

Artículo de revisión

Fármacos en Evaluación Clínica para el Tratamiento de Tuberculosis

Drugs in Clinical Evaluation for the Treatment of Tuberculosis

Flores-Valdez M.A. (1), Villalpando-Montoya A. (2)

(1) Investigador Titular B, Biotecnología Médica y Farmacéutica, CIATEJ, A.C., (2) Estudiante Química Área Tecnología Farmacéutica, Universidad Tecnológica de Jalisco.

Resumen

La Tuberculosis es, después del SIDA, la segunda causa mundial de mortalidad, causada por un agente infeccioso, *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que regularmente afecta a los pulmones. Desde hace más de veinte años, existen diversos fármacos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar la tuberculosis. La isoniacida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB), y pirazinamida (PZA) son agentes antituberculosos considerados de primera línea y forman el régimen de tratamiento inicial. La Estreptomicina (SM) se usa en retratamiento primario. También, existen medicamentos llamados de segunda línea los cuales son utilizados para tratar la tuberculosis multirresistente (TB-MDR), es decir, aquélla que muestra falta de cura ante el tratamiento con INH y RIF, que suelen presentar diversos efectos adversos. La bacteria también puede causar cuadros de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) cuando no responde a fármacos de primera ni segunda línea, siendo aún tratable hoy en día. Además, si bien en número bajo de casos afortunadamente, ya existen casos intratables de la enfermedad, conocidos como tuberculosis totalmente resistente a fármacos (TB-TDR). Así pues, merced a todo lo anterior, en este trabajo presentamos las diversas alternativas de nuevas moléculas que se evalúan hoy en día, más allá de fases de investigación en laboratorio in vitro y fases preclínicas, y que en los últimos 5 años entraron en diferentes fases de investigación clínica, que buscan contrarrestar la carga a las personas y sistemas de salud que surgen por la resistencia a antibióticos.

Palabras clave: tuberculosis, multi-fármacorresistente, extremadamente fármacorresistente, compuestos en estudio.

Abstract

Tuberculosis (TB) is among infectious diseases, the second leading cause of mortality around the world, only after AIDS, and it is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB affects mainly the lungs. For over 20 years, there have been several FDA-approved drugs available and used to treat TB. Isoniazid (INH), rifampicin (RIF), ethambutol (EMB) and pyrazinamide (PZA) are first-line antibiotics in TB treatment. Streptomycin (SM) can be used when re-treating a primary case of TB. Given that several TB cases do not respond to first-line drugs, it is necessary to rely on other compounds with a diverse range of side effects. This is necessary to deal with whenever a multiple drug resistance (MDR), or an extensively drug resistant (XDR) TB case is found. Nowadays, it is evident that in some instances; no current drug can cure totally drug resistant cases. Therefore, in this work, we present a number of new compounds that are being evaluated in clinical trials, for the last 5 years, which aim to counteract the epidemiological burden that drug resistant cases are posing throughout the world.

Keywords: tuberculosis, multi drug-resistant, extensively drug-resistant, new drugs.

Introducción

La Tuberculosis es, después del SIDA, la segunda causa mundial de mortalidad, causada por un agente infeccioso, *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que casi siempre afecta a los pulmones.

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo en forma de bastoncillo de extremo redondeado, resistente al ácido y al alcohol durante la tinción. Tiene una longitud

de 1 a 4 micras y de 0.3 a 0.6 micras de diámetro. Es una micobacteria Gram positiva aerobia. Puede vivir largo tiempo fuera del organismo (6 a 8 meses) y en condiciones óptimas de laboratorio las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* tardan en replicarse una sola vez aproximadamente 18 horas. (SINAVE/DGE/SALUD/ Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México, Julio 2012).

