



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Tuberkulosiari eta bere aldaera erresistenteei aurre egiteko tratamenduen errebisio bibliografikoa

Egilea:

Jone Usatorre Olaizola

Zuzendariak:

Esther Tamayo Oya eta Itxaso Montánchez Alonso

© 2023, Jone Usatorre Olaizola

Leioa, 2023ko apirilaren 25a

LABURPENA

Mycobacterium tuberculosis tuberkulosiaren (TB) eragile nagusia da, antzinarotik gizakiari eragiten diona. Bere ezaugarri mikrobiologikoez biriketako granulometan latentzia egoeran luzaroan irauteko gaitasuna ematen diote eta immunogutxipen egoeratan berraktibatzen da gaixotasuna eraginez. Tratamendu konplexua du, luzea eta hainbat farmakoz osatua. Gainera, mikroorganismoak lehen lerroko hainbat farmakoekiko erresistentzia garatu du eta ohizko tratamenduari erantzuten ez dioten tuberkulosiaren aldaera berriak sortu dira, bestelako tratamenduak behar dituztenak.

Lan honen helburua *Mycobacterium tuberculosis* mikroorganismoak eragindako infekzioaren eta gaixotasunaren tratamenduaren inguruko errebisio bibliografiko bat egitea zen PubMed datu basea erabiliz, eta batez ere tuberkulosi erresistentearen aurkako terapien inguruan azkenaldian eman diren berrikuntzak jasotzea.

M. tuberculosis andui sentikorren aurka, 6 hilabetetako tratamendu estandarren ordean, azken urteetan erregimen laburragoak proposatu dira, TB latentzearen kasuan rifamintan oinarritutakoak eta TB gaixotasunaren kasuan rifapentinan eta moxifloxazinoan oinarritutakoak. Horrez gain, mikroorganismoaren eta andui erresistenteen detekzioa azkartzen duten teknika molekular espezifikoak garatu dira. Bestalde, andui erresistenteek eragindako TB-aren 2 aldaera nagusi diren TB multierresistentearen (MDR-TB) eta TB biziki erresistentearen (XDR-TB) tratamendu gisa, orain arte eskema terapeutiko luzeak erabili izan dira (9-12 hilabete baino gehiagokoak). Hala ere, hainbat entsegu klinikotan oinarrituta, berriki gidetan MDR-TB-aren aurkako eskema laburragoak txertatu dira, 6-9 hilabetetakoak. Orokorrean, tuberkulosia tratatzeko tratamendu eskema konbinatuak eta laburragoak erabiltzeko joera dago, toxikotasunak murrizteko eta tratamenduaren burutze tasa handitzeko. Gainera, *M. tuberculosis*-ek farmakoekiko erresistentzia garatzeko duen gaitasunagatik, antimikrobiano berrien garapenez gain, infekzioari aurre egiteko bestelako estrategiak ikertzen ari dira.

HITZ GAKOAK: Tuberkulosia, erresistentzia, tratamendua, MDR-TB, XDR-TB.

AURKIBIDEA

LABURPENA	i
HITZ GAKOAK	i
AURKIBIDEA	ii
LABURDURAK	iv
1. SARRERA	1
1.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>: ANTZINAROTIK KOCHEN BAZILORA ETA GAUR EGUNERA	1
1.2. EZAUGARRI OROKORRAK	3
1.2.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> konplexua	3
1.2.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>-en ezaugarri mikrobiologikoak	3
1.3. TRANSMISIOA	5
1.4. PATOGENIA	5
1.5. INFEKZIO TUBERKULOSOA VS GAIXOTASUN TUBERKULOSOA	6
1.6. TXERTOA: CALMETTE-GUÉRIN <i>Mycobacterium bovis</i> BAZILOA	8
1.7. DIAGNOSTIKO METODOAK ETA TRATAMENDUA	9
1.7.1. Tuberkulosi latentea	9
1.7.1.1. Diagnostikoa.....	9
1.7.1.2. Tratamendua.....	10
1.7.2. Gaixotasun tuberkuloso	10
1.7.2.1. Diagnostikoa.....	10
1.7.2.2. Tratamendua.....	11
2. HELBURUAK	12
3. METODOLOGIA	12
4. EMAITZAK	14
4.1. <i>M. tuberculosis</i> SENTIKORRAREN AURKAKO TRATAMENDU ERREGIMEN BERRIAK	14

4.1.1. Tuberkulosi latentearen aurkako erregimen berriak.....	14
4.1.2. Gaixotasun tuberkulosoaren aurkako erregimen berriak.....	14
4.2. <i>M. tuberculosis</i> ERRESISTENTEA.....	15
4.2.1. Erresistenteak diren anduien detekzioa egiteko diagnostiko metodoak.....	16
4.3. <i>M. tuberculosis</i> ANDUI ERRESISTENTEK ERAGINDAKO TUBERKULOSIAREN TRATAMENDUA.....	17
4.3.1. MDR-TB-aren tratamendua.....	17
4.3.2. Isoniazidarekiko erresistentea eta rifanpizinarekiko sentikorra den TB-aren tratamendua.....	22
4.3.3. XDR-TB-aren tratamendua.....	22
4.4. MDR-TB-AREN KONTATUEN MANEIUA.....	25
5. EZTABAIDA.....	26
6. ONDORIOAK.....	30
7. BIBLIOGRAFIA	30

LABURDURAK

AM: amikazina

ATS/CDC/ERS/IDSA: American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/European Respiratory Society/The Infectious Disease Society of America

BCG: Bacillus Calmette–Guérin

BDK: bedakilina

BPaLM: bedakilina, pretomanida, linezolida, moxifloxazinoa

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DLM: delamanida

EAE: Euskal Autonomia Erkidegoa

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EMB/E: etanbutola

ETO: etionamida

FDA: Food and Drug Administration

GIB: Giza Immunoeskasiaren Birusa

HDT: host-directed therapy

IGRA: interferon-gamma release assay

IL-12: Interleukina 12

INF-gamma: interferon-gamma

INH/H: isoniazida

IPM-ZLN: imipenem-zilastina

KFZ: klofazimina

LAMP: loop-mediated isothermal amplification

LF-LAM: lateral flow urine lipoarabinomanano assay

LFX: lebofloxazinoa

LPA: line probe assays

LZD: linezolida

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis

MXF: moxifloxazinoa

MOM: meropenem

MTBK: *Micobacterium tuberculosis* konplexua

NAATs: nucleic acid amplification tests

NGS: next-generation sequencing

NK: natural killer

OME: Osasunaren Munduko Erakundea

PAS: azido-p-aminosalizilikoa

PCR: polymerase chain reaction

Pre-XDR-TB: pre-extensively drug-resistant tuberculosis

PTO: protionamida

PZA/Z: pirazinamida

RIF/R: rifanpizina

RR-TB: rifampicin resistant tuberculosis

S: estreptomizina

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TB: tuberkulosi

TNF-alfa: tumor necrosis factor-alfa

TRD: terizidona

TST: tuberculin skin test

XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis

ZS: zikloserina

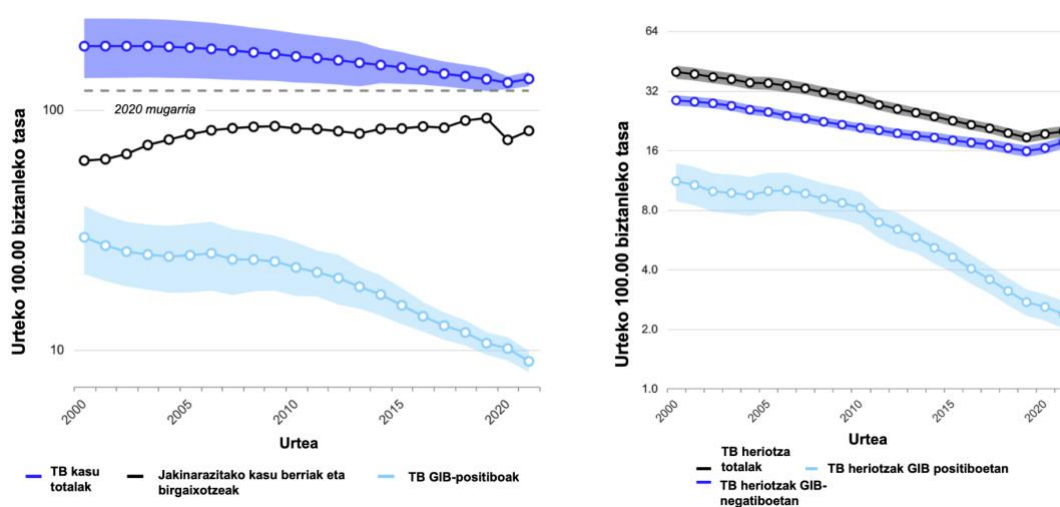
1. SARRERA

1.1. *Mycobacterium tuberculosis*: ANTZINAROTIK KOCHEN BAZILORA ETA GAUR EGUNERA

Mycobacterium tuberculosis-ek antzinarotik, milaka urtez eragin izan dio gizakiari, bizirauteko gaitasun handia erakutsiz. Kristo Aurreko 2400. urteko Egiptoko momietan, tuberkulosiak eragindako alterazio eskeletikoak aurkitu izan dira; lehenengo idatziak, aldiz, 3300 eta 2300 urtekoak dira, Indian eta Txinan aurkitutakoak, hurrenez hurren (1). Hala ere, mikroorganismoa ez zen 1882. urtera arte ezagutu, Robert Koch-ek mikroorganismoa metileno urdina erabiliz identifikatzea, isolatzea eta animalia serumean haztea lortu zuen arte, hain zuzen ere (1). Horregatik, gaur egun *M. tuberculosis* Koch-en bazilo moduan ere ezagutzen da.

Gaur egun, gutxi gorabehera munduko populazioaren laurden bat *M. tuberculosis*-ekin kutsatuta dagoela estimatzen da, nahiz eta gehiengoek ez duten gaixotasuna garatzen. (2). Tuberkulosia (TB), SARS-CoV-2 koronabirusa agertu aurretik, eragile infekzioso batek eragindako heriotzaren lehen kausa zen mundu mailan. 2000. urtean 100.000 biztanleko 28,3ko hilkortasun tasa gordina zuen, 2019an 15,7koa (3).

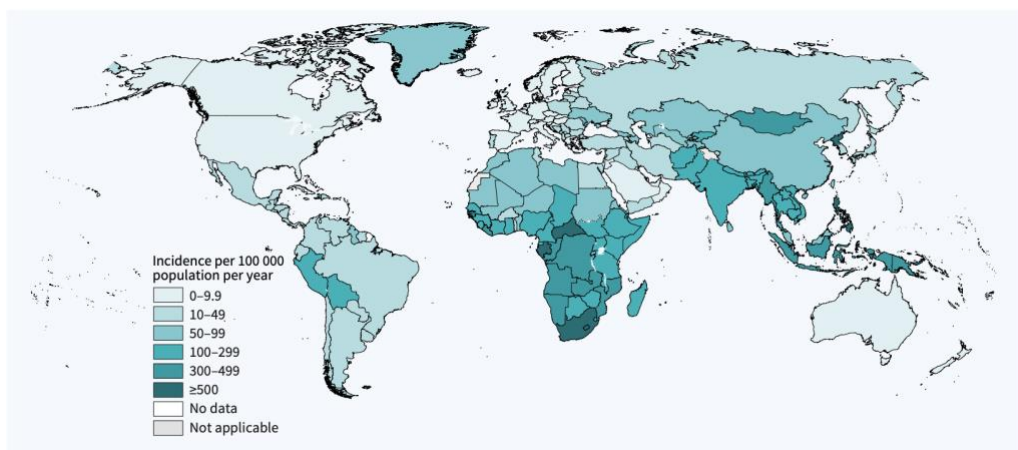
Aipatzekoa da 2014-2015 artean Osasunaren Munduko Erakundeak (OME) eta Nazio Batuek, 2030erako tuberkulosiaren epidemia globalari amaiera ematea helburu duen estrategia adostu zutela. OME-ren Tuberkulosiarekin Bukatzeko Estrategiaren (“*End TB Strategy*”) mugarrietako bat 2015 eta 2020 bitartean intzidentzia tasa %20 gutxitzea zen. **1. Irudia**-n ikus daitekeen moduan, joera beheranzkoa bada ere, ez da helburura iristea lortu, eta 2021ean gorakada txiki bat izan da, bai intzidentzia-tasan bai heriotza-tasan (2,4).



1. Irudia. Mundu mailako TB kasuen intzidentzia tasa estimatuak (ezkerrean) eta heriotza-tasak (eskuman). 2000-2021. OME-tik (2) moldatua.

