga

bacilar baja. La pirazinamida debe mantenerse al menos durante 2 meses y, si se tolera, durante todo el tratamiento. El medicamento del grupo A debe mantenerse durante todo el tratamiento ^{18,19} .

Tuberculosis multirresistente

El desarrollo de tratamientos basados en rifampicina prometía bloquear la emergencia de resistencias.²⁰ Desafortunadamente, pronto surgió la MDR-TB y formó un dúo mortal con el VIH, con tratamientos de eficacia moderada, largos y tóxicos, basados en una evidencia débil ²¹.

En el momento de escribir este manuscrito, el régimen recomendado para el tratamiento de personas con MDR-TB es bedaquilina (B), pretomanida (Pa), linezolid (L) y moxifloxacino durante 6 meses (6BPaLM) ¹⁵. Este régimen ha mostrado una disminución en resultados desfavorables del tratamiento del 48% al 11%, en comparación con las recomendaciones previas ²².

El enorme cambio de las guías de la OMS para MDR-TB de 2020, con respecto a las previas de 2016, se basó en un metaanálisis de datos desagregados a nivel de persona cuyos resultados sirvieron para diseñar la nueva clasificación de medicamentos de segunda línea para la tuberculosis (**Tabla 1**) ²³. La nueva clasificación no solo respaldó el diseño de regímenes cortos totalmente orales para la MDR-TB, sino que también condujo a la modificación de las definiciones de TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) y pre-XDR-TB ²⁴. Así, la pre-XDR-TB se define como la enfermedad causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina (con o sin resistencia a isoniazida) que además presenta resistencia a una fluoroquinolona. La XDR-TB es aquella causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina, una fluoroquinolona, y al menos un fármaco del grupo A (tabla 1). La implementación de los nuevos esquemas ha sido desigual entre países, con un decalaje de años en el acceso a nuevos fármacos en nuestro medio ²⁵. La pretomanida está aprobada pero no está disponible en muchos países. Afortunadamente, cada vez hay más pruebas que sugieren que la delamanida (Da) puede sustituir a pretomanida ^{26–28}, y 6BPaLM como primera alternativa para la MDR-TB. Si existe resistencia o contraindicación para la FQ, el 6BPaL aún podría usarse solo o complementado con clofazimina ^{22,29}. Cabe destacar que la dosis diaria de linezolid es

menor en la tuberculosis que en otras enfermedades infecciosas (600 mg frente a 1200 mg) ²⁹. Es posible adaptar un régimen totalmente oral de 9 meses utilizando bedaquilina (durante 6 meses), una fluoroquinolona, todos los medicamentos de primera línea disponibles, complementados con clofazimina y etionamida; este último puede sustituirse por linezolid (p. ej., para mujeres embarazadas) ¹⁵. Se puede añadir delamanida o pretomanida hasta llegar a 5 fármacos activos (en previsión de que bedaquilina se retire al mes 6). Finalmente, cuando los regímenes de 6 o 9 meses no son factibles, las guías recomiendan utilizar todos los medicamentos disponibles del grupo A, luego uno o ambos medicamentos del grupo B, y con el grupo C para obtener al menos 4-5 medicamentos activos por al menos al menos 12-18 meses ³⁰. Tenga en cuenta que el único fármaco inyectable recomendado para la tuberculosis MDR es la amikacina (estreptomicina cuando no esté disponible amikacina) ²³.

Los nuevos regímenes para la TB-MDR se toleran mejor que los anteriores basados en inyectables, pero entre el 25% y el 45% de las personas sufren eventos adversos que necesitan un manejo específico ^{22,29}. El tratamiento de las personas con XDR-TB debe ser personalizado y queda fuera del alcance de esta revisión.

Los tratamientos orales cortos pueden utilizarse para las PLWHIV con MDR-TB. Existe poca evidencia sobre la seguridad o efectividad de los tratamientos para la TB con resistencias en el caso de niños menores de 12 años y mujeres embarazadas. En el caso de la tuberculosis MDR, esta población fue excluida de muchos estudios, aunque algunas publicaciones han demostrado que la bedaquilina es segura tanto para la madre como para el niño. Por el contrario, existen escasos datos sobre delamanid y pretomanid durante el embarazo ³¹. Por lo tanto, para mujeres embarazadas y niños menores de 14 años, se recomiendan regímenes personalizados con un perfil de seguridad bien establecido (ver **Tabla 1**).

