

Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: nueva posición de la OMS y su impacto en pediatría

Napoleón González Saldaña,* José Iván Castillo Bejarano*

* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

RESUMEN

La tuberculosis es la causa número uno de muerte atribuible por un solo microorganismo a nivel mundial. La mortalidad de la tuberculosis farmacorresistente oscila entre 40 y 70%, más alta que algunos tipos de cáncer. La Organización Mundial de la Salud recomienda a partir de agosto de 2018 un nuevo esquema de tratamiento para tuberculosis farmacorresistente; sin embargo, parte de la nueva reagrupación contempla dentro del grupo A fármacos como la bedaquilina, el cual cuenta con pocos estudios en niños. El presente trabajo pretende describir los estudios realizados en niños sobre cada grupo de fármacos y los esquemas de tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis farmacorresistente, tuberculosis extremadamente resistente.

Treatment of drug-resistant tuberculosis: WHO's new position and its impact on pediatrics

ABSTRACT

Tuberculosis is the leader cause of death attributable to a single microorganism worldwide. The mortality of drug-resistant tuberculosis ranges between 40 and 70%, higher than some types of cancer. The World Health Organization recommends as of august 2018 a new treatment scheme for drug-resistant tuberculosis; although, part of the new groups, such as the group A, includes drugs like bedaquiline, which has few studies in children. The aim of our work is to describe the studies carried out in children on each group of drugs and the treatment schemes.

Key words: Tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la causa de muerte líder atribuible a un solo microorganismo a nivel mundial, por encima del VIH. Las infecciones por TB resistente a fármacos de primera línea tienen una mortalidad del 40 y de 70% cuando presentan resistencia a fármacos de segunda línea, más alta que algunos tipos de cáncer. Durante 2016 hubo un total de 240,000 muertes asociadas a TB multifarmacorresistente (TB-MFR).¹

El aumento en el número de casos de TB-MFR pone en riesgo la meta emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminar la TB para el año 2035. Entre 2009 y 2016 se observó un incremen-

to anual del 20% en el número de casos de resistencia a rifampicina e isoniazida. El número de casos fue de 250,000 a 490,000, aunque hay una relación directa con la mejoría de las pruebas diagnósticas moleculares y de sensibilidad fenotípica.²

El tratamiento de la TB-MFR en niños es un desafío para el clínico debido a la falta de aprobación de nuevos fármacos, a la escasa información farmacocinética acerca de los medicamentos ya disponibles y a la poca confirmación del diagnóstico. En el presente trabajo se analizarán los diferentes fármacos y esquemas terapéuticos disponibles para el manejo de estos casos.

EPIDEMIOLOGÍA

El aumento de los casos de TB-MFR en adultos obedece a dos factores, el primero es la transmisión de cepas resistentes y el segundo son las mutaciones de las micobacterias secundarias a un inadecu-

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

cuado tratamiento de la TB farmacosusceptible; sin embargo, en niños el aumento del número de casos puede estar ligado directamente a la transmisión de un adulto. Esta afirmación se ha documentado debido a que en la mayoría de los casos se identifica el contacto en un adulto y a que el perfil de sensibilidad y espoligotipo de los aislamientos coincide con el caso primario.³

Durante 2016 a nivel mundial el 4.1% de casos nuevos (IC 95%, 2.8-5.3%) y 19% de casos previamente tratados (IC 95%, 9.8-27%) correspondieron a TB-MFR (*Cuadro I*). Un total de 490,000 nuevos casos de TB-MFR ocurrieron durante 2016 con un adicional de 110,000 casos de monorresistencia a rifampicina. Países como China, India y la Federación Rusa comprenden el 47% del total de casos.¹

En la región de las Américas de acuerdo con el último reporte de la Organización Panamericana de la Salud se presentaron 282,000 casos nuevos y recaídas de TB en 2017, con una tasa de incidencia de 28 por 100,000 habitantes, lo que corresponde a un 3% de la carga mundial. La tasa más alta fue en el Caribe con 61.2 por 100,000 habitantes. Los casos documentados de TB-MFR fueron 11,000; sin embargo, es probable que la cifra oscile entre 9,900 y 13,000 casos, con más de 500 muertes asociadas. El 2.9% (1.4-4.3%) de los casos de TB-MFR fueron casos nuevos y el 13% (6.9-20%) fueron casos previamente tratados.^{4,5}