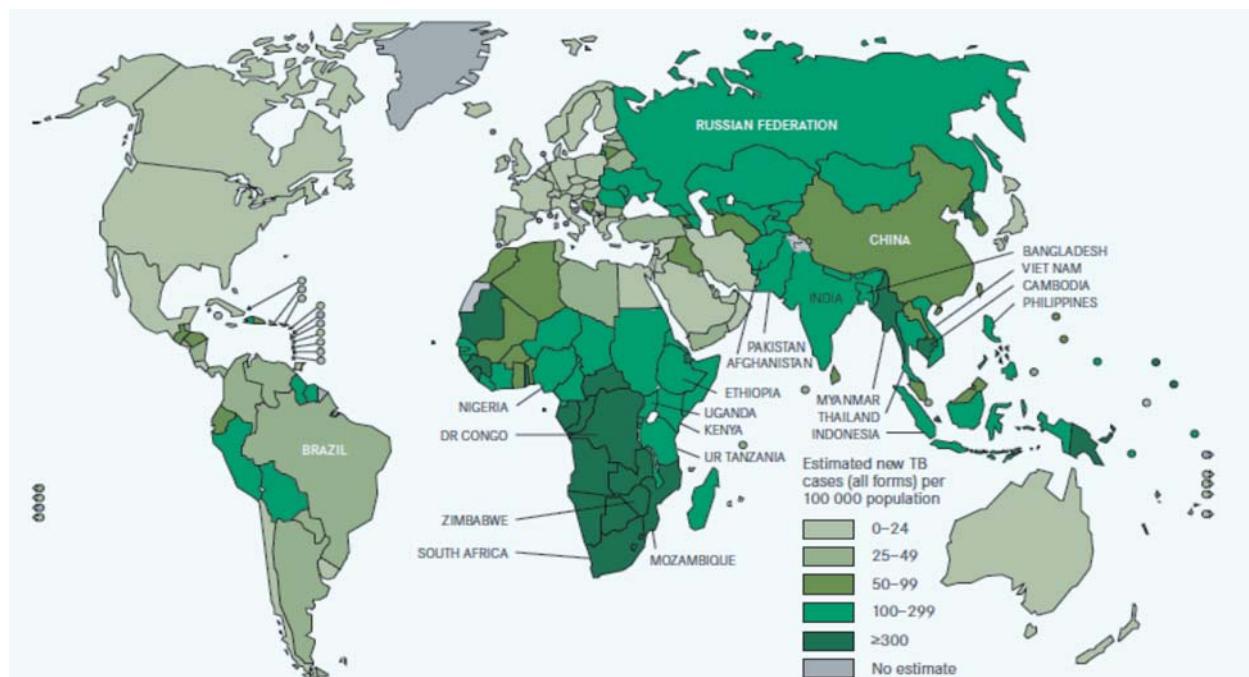
La infección se transmite de persona a persona a través del aire. Cuando un enfermo de tuberculosis pulmonar tose, estornuda o escupe, expulsa bacilos tuberculosos al aire. Basta con que una persona inhale unos pocos bacilos

para quedar infectada [Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2005].

Se calcula que una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente; es decir, están infectadas por el bacilo pero aún no han enfermado ni pueden transmitir la infección (Organización Mundial de la Salud, 2013).

La tuberculosis se presenta en todo el mundo (Figura 1). En 2012, el mayor número de casos ocurrió en Asia, a la que correspondió el 60% de los casos nuevos en el mundo. No obstante, ese mismo año en África tuvo la mayor tasa de incidencia, con más de 255 casos por 100 000 habitantes (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

Figura 1.



Tomado del reporte OMS sobre tuberculosis mundial.

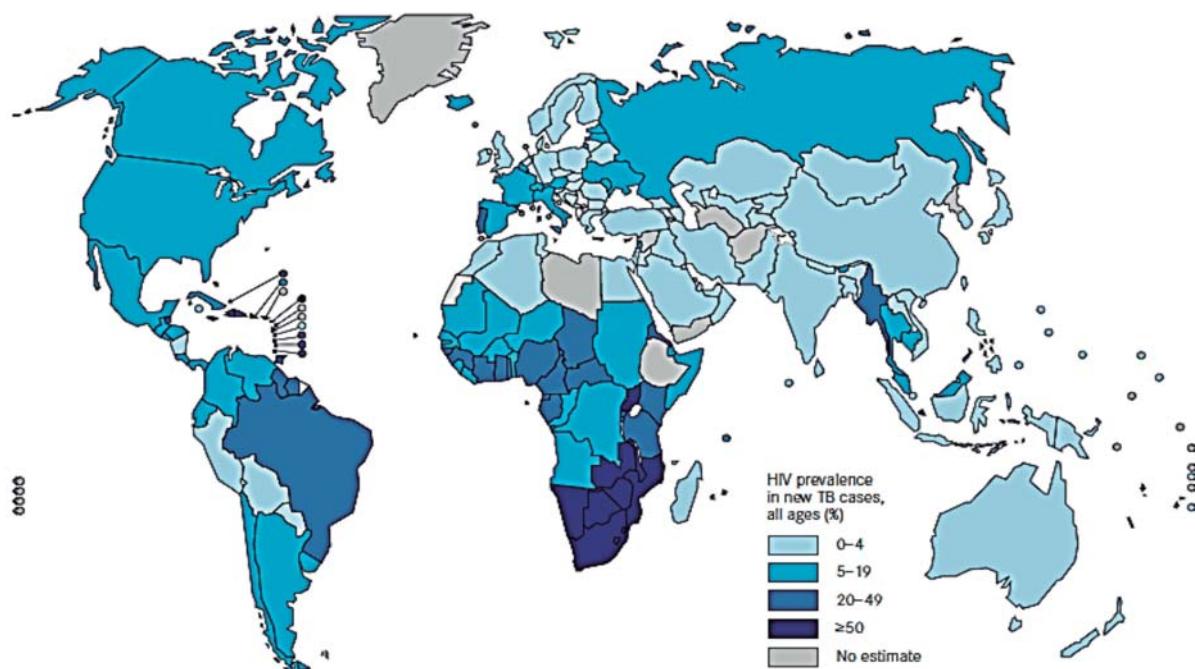
Alrededor del 80% de los casos de tuberculosis se presentaron en 22 países. En algunos se está produciendo una disminución considerable de los casos, pero en otros el descenso está sucediendo más lentamente.