Situaciones especiales

La rifampicina reduce alrededor del 40% de la exposición a moxifloxacino, se puede considerar aumentar las dosis de moxifloxacino de 400 a 600 mg cuando se utiliza en junto con rifampicina a dosis optimizadas ³². Otra interacción importante se da entre

rifampicina e inhibidores de la proteasa, utilizados para tratar la infección por VIH. Durante años, la solución fue evitar la rifampicina, cambiar a rifabutin, que tiene menos interacciones, o cambiar los inhibidores de la proteasa por efavirenz³³. Más recientemente, los ensayos clínicos han demostrado que, a pesar de una interacción moderada entre la rifampicina y los inhibidores de la integrasa, la eficacia clínica y la susceptibilidad de dolutegravir, pero no de raltegravir, se mantienen en PLWHIV³⁴. Sin embargo, algunos expertos recomiendan ajustar la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día cuando se usa concomitantemente con rifampicina.³⁵

La enfermedad hepática crónica avanzada y la cirrosis aumentan el riesgo de tuberculosis activa³⁶. La lesión hepática inducida por fármacos relacionada con el tratamiento de la tuberculosis es una preocupación importante en esta población, ya que el riesgo de insuficiencia hepática grave, aguda o crónica, aumenta notablemente³⁷. Por tanto, en personas con cirrosis y tuberculosis se recomienda incluir no más de 2 fármacos hepatotóxicos si la función hepática es estable, 1 si hay disfunción hepática avanzada y ninguno si se trata de insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada³⁸. En la práctica, esto puede traducirse en una retirada secuencial de pirazinamida, isoniazida y finalmente rifampicina. Los fármacos sustitutos y la duración del tratamiento deben decidirse caso por caso teniendo en cuenta los antecedentes y las comorbilidades de la persona.

Las rifamicinas no están contraindicadas en personas receptoras de trasplantes de órganos sólidos y hematológicos, pero como inductores del citocromo, pueden reducir la exposición a la mayoría de los fármacos inmunosupresores (p. ej., tacrolimus, ciclosporina). La reducción de la exposición puede provocar el rechazo del injerto y la dosis de corrección excesiva puede provocar toxicidad. Todo ello ha llevado a algunos grupos, incluido el nuestro, a utilizar tratamientos sin rifamicina³⁹. Estas serían similares a las dosis discutidas para la RR-TB, pero durante 9 a 12 meses dado el riesgo de resultados desfavorables de la TB y del trasplante⁴⁰.

Se recomienda la administración de dexametasona adyuvante durante 6 a 8 semanas (**Tabla 1**) en la meningitis tuberculosa, incluidos niños, adolescentes, adultos y PLWHIV⁹. Aunque esta recomendación se mantiene en las guías para todos los casos de meningitis tuberculosa, es posible que en ciertos subgrupos su efecto sea más bien deletéreo

(p.ej. PLHIV con un recuento bajo de linfocitos T CD4, véase más abajo) ⁴¹. La terapia con glucocorticoides (aunque las dosis y la duración no están tan establecidas) también se recomienda en la pericarditis tuberculosa para evitar la constricción ⁹. Además, los glucocorticoides se utilizan para controlar respuestas inmunes exuberantes en reacciones paradójicas. La dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, que normalmente se reduce a lo largo de semanas según la respuesta al tratamiento ⁴². Se suelen presentar tras 2-3 semanas de tratamiento como un empeoramiento clínico o radiológico de lesiones de TB previas o el desarrollo de nuevas lesiones ⁴³. Estas reacciones pueden desencadenarse cuando se reducen fármacos inmunosupresores o se produce una recuperación de linfocitos CD4 en PLWHIV, pero también se observan sin supresión inmune y pueden ser más frecuentes cuando la tuberculosis afecta los ganglios linfáticos, SNC o membranas serosas ^{44,45}. Algunas reacciones paradójicas pueden volverse dependientes de, o refractarias a glucocorticoides, requiriendo otros agentes biológicos inmunosupresores como el anti-TNF ^{46,47}.