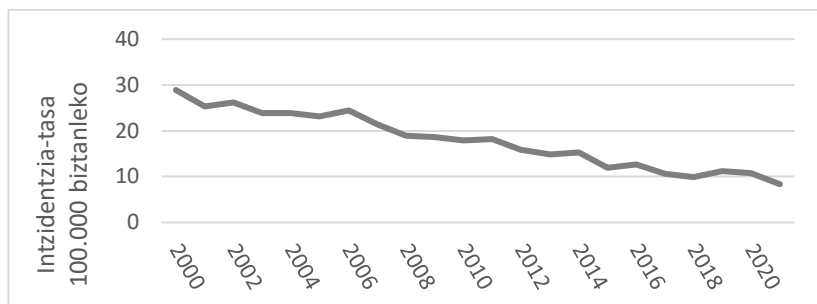
COVID-19-ak eragindako pandemiak tuberkulosi gaixotasunaren diagnostiko eta tratamendurako aukerak murriztu ditu, diagnostikatu eta tratatu gabeko tuberkulosi kasuak igoz; 2019arekin alderatuta 2020an TB-aren diagnostiko berriak %18 jaitsi ziren 7,1 milioitik 5,8 milioira, eta 2021ean kopurua berriro ere igo zen 6,4 milioira. Hala ere, 2020 eta 2021 urteetako TB kasuen estimazioen arabera, 10,1 milioi eta 10,6 milioi kasu eman ziren hurrenez hurren, 2021eko mundu mailako intzidentzia 100.000 biztanleko 134koa izanik. India, Pakistan, Afrika subsaharianoa, Hegoafrika, Europa Ekialdea eta Txina dira gaixotasunaren intzidentzia altuena dutenak (**2. Irudia**). Tuberkulosia duten pazienteen identifikazio ezak transmisioa eta heriotza kopurua areagotu dituela uste da (2).

Europar Batasunean 2020an, mundu mailan gertatu bezala, detektatutako kasuek behera egin zuten (5).



2. Irudia. 2021-eko TB-aren intzidentzia tasa zenbatetsia. Espainian tuberkulosiaren intzidentzia totala 100.000 biztanleko 8,2-koa izan zen (2).

Hego Euskal Herriari dagokionez, Nafarroan 2021ean 43 TB kasu berri antzeman ziren (100.000 biztanleko 6,54ko intzidentzia), 2019an baino gehiago (32 kasu, 4,89ko intzidentziarekin) (6). Euskal Autonomia Erkidegoa (EAE) aldiz, **3. Irudia**-n ikus daitekeen moduan, intzidentzia tasa altuak izatetik, 2021ean 100.000 biztanleko 10etik beherako intzidentzia izatera pasatu da (7-9).



3. Irudia. TB-aren intzidentzia-tasa Euskal Autonomia Erkidegoan 100.000 biztanleko. 2000-2020 bitarteko datuak (7-9).

Bestalde, aipagarria da tuberkulosia duten gaixoetan azken urteetan eman den profilaren aldaketa. Madrileko Ramón y Cajal Unibertsitate Ospitalean 1995 eta 2013 artean egindako ikerketa batek, TB-aren intzidentziaren jaitsierarekin batera gaixoen profileen aldaketak nabaritu zituen. Giza Immunoeskasiaren Birusa (GIB) zuten pazienteen kopurua jaitsi eta atzerrian jaiotakoak igo egin ziren. Gainera, esteroideekin tratamendu kronikoan zeuden gaixoen kopuruak gora egin zuen, batez ere tuberkulosiaren berraktibazioekin erlazionatuta (10). 2018an EAE-n diagnostikatutako TB kasu berrien %33,8 eta 2021ean Nafarroan diagnostikatutako kasuen %65 estatutik kanpo jaiotako pertsonak izan ziren (6,11).

1.2. EZAUGARRI OROKORRAK

1.2.1. *Mycobacterium tuberculosis* konplexua

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* konplexua (MTBK) osatzen duten mikobakterioen artean espezie patogenorik garrantzitsuena da. MTBK genetikoki antzekoak diren hainbat mikobakteriok osatzen dute: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium caprae* eta berriki taldeari batu zaizkien *Mycobacterium orygis* eta *Mycobacterium mungi* (12). Horietatik *M. tuberculosis* gizakian TB-aren agente etiologiko nagusia da. *M. canetti* eta *M. africanum*-ek ere gizakiari eragiten diote, nagusiki Afrikan. Gainontzeko espezieek batez ere gizakia ez bestelako animaliei eragiten diete (behiei, ahuntzei...) (13). Hala ere, 2023an argitaratutako Andaluziako artikuluan batean adierazten denez, hainbat gizakitan *M. caprae*-k eragindako infekzioa detektatu da (14).

1.2.2. *Mycobacterium tuberculosis*-en ezaugarri mikrobiologikoak

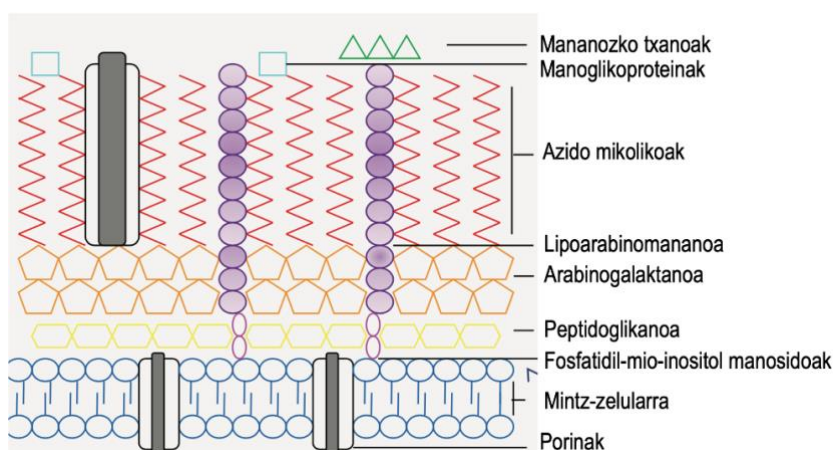
M. tuberculosis bazilo gram positibo ahul eta azido alkohol erresistentea da, aerobio hertsia, esporarik edo toxinarik sortzen ez duena, eta hazkuntza geldoa du, 20-24

orduko bikoizte-denborarekin. Makrofago albeolarretan intrazelularki hazteko gaitasuna du (15).

Mikroorganismo honen paretela zelularra hiru makromolekula nagusik osatzen dute, iragazkortasuna murriztu eta hainbat antibiotikoren eragina galarazten dutenak:

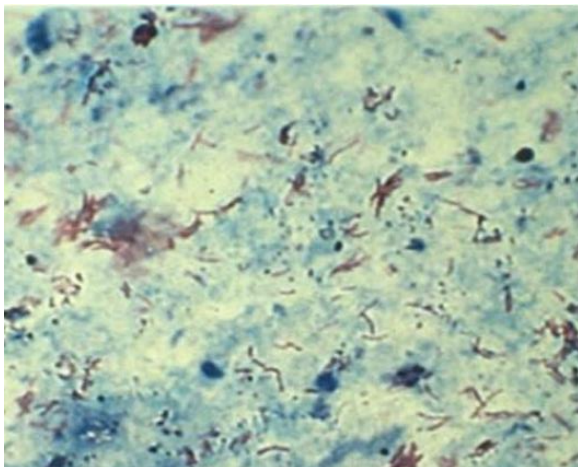
- Azido mikolikoak: osagai nagusia, batez ere paretaren kanpoaldea osatzen duena.
- Arabinogalaktanoak.
- Peptidoglikanoak.

Horrez gain, paretela zelularrean patogeno eta ostalariaren arteko elkarrekintzarako garrantzitsuak diren beste molekula batzuk aurkitzen dira: manosaz estalitako lipoarabinomanoa (birulentzia faktore garrantzitsua dena) eta manoglikoproteinak (4. Irudia) (15-16).



4. Irudia. *M. tuberculosis*-en paretela zelularra. Kleinnijenhuis J et al.-etik (16) moldatua.

Paretaren egiturak, eta batez ere azido mikolikoak, baziloa azido-alkohol erresistentea izatea dakar eta ondorioz ez da tindaketa teknika tradizionalen bidez tindatzen, paretela ez baita tindatu ostean koloregabetzen. Hori dela, eta mikroskopia bidezko azterketarako Ziehl Neelsen gisako tintzioak erabiltzen dira (5. Irudia) (15). Ezaugarri horrek ere desinfektatzaile eta detergenteekiko erresistentea izatea eragiten du.



5. Irudia. Ziehl-Neelsen tindaketa. Bazilo tuberkulosoak gorritz ageri dira (17).

1.3. TRANSMISIOA

Mikroorganismoaren gordeleku bakarra gizakia da eta pertsonatik-pertsonara aire bidez transmititzen da. Bakterioarekin infektatutako indibiduo batek kutsatutako partikula txikiak (1-5 mikratakoko tantatxoak) askatzen ditu, zeinak airean geratzen diren. Transmisioa kutsatutako aireko partikulak arnastean ematen da eta horiek, aire bide osoa zeharkatuz, biriketako albeoloetara iristen direnean (18).

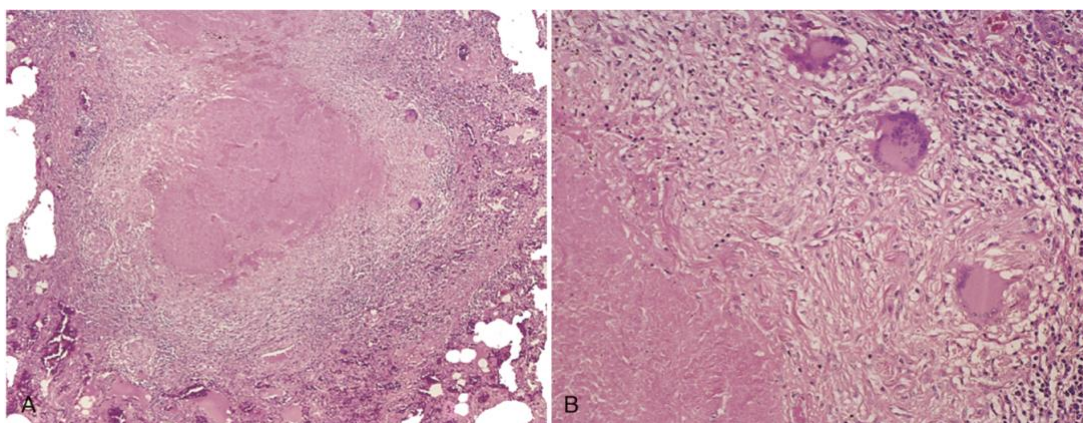
Orokorrean transmisioa gertatzeko infektatutako indibiduoarekin kontaktu luzea behar da, egun edota hilabeteetako. Transmisio hori bizitokian gerta daiteke, baina, hainbat ikerketen arabera tuberkulosiaren intzidentzia altuko guneeetan ohikoagoa da etxetik kanpoko transmisioa, hala nola eskoletan, garraiobide publikoetan, lantokian, kartzelatan edota osasun-zentroetan (18-19).

1.4. PATOGENIA

Arestian aipatu bezala, mikroorganismoa albeoloetaraino iritsi behar da. Bazilo gehienak goiko airebideetan harrapatuta geratu eta zilioen bitartez kanporatzen dira. Albeoloetako baziloak, aldiz, makrofago albeolarrek eta bestelako immunitate sistemako fagozitoek fagozitatzen dituzte, beren barnean fagosomak sortuz (12,20).

Makrofagoek IL-12 eta TNF-alfa jariatzen dituzte, Natural Killer-ak (NK) eta T linfozitoak infekzio gunera erakarri eta azken hauek Th1 linfozitoetan ezberdintzeko. Zelulek bideratutako immunitate espezifikoaren garapena esposiziotik 3 astetara gertatu ohi da. Th1 linfozitoek IFN-gamma jariatzen dute, infektatutako makrofagoak aktibatu eta fagosoma eta lisosomen arteko fusioa areagotzeko. Gainera, TNF-alfak oxido nitrikoaren eta bestelako nitrogenozko errektiboen produkzioa estimulatzen du. Ondorioz, TNF-alfak eta IFN-gammak mikobakterioaren suntsiketa intrazelularra sustatzen dute (21-22).

