

## TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN ADULTOS Y NIÑOS. REVISIÓN NARRATIVA

DOMINGO J. PALMERO<sup>1,2</sup>, LAURA LAGRUTTA<sup>1,2</sup>, SANDRA J. INWENTARZ<sup>2</sup>,  
MARISA VESCOVO<sup>1,2</sup>, OMAR J. AIDAR<sup>1,2</sup>, PABLO J. GONZÁLEZ MONTANER<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñiz, <sup>2</sup>Instituto de Tisioneumonología  
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Desde 2018 han surgido a la luz de la evidencia importantes cambios en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente. El descubrimiento de nuevas drogas antituberculosis, como la bedaquilina y los derivados de nitroimidazopiranos, así como la utilización de drogas repropuestas, llevó a la recomendación de organismos internacionales de nuevos esquemas de tratamiento de la tuberculosis monorresistente y multidrogorresistente que son totalmente orales y así dejan de lado el uso prolongado de inyectables, con su inherente toxicidad e incomodidad. Algunas de las definiciones de tuberculosis drogorresistente han cambiado. También está en revisión el tiempo de su tratamiento y con algunos nuevos esquemas en estudio, como el BpaL (bedaquilina, pretomanid y linezolid), se ha logrado una duración similar a la del tratamiento de la tuberculosis pansensible. En esta revisión bibliográfica narrativa describimos las nuevas definiciones, algunos aspectos diagnósticos básicos, los aspectos farmacológicos y la nueva clasificación de las drogas a utilizar en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente, así como los esquemas actualmente propuestos para tratarla, contextualizados con la realidad nacional. Finalizamos con una breve reseña de los estudios clínicos en curso de nuevos esquemas acertados de tratamiento.

**Palabras clave:** tuberculosis, tratamiento, drogorresistente, monorresistente, multidrogorresistente, extensamente resistente

**Abstract** *Treatment of drug-resistant tuberculosis in adults and children. A narrative review.* Since 2018, important changes in the treatment of drug-resistant tuberculosis have been produced in the light of new evidence. The discovery of new anti-tuberculosis drugs, such as bedaquiline and nitroimidazopyrane derivatives, as well as the use of repurposed drugs, led to international organizations to recommend new, totally oral, treatment regimens for mono-resistant and multidrug-resistant tuberculosis, leaving aside the prolonged use of injectables, with their inherent toxicity and discomfort. Some definitions of drug-resistant tuberculosis have changed. The duration of treatment is also under review, leading some new regimens under study, such as BPaL (bedaquiline, pretomanid and linezolid), to a duration similar to that for treating susceptible tuberculosis. In this narrative review, we describe the new definitions, some basic diagnostic aspects, the pharmacological aspects, and the new classification of drugs to be used in the treatment of drug-resistant tuberculosis as well as the currently proposed schemes to treat it available within the Argentinean context. Finally, we include a brief review of ongoing clinical trials on new shortened treatments.

**Key words:** tuberculosis, treatment, drug-resistant, mono-resistant, multi-drug resistant, extensively resistant

### Glosario de abreviaturas

Bdq	Bedaquilina	Mfx	Moxifloxacina
Cs	Cicloserina	Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Dlm	Delamanid	PNCTL	Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra
DR	Drogorresistente	R	Rifampicina
E	Etambutol	rH	Resistente a isoniácida
Eto	Etionamida	RR	Resistente a rifampicina
FQ	Fluoroquinolona	TB	Tuberculosis
H	Isoniácida	HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
Lfx	Levofloxacina	XDR	Extensamente drogorresistente
Lzd	Linezolid	Z	Pirazinamida
MDR	Multidrogorresistente		

### PUNTOS CLAVE

- La TB drogorresistente presenta problemas diagnósticos y terapéuticos que dificultan su control
- Los fármacos para su tratamiento se clasifican según eficacia en grupo A (fluoroquinolonas, bedaquilina, linezolid), grupo B (clofazimina, cicloserina/terizidona) y grupo C (el resto)
- Para TB multi-drogorresistente y TB monorresistente a rifampicina se recomienda tratamiento totalmente oral con tres fármacos grupo A más uno o dos grupo B (grupo C como reserva cuando no se puede utilizar alguno de grupos A o B)
- La TB monorresistente a isoniacida puede ser tratada 6 meses con esquema de primera línea más una fluoroquinolona
- Se debe efectuar monitoreo ECG cuando se usa uno o más fármacos prolongadores del QTc
- En Argentina, a través del Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra, se están comenzando a utilizar tratamientos totalmente orales

La tuberculosis (TB) drogorresistente (DR), un término genérico que agrupa distintos niveles de resistencia, es un obstáculo para el logro de un tratamiento adecuado y también para la salud pública en general, dado que es una de las amenazas al control y la eventual eliminación de la enfermedad<sup>1</sup>.

En Argentina, en 2019 se registró un total de 325 casos de TB-DR (2.8% del total de los casos notificados). El 73.5% de dichos casos fueron nuevos, mientras el 26.5% fueron antes tratados. De los 325 casos con alguna resistencia, 140 (43.1%) fueron multirresistentes (TB-MDR), y de ellos 105 eran incidentes. Además, se notificaron 7 extensamente resistentes (XDR), de los cuales 5 fueron casos nuevos. El 85.7% de los casos se concentraron en Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Santa Fe<sup>2</sup>.

A nivel mundial, en 2019 cerca de medio millón de personas desarrollaron TB resistente a rifampicina (TB-RR), de los cuales, el 78% presentó TB-MDR. Los tres países con mayor carga de la enfermedad fueron India (14%), China (14%) y la Federación Rusa (8%). Se notificaron 3.3% casos nuevos y 17.7% antes tratados<sup>1</sup>.

El tratamiento de la TB, especialmente la TB-MDR y más aún la TB extensamente drogorresistente (TB-XDR) ha sido realizado durante varias décadas con esquemas de larga duración (18-24 meses), utilizando prolongadamente inyectables, con importantes reacciones adversas y resultados poco alentadores, especialmente en adultos. Por todos estos motivos, en el siglo XXI, nuevos enfoques terapéuticos surgidos de la evidencia han llevado a tratamientos más breves, totalmente orales y a la incorporación de nuevas drogas, ya sea re-propuestas o específicas para TB.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa no sistemática de la literatura publicada en la bibliografía internacional sobre las drogas clásicas, nuevas y re-propuestas para el tratamiento de la TB-MDR y los nuevos esquemas de tratamiento, contextualizando esta evidencia en la realidad de Argentina. Los artículos más relevantes fueron obtenidos de los buscadores SciELO, PubMed y Google Scholar.