Aunque en la región de las Américas se documentaron 11,000 casos de TB-MFR, se estima que casi 7,000 no son diagnosticados ni tratados. Países

como Perú (3,500), Brasil (2,400) y México (970) concentran el 60.6% del total de casos de la región, esta casuística corresponde a un 9%, 3% y 3% del total de casos de TB por país, respectivamente. El acceso universal a las pruebas de sensibilidad (PS) es clave para el diagnóstico, durante 2017 sólo 33% de los casos contaron con PS, 3,000 menos que el año previo.⁴

La TB en Perú representa uno de los problemas de salud pública más importantes, con tasas de incidencia superiores a 100 casos por 100,000 habitantes. Durante 2015 fueron notificados 30,988 casos de TB de los cuales 1,366 fueron TB-MFR.⁶

De acuerdo con el último informe de la reunión de países de baja incidencia de TB en las Américas, en Chile la prevalencia de casos de TB-MFR fue del 1%, de los cuales 15 casos correspondieron a personas con TB extremadamente resistente (TB-XDR). En Cuba durante 2015 se realizaron 306 pruebas de sensibilidad a drogas en las que se encontraron ocho cepas con TB-MFR (3%), sin reporte de casos de resistencia a fármacos de segunda línea. Por último, Uruguay reportó entre 2012 y 2013 un 0.3% de prevalencia de TB-MFR, aunque en Uruguay no se realizan pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, las muestras son enviadas al Instituto ANLIS en Argentina.⁷

La carga de TB-MFR en niños cuenta con escasos reportes. De acuerdo con una revisión sistemática realizada por Jenkins y cols.⁸ se identificó mediante un modelo matemático un total de 999,792 casos durante 2010, de los cuales 31,948

Cuadro I. Casos estimados de TB-MFR por región de la OMS durante el 2017.

	% estimado de casos nuevos MFR/RR ^a		% estimado de casos previamente tratados con MFR/RR		Incidencia de TB-MFR/RR			
	Estimado	Intervalo	Estimado	Intervalo	Número	Intervalo	Tasa ^b	Porcentaje de MFR sin RR
					(en 1,000)			
África	2.7	1.7-4.0	14	0.43-43	90	76-106	8.6	68
América	2.7	1.6-4.0	12	3.8-24	11	9.9-13	1.1	86
Mediterráneo Oriental	4.4	3.0-5.8	18	2.9-42	41	31-53	6.0	79
Europa	17	16-18	53	46-61	109	86-136	12	84
Asia Sudoriental	2.7	1.8-3.6	13	4.3-25	192	131-264	9.7	92
Pacífico Oriental	5.0	3.8-6.4	24	12-38	114	89-142	6.0	73
Global	3.5	2.5-4.7	18	6.3-34	558	483-639	7.4	82

^aMFR/RR = Multifarmacorresistente/resistente a rifampicina.

^bTasa por 100,000 habitantes.

Modificado de: *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018.

fueron TB-MFR. Cerca de un tercio de los casos tuvieron lugar en la región de Asia Sudoriental y un cuarto en la región del Pacífico Occidental. En otro trabajo realizado por Dodd y cols.⁹ durante 2014, cerca de 25,000 casos de TB-MFR ocurrieron en menores de 15 años, lo que correspondió al 2.9% del total de casos estimados a nivel mundial, aunque la cifra real podría alcanzar los dos millones de casos (*Cuadro II*). De acuerdo con el último reporte de la OMS, 37,000 casos (3%) de TB-MFR ocurrieron en menores de 15 años.¹⁰

NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Grupo A

La nueva clasificación de la OMS divide a los grupos de fármacos anti-TB en tres grupos: A, B y C (*Cuadro III*). Dentro del primer grupo se encuentran dos quinolonas, levofloxacin y moxifloxacin, ya que el ciprofloxacino no tiene actividad frente a las micobacterias del complejo tuberculosis y el gatifloxacino tiene efectos adversos graves en el metabolismo de la glucosa.^{11,12} El mecanismo de acción del levofloxacin es la inhibición de la ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. Estudios sobre el levofloxacin en niños han demostrado seguridad incluso en tratamientos prolongados de 18 meses. En un estudio realizado

por Garcia-Prats et al.¹³ ninguno de los casos de TB-MFR tratados con levofloxacin presentó eventos adversos graves que requirieran descontinuar el fármaco.