Infekzio gunean makrofago albeolarrek, histiozito epitelioidiek eta Langhans-en zelula erraldoiek, mikobakterioak beren barnean dituztela, gune nekrotiko bat osatzen dute, eta horren inguruan makrofagoak, NK zelulak eta linfuzitoak (T CD4+ eta T CD8+-ak) pilatzen dira. Osatzen den egiturari granuloma deritso (**6. Irudia**) eta mikobakterioen diseminazioa ekiditen du (21). Nahiz eta *M. tuberculosis*-ek granulomen barnealdean biziraun dezakeen, bere hazkundera gelditu egiten da nekrosi gunean, oxigenoaren presioa baxuagatik eta pH azidoagatik (15). Bestalde, makrofagoen eta erantzun immune zelularren aktibazioak, zitokinen jariaketarekin batera, biriketako lesioa areagotu dezake (12).



6. Irudia. Granuloma tuberkuloso handipen txikian (A) eta handian (B). Kaseifikazioa zentrala ageri da, zelula epitelioidie eta Langhansen zelula erraldoiekin (22).

Bestalde, *M. tuberculosis*-ek ostalariaren erantzun immunologikoari aurre egiteko hainbat mekanismo ditu. Mikroorganismoaren birulentziarekin erlazionatutako geneek nagusiki lipidoen bideetako entzimak, zelularen gainazaleko proteinak eta seinaleen transdukzio sistemetako proteinak kodetzen dituzte (13). Adibidez, *M. tuberculosis*-ek ostalarian bizirauteko makrofagoetan fagosoma-lisosomaren fusioa saihesteko gaitasuna du eta granulometan angiogenesisia estimula dezake diseminazioa sustatuz (12).

1.5. INFEKZIO TUBERKULOSOA VS GAIXOTASUN TUBERKULOSOA

Garatutako gaixotasuna infektatutako gizabanakoaren erantzun immunitarioaren menpekoa izango da. Tuberkulosiaren inguruan hitz egiterakoan ezinbestekoa da bi egoera kliniko nagusi bereiztea (23):

- Infekzio tuberkuloso: erantzun immunitario espezifikoak *M. tuberculosis*-en aurkako erantzuna sortu duenaren ebidentzia dago, baina ez dago gaixotasunaren ez zeinu ez sintomarik. Tuberkulosi latente gisa ere ezagutzen

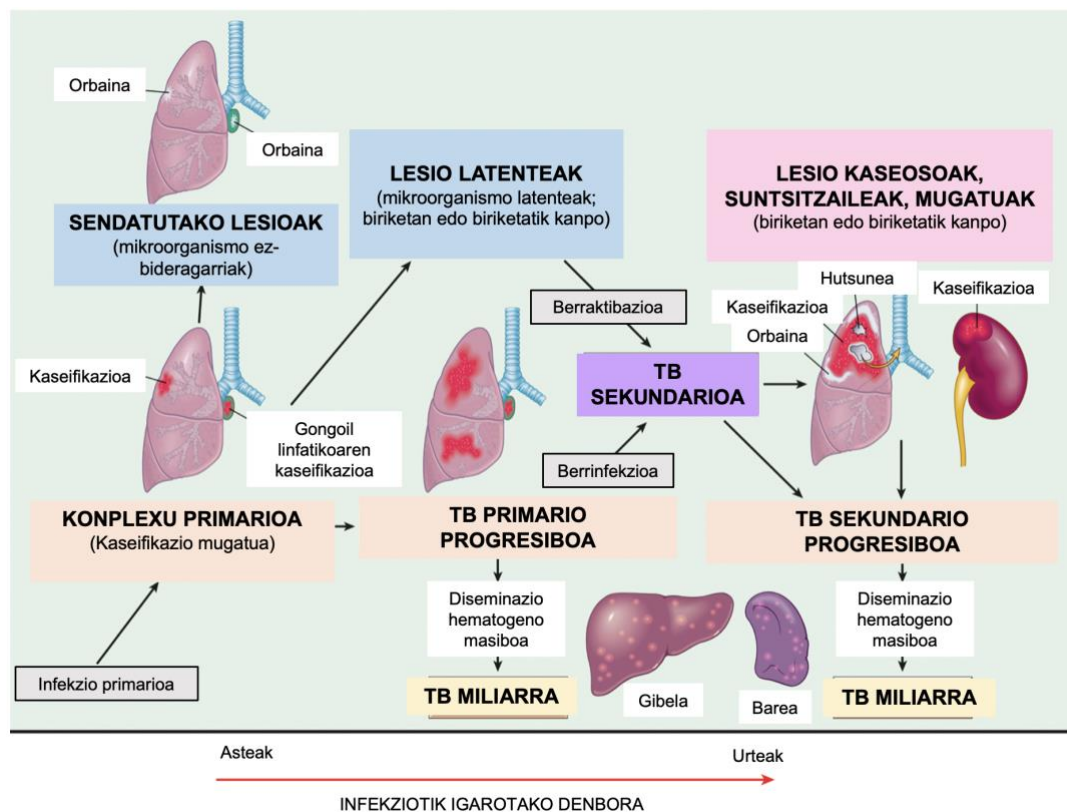
da. Tratamendurik gabe, infektaturiko pertsonaren sistema immunitarioa ahultzen denean baziloak aktibatu eta gaixotasun tuberkulosoak sor daitezke.

- Gaixotasun tuberkulosoak: *M. tuberculosis*-ek eragindako gaixotasunaren zeinu eta sintomak agertzen dira. Tuberkulosi aktibo moduan ere ezagutzen da.

Gaixotasun tuberkulosoak hainbat modutan aurkeztu daitezke:

- Biriketako tuberkulosia (15):
 - Tuberkulosi primarioa: Sintomak sukerra eta min torazikoa izaten dira. TB sekundarioak ez bezala, bakterioengatiko pneumonia akutu baten antza du, kontsolidazio lobularrarekin (normalean eskumako birikako erdiko eta beheko lobuluak kaltetzen dira), adenopatia hiliarrekin eta pleura isuriarekin (22,24).
 - TB sekundarioa (berraktibazio edo berrinfekzioagatik): biriken gune apikalei eragiten die eta leize edo hutsune tuberkulosoak agertzen dira (22). Hemoptisia, gaueko izerditzea, sukerra, nekea eta pisu galera eragiten ditu (15). Oro har, oso suntsitzailea da.
- Organoetako tuberkulosia: tuberkulosiak edozein organo edo aparatari eragin diezaijake. Hala ere, gongoil linfatikoak dira kaltetuenak normalean; ondoren, maiztasun altuenetik baxuenera, pleura, aparatu genitourinarioa, hezurak, artikulazioak, meningeak, peritoneoa eta perikardioa (15).
- Tuberkulosi miliarra: bazilo tuberkulosen disseminazio hematogenoa da. Artaxiki-hazi txikiak diruditen nodulu zuriak eragiten ditu organismo osoan zehar, adibidez biriketetan (15).

7. Irudia-n TB-aren eboluzio naturala eskematikoki laburbiltzen da.



7. Irudia. TB-aren eboluzio naturala. Tuberkulosi primarioa aurretik TB-arekin kontakturik izan ez duten indibiduoetan gertatzen da eta horietatik soilik %5ak garatzen du klinikoki gaixotasuna, hots, TB primario progresiboa (batez ere paziente immunogutxituek). *M. tuberculosis*-ek infektatutako paziente gehienek immunitate sistemak infekzioa kontrolatzea lortuko du eta baziloa latentzia egoeran geratuko da. Immunogutxipen egoera baten aurrean berriz ere aktibatuta daiteke eta TB sekundarioa eman. *Kumar et al.*-etik moldatua (22).

1.6. TXERTOIA: CALMETTE-GUÉRIN *Mycobacterium bovis* BAZILOA

TB-ak eragindako kalteak murrizteko asmotan, 1921ean Parisen lehenengo aldiz egun tuberkulosiaren aurka onartuta dagoen txerto bakarra txertatu zen, Calmette-Guérin baziloa (BCG), hain zuzen ere. Abereetan tuberkulosiaren eragile den *M. bovis*-etik abiatutako ahuldutako txertoa da. Léon Charles Albert Calmette eta Jean-Marie Camille Guérin-ek garatu zuten (25).

Gaur egun, Espainiar Estatuan ez dago autonomia erkidegorik aipaturiko txertoa haurren txertaketa egutegian barneratuta duenik. EAE izan zen 2013ko urtarrilan BGC txertoa txertaketa-egutegitik kendu zuen azken autonomia erkidegoa, historikoki izandako intzidentzia altuekin erlazionatuta. Izan ere, haurren TB miliarraren eta meningeetako TB-aren aurka babesten duela ikusi da, baina biriketako TB-aren aurka ez da hain eraginkorra, batez ere helduetan (25). Orokorrean, urteko tuberkulosi infekzioaren arriskua %0,1 baino txikiagoa den eremuetan, soilik arrisku altuko taldeak txertatzea gomendatzen da (26).

1.7. DIAGNOSTIKO METODOAK ETA TRATAMENDUA

1.7.1. Tuberkulosi latentea

1.7.1.1. Diagnostikoa

Ez dago tuberkulosi latentearen diagnostikoa emango digun proba zuzenik. Diagnostikoa egiteko mikroorganismoaren kontrako erantzun immunea garatu dela frogatu eta tuberkulosi aktiboa (gaixotasuna) baztertu behar da (27).

Oro har, positibo izatekotan tratatzeko indikazioa izango luketen pazienteei egiten zaizkie probak: 1) Infekzio berri bat izateko arrisku altua dutenei, adibidez, gaixo baten kontaktu estuak izan direnei; eta 2) tuberkulosi latentearen berraktibazioarako arrisku handia duten indibiduoari, adibidez tratamendu immunosupresorea jaso behar duten pazienteei (27).

Mikroorganismoarekin kontaktua baieztatzen duten frogak immunitate erantzun zelularra agertzearekin batera positibotzen dira (15). Bi dira:

- Tuberculin Skin Test (TST): tuberkulinaren froga edo Mantoux-en froga gisa ere ezaguna. *M. tuberculosis*-en antigeno bat intradermikoki txertatzen da, hurrengo 48-72 orduara erantzuna ikusteko, azaleko indurazioa neurtuz (17) (**8. Irudia**). Indurazioaren diametroaren eta pazientearen aurrekariaren arabera proba positiboa edo negatiboa izango da.
- Interferon Gamma Release Assay (IGRA): *M. tuberculosis*-en antigeno espezifikoen aurkako Th1 linfozitoek jariatutako IFN-gamma neurtzen du *in vitro* (15).



8. Irudia. Mantoux-en froga. Ezkerraldean antigenoa intradermikoki txertatzen da. Eskuinaldean, indurazioaren diametroa irakurtzen da 48-72 orduara (17).

Orokorrean, IGRA TST baino espezifikagoa da infekzioaren detekzioarako. Gainera, tuberkulosiaren kontrako txertaketak BCG txertoarekin, faltsu positiboak eman ditzake TST-aren frogan, baina ez du IGRA-n eraginik. Bestalde, IGRA-k garestiagoak dira eta emaitzen interpretazio zaila dute (27-29).

Infekzioa adierazten duen proba hauetako baten positibotasunaren aurrean tuberkulosi gaixotasuna (aktiboa) baztertu behar da; horretarako historia klinikoa, azterketa fisikoa eta toraxeko erradiografia erabiltzen dira (27). Tuberkulosi aktiboa susmatuz gero berau diagnostikatzeko proba espezifikoa eskatu beharko lirakeke, tuberkulosi latentearen eta aktiboaren tratamenduak ezberdinak baitira.

1.7.1.2. Tratamendua

Tuberkulosi latente baten kasuan tratamendua ezarri ala ez erabakitzerako orduan, balantzean jarri behar dira pazienteak tuberkulosia garatzeko duen arriskua eta tratamenduak eragindako albo-ondorioen arriskua. Orokorrean gaixotasuna garatzeko arrisku handia duten pertsonen tratamendua eskaini behar zaie gaixotasuna eta horri asoziatutako heriotza saihesteko (28).

Urteetan tuberkulosi latentearen tratamendu estandarra isoniazida izan da, monoterapiaren 5mg/kg/egun, 6-12 hilabetez; jarraibide horrek tuberkulosi aktiboa garatzeko arriskua %90 jaitea lortzen du. Hala ere, tratamendu eskema berriak garatzen ari dira, rifaminetan oinarritutakoak (30).

1.7.2. Gaixotasun tuberkulosoak

1.7.2.1. Diagnostikoa

Tuberkulosiak eragindako sintomen eta faktore epidemiologiko garrantzitsuen aurrean (TB duen gaixo batekin egon izana, gune endemikoetara bidaiak, etab.) tuberkulosia diagnostikatzeko probak egin behar dira (29).

Aipatu tuberkulosi gaixotasunaren kasuan TST eta IGRA-k positiboak izan ohi diren arren, hauen negatibotasunak ez duela gaixotasuna baztertzen (27).

Gaixotasunaren diagnostikorako hasieratik eskatzen den oinarrizko proba toraxeko erradiografia da. Honek tuberkulosi primario eta sekundarioak (berraktibazioak) bereizten lagun dezake (24).