Más allá de la quimioterapia antituberculosa

El seguimiento mínimo en algunos programas incluye una visita para la transición de la fase intensiva a la de continuación (en general al mes 2, cuando el estado del frotis y el cultivo de esputo tienen valor pronóstico) y al final del tratamiento. Las guías de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas recomiendan un seguimiento mensual ⁴⁸. En nuestra práctica, visitamos a personas con tuberculosis a las 2, 4 y 8 semanas después del inicio del tratamiento, y luego cada 6 a 8 semanas hasta el final del tratamiento, y a los 6 y 12 meses después de finalizar el tratamiento, cuando ocurren la mayoría de las recaídas ⁴⁹. Este calendario debe adaptarse a cada caso y a los recursos disponibles por el sistema sanitario.

La atención centrada en la persona es un componente fundamental de la estrategia EndTB de la OMS ⁵⁰. Este enfoque implica que las personas afectadas por la tuberculosis y sus familias asuman un papel de liderazgo para adaptar el tratamiento y los programas de seguimiento, gestionar las expectativas de los resultados, y diseñar programas de apoyo económico, psicosocial y emocional. La atención centrada en la persona puede dar como resultado una reducción del estigma de la TB, los costes para

las familias afectadas y el sistema sanitario, y una mejor adherencia y resultados del tratamiento ⁵¹. Además, la participación de la comunidad en la investigación es clave para priorizar las preguntas y los diseños de estudio que son más relevantes para los afectados por la TB ⁵².

La desnutrición es a la vez un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis activa, la progresión a enfermedad grave y un factor de pronóstico para los resultados del tratamiento. Como factor de riesgo, la desnutrición tiene más peso en la carga total de tuberculosis que el VIH y la diabetes juntos (1,9 frente a 1,1 millones de casos atribuibles) ⁵³. Una revisión Cochrane no logró mostrar un beneficio de la suplementación nutricional en los resultados del tratamiento de la tuberculosis, posiblemente debido a la heterogeneidad en las intervenciones ⁵⁴. A pesar de estos resultados, la OMS recomienda evaluar el estado nutricional de todas las personas con tuberculosis y proporcionar alimentos suplementarios hasta que el índice de masa corporal esté dentro del intervalo normal ⁵⁵. El viejo aforismo de Celso en su libro *De Medicina* sigue siendo válido: *optimum vero medicamentum eius est oportune cibus datus* (la mejor medicación es dar el alimento adecuado).

Cada vez se presta más atención a las secuelas post-tuberculosis. Muchos expertos recomiendan un seguimiento a largo plazo con imágenes y pruebas de función pulmonar, e introducir la rehabilitación de forma precoz ⁵⁶. Aunque esta recomendación se centra en la tuberculosis pleural y pulmonar, también es aplicable a la tuberculosis extrapulmonar (p. ej., tenosinovitis, artritis, sistema nervioso central, etc.). Finalmente, las secuelas psicológicas y sociales pueden ser incluso más frecuentes que las físicas. El apoyo posterior al alta (y lo que es más importante, involucrar a la comunidad civil en este sentido) debe considerarse parte de las estrategias de control de la tuberculosis.

Áreas de incertidumbre

El tratamiento de 4 meses basado en rifapentina y moxifloxacino es prometedor, pero está lejos de ser de uso generalizado debido a las limitaciones en la disponibilidad de rifapentina, la cantidad de comprimidos y el coste. El uso de dosis elevadas de rifampicina en lugar de rifapentina podría solucionar parte de estos problemas. Las dosis

optimizadas de rifampicina (de 10 a 30-35 mg/kg/día) no aumentan la tasa de eventos adversos graves al tiempo que aumentan la eliminación de la TB del esputo ⁵⁷.

Existe debate sobre el uso de dosis optimizadas o isoniazida para superar la resistencia de bajo nivel, normalmente asociada con mutaciones en *inhA*. Sin embargo, *inhA* no siempre se asocia con resistencia fenotípica de bajo nivel ¹⁷. Dada la disponibilidad de alternativas altamente activas, y hasta que se disponga de pruebas más completas para detectar el grado de resistencia a la isoniazida, se debería valorar tratar la HR-TB y la MDR-TB sin isoniazida.

El rápido desarrollo de resistencias a los fármacos del grupo A podría poner en peligro los avances en el tratamiento de la MDR-TB de los últimos cinco años. La resistencia a la bedaquilina ha aparecido poco después de su uso en la vida real y puede verse potenciada por una monoterapia inadvertida debido a su larga vida media de eliminación ⁵⁸. Una estrategia posible es, si es necesario suspender el tratamiento de la TB-MDR durante más de 2 semanas, mantener al menos un fármaco complementario (p. ej., linezolid, clofazimina), aunque no existen estudios específicos que respalden esta estrategia.