### ¿Cuáles son las definiciones actuales de TB drogorresistente?

TB monorresistente: es aquella provocada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) resistente a una sola droga, son de mayor preocupación la monorresistencia a H y a R.

TB polirresistente: presenta resistencia a dos o más drogas, pero no incluye conjuntamente H y R.

TB-MDR: resistente al menos a H y R<sup>3</sup>.

TB pre-extensamente resistente (TB pre-XDR): presenta resistencia como mínimo a H y R junto con resistencia por lo menos a una de las dos fluoroquinolonas (FQ) anti-TB que son levofloxacina (Lfx) y moxifloxacina (Mfx).

TB-XDR: es la TB pre-XDR a la que se agrega resistencia como mínimo a bedaquilina (Bdq) y/o linezolid (Lzd), que forman, junto con las FQ, el grupo A de tratamiento de TB-MDR según la OMS<sup>4, 5</sup>.

### ¿Hay una concepción diferente de los determinantes de resistencias?

El mecanismo más estudiado de resistencia de *Mtb* a los medicamentos es el de las mutaciones en genes que codifican el blanco de acción de los fármacos o de las enzimas que los activan. Para tomar decisiones clínicas, la interpretación de estas mutaciones puede actualmente estar basada en estudios que correlacionan los hallazgos genotípicos con los fenotípicos<sup>6, 7</sup>.

La mayoría de los niños (< 15 años) desarrollan TB-MDR por contacto con un caso fuente infeccioso de TB-MDR. En adultos, los datos también sugieren que la transmisión primaria de TB-MDR y XDR es la que actualmente está impulsando la propagación de la resistencia<sup>8</sup>.

La opinión tradicional de que, en casos con tratamiento previo a las drogas anti-TB, la resistencia es provocada por falta de adherencia y fracaso programático presenta otras aristas: se han descubierto mecanismos alternativos que podrían ser importantes para la patogénesis de la TB-DR. Entre estos se encuentra la variabilidad farmacocinética (acetiladores rápidos, diferentes niveles de penetración de las drogas en las cavernas, meninges y pericardio, interrupción del suministro de drogas, calidad de ingredientes y bajas dosis por errores de cálculo), la

inducción de bombas de eflujo que transportan determinados fármacos fuera de la célula micobacteriana y algunos linajes de *Mtb* (como la cepa Beijing) que tienen mayor propensión a seleccionar resistencias<sup>9</sup>.

### ¿Cuándo sospechamos TB drogorresistente?

El desiderátum del diagnóstico de la TB recomendado por los organismos internacionales es contar, para todos los pacientes bacilíferos, con la identificación del agente causal y un perfil mínimo de sensibilidad a drogas, fundamentalmente H y R<sup>10,11</sup>. Pero esto es difícil de cumplir en los países en vías de desarrollo, aunque se avanza progresivamente hacia ese objetivo, fundamentalmente a través de los métodos moleculares rápidos. Por lo tanto, y a la espera de la amplia difusión de métodos rápidos de tamizaje de TB-DR, seguimos utilizando marcadores subrogantes de la misma, tales como fracaso terapéutico, pérdida al seguimiento, recaídas, contacto estrecho con casos de TB-DR diagnosticada bacteriológicamente, inmunodepresión, TB en personal de salud<sup>12</sup> y poblaciones vulnerables<sup>9</sup>.

Incluso con los avances recientes en el diagnóstico rápido, un diagnóstico microbiológico de TB y de TB-DR en niños sigue siendo muy difícil de lograr. Los niños pequeños a menudo tienen dificultad para producir esputo y suelen tener enfermedad paucibacilar, que puede socavar la utilidad y el rendimiento de las pruebas de laboratorio disponibles. Pero los niños más pequeños son también los que tienen mayor riesgo de progresar a enfermedad diseminada, como la meningitis, por lo cual un retraso en el inicio del tratamiento implica un mayor riesgo de morbilidad. En pediatría, la guía del *Sentinel Project* (Proyecto Centinela) para TB-DR define como TB-DR confirmada aquella con rescate bacteriológico. La TB-DR diagnosticada clínicamente incluye: probable TB-DR cuando hay síntomas, signos y/o radiología compatible con enfermedad TB en un niño que ha estado expuesto a un adulto con TB-DR infecciosa y posible TB-DR cuando el niño no mejora después de 2-3 meses de tratamiento con drogas de primera línea (con adherencia confirmada y exclusión de diagnóstico alternativo), o existe contacto estrecho con un paciente que murió de TB, presenta fracaso de tratamiento o recibe retratamiento<sup>13</sup>.

### ¿Qué nuevas herramientas diagnósticas de drogorresistencia están disponibles a nivel programático?

La resistencia a las drogas anti-*Mtb* se informa a nivel programático en dos categorías: pacientes sin y con tra-

tamiento previo. En el primer caso se asume la infección a partir de un contacto con TB-DR y en el segundo la resistencia es adquirida debido principalmente a la monoterapia real o encubierta que selecciona las mutantes naturalmente resistentes del bacilo<sup>14</sup>.

Más allá de los métodos fenotípicos, cuyo estándar de oro en nuestro país es el Método de las Proporciones de Canetti, Rist y Grosset, la base genética de la resistencia de *Mtb* es explorada por métodos moleculares, de los cuales el máximo exponente es la secuenciación genómica<sup>15</sup> complementada con el análisis bioinformático en bases de datos internacionales.

Más aptos para el terreno, los métodos moleculares rápidos han revolucionado el diagnóstico de TB y TB-DR. A fines de 2010, la OMS propuso el amplio uso de la plataforma *GeneXpert* (N.R.), que en su primera versión detectaba *Mtb* y resistencia a rifampicina, luego se agregó la versión Ultra con las mismas características, pero mayor sensibilidad (ambas disponibles en Argentina) y finalmente, en 2020, la versión *Xpert MTB/XDR* que detecta también resistencia a isoniazida (H), etionamida, FQ e inyectables de segunda línea.

No es el propósito de esta revisión profundizar en el diagnóstico de laboratorio de la TB-DR ni en los distintos métodos disponibles en la actualidad, por lo que remitimos a la excelente actualización OMS sobre el tema<sup>10,11</sup>.