Hala ere, diagnostiko ziurra mikrobiologiako probek emango digute; *M. tuberculosis* isolatu behar da, fluido edo sekrezioetan (karkaxan, garbiketa bronkoalbeolarrean, likido pleuralean), edota ehunetan (birikako edo pleurako biopsia batean) (15).

Normalean lehenengo karkaxa lortzen saiatzen da; diagnostikorako zehazki 3 karkaxa hartu behar dira, gutxienez batetik bestera 8 orduko tartearekin, eta horietako bat gutxienez goizean-goizekoa izan behar da (31). Karkaxa horretan baziloak identifika daitezke, Ziehl-Neelsen tindaketa erabiliz. Hala ere, teknika honek ezin du *M. tuberculosis* gainontzeko bazilo azido-alkohol erresistenteetatik bereiztu eta sentikortasun baxua du, bazilo kopuru handia behar baita mikroskopioz identifikatu ahal izateko (24).

Horrez gain, paziente guztietan mikobakterioen hazkuntza egiten da, orokorrean Lowenstein-Jensen medioan, espeziearen identifikazioaz gain, antibiotikoekiko sentikortasuna aztertzea ahalbidetzen duelako. Zuzeneko mikroskopia baino sentikorragoa da, baina 6-8 aste iraun ditzake. Hazkunde denbora laburtzeko helburuarekin, hazkunde medio likido automatizatuak erabiltzen dira, era berean antibiogramak egitea ahalbidetzen dutenak (24,32).

Egun, gero eta gehiago erabiltzen dira emaitzak azkarrago izatea ahalbidetzen duten teknika molekularrak. Azido nukleikoen amplifikazio testek (NAATs: nucleic acid amplification tests), DNA-ren hainbat zati espezifiko amplifikatzen dituzte mikroorganismoa identifikatzeko. Gainera, hainbat farmakoren erresistentziarekin erlazionatutako geneak detekta ditzakete (24,32).

Hasierako TB-aren detekzioa egiteko OME-k LAMP (loop-mediated isothermal amplification) erreakzioak karkaxaren azterketa mikroskopikoa ordezkara dezakeela proposatzen du. LAMP Japonen garatutako teknika azkarra eta espezifikoa da, primer jakin batzuk erabiliz, *M. tuberculosis*-en gene ituen eremuak identifikatzeko gai dena (24,33-34).

1.7.2.2. Tratamendua

Farmakoekiko erresistentziarik ez duten isolatuak direnean tuberkulosiaren eragileak, helduetan erabiltzen den erregimen estandarra honako hau da: 2 hilabetetako indukzio fase bat isoniazida (INH), rifanpizina (RIF), pirazinamida (PZA) eta etambutolarekin (EMB), eta jarraian 4 hilabetetako mantentze fase bat INH eta RIF-rekin. Indukzio fasean 4 farmako erabiltzearen arrazoiak mundu-mailan agertzen ari den tuberkulosiaren isoniazidarekiko erresistentzia da. Antibiogramaren emaitzek INH eta RIF-rekiko sentikortasuna erakusten badute, hasierako faseatik etambutola kendu daiteke (35).

Hala ere, aipaturiko eskema ez da eraginkorra TB multierresistentearen (MDR-TB) eta TB biziki erresistentearen (XDR-TB) aurrean. MDR-TB-ak isoniazidarekiko eta rifanpizinarekiko erresistentzia erakusten du; XDR-TB-a berriz, isoniazidarekiko eta rifanpizinarekiko ez ezik, fluorokinolonekiko eta gutxienez beste farmako batekiko (bedakilina edo linezolidarekiko) erresistentea da (36).

Mycobacterium tuberculosis andui erresistenteen kasuan diagnostikoa eta tratamendua konplexuagoak dira eta pazienteek pronostiko okerragoa dute. Tuberkulosi sentikorrarekin alderatuta, tuberkulosi erresistenteak diagnostiko proba gehiago behar ditu eta tratamenduak luzeagoak dira, bigarren lerroko farmakoak erabiliz, eta toxikotasun handiagoarekin. Hala ere, eskema egokiak ezarrita sendatzea lor daiteke (36).

2. HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia *Mycobacterium tuberculosis* mikroorganismoak eragindako infekzio zein gaixotasun tuberkulosoaren tratamenduaren inguruko errebisio bibliografiko bat egitea da, eta batez ere tuberkulosi erresistentearen aurkako terapien inguruan azkenaldian eman diren berrikuntzak jasotzea.

Horretarako hainbat helburu espezifiko ezarri dira:

- Tuberkulosi sentikorraren aurka ikertzen ari diren tratamendu erregimen berriak aztertzea.
- Erresistenteak diren anduien detekzio egiteko dauden diagnostiko-metodoak identifikatzea.
- Erresistentziaren araberako aukera terapeutikoak ikertzea.

3. METODOLOGIA

Planteatutako helburuei erantzuna emateko asmotan errebisio bibliografiko bat egin da, PubMed datu baseko artikuluen bilaketa bat eginez 2022/10/01 eta 2023/03/31 artean. Emaitzetarako artikulua aukeratzeko orduan hainbat inklusio eta esklusio kriterio jarraitu dira:

- Inklusioa kriterioak:
 - **1. Taula**-n aipatuko diren hitz gakoak dituzten artikulua aukeratu dira.
 - Azken 5 urteetan argitaratutakoak.
 - Entsegu klinikoak, metaanalisiak, berrikuspenak, berrikuspen sistematikoak, liburuak/dokumentuak eta gidak hartu dira kontuan.
 - Ingelesez edota gazteleraz dauden artikulua.
 - Mundu osoan zeharrekoak.
- Esklusio kriterioak:
 - Nagusiki TB-a GIB positiboetan lantzen duten artikulua.
 - Nagusiki TB-a haur eta nerabeetan lantzen duten artikulua.
 - Nagusiki TB-a haurdunetan lantzen duten artikulua.
 - Espezifikoki biriketarik kanpoko tuberkulosiaren tratamendua lantzen duten artikulua.
 - Ingelesez edota gazteleraz ez dauden artikulua.
 - Bilaketa estrategiatik kanpoko artikulua.

Emaitzetan jasotako informazioaren bilaketa egiterako orduan **1. Taula**-n adierazten diren bilaketa estrategiak erabili dira. Landu nahi izan den azpiatal bakoitzarentzat bilaketa estrategia bat jarraitu da, guztira 5 bilaketa eginez. Iragazkiak gehitu ondoren azaldu diren artikuluen izenburuak eta laburpenak analizatuz, eta inklusio eta eskklusio kriterioak jarraituz, guztira 33 artikulua aukeratu dira.

1. Taula. Informazioaren bilaketa estrategia.

Bilaketa estrategia	Artikulu kopurua	Artikulu kopurua iragazkiak gehituta*	Aukeratutako artikulua
"Latent Tuberculosis" AND "Rifampin"	451	39	3
"drug-susceptible pulmonary tuberculosis" AND "treatment"	43	12	2
("molecular diagnosis" OR "rapid diagnostics") AND "tuberculosis"	355	34	3
("resistant Mycobacterium tuberculosis" OR "drug-resistant tuberculosis" OR "MDR-TB" OR "DR-TB" OR "Rifampin resistant tuberculosis" OR XDR-TB) AND ("treatment" OR "regimen")	6.067	474	20
("resistant Mycobacterium tuberculosis" OR "drug-resistant tuberculosis" OR "MDR-TB" OR "DR-TB") AND "contacts"	226	18	5

*Iragazkiak: Azken 5 urteetan argitaratutakoak, dokumentuak/liburuak, gidak, entsegu klinikoak, metaanaliak, berrikuspenak eta berrikuspen sistematikoak.

Emaitzetatik kanpo, datu epidemiologikoak biltzeko OME-ko, ECDC-ko (European Centre for Disease Prevention and Control) eta EAE zein Nafarroako buletin epidemiologikoak erabili dira.

Sarrerako marko teorikoa osatzeko gaiaren inguruko zenbait artikulua/dokumentu espezifikoa eta liburu erabili dira. Erabilitako liburuak hauek dira: Harrison-en "Principios de Medicina Interna. 20ª edición", Goldman-Cecil-en "Tratado de Medicina Interna. 26ª edición", Murray-en "Microbiología Médica" eta Robbins eta Cotran-en "Patología Estructural y Funcional".

4. EMAITZAK

4.1. *M. tuberculosis* SENTIKORRAREN AURKAKO TRATAMENDU ERREGIMEN BERRIAK

4.1.1. Tuberkulosi latentearen aurkako erregimen berriak

Azken urteetako azterketek erakutsi dute, tuberkulosi latentearen aurka rifamini erabilerak ez duela isoniazidaren erabilerak baino baliagarritasun txikiagoa. Hori dela eta, gaur egun rifamizina duten tratamenduak lehenesten dira, antzeko eraginkortasuna izanik, tratamenduaren burutze tasa altuagoa (tratamendu laburragoak izategatik) eta hepatotoxikotasun txikiagoa erakusten dutelako (37-38). Gaur egun proposatzen diren terapia erregimenak **2. Taula**-n adierazten dira.

2. Taula. Tuberkulosi sentikor latentearen aurkako eskemak.

ESKEMAK	EMAITZAK	Erreferentzia
Isoniazida + rifapentina astero 3 hilabetez (3HP)	PREVENT TB entseguak erakusten duenez, rifapentina gehi isoniazida 3 hilabetez astean behin hartzea, egunero 9 hilabetez isoniazida hartzea bezain eraginkorra da tuberkulosia saihesteko. Gainera tratamenduaren burutze-tasa altuagoa du.	(37-38)
Isoniazida + rifanpizina egunero 3 hilabetez (3HR)	1.926 heldurekin egindako metaanlisi batek erakusten du 3 hilabetezko tratamendua isoniazida gehi rifanpizinarekin eta 6-12 hilabetezko tratamendua soilik isoniazidarekin antzekoak direla eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionez.	(37)
Rifanpizina egunero 4 hilabetez (4R)	9 herrialdeetan egindako entsegu kliniko batek erakusten du 4 hilabetez hartutako rifanpizina ez duela baliagarritasun txikiagoa 9 hilabetez hartutako isoniazidaren aurrean tuberkulosi aktiboa saihesteko. Gainera, rifanpizina tratamenduak burutze-tasa altuagoa eta segurtasun handiagoa duela erakusten du ikerketak.	(38-39)
Isoniazida (INH) egunero 6-12 hilabetez (6H)	Egun soilik alternatiba gisa gomendatzen da, tratamendu luzea eta hepatotoxikotasun handikoa baita.	(37)

4.1.2. Gaixotasun tuberkulosoaren aurkako erregimen berriak

2021. urteko entsegu kliniko kontrolatu eta aleatorizatu batek gaixotasun tuberkulosoaren aurkako tratamendu erregimen berri bat proposatzen du, izan ere, frogatu da 4 hilabetezko rifapentinan eta moxifloxazinoan oinarritutako tratamenduak ez duela 6 hilabetezko terapia estandarrek baino baliagarritasun txikiagoa (40). Jarraibide berriak 8 astez isoniazida (INH), rifapentina, pirazinamida (PZA) eta moxifloxazinoa gomendatzen ditu eta hurrengo 9 asteetan rifapentina, isoniazida eta moxifloxazinoa. Centers for Disease Control and Prevention (CDC-a) jada erregimen hau gomendatzen ari da 12 urte edo gorako pazienteetan, farmakoekiko sentikorra den

biriketako tuberkulosien aurka, betiere kontraindikaziorik ez badute (40kg edo gutxiago izatea; haurdunaldia edo edoskitzea; birikaz kanpoko TB; elektrokardiograman QT distantzia luzeko aurrekariak edo QT-a luzatzen duten farmakoen kontsumoa; TB-aren aurkako farmakoekin elkarrekintza izan dezaketen farmakoen kontsumoa; isoniazida, pirazinamida, rifapentina edo fluorokinolonekiko erresistentea den *M. tuberculosis*-ek eragindako infekzioa) (40-41).

4.2. *M. tuberculosis* ERRESISTENTEA

Mikroorganismoak antibiotikoen aurrean garatu ditzakeen erresistentzien arabera *M. tuberculosis* erresistente profil desberdinak definitzen dira. **3. Taula**-n klasikoki erabili izan diren definizioak adierazten dira (36,42).

3. Taula. Erakutsitako erresistentziaren arabera *M. tuberculosis* erresistentearen definizioak. RR-TB: rifampicin resistant TB; MDR-TB: multi-drug resistant TB (TB multierresistentea); XDR-TB: extensively drug-resistant TB (TB biziki erresistentea).