Brasil y China, por ejemplo, se encuentran entre los 22 países donde se observó un descenso sostenido de los casos de tuberculosis en los últimos 20 años. En la última década, la prevalencia de la tuberculosis en Camboya se redujo en casi un 45% (Organización Mundial de la Salud, 2013).

La combinación de la infección por el VIH con la tuberculosis es letal, pues una acelera la evolución de la otra. No obstante lo anterior, en México, el riesgo de contraer tuberculosis debido al VIH es sólo del 2%, comparado con 25% en los casos de personas con diabetes (Ponce de León y cols., 2004).

En 2012, unas 320 000 personas murieron a causa de la tuberculosis asociada con la infección por el VIH. Aproximadamente un 20% de las muertes de las personas infectadas por el VIH son causadas por la tuberculosis (Figura 2) (Organización Mundial de la Salud, 2013).

Figura 2.
TB/VIH en el mundo

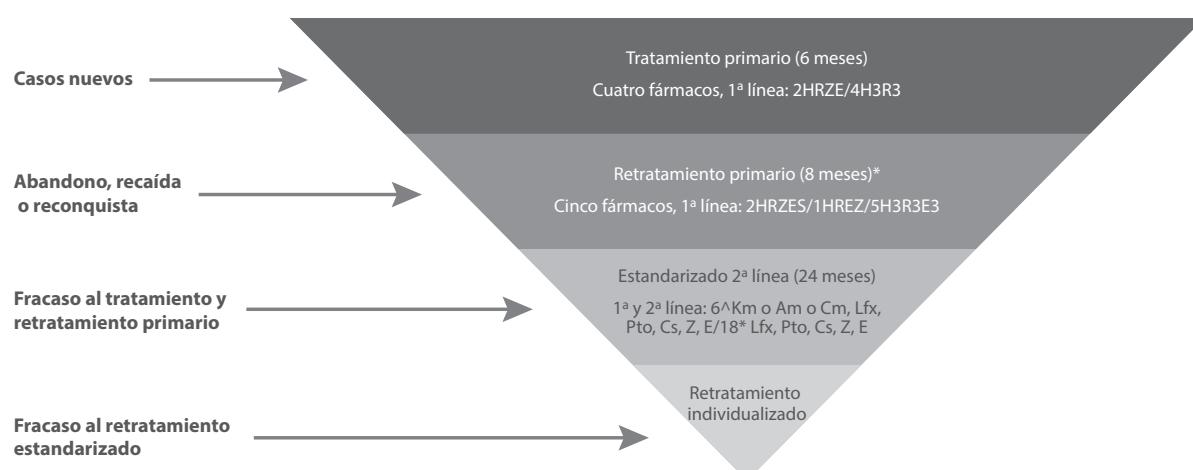


Tomado del reporte OMS sobre tuberculosis mundial. 2010.