### ¿Qué fármacos están disponibles a nivel mundial y en la Argentina para el tratamiento de la TB drogorresistente?

Desde el descubrimiento de la rifampicina en la década de 1970 solo se han desarrollado dos clases nuevas de drogas anti-TB: diarilquinolinas y nitroimidazopiranos. Por otra parte, varios fármacos no investigados originalmente para TB demostraron su eficacia en esta enfermedad y son utilizados especialmente en TB-DR; se los denomina drogas re-propuestas<sup>16</sup>. En la Tabla 1 se presentan drogas antiguas, re-propuestas y nuevas ya en uso para TB-MDR y TB-XDR<sup>16</sup>. En la Tabla 2 se exponen conceptos farmacológicos sobre las drogas anti-TB disponibles en la actualidad para el tratamiento de la TB-DR.

Existen varios fármacos en estudio en Fase II, algunos originales y con diferentes blancos de acción, como la macozinona (PBTZ169, piperazinobenzotiazinona, OPC-167832 (carbostiril), GSK 3036656 (oxaborol), SPR720 (etil urea benzimidazol), BTZ-043 (benzotiazinona), telacebec (Q203, imidazopiridina amida). También están en Fase II fármacos derivados del linezolid (sutezolid y delpazolid) y del etambutol (SQ109)<sup>17</sup>.

TABLA 1.– Clasificación de las drogas anti-TB útiles en TB-drogorresistente según su origen<sup>16</sup>

Drogas antiguas	Drogas re-propuestas	Nuevas drogas
Drogas de 1ª línea	Fluoroquinolonas	Diarilquinolina
• Isoniacida en alta dosis	• Levofloxacina	• Bedaquilina
• Pirazinamida	• Moxifloxacina	Nitroimidazopiranos
• Etambutol	• Moxifloxacina en alta dosis	(derivados del metronidazol)
Inyectables de 2ª línea	Oxazolidona	• Delamanid*
Aminoglucósidos	• Linezolid	• Pretomanid*
• Kanamicina (N.R.)	Riminofenazina	
• Amikacina	• Clofazimina	
Polipeptídico	Carbapenems + clavulanato	
• Capreomicina (N.R.)	• Imipenem-cilastatin	
Drogas bacteriostáticas orales	• Meropenem	
• Cicloserina/terizidona	• Ertapenem	
• Etionamida/protionamida		
• PAS (Ácido para-amino salicílico)		

\*No disponibles aún en Argentina

N.R.: no recomendadas actualmente por su baja eficacia<sup>20</sup>

## Algunos aspectos de interés práctico de las nuevas drogas anti-TB

### Bedaquilina (Bdq)

Es un inhibidor de la ATP sintetasa de *Mtb* que tiene la característica de poseer una vida media terminal promedio de eliminación de 5.5 meses, lo que resulta en niveles antibacilares casi por el doble del tiempo estándar recomendado de tratamiento<sup>18</sup>. Por este motivo, hay que considerar que todo régimen que incluya (entre otros fármacos) Bdq por el tiempo estándar de tratamiento (6 meses) implica el riesgo, en caso de resistencia a las otras drogas empleadas, de seleccionar mutantes resistentes. El mismo riesgo se corre cuando ocurre un abandono del tratamiento (pérdida del seguimiento). De hecho, los primeros 6 meses con administración de Bdq podrían ser considerados como una fase inicial del tratamiento de la TB-MDR/XDR. Está contraindicada su administración conjunta con determinados antirretrovirales, así como con R; las interacciones farmacológicas están generalmente mediadas por distintas isoenzimas del citocromo P450<sup>18-20</sup>.

En pacientes con TB-XDR se ha utilizado Bdq por 12 meses (siempre seguida por 6 meses de poliquimioterapia) sin que se incrementara su toxicidad<sup>21</sup>. También ha sido combinada con delamanid (Dlm), en períodos de 6 y 12 meses en pacientes con extensos perfiles de resistencia<sup>22, 23</sup> o imposibilidad de uso de otros fármacos por reacciones adversas<sup>24</sup>. Hasta que se completen los estudios en niños menores, se indicaba a partir de los 6

años<sup>20, 13</sup>. A pesar de las preocupaciones iniciales sobre la posible toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QTc en el ECG), los datos recientes muestran que dicha toxicidad es limitada en gravedad y frecuencia, y generalmente reversible. No obstante, es necesario monitorear el intervalo QTc cuando se administra con otros fármacos con potencial para prolongar el intervalo QTc, es decir clofazimina (Cfz), FQ, especialmente moxifloxacina (Mfx) y, en menor medida, Dlm<sup>25</sup>.

Hasta la fecha, no ha habido informes de eventos cardíacos nuevos o inesperados en adolescentes o niños, aunque los números siguen siendo pequeños y se requiere vigilancia estrecha, tanto en la investigación como en el entorno clínico<sup>26</sup>.

OMS recomendó recientemente el uso de Bdq en niños de todas las edades<sup>27</sup>.

### Delamanid (Dlm)

El Dlm es un nitroimidazopirano que altera la síntesis de la pared y la respiración celular micobacteriana; fue recomendado como droga anti-TB en base a estudios de actividad bactericida precoz y conversión bacteriológica a los 2 meses de tratamiento<sup>28, 29</sup>. El ensayo 213 fue un estudio multicéntrico patrocinado por el laboratorio productor de la droga (Otsuka) y realizado en 714 pacientes; 511 fueron asignados en forma aleatoria a Dlm + régimen estándar de tratamiento de la TB-MDR adaptado a las pruebas de sensibilidad (régimen optimizado, 341 pacientes) y 170 a régimen optimizado + placebo. La reducción en el pro-

TABLA 2.– Fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-drogorresistente<sup>1, 3, 4, 6-8, 9, 19, 43, 49</sup>