El levofloxacin tiene una biodisponibilidad vía oral superior al 90% y concentraciones adecuadas en pulmón, hígado e incluso LCR.¹⁴ Actualmente, la OMS recomienda el uso de levofloxacin a 15-20 mg/kg/día dividido en dos dosis en menores de cinco años y 10-15 mg/kg/día en una sola dosis en ≥ 5 años, aunque los estudios que apoyan esta dosificación son escasos.¹¹ En un estudio realizado en Sudáfrica se demostró que con una dosis diaria de 15 mg/kg en niños se alcanzan concentraciones séricas menores de las que alcanza un adulto sano con 750 mg (Cmax media 6.79 mg/L versus 9.3 mg/L), debido a un aumento en el aclaramiento renal, por lo que son necesarios más estudios farmacocinéticos para ajustar la dosis en niños.¹⁵

La bedaquilina (diarilquinolina) fue aprobada por la FDA en 2012. El fármaco tiene un mecanismo de acción nuevo, el cual inhibe la síntesis de ATP.¹⁶ Cuando se utiliza dentro del esquema de tratamiento de los casos de TB-MFR ha demostrado disminuir la mortalidad.¹⁷ De acuerdo con un estudio realizado por Schnippel K. y cols.¹⁸ el grupo de casos tratado con bedaquilina tuvo una mortalidad de 12.6% menor en comparación con el grupo sin bedaquilina, el cual

Cuadro II. Casos estimados de TB-MFR en niños por región de la OMS^a.

Región de la OMS	Casos estimados por tipo de resistencia				
	Total de casos de TB estimados	FS	HMR	RR	MFR
África	338,000 (218,000-509,000)	309,000 (200,000-466,000)	16,800 (10,800-25,700)	2890 (1,860-4,460)	8230 (5,190-12,800)
América	25,000 (16,100-38,500)	231,000 (14,900-357,000)	1,170 (743-1,810)	113 (69-191)	525 (330-816)
Mediterráneo Oriental	75,700 (49,700-114,000)	64,100 (422,000-967,000)	6,640 (4,280-10,100)	1,290 (811-2,040)	3,340 (2,120-3,310)
Europa	13,500 (8,690-21,000)	9,590 (6,180-14,900)	1,610 (1,030-2,510)	179 (113-280)	2,120 (1,320-3,310)
Asia Sudoriental	294,000 (190,000-455,000)	264,000 (171,000-410,000)	21,200 (13,700-33,000)	1,820 (1,180-2,840)	6,370 (4,100-9,910)
Pacífico Oriental	91,800 (60,400-139,000)	77,600 (51,000-118,000)	9,670 (6,320-14,700)	1,080 (705-1,690)	3,540 (2,320-5,400)
Global	847,000 (558,000-1,280,000)	756,000 (499,000-1,140,000)	58,300 (38,300-87,800)	7,630 (5010-11,500)	24,800 (16,100-37,400)

^a Datos estimados de acuerdo con un modelo matemático con reportes de 1998 a 2014.

Modificado de: Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. *Global burden of drug resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study*. The Lancet, 2016.

tuvo una mortalidad del 24.8%. En un metaanálisis reciente el uso de bedaquilina se asoció a una mayor tasa de éxito terapéutico, junto con el levofloxacino, linezolid, carbapenémicos y clofazimina.¹⁹ Otro estudio multicéntrico reportó una conversión de los cultivos al término del tratamiento del 96%.²⁰ El principal efecto secundario es la prolongación del intervalo QT, reportado hasta en un 20% de los casos. Actualmente su uso está aprobado a partir de los 12 años con una dosis de 400 mg, seguida de 200 mg luego de 14 días hasta completar 24 semanas.¹⁶