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, para la prevención y control de la tuberculosis, esquematizada en la figura 3, el tratamiento se debe de prescribir por el personal médico, se administra en cualquiera de sus formas, se distingue en primario acortado, retratamiento con fármacos de primera línea,

retratamiento estandarizado con fármacos de segunda línea para TB-MDR y retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea para TB-MDR o de acuerdo a antecedentes de tratamiento. Todos los tratamientos deben ser estrictamente supervisados por personal de salud.

FIGURA 3.
Pirámide de Éxito de Tratamiento de la Tuberculosis dependiendo de susceptibilidad a fármacos



Para el control bacteriológico es conveniente realizar un estudio de baciloscopía mensual hasta el término del tratamiento. Es favorable cuando la baciloscopía da resultado negativo al final del segundo mes de tratamiento y persiste como negativa hasta terminar las dosis requeridas, con sospecha de fármacorresistencia cuando persista positiva al final del segundo mes de tratamiento o si una vez que es negativa en meses consecutivos nuevamente es positiva, en este caso se debe solicitar estudio de cultivo con PFS.

En los casos de tuberculosis resistente a fármacos, hay opciones de tratamiento, como la cicloserina (Cs) para la tuberculosis pulmonar y extra-pulmonar activa, la etionamida (Eto), indicada principalmente para tratar la tuberculosis activa con *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida o a la rifampicina, o cuando el paciente es intolerante a otros medicamentos. Así mismo, la capreomicina (Cm) está indicada para su uso en infecciones pulmonares cuando los agentes primarios resultan ineficaces. La amikacina (Am) actualmente se utiliza en los pacientes con tuberculosis resistente a los medicamentos. La moxifloxacina se comenzó a utilizar como tratamiento de la tuberculosis activa; obteniendo mejores resultados que el etambutol. Por otro lado, el Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Productos Médicos

en 1978 aprobó la terizidona (Trd) como tratamiento de la tuberculosis en adultos y adolescentes a partir de los 14 años. En el 2005 se aprobó la protonamida (Pto) como el tratamiento de todas las formas y etapas de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar como medicamento de segunda línea en el caso de multirresistencia probada contra los medicamentos de primera línea.

La agencia de los medicamentos de EE UU (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el 28 de diciembre de 2012 un nuevo fármaco contra la tuberculosis. Se trata de la bedaquilina, y tiene como característica especial que es el primer fármaco que está indicado expresamente para las formas resistentes a antibióticos de esta enfermedad infecciosa (Leavens J., 2011).

Definición del problema

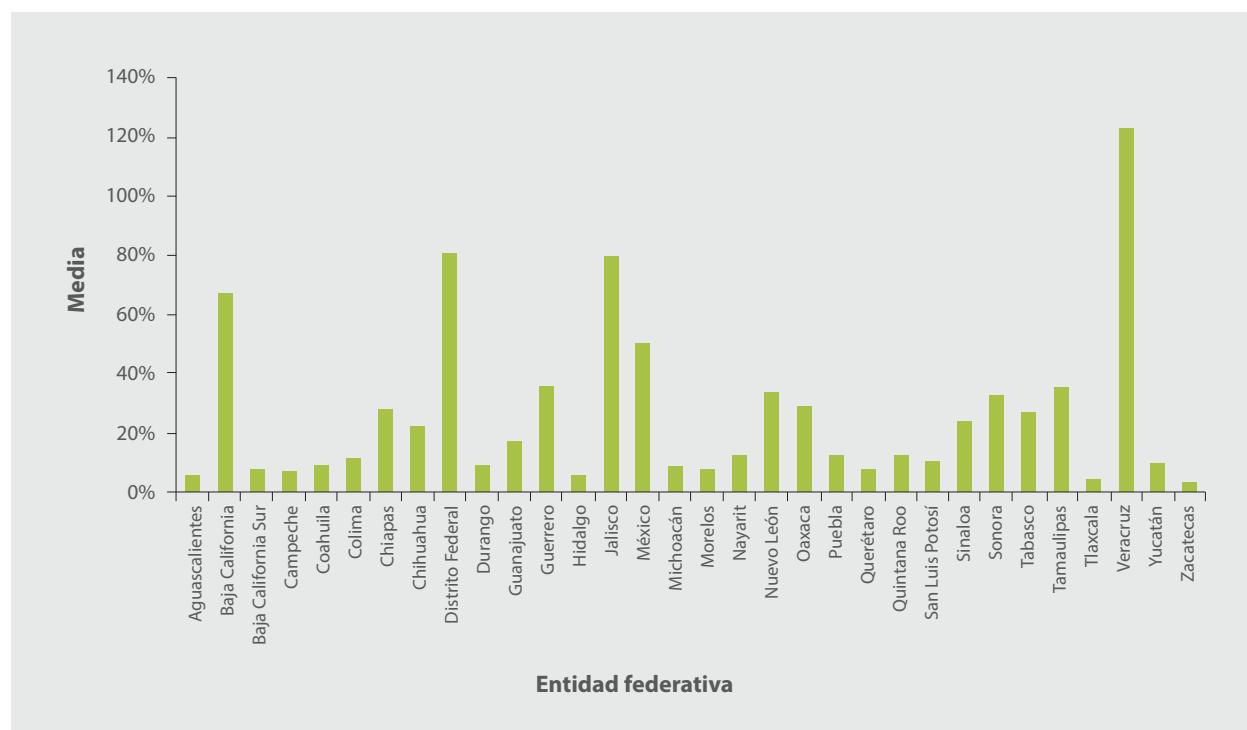
La Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que en el año 2012 existían 8.6 millones de nuevos casos de tuberculosis (TB). Por otra parte, la Dra. Saavedra Herrera Médico supervisor del Área Normativa PNT CENAVECE; menciona en su escrito titulado "Situación actual de la tuberculosis en México" que en ese mismo año existían 18,986 casos de tuberculosis en el país. (Saavedra Herrera, 2012) (Figuras 4 y 5).