Fármaco (presentación)	Dosis adultos	Dosis pediátrica <sup>13, 20, 26, 27</sup> (< 15 años)
Amikacina (ampollas 500 mg)	IM = EV, 1000 mg/d (15 mg/kg/d), trisemanal luego de la conversión del cultivo	IM = EV, 15-20 mg/k/d hasta 1000 mg
Bedaquilina (comprimidos 100 mg y 20 mg*) Administrar con alimentos Duración total del tratamiento: 6 meses	400 mg/d por 2 semanas; luego, 200 mg trisemanal	Peso corporal < 16 kg: 6 mg/kg/d por 2 semanas, luego 3-4 mg/kg/d 16-30 kg de peso: 200 mg/d por 2 semanas, luego 100 mg trisemanal > 30 kg de peso: igual dosis que adultos
Cicloserina y terizidona (cápsulas 250 mg y microcápsulas 125 mg*)	250 mg c/8 h (dosis total: 15 mg/kg/d)	≥ 30 kg: 15-20 mg/kg/d en 3 tomas, hasta 750 mg
Clofazimina (cápsulas gel 50 y 100 mg)	100 mg/d	2-5 mg/kg/d hasta 100 mg/d
Delamanid (comprimidos 50 mg) No disponible aún en Argentina	≥50 kg: 100 mg c/12 h 30-50 kg: 50 mg c/12 h Administrar con alimentos	Peso corporal < 20 kg: 3-4 mg/kg/d Peso 20-34 kg: 50 mg en 2 tomas Peso > 34 kg: igual dosis que adultos Administrar con alimentos
Ertapenem <sup>65</sup> (frasco ampolla 1000 mg)	IM, 1000 mg/d	Datos limitados en TB pediátrica
Estreptomina (frasco ampolla 1000 mg)	IM = EV, 1000 mg/d (15 mg/kg/d), trisemanal luego de la conversión del cultivo	IM = EV 15-20 mg/kg/d Hasta 1000 mg
Etambutol (comprimidos 400 mg, comprimidos dispersables 100 mg)	25 mg/kg/d	15-25 mg/kg/d
Etionamida/Protionamida (comprimidos 250 mg, comprimidos dispersables 125 mg)	250 mg c/8 h (15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d hasta 1000 mg
Imipenem-cilastatina (frasco ampolla 1000 mg en combinación fija con cilastatina)	EV: 500 mg c/ 6 h, junto con clavulanato 125 mg c/8 h VO**	No se indica en menores de 15 años (se usa meropenem)
Levofloxacina (comprimidos 250, 500 y 750 mg; frasco ampolla 500 mg; comprimidos 100 mg)	VO = EV, 750-1000 mg/d	VO = EV: 15-20 mg/kg/d hasta 1000 mg/d
Linezolid (comprimidos 600 mg, solución inyectable EV 600 mg)	VO = EV, 600 mg/d. Algunos estudios disminuyen a 300 mg/d por reacciones adversas	VO = EV, <15 kg: 15 mg/kg/d; ≥ 15 kg: 10-12 mg/kg/d hasta 600 mg/d
Meropenem <sup>64</sup> (frasco ampolla 1000 mg)	EV, 1000 mg c/8 h. Junto con clavulanato 125 mg c/8 h**	EV: 20-40 mg/kg/d cada 8 hs (con clavulanato 15 mg/k/d) hasta 3000 mg
Moxifloxacina (comprimidos 400 y 100 mg*)	400 mg/d alta dosis: 800 mg/d (< 55 kg: 15mg/k/d)	10-15 mg/kg una vez al día No hay altas dosis especificadas
PAS Ácido para-amino salicílico (sobres 4 g, granulado; comprimidos 0.5 g)	8-12 g/d, divididos en 2-3 tomas	200-300 mg/kg/d en 1 a 3 tomas según tolerancia hasta 12 g
Pirazinamida (comprimidos 250, 400 y 500 mg, comprimidos dispersables 150 mg*)	25 mg/kg/d	30-40 mg/kg/d hasta 2000 mg
Pretomanid (comprimidos 200 mg) Aprobado solo para esquema BPaL	VO: 200 mg/d	El esquema BPaL actualmente no está indicado en niños

BPaL: bedaquilina-pretomanid-linezolid; EV: endovenoso; IM: intramuscular; VO: vía oral

\*Formulaciones pediátricas aún no disponibles en Argentina

\*\*Como amoxicilina-clavulanato 500 mg/125 mg, oral; el clavulanato es inhibidor de la beta-lactamasa de *Mycobacterium tuberculosis*

medio de tiempo para la conversión del cultivo de esputo luego de 6 meses no mostró diferencia significativa. El Dlm fue bien tolerado, con un alto perfil de seguridad y no presentó interacciones significativas con los antirretrovirales<sup>30</sup>. Pese a estos resultados poco alentadores, continúan publicándose estudios con la inclusión de Dlm, con diferentes grados de eficacia de esta droga<sup>31-33</sup>. Es importante tener en cuenta que la alta ligazón proteica del Dlm (> 99.95%)<sup>34</sup> dificulta su uso en pacientes con hipoalbuminemia < 3.4 g/dl<sup>35</sup>, y está desaconsejado cuando sus valores son < 2.5 g/dl<sup>19</sup>. OMS recomendó recientemente el uso de Dlm en niños de todas las edades<sup>27</sup>.

### **Pretomanid**

También derivado del nitroimidazopirano, actualmente (septiembre 2021), solamente ha sido aprobado en EE.UU. y en Europa para uso en el régimen BPaL (Bdq, pretomanid, Lzd)<sup>36</sup> en pacientes mayores de 14 años, bajo condiciones de investigación operativa.

### **Fluoroquinolonas en pediatría**

Las preocupaciones históricas sobre la seguridad del uso de FQ en niños se han extrapolado en gran medida de la artropatía observada en estudios sobre animales. Sin embargo, nuevas y abundantes evidencias han demostrado que estas drogas son seguras para los niños, incluso en el uso prolongado<sup>37-39</sup>.

### **¿Cuáles son los nuevos conceptos y esquemas para el tratamiento de la TB multidrogorresistente?**

Existen dos hitos fundamentales en la historia reciente de la fisiología que fueron la base de los cambios en el enfoque terapéutico de la TB-MDR. Uno es el denominado régimen de Bangladesh (2010)<sup>40</sup>, que abrió el camino para el tratamiento acortado de la TB-MDR (9 meses). El otro es un análisis IPD (datos de pacientes individuales) de una extensa base de datos (12 030 pacientes) que proporcionó evidencia sobre la escasa eficacia de los inyectables de segunda línea, especialmente capreomicina y kanamicina, al mismo tiempo que se observó éxito terapéutico de fármacos como FQ, Lzd, carbapenemes/clavulanato, Bdq y Cfz. Más aún, FQ, Lzd y Bdq se asociaron significativamente con menor mortalidad<sup>41</sup>.

A partir de 2018, la OMS<sup>42</sup> propuso una nueva clasificación de fármacos para el tratamiento de la TB-MDR y RR (Tabla 3) que los agrupa en 3 categorías. Los de mayor eficacia (grupo A) son, justamente, aquellos que se asociaron con la disminución de la mortalidad (FQ, Lzd y Bdq); en el grupo B se ubican Cfz y Cs/terizidona; el grupo C reúne aquellos fármacos para agregar en caso

de no poder utilizar uno o más de los cinco primeros por resistencia o reacciones adversas graves; este grupo incluye E, Dlm, Z, carbapenemes/clavulanato, amikacina (o estreptomocina), Eto o protionamida y ácido p-amino salicílico. Además, sobre la base de esta clasificación de fármacos, surgieron las nuevas definiciones de TB pre-XDR y TB-XDR<sup>5</sup>.