El linezolid es otro fármaco clave en el manejo de los casos de TB-MFR, el cual fue reposicionado dentro del grupo A.²¹ El fármaco tiene concentración mínima inhibitoria para las micobacterias de 0.5-2 µg/mL y una biodisponibilidad vía oral superior al 90%.¹⁶ La conversión de los cultivos en casos de TB-XDR con falla al tratamiento es de 79%, además aumenta en un 55% las probabilidades de éxito terapéutico.^{22,23} La toxicidad del fármaco es la principal limitante. En un estudio publicado por Migliori et al.²⁴ se

reportaron efectos adversos en el 60% de los casos, de los cuales el 68% fueron considerados graves, principalmente anemia (38%), neuropatía periférica (46%), alteraciones gastrointestinales (17%), neuritis óptica (13%) y trombocitopenia (12%). La duración del tratamiento con linezolid es de seis meses de acuerdo con la última recomendación de la OMS.²¹

Si bien el uso de linezolid para el manejo de TB-MFR cuenta con información amplia en adultos, en el caso de los niños es escasa. En los niños no hay una razón biológica para no considerar su uso, además la frecuencia de efectos adversos es menor en niños y generalmente son leves como fiebre (14.1%), diarrea (10.8%) y vómito (9.4%),¹⁶ por lo que se podría considerar dentro del esquema.

Grupo B

La cicloserina y terizidona son fármacos con propiedades farmacocinéticas similares, debido a su analogía con D-alanina su mecanismo de acción es la

Cuadro III. Grupos de medicamentos recomendados en TB-MFR.

Grupo	Fármaco	Abreviación
A Incluir los tres medicamentos (excepto si tienen contraindicación)	Levofloxacino o	Lfx
	moxifloxacino	Mfx
	Bedaquilina ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
B Añadir ambos medicamentos (excepto si tienen contraindicación)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o terizidona	Cs
C Añadir para completar el esquema o cuando los fármacos del grupo A y B no pueden ser utilizados	Etambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pirazinamida ⁵	Z
	Imipenem-cilastatina o	lpm-Cln
	Meropenem ⁶	Mpn
	Amikacina	Am
	(o estreptomina) ⁷	(S)
	Etionamida o protionamida	Eto Pto
Acido p-aminosalicílico	PAS	

¹ El uso de bedaquilina más de seis meses y en menores de seis años aún no cuenta con evidencia suficiente.

² La duración óptima del uso de linezolid no está establecida. El uso en al menos seis meses ha demostrado ser efectivo; sin embargo, se deben vigilar efectos adversos.

³ La posición de Dlm será evaluada nuevamente en julio de 2019.

⁴ La evidencia actual sobre Bdq y Dlm fue insuficiente para la revisión.

⁵ Z sólo se debe utilizar cuando se confirma la susceptibilidad.

⁶ Amoxicilina-ácido clavulánico se administra con cada dosis de carbapenémico; sin embargo, sólo cuenta como fármaco coadyuvante y no como parte del esquema.

⁷ Los aminoglicósidos sólo se deben utilizar cuando se confirme la sensibilidad y con monitorización de audiología continua. La estreptomina sólo se debe considerar si la amikacina no puede ser utilizada y se confirma sensibilidad.

Modificado de Global tuberculosis report 2017. Geneva: *World Health Organization*; 2017

inhibición del peptidoglucano de la pared celular.¹⁶ La CMI de la cicloserina es de 25-75 µg/mL. Su principal efecto adverso es la neurotoxicidad reportada con mayor frecuencia con el uso de cicloserina (11 versus 1%).²⁵

Para una efectividad clínica adecuada se requiere un rango de concentraciones de 20 a 40 µg/mL; sin embargo, de acuerdo con dos estudios realizados en China y Taiwán, las concentraciones terapéuticas sólo se alcanzaron en 40% y 55% de los casos con la dosis estándar del adulto.^{26,27} Actualmente, la dosis pediátrica es de 10-20 mg/kg/día dividida cada 12 horas con una dosis máxima de 1 g al día, aunque son necesarios más estudios sobre las propiedades farmacocinéticas para determinar la dosis más apropiada en los distintos grupos de edad.