	ERRESISTENTZIAK			
	Isoniazida	Rifanpizina	Fluorokinolonak	Bigarren lerroko farmako injektagarriak (kanamizina, amikazina, kapreomizina)
Isoniazidari erresistentzia isolatua	X			
Rifanpizinari erresistentzia isolatua (RR-TB)		X		
MDR-TB	X	X		
Pre-XDR-TB	X	X	X	
	X	X		X
XDR-TB	X	X	X	X*

*Gutxienez hiruetako bati erresistentea.

Hala ere, 2020ko OME-k argitaratutako txosten batek XDR-TB eta Pre-XDR-TB-aren definizioak birformulatzen ditu. Bigarren lerroko farmako injektagarriek etorkizunean izango duten erabilera urria aintzat hartuta, hurrengo definizioak proposatzen dituzte, egun TB erresistentearen aurkako lehen lerroko farmakoak aipatuz:

- Pre-XDR-TB: MDR-TB-aren definizioa betetzeaz gain, edozein fluorokinolonekiko erresistentea den *M. tuberculosis*-ek sortutako tuberkulosia (43).

- XDR-TB: MDR-TB-aren definizioa betetzeaz gain, edozein fluorokinolonarekiko erresistentea eta gutxienez A taldeko beste farmako bati erresistentea den *M. tuberculosis*-ek sortutako tuberkulosia. Gaur egun A taldeko farmakoak lebofloxazinoa edo moxifloxazinoa, bedakilina eta linezolida dira (43).

Lan honetan aipatuko diren saiakuntza klinikoek XDR-TB-ren definizio klasikoak erabiltzen dituzte.

4.2.1. Erresistenteak diren anduien detekzioa egiteko diagnostiko metodoak

Tuberkulosi farmako-erresistentearen hasierako diagnostikoa egiteko hainbat teknika molekular daude:

- Denbora errealeko PCR-ak (“*Polymerase Chain Reaction*”):
 - *Xpert MTB/RIF* eta *Xpert MTB/RIF Ultra* saiakuntzak: *M. tuberculosis*-en *rpoB* genearen gune bat amplifikatuz mikroorganismoa eta rifanpizinarekiko erresistentzia detekta daiteke bi orduren buruan. TB-aren hasierako diagnostikoa egiteko gomendatzen du OME-k, frotisaren mikroskopiaren eta kulturaren gainetik (24,33-34).
 - Truenat (*Truenat MTB*, *MTB Plus* eta *MTB-RIF* diagnostikorako saiakuntzak): Indian garatutako teknika molekularrak dira, *Xpert MTB/RIF*-en pareko erabilera dutenak. *Truenat MTB* eta *MTB Plus* mikroorganismoaren detekzioarako erabiltzen dira, eta positibo ematekotan, *Truenat MTB-RIF* saiakuntzak rifanpizinarekiko erresistentzia detektatzen du (33).
- Konplexutasun ertaineko automatizatutako NAAT testak tuberkulosia eta rifanpizina eta isoniazidarekiko erresistentziak detektatzeko: Orain arte ikusitako testak rifanpizinarekiko erresistentziaren detekzioan zentratzen dira, isoniazidarekiko erresistentziak (gaur egungo TB erresistentearen formarik ohikoena) infradiagnostikatuz. Horregatik, automatizatutako NAAT test espezifikoak garatu dira rifanpizina eta isoniazidarekiko sentikortasuna aldi berean aztertzeko. OME-k jada TB-aren zeinu eta sintomak dituzten pazienteetan gomendatzen ditu mota honetako probak, hazkuntzen eta fenotipoaren araberako sentikortasun proben gainetik. Adibide gisa, *Real Time MTB test*-a daukagu (34).
- Konplexutasun baxuko automatizatutako NAAT testak isoniazidaren eta bigarren lerroko agente antituberkulosoaren aukako erresistentziak detektatzeko: Talde honetan *Xpert XDR*-ek 2021ean OME-ren onarpena jaso du. Isoniazida, fluorokinolona, etionamida eta bigarren lerroko farmako injektagarriekiko (kanamizina, amikazina eta kapreomizina) erresistentziak detektatzen ditu 90 minuturen buruan.

- Line probe assays (LPA): DNA-ren hibridazioan oinarritzen dira.
 - Lehen belaunaldikoak (*GenoType MTBDRplus* edota *NIPRO*): isoniazida eta rifanpizinarekiko erresistentziak detektatzen dituzte.
 - Bigarren belaunaldikoak (*GenoType MTBDRsl*): fluorokinolonekiko eta bigarren lerroko farmako injektagarriekiko (kanamizina, amikazina eta kapreomizina) erresistentziak detektatzen ditu (33-34).
- Konplexutasun altuko alderantzizko hibridazioan oinarritutako NAAT-ak pirazinamidarekiko erresistentzia detektatzeko: MDR-TB kasuetan garrantzitsua da pirazinamidarekiko erresistentzia aztertzea tratamendua ezartzerako orduan. Horregatik, berau aztertzeko PZA-TB LPA espezifiko bat sortu da (34).
- Hurrengo belaunaldiko sekuentziazioa (NGS: Next-generation sequencing): *M. tuberculosis*-en genoma osoaren edo intereseko guneen sekuentziazioan oinarritzen da. Diagnostikorako zein sentikortasuna aztertzeko balio dezake. Gainera, farmako berriekiko (bedakilina edo delamanida, adibidez) mutazioak detekta ditzake, mikroorganismoaren tipifikazio funtzional bat eginez (24,33-34).

Orokorrean, tuberkulosi kasu guztietan oinarritzko farmakoekiko sentikortasun test azkarrak egin behar dira, *Xpert MTB/RIF* erabilia, adibidez. Rifanpizinarekiko erresistentzia identifikatzen den kasuetan proba gehigarriak egingo dira, lehen lerroko farmakoekiko (isoniazida, etambutol, pirazinamida), fluorokinolonekiko (moxifloxazinoa) eta injektagarriak diren aminoglukosidoekiko (amikazina). Gainera, isoniazidarekiko erresistentzia detektatzen den kasu guztietan (rifanpizinarekiko sentikorra izan arren), fluorokinolonekiko erresistentzia baztertu behar da (24,42).

4.3. *M. tuberculosis* ANDUI ERRESISTENTEEN ERAGINDAKO TUBERKULOSIAREN TRATAMENDUA

4.3.1. MDR-TB-aren tratamendua

Tuberkulosi erresisteanen tratamendua luzea eta konbinatua da, eta hurrengo helburuak ditu: 1) Mikroorganismoaren karga azkar gutxitzea, transmisioa murriztuz; 2) mikobakterioak erradikatzea, errejidibak saihesteko; 3) erresistentzia berrien garapena saihestea (44).

Tratamenduak 2 farmako mota izan behar ditu: “core” edo nukleo farmakoak eta farmako laguntzaileak. Core farmakoek eragin bakterizida eta esterilizazio efektu indartsua dute eta errejidibarik gabeko sendaketa lortzeko ezinbestekoak dira. Farmako laguntzaileak, aldiz, core farmakoekiko mutante erresistenteen hautespena saihesten dute (44). Tuberkulosi erresistenteen eskeman, A taldeko fluorokinolonak,

bedakilina eta linezolida eta C taldeko delamanida dira core farmakoak (ikus **4. Taula**) (45).

Tuberkulosi erresistentearen tratamendu-eskemek, tuberkulosi sentikorraren parean 2 fase dituzte: hasierako indukzio fasea eta jarraian datorren kontsolidazio fasea. Hala ere, egindako ikerketek ez dute MDR-TB-aren tratamenduan fase bakoitzean erabili beharreko farmako kopurua ondo zehaztea lortu (45). OME-k hasierako indukzio fasean gutxienez lau farmako eraginkor erabiltzea gomendatzen du (46). Bestalde, American Thoracic Society-k, Estatu Batuetako Center for Disease Control and Prevention-ek, European Respiratory Society-k eta The Infectious Disease Society of America-k (ATS/CDC/ERS/IDSA) onartutako 2019ko gidak indukzio fasean gutxienez bost farmako eraginkor gomendatzen ditu eta kontsolidazio fasean lau (42).

Iraupenari dagokionez, aurrerago aztertuko diren iraupen laburreko eskema berriak kontuan izan gabe, OME-k kultiboen negatibizazioaren ondoren 15-17 hilabeteko tratamendua gomendatzen du (47). ATS/CDC/ERS/IDSA-ko txostenak aldiz, kultiboen negatibizazioaren ondoren, 15-21 hilabeteko tratamendua (eta horren barruan 5-7 hilabeteko tratamendu intentsiboa) gomendatzen du (42).

OME-k aipaturiko MDR-TB-aren tratamendu luzeak (9-12 hilabete baino luzeagoak) ezartzeko farmakoen taldekatze bat proposatzen du, lehentasunaren arabera, A, B eta C taldeak bereizten dituena.

4. Taula. OME-ren MDR-TB-aren aurkako tratamendu luzeen farmakoen taldekatzea. Lehentasunaren arabera ordenatu dira farmakoak. 2019ko “WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment”-etik itzulia eta moldatua (47).

TALDEA + PAUSUAK	FARMAKOA	Laburdura
A taldea: 3 farmakoak gehitu.	Lebifloxazinoa edo Moxifloxazinoa	LFX MFX
	Bedakilina	BDK
	Linezolida	LZD
B taldea: Bat edo bi farmakoak gehitu.	Klofazimina	KFZ
	Zikloserina edo Terizidona	ZS TRD
	C taldea: Tratamendu-eskema osatzeko gehitu, A eta B taldeko farmakoak ezin direnean erabili, gutxienez 4 farmako eraginkor izan arte.	Etanbutola
Delamanida		DLM
Pirazinamida		Z
Imipenem-zilastina edo		IPM-ZLN

	Meropenem	MOM
	Farmako injektagarriak: Amikazina (edo Estreptomizina)	AM (S)
	Etionamida edo Protionamida	ETO PTO
	Azido-p-aminosalizilikoa	PAS

Gainera, talde horietan sartzen ez diren beste farmako batzuk daude:

- Isoniazida dosi altuetan: kasu batzuetan erabil daiteke.
- Azido klabulanikoa (amoxizilina-klabulaniko gisa): soilik karbapenemikoekin konbinatuta erabiltzen da, inoiz ez bakarrik (42).

4. Taula-n ikus daitekeen moduan, OME-k MDR-TB-aren edo RR-TB-aren tratamendurako (MDR eta RR-TB-a berdin tratatzen baitira) A taldeko hiru farmakoak eta gutxienez B taldeko farmako bat erabiltzea gomendatzen du indukzio fasean. Ondoren, gutxienez hiru farmako mantendu beharko lirateke bedakilinarekiko erabilera geratzekotan. A taldetik soilik bat edo bi farmako erabiltzen badira, B taldeko bi medikazioak gehituko lirateke. Tratamendu eskema ezin bada A eta B taldeko farmakoekin osatu, C taldeko medikazioak gehituko dira tratamendua osatzeko (46).

Erabilerarako proposatzen diren farmako batzuek aipamen berezia behar dute:

- Bedakilina: Estatu Batuetako Food and Drug Administration-ek (FDA) 2012an onartu zuen lehen farmako antituberkulosoak izan zen, 1970. hamarkadan onartutako rifanpizinarekin ondoren. Esterilizazio eta eragin bakterizida indartsua du eta ikusi da tratamendu estandarri gehitzen zaionean karkaxaren negatibizazioa azkartzen duela (48). Albo ondorioei dagokionez metaanalisi bateko datuek erakusten dute %15,3ak sintoma gastrointestinalak, %13,8ak neuropatia periferikoa eta %13ak eragin hematologiko toxikoak izan zituztela (49). Bestalde, errebisio sistematiko batean ikusi da bedakilinaz tratatutako pazienteen %2,2ak eta %4,4ak bedakilinarekiko erresistentzia fenotipikoa eta genotipikoa duela hurrenez hurren (50).
- Delamanida: aipagarria da bedakilinarekin konbinatzen denean QT elektrokardiografikoa luzatzeko arriskua dagoela, bi farmakoek eragin bera baitute. Horregatik gertuko monitorizazioa ezinbestekoa da (48). Hala ere, DELIBERATE izeneko entsegu kliniko kontrolatu eta aleatorizatu batek erakutsi du delamanidak eta bedakilinak batera erabiltzen direnean eragiten

duten QT-aren luzapena ez dela bien arteko eragin gehigarria baino gehiago. Horregatik bien erabilera konkomitantea babesten du (51).