Figura 4.

Figura 4. Casos de tuberculosis fármacos resistentes en México durante 2012



Figura 5.
Casos TB/VIH en México



Secretaría de Salud.

Existen varios tipos de tuberculosis, por ejemplo Tuberculosis Multirresistente a Fármacos (TB-MDR) que cubría unos 450 000 casos en el 2012. Sin embargo, en el 2011 se reportaron casos de Tuberculosis Extremadamente resistente a Fármacos (TB-XDR). Así mismo, un tercio de los 38.6 millones de personas que hay en el mundo infectadas por el VIH también están infectadas por el bacilo de la TB, y corren un riesgo mucho mayor de padecer TB activa, el cual se estima en 10% por año de vida (Organización Mundial de la Salud, 2013).

En México, la presencia y persistencia de la tuberculosis sigue siendo un problema importante de salud pública, pues cada año se registran miles de casos de contagio, así como miles de fallecimientos, los cuales, según los datos oficiales, siguen sin lograr disminuir a pesar de los alcances de la vacunación contra esta enfermedad, así como de la evolución en los métodos de detección y tratamiento. De acuerdo con el documento Panorama epidemiológico de la tuberculosis en México, 2000-2010, el número anual de casos identificados creció en ese periodo en alrededor del 15%, pasando de 16,995 casos nuevos en el año 2000 a un total de 20,088 casos en el año 2010. (Mario Luis Fuentes, 2013)

Para el año 2009, la media anual de casos nuevos registrados a nivel nacional fue de 816 casos. Las entidades que registraron

los mayores datos fueron: Baja California con 66.9 casos/año, Distrito Federal 81.0 casos/años, Jalisco 80.0 casos/año, México 49.9 casos/año y Veracruz 123 casos/año. (SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México, 2012)