La clofazimina se descubrió en 1954 y se sintetizó para su uso farmacéutico tres años después.²⁸ El fármaco requiere una concentración de 4 mg/L para tener actividad contra *M. tuberculosis*. Aunque la CMI es ≤ 1 µg/mL, el mecanismo de acción es desconocido.²⁹ La absorción vía oral es de 45 a 62% y aumenta con la ingesta de alimentos grasos.²⁸ La dosis recomendada en niños es de 1 mg/kg en menores de 10 años. Actualmente no se cuenta con estudios farmacocinéticos en niños y sólo se han descrito datos relacionados con su uso en lepra. De acuerdo con un estudio realizado en la India y China en el cual se incluyeron 422 casos de lepra en niños, el medicamento fue bien tolerado, aun cuando se reportó hipopigmentación, el efecto secundario fue transitorio.³⁰ Dada la importancia que ocupará en un futuro cercano, son necesarios más ensayos sobre farmacocinética y seguridad en niños, además del desarrollo de una formulación pediátrica. La clofazimina sólo se encuentra disponible en cápsulas de 50 mg y 100 mg, por lo que en niños puede ser complicada su dosificación.

Grupo C

Los fármacos del grupo C sólo se deben utilizar para complementar el esquema o cuando no es posible usar los del grupo A o B²¹. Dentro de este grupo se encuentran los carbapenémicos (meropenem-imipenem/cilastatina), los aminoglucósidos (amikacina y estreptomina), etionamida/proteonamida, delamanid, etambutol, pirazonamida y ácido p-aminosalicílico.

De acuerdo con la nueva recomendación de la OMS, sólo se debe considerar el uso de amikacina y estreptomina como fármacos inyectables, ya que la

kanamicina y capreomicina se han asociado a menor éxito terapéutico y mayor mortalidad.²¹ La amikacina se asocia a mayor tasa de éxito terapéutico sólo cuando la cepa es sensible.¹⁹ La principal desventaja de los fármacos inyectables son los efectos secundarios, principalmente ototoxicidad, la cual se ha reportado en el 25% de los niños que recibieron el medicamento.³¹

Los fármacos como etionamida/proteonamida (tioamidas) tienen como objetivo molecular el gen *inhA*, con lo que consiguen un efecto bactericida.³² Existe resistencia cruzada con isoniacida debido a que comparte el mismo objetivo molecular, aunque mutaciones en el gen *ethA* también son causa de resistencia a las tioamidas. El margen de toxicidad de los niveles terapéuticos es bajo, por lo que se han reportado con frecuencia efectos secundarios gastrointestinales, hipotiroidismo y elevación de transaminasas.¹⁶ En adultos las concentraciones terapéuticas se alcanzan a las dos horas y son de 0.25-0.5 µg/mL; sin embargo, los estudios farmacocinéticos en niños son escasos.³³ De acuerdo con un estudio realizado en Sudáfrica, con una dosis de 15-20 mg/kg se alcanzan niveles terapéuticos adecuados, aunque en los casos menores de dos años de edad o con VIH concomitante la eliminación fue más rápida, por lo que se debe considerar para una dosificación más adecuada.³⁴

El ácido p-aminosalicílico tiene un efecto bacteriostático altamente específico en *M. tuberculosis*, aunque estudios clínicos han demostrado una eficacia similar a la estreptomina, el fármaco es poco tolerado y sólo se debe considerar cuando no hay otras opciones.²¹ Los principales efectos secundarios del fármaco son gastrointestinales, aunque se ha reportado hepatitis, trombocitopenia, hipoglucemia, artralgias, vasculitis y eosinofilia. El hipotiroidismo es otro efecto secundario, el cual se puede agravar con el uso de tioamidas.¹⁶

Los carbapenémicos inhiben la transpeptidación de *M. tuberculosis*, además son estables frente a la acción de la B-lactamasa de clase A que produce la bacteria.³⁵ Los carbapenémicos sólo se deben utilizar en conjunto con clavulanato para reducir la CIM de ≥ 16 a 2 µg/mL, con lo cual se inhibe por completo la acción de la B-lactamasa y se alcanzan niveles séricos terapéuticos.³⁵ Estudios de casos y controles han reportado una conversión del cultivo de 87 contra 56% cuando se utiliza la sinergia carbapenémico-clavulanato.³⁶