- Linezolida: Sendaketa tasa altuagoekin erlazionatu da. Hala ere, alterazio hematologikoak, sintoma gastrointestinalak eta nerbioen kalteak eman ditzakeela ikusi da. 11 ikerketa analizatu dituen errebisio batean ikusi da parte hartzaileen %22,6ak ikerketak utzi behar izan zituela linezolidarekin erlazionatutako albo ondorioengatik (52).
- Klofazimina: legenarraren aurkako tratamendu estandarraren parte da. *In vitro* zein *in vivo* MDR eta XDR-TB-aren aurka eraginkorra dela ikusi da (53). Gainera, bigarren lerroko gainontzeko farmako antituberkulosoekin alderatuta, segurtasun profil hobea du eta albo ondorioengatik farmakoaren etetea ezohikoa da. Klofaziminaren erabilera luzearekin erlazionatutako albo-ondorioetako bat azalaren dekolorazioa da. Bestalde, CRYPTIC Consortium-ek datu base internazional bateko 12.000 isolatuetan klofaziminarekiko erresistentzia fenotipikoaren prebalentzia aztertu zuen eta orokorrean % 4,4ko eta XDR-TB-aren artean % 41eko prebalentziak aurkitu zituen (54).

Urteetan zehar RR-TB-a eta MDR-TB-a iraupen luzeko tratamenduekin tratatu izan dira. Hala ere, 2010ean “*Bangladesh regimen*” argitalpenak 9 hilabeteko tratamendua proposatu zuen, eta hortik abiatuta eskema laburragoak ikertzen hasi ziren (55).

Hainbat dira egun TB-aren tratamenduaren laburtzea ikertzen diarduten entsegu klinikoak. **5. Taula**-n OME-ko gidetan eragina izan duten 3. faseko hiru entsegu azaltzen dira.

Bai PRACTECAL entseguan bai aurrerago jorratuko diren XDR-TB-aren aurkako proposamen berrietan pretomanida erabiltzen da, berriki tuberkulosi erresistentearen aurka gehitu den farmakoa. 1995ean identifikatu zen lehenengo aldiz eta 2019an onartu zuen FDA-k tuberkulosi erresistentearen aurka erabiltzeko (56).

5. Taula. MDR-TB-aren tratamendu eskema laburrak aztertzen dituzten entsegu klinikoak.

Izena	Ikerketa mota	Kokapena	Eskemaren iraupena	Tratamenduaren eskema	Emaitzak	Erreferentzia
STREAM (NCT02409290)	3. faseko entsegu kliniko aleatorizatu eta irekia.	Etiopia, Georgia, India, Moldova, Mongolia, Hegoafrika, Uganda.	9 hilabete	Talde esperimentalak: Moxifloxazinoa dosi altuetan, klofazimina, etambutol eta pirazinamida 40 astetan zehar, kanamizina, isoniazida eta protionamida gehituta lehen 16 asteetan, hau da, indukzio fasean. Indukzio fasea 20-24 astetara luza liteke hurrenez hurren 16 edo 20. asterako karkaxa negatibizatu ez den kasuetan. Kontrola: 21-24 hilabetetako ohizko tratamendua.	Rifanpizinarekiko erresistenteak diren kasuetan (fluorokinolonekiko eta aminoglukosidoekiko sentikorra izanik), eskema laburrak ez dira luzeak baino gutxiago eraginkortasunari dagokionean, antzeko segurtasuna erakutsiz.	(55)
NExT (NCT02454205)	3. faseko entsegu kliniko aleatorizatu eta irekia.	Hegoafrika.	6-9 hilabete	Talde esperimentalak: 5 farmako erabili zituzten: A taldeko hiru farmakoak (bedakilina, linezolid eta lebofloxazinoa), pirazinamida eta B edo C taldeko beste farmako bat, <i>M. tuberculosis</i> -en erresistentzia profil genetikoen arabera (isoniazida dosi altuetan <i>inhA</i> mutazioan, etionamida <i>katG</i> mutazioan edo terizidona <i>inhA</i> eta <i>katG</i> mutazio konbinatuetan). Kontrola: 21-24 hilabetetako ohizko tratamendua.	6 hilabeteko eskemak 9 hilabetetik gorako farmako injektagarrietan oinarritutako tratamenduak bezain eraginkorrak izan daitezke.	(57)
PRACTECAL (NCT02589782)	3. faseko entsegu kliniko aleatorizatu eta irekia.	Bielorrusia, Hegoafrika, Uzbekistan.	6 hilabete	Talde esperimentalak: A) 24 astez bedakilina, pretomanida, linezolida (600 mg-tan) eta moxifloxazinoa: BPaLM eskema. B) 24 astez bedakilina, pretomanida, linezolida eta klofazimina. C) 24 astez bedakilina, pretomanida eta linezolida. Kontrola: OME-k momentuan gomendatutako eskema.	Rifanpizinarekiko erresistenteak den biriketako tuberkulosian (fluorokinolonekiko erresistentzia kontuan izan gabe), 24 asteko tratamendu oralak, segurtasun profil handiagoa izateaz gain, ez du baliagarritasun txikiagoa erakusten ohizko 9-20 hilabeteko tratamendu estandarrekin alderatuta.	(58)

STREAM entseguari jarraiki, OME-ko 2022ko gida berriak 9 hilabeteko tratamendu guztiz orala gomendatzen du 18 hilabeteko tratamendu luzeen gainerik, MDR/RR-TB kasuetan fluorokinolonekiko erresistentziarik ez dagoenean (51). Proposatzen duten 9 hilabetetako tratamendu orala ondorengo da: 4 hilabetez (6 hilabetetara luzatzeko aukerarekin 4 hilabetetara karkaxa positiboa bada) bedakilina (6 hilabetez), lebofloxazinoa/moxifloxazinoa, etionamida, etambutola, isoniazida (dosi altuetan), pirazinamida eta klofazimina. Ondoren, 5 hilabetez lebofloxazinoa/moxifloxazinoa, klofazimina, etambutola eta pirazinamida. Etionamida 2 hilabetez linezolidagatik ordezkatu daiteke (600mg egunean).

Gainera, PRACTECAL saiakuntzan oinarrituta, 2022-ko OME-ren azken txostenean 6 hilabeteko iraupena duen eskema berria gehitu da. NEXtT saiakuntzaren emaitzek ere iraupen bereko eskema babestuko lukete. Momentu honetan MDR/RR-TB-a duten pazienteetan 9 hilabeteko edo luzeagoko tratamenduen gainerik 6 hilabeteko tratamendua gomendatzen da, bedakilina, pretomanida, linezolida (600 mg) eta moxifloxazinoa dituen (BPaLM eskema). Gainera, gomendio hau fluorokinolonekiko erresistentzia erakusten duten pre-XDR-TB kasuetara zabaltzen da (51).

4.3.2. Isoniazidarekiko erresistentea eta rifanpizinarekiko sentikorra den TB-aren tratamendua

Gaur egun isoniazidarekiko andui erresistenteek eragindako TB-a erresistentzia perfilik ohikoena da (45). Kasu honetan OME-k 6 hilabeteko tratamendua gomendatzen du egunero rifanpizina, etambutola, pirazinamida eta levofloxazinoa erabilita (46). Gainera, pirazinamida 2 hilabetetara erretiratu daiteke egoera jakin batzuetan (adibidez, tuberkulosi ez-kabituatan) toxikotasuna murrizteko (42).

4.3.3. XDR-TB-aren tratamendua

Orokorrean, pre-XDR-TB-aren eta XDR-TB-aren aurkako tratamendu luzeek 15-24 hilabeteko iraupena izan beharko lukete kultiboen negatibizazioaren ondoren (42).

Hala ere, MDR-TB-aren kasuan gertatzen denaren antzera, eskema laburrak proposatzen dituzten hiru entsegu kliniko nagusi daude martxan: ZeNix, Nix-Tb eta endTB-Q. **6. Taula**-n laburtzen dira.

6. Taula. XDR-TB-aren tratamendu eskema laburrak aztertzen dituzten entsegu klinikoak.

Izena	Ikerketa mota	Kokapena	Eskemaren iraupena	Helburuak	Tratamenduaren eskema	Emaitzak	Erreferentzia
Nix-Tb (NCT0233 3799)	3. faseko entsegu kliniko irekia, talde bakarrekoa.	Hegoafrika.	6-9 hilabete.	Eskemaren eraginkortasuna, segurtasuna, tolerantzia eta farmakozinetika aztertzea. XDR-TB eta tratamenduari erantzuten ez dion MDR-TB ditu ardatz.	Talde esperimental bakarra dago: 6 hilabetez (4. hilabetean karkaxa negatibizatu ez dutenek 9 hilabetez): Bedakilina 400 mg egunean behin 2 astez, ondoren 200 mg 3 aldiz astean + pretomanida 200 mg egunean behin + linezolida 1200 mg egunean behin. Ez dago kontrol talderik.	Ikusi da parte-hartzaileen %90ak tratamenduari zuzen erantzun diola. Hala ere, gaixoen portzentaia altu batek linezolidari lotutako albo ondorioak erakutsi ditu; %81ak neuropatia periferikoa garatu du, %37ak anemia eta %6ak tronbozopenia.	(59-60)
ZeNix (NCT0308 6486)	3. faseko entsegu kliniko aleatorizatu eta irekia.	Georgia, Moldova, Errusiako Federazioa, Hegoafrika.	6 hilabete.	Linezolidaren eraginkortasuna, segurtasuna eta tolerantzia dosi eta iraupen ezberdinetan aztertzea, bedakilina eta pretomanidarekin batera erabiltzen denean.	Biriketako XDR-TB, pre XDR-TB zein tratamenduari erantzuten ez dion MDR-TB duten pazienteek parte hartzen dute. Guztiek bedakilina 26 astez (200 mg egunero 8 astez, ondoren 100 mg egunero 18 astez) + pretomanida (200 mg egunero 26 astez) + egunero linezolida daramate. Linezolidaren dosiaren eta iraupenaren arabera 4 talde esperimental bereizten dira, kontrol talderik gabe: <ul style="list-style-type: none"> • 1200 mg 26 astez. • 1200 mg 9 astez. • 600 mg 26 astez. • 600 mg 9 astez. 	4 talde esperimentalen artean erantzuna %84-93 artekoa izan da. Hala ere, arrisku-onura erlaziorik onena erakutsi duen eskema linezolida 600 mg-tan 26 astez erabiltzen dituen izan da, %91ko aldeko erantzunarekin eta %24ko neuropatia periferikoaren agerpenarekin.	(61)

<p>endTB-Q (NCT0389 6685)</p>	<p>3. faseko entsegu kliniko aleatorizatu eta irekia.</p>	<p>India, Kazakistan, Lesoto, Pakistan, Peru, Hegoafrika.</p>	<p>6 hilabete.</p>	<p>XDR-TB-aren aurkako ahotiko eskema labur berrien eraginkortasunaren eta segurtasunaren inguruko ebaluazioa egitea, delamanida daramaten eskemak erabiliz.</p>	<p>Talde esperimentalak: BDK + DLM + KFZ 24 edo 39 astez, TB-aren fenotipoaren arabera. Bedakilina (400 mg egunero 2 astez, ondoren 200 mg 3 astean 3 aldiz) + delamanida 100 mg egunean 2 aldiz + linezolida (600 mg egunero 16 astez, ondoren 300 mg egunero edo 600 mg astean 3 aldiz) + klofazimina 100 mg egunero.</p> <p>Kontrol taldea: OME-k momentuan gomendatutako eskema.</p>	<p>Oraindik ez dira emaitzak argitaratu.</p>	<p>(45)</p>
--	---	---	--------------------	--	--	--	-------------

4.4. MDR-TB-AREN KONTATUEN MANEUIA

2019an argitaratutako kohorte prospektibo batek erakusten du, bizikideen artean, MDR-TB-arekin kontaktua dutenek, TB sentikorrarekin kontaktua dutenek baino arrisku handiagoa dutela TB-arekin infektatzeko. Hala ere, bi taldeetako kontaktuek antzeko arriskua erakusten dute TB gaixotasuna garatzeko behin kasu-indizea detektatuta (62).

Horrez gain, 2021eko metaanlisi batek kasu-indizearen eta kasu sekundarioen erresistentzia profilen konkordantzia aztertzen du bizikideen artean: kasu sekundarioen %80ak baino gehiagok kasu-indizearekiko isoniazida eta rifanpizinarekiko erresistentzia profil bera erakusten du. Kontrara, kasu sekundarioen %50 inguruk soilik betetzen du erresistentzia profil bera lehen eta bigarren lerroko farmako guztiekiko. Horregatik, MDR-TB-arekin infektatutako kontaktuen tratamendua TB erresistentea dutela onartuz egin beharko litzateke, eta tratamenduaren optimizazioari begira, posible den kasu guztietan sentikortasun froga egokiak egin (63).