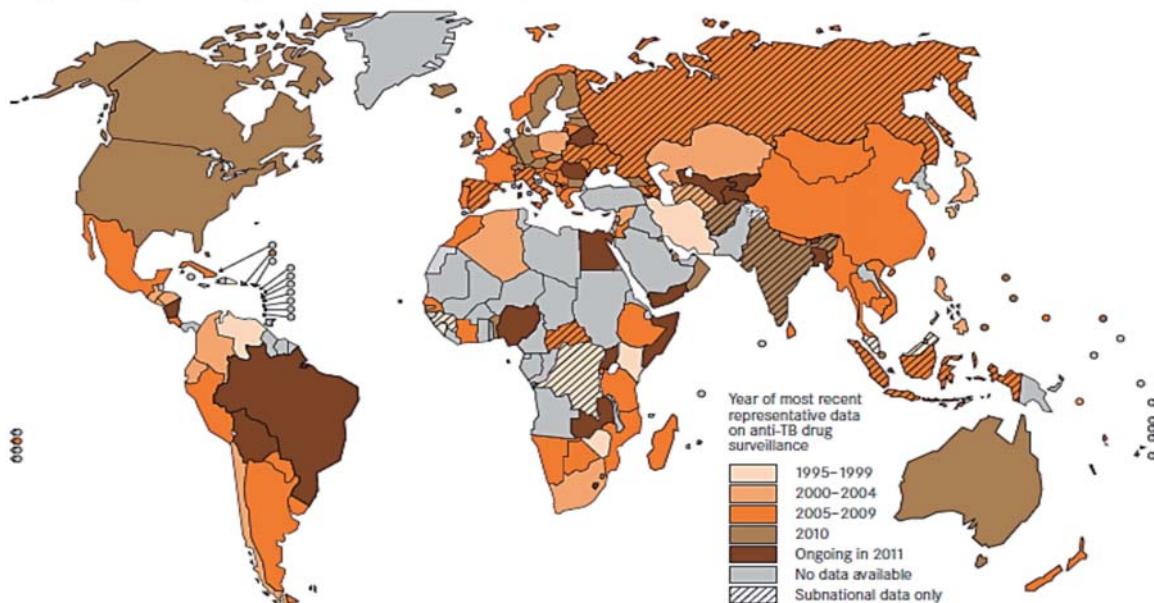
Sin embargo, la Secretaría de Salud Jalisco (SSJ) informó que en el año de 2013, se registraron 635 casos nuevos de tuberculosis en Jalisco, de los cuales 444 son del tipo pulmonar, 86 de localización ganglionar y el resto de otras formas y localizaciones.

Hasta el 14 de marzo de 2014 se han registrado 165 nuevos casos en la entidad de Jalisco, de los cuales, el 71.52% corresponde a tuberculosis pulmonar, el 12.12% se trata de localización ganglionar y el 16.36% al resto. La Zona Metropolitana de Guadalajara concentra el mayor número, con alrededor del 60% de los casos. (Jalisco Gobierno del Estado, 2014)

Para el tratamiento de esta enfermedad existen fármacos de primera y segunda línea que actualmente son los más utilizados (Figura 6). Sin embargo existen nuevos fármacos que están siendo investigados para ser una nueva opción de tratamiento ante esta enfermedad dependiendo del tipo de tuberculosis que padezca el paciente.

Figura 6.
Progreso en los tratamientos contra TB por países

Progress in global coverage of data on drug resistance, 1994–2010



Tomado del reporte mundial de la OMS sobre tuberculosis.

Es por ello que se decidió realizar este documento, para dar a conocer el avance y efectividad, así como las diferentes fases clínicas de evaluación en que se encuentran cada uno de estos nuevos medicamentos.

Justificación

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que suele atacar a los pulmones principalmente y es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* y se transmite de una persona a otra. Debido a los altos índices y diversos tipos de tuberculosis que se presentan actualmente tanto a nivel mundial como en la zona metropolitana de Jalisco, resulta conveniente realizar una compilación bibliográfica sobre los fármacos que se encuentran en investigación clínica para ser una nueva opción de tratamiento contra la tuberculosis, así como sus beneficios y limitaciones.

Las personas que padecen algún tipo de tuberculosis son el principal beneficiario, ya que es importante darles a conocer que existen tratamientos nuevos e innovadores para atacar este padecimiento. Por otra parte, también es beneficiaria la comunidad médica al tener conocimiento de las nuevas posibilidades de tratamiento para esta enfermedad, así como los beneficios y limitaciones que proporciona cada uno de estos nuevos medicamentos y la eficacia al ser utilizados.

Definición de términos

Existen casos de tuberculosis susceptible a fármacos y tuberculosis resistente a fármacos. Por ello es necesario definir ciertos conceptos que resultan convenientes para el desarrollo de la presente investigación:

La *tuberculosis latente* ocurre cuando una persona infectada desarrolla una respuesta inmunológica que “encapsula” a las bacterias en los pulmones y en consecuencia no hay manifestación de enfermedad hasta años después si la enfermedad se reactiva. (World Health Organization, 2011)

En la *tuberculosis activa*, las bacterias liberadas forman sacos en los pulmones y se reproducen rápidamente, lo que provoca tos, sudoración, pérdida de peso, y expectoración con presencia variable de *M. tuberculosis*. Si una infección con tuberculosis activa se expande por la sangre, puede viajar a distintas zonas del cuerpo, generando una tuberculosis diseminada. (World Health Organization, 2011)