El delamanid fue aprobado en 2013, actúa a través de la inhibición de la síntesis de ácidos

micólicos y la generación de radicales tóxicos.³⁷ Su principal efecto es bactericida y es el primer fármaco de un nuevo grupo conocido como nitro-dihidroimidazotiazoles. La administración es vía oral y se absorbe luego de cuatro a seis horas.¹⁶ El fármaco se puede considerar a partir de los seis años de edad en casos de resistencia a uno o más fármacos de segunda línea, a dosis de 50 mg dos veces al día para pacientes con peso de 20 a 34 kg y 100 mg dos veces al día para pacientes con peso mayor de 34 kg.³⁸ La duración del tratamiento al igual que la bedaquilina es de 24 semanas y se debe monitorizar con un electrocardiograma debido a la prolongación de QT. Actualmente se encuentra en desarrollo el ensayo clínico Otsuka en fase I y II sobre el uso de delamanid en niños. El ensayo tiene en desarrollo una presentación pediátrica que además se evaluará en menores de seis años mediante otro ensayo conocido como IMPAACT 2005.³⁹

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los tratamientos acortados de nueve meses como el utilizado en el ensayo clínico STREAM 1 (moxifloxacin, kanamicina, proteonamida, clofazimina, pirazinamida, etambutol y dosis altas de isoniacida durante 4-6 meses, seguido de cinco meses con moxifloxacin, clofazimina, pirazinamida y etambutol) mostraron que en pacientes con ciertos criterios la tasa de éxito es similar en comparación con los tratamientos estándar de 18 meses; sin embargo, el tratamiento acortado se asocia a mayor riesgo de falla terapéutica y recurrencia cuando se documenta resistencia a medicamentos clave del esquema.⁴⁰

Actualmente los criterios para excluir un caso de iniciar un esquema acortado son:

1. Resistencia o sospecha a un fármaco incluido en el esquema acortado.
2. Exposición a uno o más fármacos de segunda línea por más de un mes (a menos que se confirme la sensibilidad).
3. Intolerancia o riesgo de toxicidad con alguno de los fármacos.
4. Embarazo.
5. Enfermedad diseminada, meníngea o de sistema nervioso central, o cualquier forma extrapulmonar en un caso de infección concomitante por VIH.

La elegibilidad de los esquemas acortados se debe evaluar de forma individual en cada país. En México,

por ejemplo, sólo el 70% de los casos evaluados de 2010 a 2017 cumplían con el criterio 1, seguido de 50% para el criterio 2 y sólo 44.6% cumplieron con el criterio 3, por lo tanto aunque México es un país con baja prevalencia de resistencia, el esquema acortado no se puede introducir de forma universal.⁴¹

Aun cuando el esquema acortado no se ha evaluado en pediatría, no existen pautas biológicas que lo contraindiquen. En general el esquema utilizado en niños sigue el mismo principio de los adultos, aunque la duración óptima no ha sido establecida. En una revisión sistemática y metaanálisis de TB-MFR en niños, se incluyeron ocho estudios con un total de 315 casos, el rango de duración del tratamiento fue de 6 a 34 meses. El porcentaje de éxito fue superior al de los adultos (81.7 versus 55), con una mortalidad de 5.9%. Los efectos secundarios se reportaron en el 39% y los más frecuentes fueron náusea, vómito, hipoacusia e hipotiroidismo.⁴²

Actualmente la duración del tratamiento convencional es de 18 a 24 meses, el cual se divide en dos etapas.^{11,43,44} Durante la fase intensiva (4-6 meses) se deben emplear cinco drogas efectivas, y posteriormente se debe continuar con una fase de mantenimiento con al menos tres fármacos efectivos hasta completar de 18 a 24 meses desde la conversión del cultivo. En el caso de monoresistencia a rifampicina se debe iniciar un esquema igual al de TB-MDR; sin embargo, una vez confirmada la sensibilidad a isoniacida se debe añadir al esquema y continuar el tratamiento hasta completar de nueve a 12 meses.¹¹