En cuanto a la prevención o tratamiento de reacciones paradójicas, los resultados de los ensayos clínicos muestran resultados aparentemente contradictorios ^{41,59}. Esto posiblemente esté relacionado con la variabilidad interindividual en la respuesta inmune del huésped. La terapia con glucocorticoides puede ser perjudicial en personas gravemente inmunodeprimidas (p. ej., < 100 células CD4/mm³ en coinfección por VIH) o en aquellas con antecedentes genéticos que generan menos inflamación (p. ej., variantes de la vía de los leucotrienos) ⁴¹. Mientras no dispongamos de herramientas que guíen estas decisiones, la mejor manera de personalizar el tratamiento es la atención en equipos multidisciplinarios.

Una buena cartera de medicamentos a desarrollar conlleva el desafío implícito de encontrar las combinaciones más efectivas y seguras, incluidos medicamentos nuevos, reutilizados y actuales en uso clínico. Capturar el manejo programático de la tuberculosis puede proporcionar evidencia para el tratamiento de subgrupos que generalmente están excluidos de los ensayos convencionales (personas privadas de

libertad, migrantes, mujeres embarazadas, ancianos, etc.). Además, algunos ensayos clínicos recientes para encontrar combinaciones y dosis óptimas de medicamentos contra la tuberculosis están tratando de llenar este vacío (p. ej., EudraCT 2021-001626-22, EudraCT 2022-000632-27, EudraCT 2020-003146-36). Finalmente, necesitamos evidencia sobre los factores de riesgo, la historia natural, la prevención y el tratamiento de la enfermedad pulmonar post-TB ⁶⁰.

Conclusión

Hoy en día, la mayoría de las personas con TB, incluyendo MDR-TB, pueden ser tratadas con regímenes orales durante 4 a 9 meses. Existen importantes lagunas de evidencia para la HR, la RR-TB, y poblaciones para las cuales un manejo subóptimo puede comprometer el éxito del tratamiento, y promover el desarrollo de resistencia a los medicamentos.

Además, muchos supervivientes afrontarán décadas viviendo con las secuelas de la TB. El control global de la tuberculosis requerirá un esfuerzo integral de muchos sectores de la sociedad. Desde las leyes laborales hasta la seguridad alimentaria y del hogar, pasando por la infraestructura de atención médica, la tuberculosis es un testigo siniestro de nuestra lucha por obtener el bienestar biopsicosocial.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Financiación

JMC es un investigador predoctoral contratado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. JEP recibe financiación a través de un contrato “Rio Hortega”, expediente no. CM22/00246 Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Referencias

1. Oriol J, Oriol A. Historia de la Tuberculosis. ed. Barcelona: Salvat editores S.A.; 1944.
2. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med.* 2022;51:104112. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104112>
3. WHO. Global tuberculosis report 2023. Geneva: 2023.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. 2021.
5. Stop TB Partnership WG on NTD. Clinical Pipeline. <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>. Acceso: 23 octubre 2023.
6. Boccia D, Bond V. The catastrophic cost of tuberculosis: advancing research and solutions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23:1129-30. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0521>
7. Espinosa-Pereiro J, Sánchez-Montalvá A, Aznar ML, Espiau M. MDR Tuberculosis Treatment. *Medicina (Lithuania).* 2022;58. <https://doi.org/10.3390/medicina58020188>
8. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6:e1000146. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000146>.
9. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: 2022.
10. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med.* 2022;386:911-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104535>
11. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:871-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.4.871>
12. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E v, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384:1705-18. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2033400>
13. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD012163. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012163.pub2>
14. WHO. WHO | Global tuberculosis report 2019. 2020.
15. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: 2022.

16. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265-75.
[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30078-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30078-x)
17. Wilson M, O'Connor B, Matigian N, Eather G. Management of isoniazid-monoresistant tuberculosis (Hr-TB) in Queensland, Australia: a retrospective case series. *Respir Med*. 2020;173:106163. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106163>
18. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, third edition. 2022.
<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/cover-pages/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>. Acceso 14 Octubre 2023.
19. Park S, Jo K-W, Lee S Do, Kim WS, Shim TS. Treatment outcomes of rifampin-sparing treatment in patients with pulmonary tuberculosis with rifampin-mono-resistance or rifampin adverse events: A retrospective cohort analysis. *Respir Med*. 2017;131:43-8.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.002>
20. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5 Suppl 3:S402-6.
21. Monedero I, Bhavaraju R, Mendoza-Ticona A, Sánchez-Montalvá A. The paradigm shift to end tuberculosis. Are we ready to assume the changes? *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:565-79. https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_3.s402
22. Nyang'wa B-T, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:2331-43.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2117166>
23. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WCWC, Anderson LF, Baghaei P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018;392:821-34.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31644-1)
24. WHO. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: 2021.
25. Espinosa Pereiro J, Monedero Recuero I, Sánchez Montalvá A. Nuevos Medicamentos y regímenes para tuberculosis resistente. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:e1-3. Doi no disponible.
26. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022;76:e938-46.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciac528>
27. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:536-44.
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30100-2)

28. Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E, et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1006-13. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac019>
29. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:810-23. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119430>
30. Rich ML, Khan U, Zeng C, LaHood A, Franke MF, Atwood S, et al. Outcomes of WHO-conforming, longer, all-oral multidrug-resistant TB regimens and analysis implications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27:451-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0613>
31. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1158-68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>
32. Vogensen VB, Bolhuis MS, Sturkenboom MGG, van der Werf TS, de Lange WCM, Anthony RM, et al. Clinical Relevance of Rifampicin-Moxifloxacin Interaction in Isoniazid-Resistant/Intolerant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0182921. <https://doi.org/10.1128/aac.01829-21>
33. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:489-507. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0144-3>
34. Griesel R, Zhao Y, Simmons B, Omar Z, Wiesner L, Keene CM, et al. Standard-dose versus double-dose dolutegravir in HIV-associated tuberculosis in South Africa (RADIANT-TB): a phase 2, non-comparative, randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2023;10:e433-41. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(23\)00081-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(23)00081-4)
35. Sekaggya-Wiltshire C, Nabisere R, Musaazi J, Otaalo B, Aber F, Alinaitwe L, et al. Decreased Dolutegravir and Efavirenz Concentrations With Preserved Virological Suppression in Patients With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Receiving High-Dose Rifampicin. *Clin Infect Dis*. 2023;76:e910-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac585>
36. Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect*. 2000;124:221-5. <https://doi.org/10.1017/s0950268899003593>
37. Grönhagen-Riska C, Hellstrom PE, Frøseth B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:461-6. <https://doi.org/10.1164/arrd.1978.118.3.461>
38. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2:260-70. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.07.007>
39. Radisic MV, Pujato NR, Bravo PM, Del Grosso RC, Hunter M, Beltramino S, et al. Tuberculosis treatment without rifampin in kidney/kidney-pancreas transplantation: A

case series report. *Transpl Infect Dis.* 2022;24:e13949.
<https://doi.org/10.1111/tid.13949>

40. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation.* 1997;63:1278-86. <https://doi.org/10.1097/00007890-199705150-00015>
41. Donovan J, Bang ND, Imran D, Nghia HDT, Burhan E, Huong DTT, et al. Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults. *N Engl J Med.* 2023;389:1357-67. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2216218>
42. Martinez V, Bricaire F. [Paradoxical reactions in tuberculosis]. *Presse Med.* 2006;35:1747-50. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74893-x](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74893-x)
43. Bell LCK, Breen R, Miller RF, Noursadeghi M, Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;32:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.030>
44. Geri G, Passeron A, Heym B, Arlet J-B, Pouchot J, Capron L, et al. Paradoxical reactions during treatment of tuberculosis with extrapulmonary manifestations in HIV-negative patients. *Infection.* 2013;41:537-43. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0376-9>
45. Jeon K, Choi W-I, An JS, Lim SY, Kim WJ, Park GM, et al. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:846-51. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0642>
46. Santin M, Escrich C, Majòs C, Llaberia M, Grijota MD, Grau I. Tumor necrosis factor antagonists for paradoxical inflammatory reactions in the central nervous system tuberculosis: Case report and review. *Medicine.* 2020;99:e22626. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022626>
47. van Arkel C, Boeree M, Magis-Escurra C, Hoefsloot W, Carpaij N, van Ingen J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra as treatment for paradoxical responses in HIV-negative tuberculosis patients: A case series. *Med (N Y).* 2022;3:603-611.e2. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.07.001>
48. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147-95. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
49. Nunn AJ, Phillips PPJ, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:241-2. Doi nodisponible.
50. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *The Lancet.* 2015. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60570-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60570-0)
51. Horter S, Daftary A, Keam T, Bernays S, Bhanushali K, Chavan D, et al. Person-centred care in TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:784-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0327>
52. Saluzzo F, Espinosa-Pereiro J, Dressler S, Tàvora Dos Santos Filho E, Seidel S, Gonzalez Moreno J, et al. Community engagement in tuberculosis research: the EU-Patient-