La inclusión de una FQ, Lzd y Bdq como parte del esquema de tratamiento de TB-MDR es considerada una recomendación fuerte<sup>20, 43</sup>.

A partir de 2018 se produjo un viraje del tratamiento de la TB-MDR a esquemas totalmente orales y se desaconsejó el uso de inyectables, algunos de ellos por la baja eficacia demostrada (capreomicina y kanamicina), por la incomodidad para el paciente y las dificultades de su administración, y también por los importantes efectos adversos difíciles de medir, especialmente en niños<sup>44-46</sup>. Fármacos eficaces, como los carbapenemes/clavulanato, al ser inyectables, ven limitado su uso y quedan reservados para la TB-XDR o reacciones adversas que impidan la administración de fármacos orales.

La OMS<sup>42</sup> recomendó hace tres años el uso de dos tipos de regímenes de tratamiento para la TB-MDR (Fig. 1), uno acortado y estandarizado, que sigue la modalidad del denominado régimen Bangladesh, pero sin inyectable (no se aconseja para formas graves de TB-MDR ni para pacientes que hayan recibido previamente fármacos de segunda línea por más de un mes) y uno alargado que combina 3 fármacos del grupo A más 1 o 2 del grupo B (según la gravedad de la TB), con una duración total del tratamiento estimada de 18 a 20 meses, o 15 a 17 meses luego de la conversión bacteriológica, y añade drogas del grupo C cuando no es posible utilizar drogas de los grupos A y B (por resistencias o reacciones adversas).

Los niños con TB-MDR deben ser tratados de acuerdo con los mismos principios que guían el tratamiento de adultos, teniendo en cuenta ciertos factores como la experiencia pediátrica para ciertas drogas y la dosificación por kg de peso (Tabla 3). Además, dado que estos pacientes suelen ser paucibacilares, las formas no graves pueden requerir una menor duración total del tratamiento, de 12 a 15 meses<sup>13, 47</sup>. Datos recientes mostraron que en niños con TB-MDR, el éxito del tratamiento con los medicamentos actualmente disponibles fue relativamente satisfactorio, tanto en países desarrollados (87%) como en países en vías de desarrollo (73%)<sup>48</sup>. En adultos estas cifras son menores (57%)<sup>1</sup>, y con importantes diferencias entre pacientes en tratamiento programático y en ensayos clínicos (55% a 75-80%, respectivamente)<sup>49</sup>.

El tratamiento de la TB-DR debe ser estrictamente supervisado para garantizar un máximo de oportunidades de curación y un mínimo de selección de resistencias adicionales. Las indicaciones de internación en TB-DR son las mismas que para TB (insuficiencia respiratoria,

Fig. 1.- Regímenes recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

**Esquema acortado estándar**<sup>20, 42, 43</sup>, durante 9-11 meses (TB-RR o MDR sin resistencia o exposición >1 mes a drogas de segunda línea):

- Fase inicial: 6 Bdq\* + 4-6 Lfx/Mfx + Cfz + Z + E + H altas dosis\*\* + Eto
- Fase de continuación: 5 Lfx/Mfx + Cfz + Z + E

**Esquema alargado**<sup>20, 42, 43</sup>, individualizado según resistencias o reacciones adversas, durante 18-20 meses o 15-17 meses luego de la conversión bacteriológica. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Este esquema incluye 3 drogas del grupo A (Lfx/Mfx + Bdq\* + Lzd) asociadas a 1-2 del grupo B (Cfz + Cs). Las drogas del grupo C se indican si hay resistencia o intolerancia a alguna o algunas de las anteriores

TB-RR: TB resistente a rifampicina; TB-MDR: TB multidrogorresistente; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacina; Mfx: moxifloxacina; Cfz: clofazimina; Z: pirazinamida; E: etambutol; Eto: etionamida; Cs: cicloserina

\*Bedaquilina se indica en forma fija por 6 meses

\*\*Isoniacida en alta dosis: 10-15 mg/kg/d (máx: 600 mg/d) en adultos, 15-20 mg/kg/d en niños, asociarla a piridoxina.

TABLA 3.- Nueva clasificación de drogas para el tratamiento de la TB-multidrogorresistente y su uso recomendado

Grupo	Droga
A (incluir las 3 drogas, excepto que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia)	Levofloxacina o moxifloxacina Bedaquilina Linezolid
B (incluir una o ambas drogas, excepto que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia)	Clofazimina Cicloserina o terizidona
C (agregar para completar el régimen si una o más de las drogas de grupos A y B no pueden ser administradas)	Etambutol Delamanid* Pirazinamida Carbapenemes/clavulanato Amikacina (o estreptomycinina) Etionamida o protionamida Ácido p-amino salicílico

hemoptisis, comorbilidades descompensadas, problemas sociales graves). La administración del tratamiento de la TB monorresistente a H (TB-rH), resistente a R (RR) y MDR puede ser ambulatoria, considerando que no se usan inyectables EV. El paciente puede ser evaluado inicialmente y efectuar controles periódicos en un centro de referencia, pero es necesario efectuar la administración diaria del tratamiento a nivel periférico, en cercanía de su domicilio<sup>20, 42, 43</sup>.

De la TB-XDR nos ocupamos en otro lugar de esta revisión.

### ¿Cómo tratamos una TB monorresistente a isoniacida o a rifampicina?

La TB monorresistente a H (TB-rH, con resistencia comprobada solamente a H) es una amenaza real de selección de multirresistencia. En un metanálisis de Gegia y col.<sup>50</sup>, sobre 3744 casos de TB-rH y 19 012 pansensibles, tratados con el régimen estándar de OMS, el 11% (6-17%) de los TB-rH presentó fracaso terapéutico (8% con desarrollo de TB-MDR), mientras que ese tratamiento solo fracasó en el 1% (0-2%) de los casos pansensibles.

En base a la evidencia reunida, para la TB-rH la OMS propone un régimen de 6 meses con 4 drogas administradas diariamente: R, Z, E y Lfx (Fig. 2), que en formas graves podría extenderse<sup>20</sup>. En nuestra experiencia práctica, si la rH se detecta luego de iniciado un tratamiento estándar de la TB, debe cambiarse al régimen de 6 meses de R,Z,E,Lfx, especialmente si se descubrió antes del tercer mes de tratamiento.

La primitiva versión del *GeneXpert* (Xpert MTB/RIF) detectaba solamente mutaciones de resistencia a la R, pero como aproximadamente 80% de los casos de TB-RR son MDR<sup>1,13</sup>, se creó una categoría adicional a la TB-MDR, que es la TB-RR. Por este motivo, sumado al hecho que la R es la droga clave del tratamiento de la TB, se siguen para la TB-RR las mismas pautas de la TB-MDR, y se agrega H al esquema hasta que el antibiograma completo esté disponible (Fig. 2).