NUEVOS FÁRMACOS Y ESQUEMAS EN DESARROLLO

Al menos dos o tres fármacos se hallan actualmente en ensayos clínicos fase II o III, además de diferentes esquemas (*Cuadro IV*). El fármaco PA-824 conocido como pretomanid es una droga con acción similar al delamanid, se encuentra en un ensayo clínico dentro de un esquema con moxifloxacin y pirazinamida con resultados prometedores.⁴⁵ Otro estudio ha demostrado efectividad *in vitro* de una nueva subclase de nitroimidazoles como la molécula OPC-67683, que actúa mediante la inhibición de la pared celular.⁴⁵ En otro ensayo clínico de fase III se emplea un esquema completo vía oral para TB-XDR, el cual se compone de bedaquilina, pretomanid y linezolid, y demostró una conversión del cultivo en todos los casos luego de seis meses de tratamiento. Otro fármaco de reciente creación que continúa en evaluación es el

Cuadro IV. Nuevos fármacos y esquemas de tratamiento en desarrollo a nivel mundial.

Fase I ^a	Fase II ^a	Fase III ^a
GSK-3036656 ^b OPC-167832 ^b Q203 ^b	Delpazolid (LCB01-0371) PBTZ169 ^b SQ109 ^b Sutezolid Levofloxacin Linezolid Nitazoxanida Rifampicina (altas dosis) Rifapentina Esquemas: Bedaquilina-delamanid (ensayo clínico ACTG 5343) Bedaquilina-protonamida-pirazina Bedaquilina-protonamida-moxifloxacino Delamanid-linezolid-levofloxacino-pirazinamida (ensayo clínico MDR-END)	Bedaquilina Delamanid Protonamida Clofazimina Esquemas: Bedaquilina-Protonamida-Linezolid con Moxifloxacino o Clofazimina (ensayo TB PRACTECAL) Bedaquilina-Protonamida-Linezolid (ensayo NIX-TB) Bedaquilina con dos esquemas optimizados (ensayo STREAM)

^a Se enumeran primero los fármacos nuevos, seguidos de las drogas con nueva aplicación.

^b Nueva clase de fármaco.

Modificado de: *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017.

sutezolid, el cual en modelos murinos ha mostrado beneficios como menor tasa de recurrencia y tasa de conversión de cultivo más alta.³⁷

CONCLUSIONES

Actualmente el tratamiento se debe administrar de forma universal durante el tiempo convencional de 18 a 24 meses y considerar el esquema acertado sólo en casos particulares. El desarrollo de ensayos clínicos y estudios farmacocinéticos en niños es urgente para aumentar la efectividad del tratamiento. Los resultados de ensayos clínicos sobre el uso de bedaquilina y delamanid en niños estarán disponibles en menos de cinco años, lo cual podría abrir la puerta para ampliar la investigación en esta población específica.

BIBLIOGRAFÍA

- Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udawadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology*. 2018; 23 (7): 656-673.
- Khatami A, Marais B. The epidemiology of tuberculosis in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2017; 13 (02): 091-100.
- Tuberculosis en las Américas 2018. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2018. OPS/CDE/18-036.
- Tuberculosis en las Américas. Regional report 2015, epidemiology control and financing. Organización Panamericana de la Salud.
- Informe de la X reunión regional de jefes de programas nacionales de control de tuberculosis de las Américas. Organización Panamericana de la Salud 2016.
- VII Reunión regional de países de baja incidencia de TB en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2016.
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014; 383 (9928): 1572-1579.
- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (10): 1193-1201.
- Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22 (5): S3-S6.
- WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH et al. (2006). Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 10: 605.
- Garcia-Prats AJ, Draper HR, Finlayson H, Winckler J, Burger A, Fourie B et al. Clinical and cardiac safety of long-term levofloxacin in children for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (11): 1777-1780.
- Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA Jr. et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (2): 153-160.
- Denti P, Garcia-Prats AJ, Draper HR, Wiesner L, Winckler J, Thee S, et al. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 62 (2): pii: e01521-17.