- cEntric clinicAl tRial pLatforms (EU-PEARL) experience. *Int J Infect Dis.* 2023;130 Suppl 1:S20-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.03.008>
53. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: 2021.
 54. Sinha P, Lönnroth K, Bhargava A, Heysell SK, Sarkar S, Salgame P, et al. Food for thought: addressing undernutrition to end tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:e318-25. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30792-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30792-1)
 55. WHO. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: 2013.
 56. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration.* 2021;100:751-63. <https://doi.org/10.1159/000512531>
 57. Onorato L, Gentile V, Russo A, di Caprio G, Alessio L, Chiodini P, et al. Standard versus high dose of rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27:830-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.031>
 58. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, Andres S, Utpatel C, Barilar I, et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J.* 2022;59. <https://doi.org/10.1183/13993003.00621-2021>
 59. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351:1741-51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040573>
 60. Rachow A, Ivanova O, Wallis R, Charalambous S, Jani I, Bhatt N, et al. TB sequel: incidence, pathogenesis and risk factors of long-term medical and social sequelae of pulmonary TB - a study protocol. *BMC Pulm Med.* 2019;19:4. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0777-3>

Tablas

Tabla 1. Resumen de regímenes, fármacos y dosis					
Perfil de resistencia	Regímenes y medicamentos*		Dosis por día		Observaciones
			Adultos	Niños (<15 años)	
DS-TB	2HRZE/4HR †				Ya no se recomienda la dosificación intermitente durante la fase intensiva y de continuación.
	Isoniazida (H)		10-15 mg/kg	10 mg/kg	Dosis pediátrica máxima máx. 300 mg/día
	Rifampicina (R)		10 mg/kg	15 mg/kg	La dosis se puede aumentar hasta 35 mg/kg si hay factores de riesgo para una mala evolución; la dosis máxima tolerada parece ser 40mg/kg en adultos jóvenes Se recomienda TDM La dosis intravenosa es aproximadamente 0,75 veces la dosis oral para una exposición similar.
	Pirazinamida (Z) ¶		25mg/kg	35 mg/kg	No formulación intravenosa. Considere excluir Z para personas con enfermedad hepática crónica.
	Etambutol (E) ¶		15-25 mg/kg	20 mg/kg	Se recomienda la dosis más alta para infecciones graves. Muy poca penetración en el SNC.
	6RZE+FQ‡				Considere suspender Z y E después de 2 a 4 meses si la respuesta al tratamiento es satisfactoria y el riesgo de recaída es bajo.
RR-TB	6BDaLMfx				Ver TB-MDR
	2HZE+FQ/7H+FQ (alternativa)				Sólo si se confirma la susceptibilidad H y FQ. De lo contrario, tratar como MDR-TB
MDR-TB	6BDaLMfx ‡				Si se documenta resistencia a FQ (pre-XDR), se puede iniciar o continuar con BDaL. No recomendado para tuberculosis del sistema nervioso central, osteoarticular o miliar ni para personas menores de 14 años. ‡‡ Cuando sea posible, se recomienda TDM.
	A 1	Bedaquilina (B)	200 mg 8 semanas, luego 100 mg**	6 mg/kg/día 2 semanas, luego 3-4 mg/kg 3 veces por semana	Monitorización de QT largo con ECG y QTc cada mes. Vida media de eliminación muy larga, evite la monoterapia inadvertida si es necesario suspender el tratamiento.
		Linezolid (L)	600mg	<16 kg: 15 mg/kg ≥16 kg: 10-12 mg/kg	Se pueden utilizar dosis tan bajas como 300 mg cuando la carga bacilar es baja si no se toleran 600 mg Compruebe si hay interacciones con inhibidores de la serotonina y productos que contienen IMAO Estrecha vigilancia de los EA para detectar citopenia sanguínea y neuropatía periférica.