21 behaketa-ikerketatan oinarritutako errebisio sistematiko batek erakutsi du MDR-TB-aren intzidentzia baxuagoa dela (%1,1lekoa) MDR-TB latentearen aurkako prebentziozko tratamendua jaso duten kontaktuen artean, tratamendurik jaso ez dutenekin alderatuta (%14,4koa). Gainera, estimatu da MDR-TB latentearen tratamenduak MDR-TB-aren intzidentzia %90 arte murriztu dezakeela (42). Ikerketa horretan oinarrituta, 2019an lehenengo aldiz ATS/CDC/ERS/IDSA-k bere praktika klinikoko gidan MDR-TB-arekin kontaktua izan duten kontaktuen inguruko gomendioak eman zituen (64). Bertan adierazten denez, MDR-TB duen paziente batekin kontaktua izan bada, eta ondorioz MDR-TB latentearen susmoa badago, tratatzea gomendatzen da. Proposatzen den eskema hurrengoa da: fluorokinolona bat bakarrik edo bigarren farmako bati asoziatu (erresistentzia profilaren arabera) 6-12 hilabetez (42).

Azkenik, TB erresistentearen aurkako prebentziozko tratamenduaren ebidentzia handitzeko asmotan hainbat entsegu abiatu dira (**7. Taula**). Orokorrean TB aktiboaren intzidentzia bi taldetan neurtu nahi da: 1) tratamendu esperimentalak jasotze dutenetan eta 2) plazeboa edo tratamendu estandarra jasotzen dutenen artean (65).

7. Taula. MDR-TB latentearen eskema berriak aztertzen dituzten entsegu klinikoak.

Izena	Ikerketa mota	Kokapena	Tratamenduaren eskema	Erreferentzia
V-QUIN	Itsu-bikoitzeko entsegu kontrolatu aleatorizatua.	Vietnam.	LFX 6 hilabetez vs plazeboa.	(65-66)

TB-CHAMP	III. faseko entsegu kontrolatu aleatorizatua.	Hegoafrika.	LFX 6 hilabetez vs plazeboa.	(65)
PHOENIX	III. faseko entsegu ireki, multizentrikoa.	Internazionala.	DLM 6 hilabetez vs H.	(65)

LFX: lebofloxazinoa; DLM: delamanida; H: isoniazida.

5. EZTABAIDA

Tuberkulosiak mundu mailan 10 milioi pertsoneri eragiten die urtero eta morbiditate altuko gaixotasuna izaten jarraitzen du (67). Tratamendurik gabe %50eko heriotza tasa duela estimatzen da. Hori dela eta, epidemia globalari amaiera emateko 2014-2015 artean Tuberkulosiarekin Bukatzeko Estrategia abiatu zuten OME-k eta Nazio Batuek, zeinaren oinarri nagusietako bat kasuen identifikazio goiztiarra eta tratamendu egokiaren ezartzea den (2).

Mycobacterium tuberculosis gizakian TB-aren agente etiologiko nagusia da, nahiz eta *M. tuberculosis* konplexua osatzen duten mikobakterioen artean gizakiarentzat patogenoak diren espezie gehiago ere badauden (13).

M. tuberculosis-en andui sentikorrek eragindako TB-aren aurrean, azken hamarkadetako gidak 6 hilabetetako tratamendu estandarrean oinarritu dira, lau farmako (isoniazida, rifanpizina, pirazinamida eta etanbultola) erabiliz. Aski ezaguna den tratamendu eskema horrek %85eko sendatze-tasa erakusten du (67). Hala ere, 2021eko 3. faseko entsegu kliniko baten emaitzetan oinarrituta, 4 hilabetetako eskema txertatu da gida berrietan, isoniazida, rifapentina, pirazinamida eta moxifloxazinoa erabiliz (41,67). Eskema berriak tratamendu estandarrekiko baliagarritasun txikiagorik ez duela ikusi da eta tratamenduarekiko adherentzia handitzea eta albo ondorioak eta kostuak murriztea dakar (40). Ikusteko dago etorkizun laburrean eskema are laburragoak txertatuko diren. TRUNCATE-TB izeneko 3. faseko entsegu klinikoak argitaratu berri dituen emaitzek erakusten dute rifanpizinari sentikorra den *M. tuberculosis*-en aurka 8 astez, isoniazida, pirazinamida eta etanbutolaz gain, bedakilina eta linezolida erabiltzeak ez duela 6 hilabetetako tratamendu estandarrek baino eraginkortasun txikiagoa, segurtasun profila antzekoa izanik. Halaber, ikusi da 8 astetako eskema berean bedakilina eta linezolida beharrean rifanpizina dosia altuetan eta linezolida erabiltzen badira, eraginkortasuna tratamendu estandarrena baino baxuagoa dela. Badirudi bedakilina 8 astetako hasierako tratamendurako egokia izan daitekeela bere erdibizitza luzeagatik, haren eragina tratamendua amaitu ostean ere mantentzen delako (68). Entsegu honek 2 hilabetetako tratamenduari ateak ireki diezazkioke, baina tratamendu osteko monitorizazio estua exijitzen du, karkaxaren negatibizazioa ematen ez bada, tratamendu estandarra ezartzeko (68).

TB-aren diagnostikoari dagokionez, estimatzen da mundu mailan urteroko 10 milioi kasuetatik 3 milioi diagnostikatu gabe gelditzen direla. Zentzu horretan, Tuberkulosiarekin Bukatzeko Estrategiak definitzen dituen helburuak betetzeko, ezinbestekoa da kasuen detekzioa optimizatzeko estrategia berriak garatzea. *M. tuberculosis*-en hazkuntzak diagnostikorako gold estandarra izaten jarraitzen badu ere, teknika molekular berriek diagnostikoa azkarrago egitea ahalbidetzen dute (33). Brazilen egindako entsegu batek erakutsi duenez, *Xpert MTB/RIF*-aren erabilerak, zeina rifanpizinarekiko erresistenteak diren anduien detekzioan oinarritzen den, medio likidoko hazkundearekin alderatuta, TB-aren tratamendua azkarrago ezartzea lortzen du (15 egun *Xpert MTB/RIF*-en taldean vs 40,5 egun hazkundearen taldean). Gainera, 6 hilabetetara karkaxaren negatibizazio tasa altuagoa izatea eragiten du (%90 *Xpert MTB/RIF*-en taldean vs %79,3 hazkundearen taldean) (69).

Horrez gain, farmakoekiko sentikortasun testak ezinbestekoak dira MDR-TB duten pazienteetan, tratamenduaren eraginkortasuna tratamendu strategiaren menpekoea delako (29). *Xpert MTB/RIF* teknikak, PCR bidez *rpoB* genearen gune bat amplifikatuz eta rifanpizinarekiko erresistentziarekin erlazionatzen diren mutazioak identifikatuz, *M. tuberculosis* mikroorganismoaz gain, rifanpizinarekiko erresistentzia detekta dezake 2 orduren buruan. Horregatik, TB-aren hasierako diagnostikorako test gisa gomendatzen da (33-34).

Bestalde, kontuan izan behar da isoniazidarekiko erresistentea eta rifanpizinarekiko sentikorra den *M. tuberculosis*-ek eragindako TB-a erresistentzia perfilik ohikoena izan arren (globalki, TB kasu berrien %13,1a), askotan infradiagnostikatu izaten dela, diagnostikorako teknika molekular gehienak rifanpizinarekiko erresistentziaren detekzioan zentratzen direlako, eta tratamendu estandarrek huts egiten dutenean detektatzen direla askotan (45). Horren aurrean, rifanpizina eta isoniazidarekiko erresistentzia detektatzen duten konplexutasun ertaineko automatizatutako NAAT testak eraginkorrak dira, TB-aren detekzioa egiteaz gain, %89ko eta %99ko sentikortasun eta espezifikotasunarekin isoniazidarekiko erresistentzia detektatzea ahalbidetzen dutelako rifanpizinarekiko erresistentzia detektatzearekin batera (34).

Hala ere, diagnostikorako teknika azkarrek ere limitazioak dituzte; %70-90 bitarteko sentikortasuna dute eta biriketako TB pauzibazilarrean, hots, karkaxan bazilo kopuru txikia dagoen kasuetan (adibidez, haurren TB-an), ez-eraginkorrak izan daitezke. Gainera, estrategia berriek inpaktua izan dezaten bere erabilera nabarmen handitu behar da mundu osoan zehar, eta nahiko garestiak direnez, zaila da herrialde azpigaratuetan inplementatzea, TB-aren intzidentzia tasa altuak izan arren (29,33). Orokorrean, diagnostiko metodo sinple, merke, azkarrak eta fidagarriak (%95etik gorako sentikortasun eta espezifikotasunarekin) behar dira (29).

Bestalde, *M. tuberculosis* TB-aren eragile nagusia izan arren, MTBK osatzen duten beste hainbat espezie daude, tartean *M. caprae*, nagusiki ahuntzei eragiten dien espeziea. Berriki Andaluzian *M. caprae*-k eragindako zenbait kasu identifikatu dira

gizakietan, tuberkulosia zuten indibiduoetan mikobakterioen genomaren azterketa eginez. Andaluzian bezala, beste eremu geografiko batzuetan ere antzeko egoerak errepika daitezkeela ondorioztu dute (14). Horregatik, TB kasu baten aurrean pazientearen azterketa epidemiologikoa egin beharko litzateke, ganaduaarekin kontaktua aztertuz; era berean, albaitaritzaren ikuspegitik, abereetan mikroorganismoak eragindako infekzioa kontrolatzeko neurriak birplanteatu beharko lirateke (14).

M. tuberculosis andui erresistenteei dagokionez, andui sentikorrek alderatuta, tratatzeko zailagoak dira eta erronka bat suposatzen dute tuberkulosiaren kontrolera begira (51). Mundu mailan, 2020 eta 2021 artean farmakoekiko erresistentea zen tuberkulosi kasuak igo egin zirela estimatzen da, rifanpizinarekiko erresistentea zen TB-aren 450.000 kasu berriekin (2). Europar Batasunean, antibiotikoekiko sentikortasun probak eginak zituzten 2020ko TB kasu berrietatik (hots, kasu berrien %78,2tik) %4,3 rifanpizinarekiko erresistentea zen, %3,8 MDR-TB zen eta %4,2a rifanpizinarekiko erresistentea edo multierresistentea zen (70).

Historikoki, farmakoekiko andui erresistenteekin gaixotzen ziren pazienteek 20 hilabete edo gehiagoko tratamendua jasotzen zuten. Azken urteetako ikerketei esker, egun, iraupen laburragoko eskemak proposatzen dira (51). Hala ere, eskemek konplexuak izaten jarraitzen dute eta gutxienez hiru-lau farmako konbinatzen dituzte, horrek suposatzen duen toxikotasun arazoekin. Bai MDR-TB-aren bai XDR-TB-aren kasuan, gaur egungo gidatan proposatzen diren eskemetan oraindik ez da tuberkulosi gaixotasunaren aurkako monoterapiarik ageri (42,51). Tratamendu estrategietan TB-aren aurka farmako ugari proposatzen dira. 2018ko metaanalisi baten arabera MDR-TB-aren tratamenduaren arrakasta hurrengo farmakoak erabiliz esanguratsuki hobetzen da: linezolida, fluorokinolonak (lebofloxazinoa eta moxifloxazinoa), bedakilina, klofazimina eta karbapenemikoak (71). Hain zuzen ere, OME-k bere gidetan proposatzen dituen eskemek aipaturiko farmakoak erabiltzen dituzte (51). Urte luzez, MDR-TB-aren aurkako indukzio fasean farmako injektagarriak erabili izan diren arren, horiek dakartzaten arazoak direla eta (administrazio bidea eta albo ondorioak, esaterako), gaur egun soilik aipaturiko gainontzeko farmakoak erabili ezin direnean gomendatzen dira (42). Horrez gain, beste farmako berri batzuk garatu dira TB erresistentearen aurka, pretomanida kasu (56).

Berriki OME-ren gomendioetan txertatu den gomendio nabarmena MDR-TB-aren eta pre-XDR-TB-aren kasuan BPaLM eskemaren erabilera da, PRACTECAL entsegu-klinikoan oinarrituta. Entsegu klinikoan estrategia esperimentalarekin tratatutako pazienteen %89ak erantzun arrakastatsua izan zuen. Gainera, entseguko emaitzak bat datoz bedakilina, pretomanida eta linezolidaren erabilera eskema laburretan aztertzen dituzten bestelako entseguekin, eskemen arrakasta tasa andui sentikorren aurkako tratamenduen parekoa izanik (58).