### ¿Los nuevos esquemas de tratamiento de la TB-multidrogorresistente se pueden aplicar en cualquier forma de TB?

La evidencia acumulada y reflejada en las Guías internacionales de tratamiento se refiere especialmente a la TB-DR pulmonar, la localización más frecuente, tanto en niños como en adultos. No existen guías específicas para el tratamiento de la TB extrapulmonar y diseminada, aunque el tema es abordado en las guías de TB-DR<sup>13,43</sup>, especialmente la meningitis. Nosotros adoptamos para la TB-DR extrapulmonar, meníngea y diseminada los mismos esquemas que se recomiendan para TB-DR pulmonar (según disponibilidad de fármacos), con tiempos totales de tratamiento de alrededor de 18 meses. En la meningitis por TB-DR, enfermedad de alta letalidad<sup>51</sup>, (una quinta parte de los niños muere y la mitad de los supervivientes experimentan neurodiscapacidad<sup>52</sup>), es fundamental adaptar el esquema de tratamiento (de acuerdo a los resultados de las pruebas de susceptibilidad) a la penetración en el líquido cefalorraquídeo de las drogas anti-TB<sup>53-55</sup>. Hacemos la misma indicación de corticoides que para la meningitis por TB pansensible<sup>56</sup> (0.5-1 mg/kg/d, como meprednisona, el primer mes y disminuir progresivamente en el segundo mes según la respuesta del paciente).

### ¿Podemos tratar con eficacia una TB pre-extensamente resistente o una TB-extensamente resistente?

Aunque los nuevos esquemas como el BPaL<sup>36</sup> han mostrado eficacia en TB pre-XDR y algunas XDR, en general el manejo de estas formas de TB es artesanal y es referido a los Comités de Expertos asociados a los programas de control o a centros de referencia.

Existen dos elementos fundamentales que deben ser considerados al evaluar estos pacientes: los fármacos administrados previamente durante más de un mes y las pruebas de sensibilidad. En base a estos elementos se elabora un esquema de tratamiento donde se consideran todas las drogas disponibles, incluidas las inyectables, que no se aconsejan en TB-MDR. El éxito de estos tratamientos está claramente ligado al perfil de resistencias del caso. Existen pocos datos disponibles de niños con TB-XDR (según la antigua definición). Un reciente metanálisis de 37 niños mostró éxito de tratamiento en 30 (81%) de ellos, a pesar de que estos tratamientos se realizaron entre 1999 y 2013<sup>57</sup>.

La H y la Mfx en alta dosis se utilizan cuando *Mtb* presenta mutaciones que le confieren resistencia a las dosis normales de ambos fármacos<sup>20</sup>.

### TB-drogorresistente y sida, ¿un enfoque terapéutico diferente?

El riesgo de morir por TB-MDR asociada al HIV se cuadruplica respecto de los pacientes con TB-MDR sin HIV<sup>58</sup>. Existe consenso en que, además del tratamiento anti-TB eficaz, es fundamental el inicio precoz (antes de las 8 semanas de diagnosticada la TB-DR) del tratamiento antirretroviral o la no suspensión del mismo si estaba en curso<sup>20,43</sup>. Una excepción importante a la iniciación precoz del tratamiento antirretroviral es la TB del sistema nervioso central, donde el riesgo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune es alto. Se recomienda comenzar luego de las 8 semanas de inicio del tratamiento específico<sup>43</sup>.

Existen interacciones entre determinados tratamientos antirretrovirales y la Bdq, que deben ser tenidas en cuenta. No se aconseja la administración conjunta con

Fig. 2.– Tratamiento de las dos principales monorresistencias

- TB monorresistente a H (rH): R, Z, E, Lfx durante 6 meses
- TB monorresistente a R (RR): tratamiento como la TB-MDR + H hasta disponer del antibiograma completo

H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; Lfx: levofloxacina; TB-MDR: TB multidrogorresistente

efavirenz (disminuye la concentración de Bdq) ni con inhibidores de proteasa y cobicistat (aumenta la concentración de Bdq)<sup>20, 43</sup>. El DIm no presenta interacciones sustanciales con el tratamiento antirretroviral<sup>59</sup>.

Respecto de los regímenes de tratamiento, los recomendados para TB-rH y para TB-MDR son aplicables en pacientes con HIV, y según el criterio clínico podría alargarse el tiempo de tratamiento en las formas consideradas graves. En la evidencia que sustenta este criterio se incluyeron pacientes HIV positivos, aunque en proporciones sustancialmente inferiores a los no HIV<sup>20</sup>.

## Reacciones adversas y monitoreo

### ¿Es un escollo para los nuevos regímenes la asociación de drogas que prolongan el QTc?

En un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 1044 pacientes tratados con Bdq, parte de ellos (220) con DIm, y con inclusión en los tratamientos de otras drogas que prolongan el QTc, tales como Cfz y Mfx, tuvo que interrumpirse el tratamiento en 8 casos y no ocurrió ningún evento cardíaco fatal<sup>60</sup>. No se han informado eventos cardíacos nuevos relacionados a Bdq en pediatría<sup>26, 27</sup>.

La prolongación del QTc es un factor de riesgo para las *torsades de pointe*, una arritmia cardíaca potencialmente letal. En la revisión de Monedero Recuero<sup>61</sup>, hallaron que la muerte súbita por *torsades de pointe* atribuible a drogas que se emplean en TB-DR y prolongan el QTc fue menor del 1%. Señalan que el riesgo de muerte por un tratamiento ineficaz de la TB-MDR/XDR excede ampliamente el de morir por arritmias ventriculares graves atribuibles a drogas que potencialmente prolongan el QTc<sup>61</sup>. Para disminuir el riesgo de arritmias graves se debe controlar especialmente el potasio plasmático (además del ECG).

### ¿Es distinto el monitoreo de efectos adversos y de la evolución en la TB-drogorresistente respecto de la pansensible?

Los tratamientos de la TB-DR son más prolongados que el estándar de 6 meses de la TB pansensible y además utilizan drogas que en general tienen un perfil de toxicidad superior al de las de primera línea (H, R, Z, E) por lo que el médico tratante debe estar atento a la aparición de reacciones adversas. Debe contar con un perfil biológico básico inicial que incluya, además del hemograma, hepatograma y creatinina, ionograma (la hipopotasemia es un factor desencadenante de arritmias graves) y para los fármacos que prolongan el QTc (especialmente cuando se combinan varios), un ECG inicial, semanal durante el primer mes y luego mensual hasta el fin del tratamiento. Es importante tener en cuenta la prolongada actividad

de la Bdq en el organismo, por lo que los controles ECG referidos a esta droga tienen que prolongarse hasta 6 meses después de su suspensión. Es conveniente repetir los exámenes sanguíneos mensualmente hasta el fin del tratamiento<sup>13, 20, 43</sup>.