	Moxifloxacin (Mfx)	400mg	10-15 mg/kg	Considerar aumentar a 600 mg en tuberculosis del SNC o si >10 mg/kg de R Dosis pediátrica máxima 400 mg/día Monitoree el intervalo QTc Compruebe si hay dolor osteomuscular y riesgo de aneurismas vasculares, especialmente en tratamientos prolongados y personas de edad avanzada.
	Levofloxacin (Lfx)	750mg	15-20 mg/kg	Dosis pediátrica máxima 1-1,5 g/día Monitoree el intervalo QTc Compruebe si hay dolor osteomuscular y riesgo de aneurismas vasculares, especialmente en tratamientos prolongados y personas de edad avanzada.
B.L	Clofazimina (Cfz)	100 mg	2-5 mg/kg	Se puede aumentar a 200 mg/día si > 50 kg Monitoree el intervalo QTc
	Cicloserina (Cs)	10-15 mg/kg	15-20 mg/kg	Dosis máxima para adultos y niños 1g/día. La dosis total de Cs diaria se puede dividir en 2 tomas al día.
C.L	Delamanid (Da)	> 50 kg: 100 mg dos veces al día 30-50 kg: 50 mg dos veces al día	<3 años: 3-4 mg/kg/día 3-5 años: 25 mg dos veces al día 6-11 años: 50 mg dos veces al día 12-17 años: 100 mg dos veces al día	Monitoree el intervalo QTc Escasos datos en el embarazo
	Imipenemcilastatina (Ipm) †† _	1g dos veces al día	-	Uso intravenoso únicamente
	Meropenem (Mpm) ††	1g tres veces al día	20-40 mg/kg tres veces al día	Imipenem no se recomienda en personas < 15 años, considere meropenem en su lugar Se puede agregar ácido clavulánico adyuvante con cada dosis de carbapenem (sólo disponible en combinaciones amoxicilina-clavulánico)
	Amikacina (Am)	15-20 mg/kg	15-20 mg/kg	Puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular. La dosis se puede espaciar a 3 veces por semana cuando la carga de enfermedad es baja o hay un elevado riesgo de eventos adversos. Considere utilizar TDM para encontrar la dosis mínima efectiva. Dosis pediátrica máxima 1g/día Controle periódicamente la función renal (al menos mensualmente) y la audiometría Evitar en el embarazo.
	Etionamida (Eto)/ Protionamida (Pto)	15-20 mg/kg	15-20 mg/kg	La dosis se puede dividir en 2 o 3 tomas al día. Dosis máxima para adultos y niños 1g/día. Evitar en el embarazo.
	P- aminosalicílico (PAS)	150 mg/kg dos veces al día	200-300 mg/ kg dos veces al día	Riesgo de hipotiroidismo, especialmente si se administra Eto concomitantemente. Contraindicado en caso de alergia a la aspirina.