16. Grayson L. The use of antibiotics, a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. 6th ed. ASM press. 2017.
17. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (6): 3271-3276.
18. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (9): 699-706.
19. The collaborative group for the meta-analysis of individual data in MDT-TB. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018; 392 (10150): 821-834.
20. Guglielmetti L, Le Du D, Veziris N, Caumes E, Marigot-Outtandy D, Yazdanpanah Y, Robert J, Frechet-Jachym M; Mycobacteria, M-TMGotFNRC; the Physicians of the French MDRTBC. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J.* 2016; 48: 582-585.
21. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1508-1518.
23. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J.* 2015; 45: 161-170.
24. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009; 34 (2): 387-393.
25. Weyer K. Annexure 2. DOTS-Plus for multidrug resistant tuberculosis patients in South Africa. Systematic evaluation of a standardised treatment regimen applied under tuberculosis control programme conditions; 2004.
26. Hung WY, Yu MC, Chiang YC, Chang JH, Chiang CY, Chang CC et al. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18 (5): 601-606.
27. Zhu H. Therapeutic drug monitoring of cycloserine and linezolid during anti-tuberculosis treatment in Beijing, China. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22 (8): 931-936.
28. Seddon JA, Hesselring AC, Marais BJ, McIlleron H, Peloquin CA, Donald PR et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. *Tuberculosis (Edinb).* 2012; 92 (1): 9-17.
29. Rastogi N, Labrousse V, Goh KS. *In vitro* activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr Microbiol.* 1996; 33: 167e75.
30. Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, Jamesh A, Katoch K, Krishnamurthy P et al. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health.* 2008; 13 (5): 594-602.
31. Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, Esmail A et al. Clinical management of adults and children with MDR and XDR-TB, *Clinical Microbiology and Infection.* 2016; 23 (3): 131-140.
32. Schaaf HS, Victor TC, Venter A, Brittle W, Jordaan AM, Hesselring AC et al. Ethionamide cross- and co-resistance in children with isoniazid-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13 (11): 1355-1359.
33. Auclair B, Nix DE, Adam RD, James GT, Peloquin CA. Pharmacokinetics of ethionamide administered under fasting conditions or with orange juice, food, or antacids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 810e4.
34. Thee S, Seifart HI, Rosenkranz B, Hesselring AC, Magdorf K, Donald PR et al. Pharmacokinetics of ethionamide in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (10): 4594-4600.
35. Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20 (11): 1436-1447.
36. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J.* 2013; 41 (6): 1386-1392.
37. Barthod L, Lopez JG, Curti C, Bornet C, Roche M, Montana M et al. News on therapeutic management of MDR tuberculosis: a literature review. *J Chemotherapy.* 2017; 30 (1): 1-15.
38. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.14. Geneva, Switzerland: WHO, 2016. http://who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/. Accessed September 2017.
39. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Weld ED, Schaaf HS, Hesselring AC. Current status of pharmacokinetic and safety studies of multidrug-resistant tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22 (5): 15-23.
40. Moodley R, Godec T. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016; 25: 29-35.
41. Munoz-Torrero M, Salazar MA, Millán MJM, Martínez Orozco JA, Narvaez Diaz LA, Segura Del Pilar M et al. Eligibility for the shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Mexico. *Eur Respir J.* 2018; 51 (3): pii: 1702267.
42. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (06): 449-456.
43. Galli L, Lancellata L, Garazzino S, Tadolini M, Matteelli A, Battista MG et al. Recommendation for treating children with drug-resistant tuberculosis. *Pharmacological Research.* 2016; 106: 176-182.
44. Mellado-Peña MJ. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr Barc.* 2018; 88 (1): 52.e1-52.e12.
45. Vasava MS, Nair SG, Rathwa SK, Patel DB. Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis.* 2018.

Correspondencia:

Napoleón González Saldaña

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.
Avenida Imán Núm. 1, 3rd piso,
Col. Cuicuilco, 04530, Ciudad de México, México.
Tel & Fax: 5255 5616 1489
E-mail: drnagosai@hotmail.com