En TB-DR, el monitoreo de la evolución del tratamiento se hace en base al cultivo de esputo (la baciloscopía es solo un *proxy*). OMS propuso en 2020 nuevas definiciones operativas de los resultados del tratamiento, para TB tanto pansensible como DR<sup>62</sup>. Destacamos las definiciones esenciales para TB-DR.

Dos aspectos fundamentales son:

- La conversión bacteriológica en TB-DR implica la existencia de 2 cultivos de esputo negativos consecutivos (separados al menos por 7 días).
- La reversión bacteriológica en TB-DR implica la existencia de 2 cultivos de esputo positivos consecutivos (separados al menos por 7 días) luego de haber obtenido la conversión bacteriológica o en pacientes sin confirmación bacteriológica. Esto implica fracaso terapéutico (si el paciente estaba bajo tratamiento supervisado) y el replanteo del esquema de tratamiento.

Si el paciente no estaba bajo tratamiento supervisado, se debe tener en claro que la principal causa de reversión bacteriológica es la falta de adherencia. En caso de no obtener la conversión bacteriológica, es difícil poner un límite de tiempo para considerar el fracaso terapéutico, dadas las diferentes duraciones de los tratamientos, pero, desde un punto de vista práctico, se puede tomar el fin del 6° mes como límite para obtener la conversión.

Se define como paciente curado aquel que permanece con cultivos negativos al fin del tratamiento, luego de haber obtenido la conversión bacteriológica. No se han modificado estas definiciones para casos de pérdida del seguimiento y fallecimiento..

### ¿Son aplicables en Argentina los nuevos esquemas de tratamiento totalmente orales?

A través del Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra (PNCTL), Argentina adquiere y distribuye gratuitamente en el país fármacos anti-TB de primera y segunda línea (también los de lepra). Al presente, septiembre 2021, se cuenta con Bdq, Lzd, Cs, Eto, Lfx y Mfx, PAS y Cfz (esta última con la compra en trámite) y algunas formas dispersables para uso en pediatría (Tabla 2). Además, en el marco del PNCTL funciona el Comité de Expertos que brinda asesoramiento, especialmente sobre casos específicos de TB-DR y reacciones adversas.

Es decir, los esquemas totalmente orales recomendados por los organismos internacionales, que cuentan con las ventajas de usar drogas bactericidas y evitar la frecuente toxicidad e incomodidad de los inyectables, son aplicables en el país y, de hecho, se están comenzando a prescribir.

### ¿Cuáles son los regímenes en estudio más promisorios para el tratamiento de la TB-multirresistente y extensamente resistente?

Se encuentran en estudio varios regímenes acortados (6-9 meses de duración) de tratamiento basados en nuevas drogas como Bdq y/o pretomanid, drogas re-propuestas como FQ y Lzd, y también Z, droga que no ha perdido

vigencia hasta la actualidad. Este tipo de regímenes cubrirían tanto TB-MDR como XDR. Pueden consultarse en <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical> y en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

En 2020 se publicó el ensayo Nix-TB sobre 109 pacientes, que mostró la eficacia de una combinación de pretomanid, Bdq y Lzd sobre TB-MDR y TB-XDR<sup>36</sup>. Otros ensayos en curso se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4.– Principales ensayos clínicos en Fase II y III de regímenes para TB-multidrogorresistente/extensamente drogorresistente<sup>63</sup>

Ensayo	Regímenes en estudio (usualmente vs. régimen estándar local)	Sitio web (período de estudio)	Observaciones
TB-Practecal (Médicos sin fronteras, MSF)	Bdq-Pmn-Lzd-Mfx Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z Dmn-Cfz-Lfx-Lzd-Z Dmn-Cfz-Mfx-Z 6 meses	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782</a> (2017-2022)	El 24/3/21 MSF anunció la suspensión del enrolamiento en las otras ramas, dada la significativa superioridad del régimen Bdq-Pmn-Lzd-Mfx vs. estándar de control
SimpliciTB	Bdq-Pmn-Mfx-Z 6 meses	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621</a> (2018-2022)	
EndTB	Bdq-Lzd Mfx-Z Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z Bdq-Dmn-Lzd-Lfx-Z Dmn-Cfz-Lfx-Lzd-Z Dmn-Cfz-Mfx-Z 9 meses	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=NCT02754765&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=NCT02754765&amp;draw=2&amp;rank=1</a> (2016-2023)	
NEXT	Lzd-Bdq-Lfx-Z- Eto (o Tz o Ha.d.) 6-9 meses	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205?term=NCT02454205&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205?term=NCT02454205&amp;draw=2&amp;rank=1</a> (2015-2021)	
ZeNix	Pmn-Bdq-Lzd 6 meses	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=NCT03086486&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=NCT03086486&amp;draw=2&amp;rank=1</a> (2017-2021)	84-93% de éxito en 181 pacientes con TB-XDR y pre-XDR, dependiendo de dosis y duración de administración de Lzd <sup>66</sup>
STREAM etapa 2	40 semanas: Bdq-Cfz-E-Lfx-Z; las 16 primeras semanas agrega H-Pto 28 semanas: Bdq-Cfz-Lfx-Z; las primeras 8 semanas agrega H y Km	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=NCT02409290&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=NCT02409290&amp;draw=2&amp;rank=1</a> (2016-2022)	
BEAT-TB	Bdq-Dmn-Lzd-Lfx-Cfz 6 meses	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04062201">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04062201</a> (2019-2023)	

Bdq; bedaquilina; Cfz; clofazimina; Dmn; delamanid; E; etambutol; Eto; etionamida; H; isoniacida; Km; kanamicina; Lfx; levofloxacina; Lzd; linezolid; Mfx; moxifloxacina; Pmn; pretomanid; Pto; protionamida; Tz; terizidona; Z; pirazinamida

## Conclusiones

La resistencia a medicamentos anti-TB es una de las amenazas al éxito de la lucha contra la TB en todo el mundo. En la segunda década de este siglo ha surgido evidencia en favor de esquemas totalmente orales para el tratamiento de la TB-DR, y además se vislumbra una importante reducción de la duración del tratamiento, a expensas del uso de drogas nuevas y repropuestas.