XDR-TB-aren kasuan, tratamendu eskema laburrak aztertzen dituzten hiru entsegu kliniko nagusi daude: Nix-TB, ZeNix eta endTB-Q. Hala ere, horietatik, soilik endTB-Q-k dauka OME-k gomendatutako tratamendu estandarren kontrol taldea. Ez Nix-TB-k ez ZeNix-ek ez dute kontrol talderik erabiltzen eta ondorioz, ezin da eskema esperimentalaren eraginkortasuna tratamendu estandarrekiko ebaluatu (72). ZeNix entsegua Nix-TB entsegutik abiatzen da, Nix-TB entseguan linezolidaren erabilera 1200 mg-tan, albo ondorioen intzidentzia altuarekin erlazionatzen baita. ZeNix-ek, Nix-TB-ko farmako konbinazio bera erabiliz (bedakilina, pretomanida eta linezolida), antzeko eraginkortasuna erakutsi du eta arrisku-onura erlazionarik onena duen linezolidaren dosi eta iraupena 600 mg-koa 26 astez dela ondorioztatu du (61). Hala ere, linezolidaren ondorioz, neuropatia periferikoak ohiko albo ondorioa izaten jarraitzen du (%24) eta XDR-TB-aren aurkako eskema berrien ikerketa beharrezkoa da segurtasun profila hobetzeko.

M. tuberculosis-ek farmakoen aurrean etengabe erresistentziak garatzeko gaitasuna duela erakutsi du eta MDR-TB eta XDR-TB-aren aurkako farmako berrien erabilera orokortzen den neurrian, horiekiko erresistentzien garapena emango dela aurreikusten da. Are gehiago, *M. tuberculosis*-en isolatuetan jada farmako berriei erresistenteak diren anduiak identifikatzen dira, bedakilinaren edo klofaziminaren aurrean, adibidez (50,54).

TB erresistentea tratatzeko farmakoekiko erresistentzien garapena dela eta beste ikerketa lerro batzuk garatzen ari dira, immunitate sistemaren modulazioan oinarritzen direnak, eta tratamendu antibiotikoen iraupena eta toxikotasunak murriztea helburu dutenak. Tratamendurako modalitate hau “Host directed therapy” (HDT) (Ostalariak bideratutako terapia) izenez ere ezagutzen da. HDT bitartez, TB-aren aurkako mekanismo biologiko eta immunologikoetan eraginez, adibidez, ehunetako lesioa areagotu dezakeen ostalariaren erantzun inflamatorioa murriztea lor daiteke (73). Adibidez, asko ikertu den farmako bat metformina da. Diabetesaren tratamendurako erabiltzen den farmako honek infektatutako makrofagoetan *M. tuberculosis*-en suntsiketa errazten duela ikusi da, fagolisosomaren heltzea sustatuz eta oxigenoaren erradikal errektiboak sortuz. Badirudi metformina TB-aren ohizko tratamenduarekin konbinatuta erabiltzeak TB latentearen progresioa saihestu, karkaxaren negatibazio tasa handitu eta heriotza tasa murrizten duela (74). Oro har, tuberkulosiaren epidemiari aurre egiteko estrategia berriak garatzea ezinbestekoa da, bai TB sentikorraren bai TB erresistentearen aurka. HDT-k antibiotikoekiko erresistenteak diren patogenoak suntsitzen lagun dezake, era berean farmako eraginkorren aurrean erresistentzia berrien agerpena saihestuz (73).

6. ONDORIOAK

- *M. tuberculosis* andui sentikorrek eragindako TB-aren aurrean 4 hilabetetako tratamenduak gomendatzen dira, isoniazida, rifapentina, pirazinamida eta moxifloxazinoa daramatenak.
- Erresistentzien profilak identifikatzeko diagnostikorako teknika molekular berriei esker, tratamenduaren ezarpena eta karkaxaren negatibizazioa azkarragoak dira.
- MDR-TB-aren eta pre-XDR-TB-aren aurrean, egun 6 hilabetetako eskema gomendatzen da, bedakilina, pretomanida, linezolida eta moxifloxazinoa erabiliz (BPaLM eskema).
- XDR-TB-aren aurrean 6 hilabetetako tratamenduak eraginkorrak dira, baina toxikotasun garrantzitsua sortzen dute eta ikerketa gehiago behar da farmakoen konbinazioak eta dosiak hobeto definitzeko.
- MDR-TB-arekin kontaktua izan duten pertsonak tratamendu prebentiboa jaso beharko lukete, fluorokinolona bat bakarrik edo bigarren farmako bati asoziatuak 6-12 hilabetez.
- Erresistentzien arazoari aurre egiteko eta farmakoek eragindako toxikotasunak murrizteko tratamendu antibiotikoez gain, aukera terapeutiko berriak ikertzen ari dira, “Host-directed therapy” estrategian oinarrituta.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9-E12.
- (2) World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022.
- (3) World Health Organization. Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva: WHO; 2020.
- (4) World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO; 2021.
- (5) European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021-2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021.
- (6) Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Vigilancia de enfermedades transmisibles en Navarra en 2021. Pamplona-Iruña: mayo de 2022. N° 118 del Boletín de Salud Pública de Navarra.
- (7) EAeko Zaintza Epidemiologikoaren Unitateak. Tuberkulosia EAEn 2017 [Internet]. Gasteiz: Eusko Jaurlaritzak, Osasun Saila. Osasun Publikoaren eta Adikzioen

Zuzendaritza; 2018 [Kontsulta: 2022-12-10]. Eskuragarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_vigilancia_epidem/eu_def/adjuntos/TB_INFORME-CAPV-2017_eus.pdf

(8) Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia. Osasun Publikoa. Gasteiz: Eusko Jaurlaritza, Osasun Saila; 2005 [Kontsulta: 2022-12-19]. Eskuragarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletin_epidemiologico/eu_def/adjuntos/18bolepidemiol_e.pdf

(9) EAEko Zaintza Epidemiologikoko Unitateak. EAEko Tuberkulosiari buruzko txostena 2019-2021. Gasteiz: Eusko Jaurlaritza, Osasun Saila; 2022 [kontsulta 2023-02-01]. Eskuragarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_vigilancia_epidem/eu_def/adjuntos/TB_INFORME-CAPV-2019-2021_eus.pdf

(10) González-García A, Fortún J, Elorza Navas E, Martín-Dávila P, Tato M, Gómez-Mampaso E, et al. The changing epidemiology of tuberculosis in a Spanish tertiary hospital (1995-2013). *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(26):e7219.

(11) EAEko Zaintza Epidemiologikokoaren Unitateak. Tuberkulosia EAE-n 2018. Gasteiz: Eusko Jaurlaritza, Osasun Saila. Osasun Publikoaren eta Adikzioen Zuzendaritza; 2019-ko uztaila.

(12) Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, et al. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiol Res*. 2021 May;246:126674.

(13) Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio y García J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, Cataldi AA, Bigi F. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*. 2013 Jan 1;4(1):3-66.

(14) Martínez-Lirola M, Herranz M, Buenestado Serrano S, Rodríguez-Grande C, Dominguez Inarra E, Garrido-Cárdenas JA, et al. A One Health approach revealed the long-term role of *Mycobacterium caprae* as the hidden cause of human tuberculosis in a region of Spain, 2003 to 2022. *Euro Surveill*. 2023 Mar;28(12):2200852.

(15) Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20ª edición. McGraw Hill; 2018.

(16) Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:405310.

(17) Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. Seventh edition. Centers for Disease Control and Prevention; 2021.

- (18) Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis*. 2017 Nov 3;216(suppl_6):S629-S635.
- (19) Goldman Lee, Schafer Andrew I. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 26ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2021.
- (20) Richard Long, Maziar Divangahi, Kevin Schwartzman. (2022) Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2022;6:sup1, 22-32.
- (21) Murray, Patrick R., Ken S. Rosenthal, and Michael A. Pfaller. Microbiología médica. Elsevier Health Sciences; 2017.
- (22) Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences; 2021.
- (23) Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Latent Tuberculosis: Two Centuries of Confusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 15;204(2):142-148.
- (24) Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep*. 2020 May;47(5):4065-4075.
- (25) Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):e2-e12.
- (26) Comité Asesor de vacunas Asociación Española de Pediatría. Capítulo 40- Tuberculosis. BCG. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021 [consulta: 2023-01-23]. Eskuragarri: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40#1>
- (27) Dick Menzies, MD, MSc. Tuberculosis infection (latent tuberculosis) in adults: Approach to diagnosis (screening). [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2022. [Consulta: 2023/01/17]. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-infection-latent-tuberculosis-in-adults-approach-to-diagnosis-screening?search=tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- (28) Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2021 Dec CDC9;385(24):2271-2280.
- (29) Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines:

Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111-115.

(30) Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2127-35.

(31) Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 1998 Feb;36(2):467-9.

(32) González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 May;28(5):297.e1-20.

(33) MacLean E, Kohli M, Weber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denkinge CM, et al. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2020 Sep 22;58(10):e01582-19.

(34) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021.

(35) 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 Oct 1;63(7):e147-e195.

(36) Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017 Sep;53(9):501-509.

(37) Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection-An Update. *Clin Chest Med*. 2019 Dec;40(4):839-848.

(38) Jung YEG, Schluger NW. Advances in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Apr;33(2):166-172.

(39) Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-453.

(40) Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al; AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifampentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705-1718.

(41) Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifampentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-

Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Feb 25;71(8):285-289.

(42) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 15;200(10):e93-e142.

(43) Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.

(44) Van Deun A, Decroo T, Piubello A, de Jong BC, Lynen L, Rieder HL. Principles for constructing a tuberculosis treatment regimen: the role and definition of core and companion drugs. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018 Mar 1;22(3):239-245.

(45) Dookie N, Ngema SL, Perumal R, Naicker N, Padayatchi N, Naidoo K. The Changing Paradigm of Drug-Resistant Tuberculosis Treatment: Successes, Pitfalls, and Future Perspectives. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Oct 6:e0018019.

(46) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

(47) WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.

(48) Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res.* 2019 Feb;80(1):98-105.

(49) Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, Abadi SSD, Mesgarpour B, Goudarzi H, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022 May 30;48(2):e20210384.

(50) Mallick JS, Nair P, Abbew ET, Van Deun A, Decroo T. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 Mar 29;4(2):dlac029.

(51) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.

(52) Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 20;3(3):CD012836.

(53) Mirnejad R, Asadi A, Khoshnood S, Mirzaei H, Heidary M, Fattorini L, et al. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Sep;105:1353-1359.

(54) Stadler JAM, Maartens G, Meintjes G, Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 2;14:1100488.

- (55) Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al; STREAM Study Collaborators. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1201-1213.
- (56) Keam SJ. Pretomanid: First Approval. *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1797-1803.
- (57) Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 15;205(10):1214-1227.
- (58) Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2331-2343.
- (59) Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814. PMID: 32130813; PMCID: PMC6955640.
- (60) Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022 May 30;74(10):1736-1747.
- (61) Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810-823.
- (62) Becerra MC, Huang CC, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ*. 2019 Oct 24;367:15894.
- (63) Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, Rubenstein D, Seddon JA, van de Water BJ, et al. Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):250-263.
- (64) Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al; members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar;92S:S15-S25.
- (65) Kherabi Y, Tunesi S, Kay A, Guglielmetti L. Preventive Therapy for Contacts of Drug-Resistant Tuberculosis. *Pathogens*. 2022 Oct 15;11(10):1189.
- (66) Fox GJ, Nguyen CB, Nguyen TA, Tran PT, Marais BJ, Graham SM, et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jan 2;10(1):e033945.

- (67) WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.
- (68) Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al; TRUNCATE-TB Trial Team. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2023 Mar 9;388(10):873-887.
- (69) Kritski A, Oliveira MM, Almeida IN, Ramalho D, Andrade MKN, Carvalho M, et al. Clinical Impact of the Line Probe Assay and Xpert® MTB/RIF Assay in the Presumptive Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis in Brazil: A Pragmatic Clinical Trial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022 Feb 25;55:e0191.
- (70) European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis. Annual epidemiological report for 2020. ECDC. Stockholm: ECDC; 2022.
- (71) Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, et al; Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):821-834.
- (72) Lee A, Xie YL, Barry CE, Chen RY. Current and future treatments for tuberculosis. *BMJ*. 2020 Mar 2;368:m216. doi: 10.1136/bmj.m216. PMID: 32122882.
- (73) Ahmed S, Raqib R, Guðmundsson GH, Bergman P, Agerberth B, Rekha RS. Host-Directed Therapy as a Novel Treatment Strategy to Overcome Tuberculosis: Targeting Immune Modulation. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jan 7;9(1):21.
- (74) Yew WW, Chang KC, Chan DP, Zhang Y. Metformin as a host-directed therapeutic in tuberculosis: Is there a promise? *Tuberculosis (Edinb)*. 2019 Mar;115:76-80.