	-	Pretomanida (Pa)	200mg	-	Aún no hay datos disponibles para adolescentes y niños. Se recomienda Da. Sin fecha en el embarazo Monitoree el intervalo QTc
Corticoides	TB-SNC: dexametasona		0,4 mg/kg i.v. semana 1 0,3 mg/kg i.v. semana 2 0,2 mg/kg i.v. semana 3 0,1 mg/kg i.v. semana 4 4 mg p.o. semana 5 3 mg p.o. semana 6 2 mg p.o. semana 7 1 mg p.o. semana 8		Este esquema podría simplificarse para la tuberculosis del SNC no grave y la pericarditis tuberculosa (Thwaites, et al., 2004 ⁵⁹): 0,3 mg/kg en la semana 1, reducir 0,1 mg/kg cada semana hasta 3 mg/día en la semana 4 y reducir 1 mg/día por semana (en total 6 semanas).
	Reacciones paradójicas: prednisona		1-2 mg/kg		O dosis equivalentes de otros esteroides. Disminuido a lo largo de semanas según la respuesta.
* Los números representan meses de tratamiento para cada fase.					
†	La duración de la fase de continuación se puede acortar a dos meses en la enfermedad paucibacilar, frecuentemente en niños, y se puede extender a nueve meses en personas con alto riesgo de recaída (ver texto). Si se proporciona susceptibilidad a todos los de primera línea durante los primeros 2 meses, se puede suspender E para completar una fase intensiva con HRZ.				
‡	Alternativa 2RZE+FQ/4R+FQ				
∫	Alternativa BDaL 6-9 meses. Las guías recomiendan el uso de Pa, que no está disponible con facilidad en nuestro medio. Cada vez hay más pruebas que respaldan la eficacia y seguridad de utilizar Da en su lugar.				
⊥	Grupos de segunda línea de la OMS (Ahmad, et al., 2018 ²³)				
¶	Considerado como grupo C para tratamientos de segunda línea.				
**	La dosis aprobada es de 400mg al día durante 2 semanas, luego 200mg al día 3 veces por semana durante 22 semanas, pero la dosificación diaria utilizada en el estudio Zenix se utilizó una dosis diaria ya que proporciona una exposición equivalente y mejora la adherencia (Conradie, et al., 2022 ²⁹)				
††	Los carbapenémicos son una opción con un perfil de seguridad bien conocido y pueden usarse para tratamientos prolongados de tuberculosis MDR cuando otros medicamentos no están disponibles o no fueron tolerados. Sin embargo, su impacto ecológico puede aumentar la colonización de las personas por bacterias resistentes a múltiples fármacos distintas de las micobacterias y aumenta el riesgo de colitis por <i>Costridioides difficile</i> (más aún cuando se añade amoxicilina-clavulánico)				
‡‡	Cuando no se puede utilizar la pauta corta, la OMS recomienda la de 9 meses con BFQEttoEHZCfz. En este régimen, BDQ se utiliza sólo durante 6 meses y sugerimos evitar H a menos que se confirme la susceptibilidad. Si no es factible y, por el momento, para mujeres y niños, se recomiendan regímenes prolongados (18-20 meses). Todos los fármacos del grupo A y un fármaco del grupo B componen regímenes largos. Si alguno de estos medicamentos no está disponible, se debe agregar el otro medicamento del grupo B seguido de los medicamentos del grupo C para completar 4-5 agentes activos al inicio del tratamiento.				
DS-TB, tuberculosis sensible a isoniazida Y a rifampicina; HR-TB, tuberculosis resistente a isoniazida, sensible a la rifampicina ; RR-TB, tuberculosis resistente a rifampicina, susceptible a la isoniazida; MDR-TB, TB multirresistente (isoniazida Y rifampicina); XDR-TB, extremadamente drogas tuberculosis resistente ; ECG, electrocardiograma; OMS, Organización Mundial de la Salud; FQ, fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin); SNC, sistema nervioso central; TDM, monitorización del tratamiento guiada por objetivos (<i>Target Drug Monitoring</i>) ; IMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa ; QT, intervalo QT en el ECG; QTc, intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca.					

Tabla 2. Factores de riesgo de fracaso del tratamiento y recaída en tuberculosis		
Resultado	Trasfondo epidemiológico ‡	Factor
Fracaso*	Baja incidencia	Tratamiento previo de tuberculosis Coinfección por VIH Diabetes mellitus Cavitación al inicio
	Alta incidencia	Coinfección por VIH Tratamiento previo de tuberculosis Frotis de esputo positivo en la semana 8 diabetes mellitus
Recaída †	Baja incidencia	Enfermedad confirmada por cultivo Coinfección por VIH
	Alta incidencia	Aumento de la CMI para H Aumento de la CMI para R Bajo peso § Cavitación pulmonar al inicio Frotis de esputo 3+ al inicio del estudio Cultivo de esputo positivo en la semana 8
* Fracaso: Cultivo de esputo positivo durante los meses 5 y 6 de tratamiento con o sin mejoría clínica.		
† Recaída: Enfermedad recurrente después de completar el tratamiento y lograr la curación clínica. Las verdaderas recurrencias son más comunes durante los primeros 6 a 12 meses después de finalizar el tratamiento. En entornos de alta carga, la única manera de diferenciar entre recurrencia y reinfección es mediante pruebas de biología molecular.		
‡ Baja incidencia: <10 casos por 100000 habitantes y año		
§ Bajo peso: ≥ 10% por debajo del peso corporal ideal		

TB, tuberculosis; VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana; CMI,
Concentración Mínima Inhibitoria; H, isoniazida; R, rifampicina