Cada país debe evaluar cómo puede mejorar sus resultados en TB-DR, aplicar los lineamientos internacionales y optimizar el uso de los recursos disponibles de modo de garantizar un enfoque de atención multidisciplinario y centrado en el paciente. En Argentina, este tipo de esquemas se está comenzando a utilizar con drogas provistas por el PNCTL.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>; consultado agosto 2021.
- Ministerio de Salud, Argentina. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Tuberculosis en la Argentina. Boletín N° 4. Marzo 2021. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/boletin-epidemiologico-tuberculosis-2021.pdf>; consultado agosto 2021.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis, revisión 2013 (actualizado en diciembre de 2014). En: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241505345>; consultado agosto 2021.
- WHO. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>; consultado agosto 2021.
- Roelens M, Migliori GB, Rozanova L, et al. Evidence-based definition for extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 713-22.
- Miotto P, Tessema B, Tagliani E, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701354.
- WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341906?locale-attribute=es&>; consultado agosto 2021.
- Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 963-72.
- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017; S2213-2600: 30079-6.
- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>; consultado agosto 2021.
- WHO. Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/update-on-the-use-of-nucleic-acid-amplification-tests-to-detect-tb-and-drug-resistant-tb-rapid-communication>; consultado agosto 2021.
- Abbate EH, Palmero D, Castagnino J, et al. Tratamiento de la tuberculosis. Guía práctica elaborada por la sección tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 295-305.
- Sentinel project. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition. En: <http://sentinel-project.org/2019/04/10/sentinel-field-guide/>; consultado agosto 2021.
- Palmero D, Laniado Laborin R, Caminero Luna JA. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 578.
- Lam C, Martinez E, Crighton T, et al. Value of routine whole genome sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance detection. *Int J Infect Dis* 2021; S1201-9712(21)00251-4. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.033. Online ahead of print.
- Rossato Silva D, Dalcolmo M, Tiberi S, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2018; 44: 153-60.
- Stop TB Partnership. Working Group on New TB Drugs. En: <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>; consultado agosto 2021.
- National Institutes of Health (NIH). National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. Bedaquiline. En: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bedaquiline>; consultado agosto 2021.
- WHO. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. WHO/HTM/TB/2014.11. En: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf); consultado agosto 2021.
- WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>; consultado agosto 2021.
- Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, et al. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tub Lung Dis* 2018; 22: 766-72.
- Migliori GB, Pontali E, Sotgiu G, et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 341.
- Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, 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.

24. Pecho-Silva S, Navarro-Solsol AC. First case report in Latin America: Oral treatment of multidrug-resistant tuberculosis with delamanid and bedaquiline in combination with linezolid, moxifloxacin and clofazimine following a DRESS syndrome in a Peruvian patient. *Pulmonology* 2021; 27: 77-9.
25. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB; and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190035.
26. Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infect Dis* 2019; 6: 1-16.
27. WHO. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/news/item/26-08-2021-who-issues-rapid-communication-on-updated-guidance-for-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents>; consultado agosto 2021.
28. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 949-54.
29. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151-60.
30. Von Grooten-Bidlingmaier F, Patientia R, Epifanio Sanchez V, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 249-59.
31. Mok J, Kang H, Koh W-J, et al. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900811.
32. Kang H, Jo KW, Jeon D, et al. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. *Respir Med* 2020; 167: 105956.
33. Pecora F, Dal Canto G, Veronese P, et al. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: The role of bedaquiline and delamanid. *Microorganisms* 2021; 9: 1074.
34. NIH. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. Delamanid. En: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6480466#section=Protein-Binding>; consultado agosto 2021.
35. Xiaofeng Wang X, Mallikaarjun S, Gibiansky E. Population pharmacokinetic analysis of delamanid in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 65: e01202-20.
36. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 893-902.
37. Malik AA, Becerra MC, Lash TL, et al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 1709-15.
38. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Finlayson H, et al. Clinical and cardiac safety of long-term levofloxacin in children treated for multidrug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1777-80.
39. Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 549-56.
40. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684-92.
41. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, 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; 392: 821-34.
42. WHO. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update. En: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/07/16/default-calendar/who-treatment-guidelines-for-rifampicin--and-multidrug-resistant-tuberculosis-2018-update>; consultado agosto 2021.
43. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e93-e142.
44. Seddon JA, Thee S, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselting AC, Schaaf HS. Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect* 2013; 66: 320-9.
45. Seddon JA, Schaaf HS, Marais BJ, et al. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 662-4.
46. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21: 1114-26.
47. Schaaf S. Diagnosis and management of multidrug-resistant tuberculosis in children: A practical approach. *Indian J Pediatr* 2019; 86: 717-24.
48. Tola HH, Khadoura KJ, Jimma W, Nedjat S, Majdzadeh R. Multidrug resistant tuberculosis treatment outcome in children in developing and developed countries: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 12-8.
49. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR Jr. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2019; 394: 953-66.
50. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 223-34.
51. Heemskerck AD, Hoang Nguyen MT, Minh Dang HT, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 20-8.
52. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 947-57.
53. Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Uniyal R, Kumar N. Management of complex tuberculosis cases: a focus on drug-resistant tuberculous meningitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16: 813-31.
54. Seddon JA, Wilkinson R, van Crevel R, et al. Knowledge gaps and research priorities in tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res* 2019; 4: 188.
55. Wilkinson RJ, Rohlwin U, Misra UK, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium: Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 581-98.
56. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD002244.
57. Osman M, Harausz EP, Garcia-Prats AJ, et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR TB. treatment outcomes in global systematic review and patient meta-analysis of children

- with extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 441-50.
58. Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 969-78.
  59. Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, et al. Delamanid co-administered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 5976-85.
  60. Guglielmetti L, Tiberi S, Burman M, et al. QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: a Tuberculosis Network European Trials group (TBnet) study. *Eur Resp J* 2018; 52: 1800537.
  61. Monedero-Recuero I, Hernando-Marrupe L, Sánchez-Montalvá A, et al. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1411-21.
  62. WHO. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17-19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195>; consultado agosto 2021.
  63. Mondoni M, Saderi L, Sotgiu G. Novel treatments in multidrug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Pharmacol* 2021; 59: 103-15.
  64. Palmero D, González Montaner P, Cufre M, García A, Vescovo M, Poggi S. First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: e49-52.
  65. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J* 2016; 47: 333-6.
  66. Conradie F, Everitt D, Olugbosi M, et al. High rate of successful outcomes treating highly resistant TB in the ZeNix study of pretomanid, bedaquiline and alternative doses and durations of linezolid. IAS 2021, abstract OALB01LB02. En: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jia2.25755>; consultado agosto 2021.