La *tuberculosis multirresistente* (TB-MR) es aquella que no responde, como mínimo, a la isoniazida ni a la rifampicina, los dos antituberculosos de primera línea. La causa principal de la multirresistencia es el tratamiento inadecuado de la

TB o la transmisión de bacterias genéticamente resistentes a los antibióticos. (World Health Organization, 2014)

La *tuberculosis extremadamente resistente* (TB-XDR), es una forma de tuberculosis que es resistente a por lo menos cuatro de los medicamentos esenciales contra la tuberculosis. (World Health Organization, 2012)

La infección *TB-VIH* se presenta en personas contagiadas por el VIH mostrando TB como primera manifestación a consecuencia del SIDA. Las dos enfermedades constituyen una combinación mortal, dado que juntas tienen consecuencias mucho más graves que cualquiera de ellas por separado. (World Health Organization, 2013)

La base biológica para la asociación entre *TB-Diabetes* no se entiende completamente pero los estudios sugieren que la diabetes deprime la respuesta inmune, que a su vez facilita la infección con *Mycobacterium tuberculosis* y / o la progresión de la enfermedad. Esto es corroborado por el hecho de que la diabetes se diagnostica generalmente antes que se desarrolle la TB. (World Health Organization, 2013)

Los fármacos denominados *de primera línea* son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) y estreptomicina (SM). (Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2005)

Los fármacos llamados *de segunda línea* son los utilizados para tratamientos o en caso de toxicidad por los de primera línea. Son los siguientes: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Eto), protonamida (Pto), cicloserina (Cs), terizidona (Trd), rifabutina (Rb), rifapentina (Rp), fluoroquinolonas (FQ). (Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2005)

Método

La presente investigación se caracterizó por ser un escrito de revisión bibliográfica elaborado con el fin de dar a conocer medicamentos que se encuentran en investigación de fase clínica, contra la tuberculosis. Se tomó la decisión de realizar una revisión de diferentes sitios, y se llevaron a cabo los siguientes pasos:

Se comenzó con la primera investigación en el sitio web World Health Organization sobre qué es la Tuberculosis, estadísticas de casos existentes, su forma de contagio, tipos de tuberculosis y sus complicaciones que existen al presentarse junto con otras enfermedades.

También, se investigó sobre el nombre científico y las características de la bacteria que causa la tuberculosis, esto se obtuvo del informe conseguido en internet llamado "Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis" publicado por el Ministerio de Sanidad Cataluña, España.

En los informes "Treatment of tuberculosis" y "Medicamentos para la tuberculosis resistente: bajo el telescopio" proporcionados por Epidemiology Program Office y por International Union Against Tuberculosis and Lung Disease respectivamente; se obtuvo en ellos la información de los tratamientos actuales contra esta enfermedad que son los medicamentos de primera y segunda línea, estos últimos para la tuberculosis resistente a fármacos.

Luego, se realizó la investigación sobre los medicamentos que se encuentran en evaluación clínica para ser los nuevos tratamientos para la tuberculosis, fue necesario localizar las diferentes fases en las que se encuentra cada uno de los medicamentos. Esta información se obtuvo de diferentes sitios web, artículos e informes encontrados en internet: publicaciones de World Health Organization, "New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality" escrito por Joseph Grosset, "Novel Compounds and Drugs and Recent Patents in Treating Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis" escrito por Cheepsattayakorn.

Por último, con base en la información obtenida en los artículos antes mencionados se realizó una tabla de los medicamentos en estudio; organizándolos por fases de investigación en la que se encuentra actualmente.

Resultados

Clasificación de los nuevos fármacos contra la tuberculosis de acuerdo al avance de estudio en las fases de investigación clínica.

Los medicamentos en evaluación clínica son todos aquellos fármacos que se encuentran en estudio para salir al mercado farmacéutico y ser utilizados como cura o tratamiento a enfermedades.

En este caso se investigó acerca de los medicamentos que podrían ser utilizados para el tratamiento de la tuberculosis los cuales se clasifican a continuación según la fase de estudio en el que se encuentran cada uno de ellos; así mismo, se mencionan los beneficios, los efectos adversos y la seguridad que se debe de tener en cuenta al ser administrados cada uno de estos nuevos fármacos.

FASES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA		
FASE I	FASE II	FASE III
AZD-5847	PA-824	TMC-207
	PNU-100480	
	LINEZOLID	
	SQ-109	

Eficacia, seguridad y efectos tóxicos de los fármacos

AZD-5847

(Cheepsattayakorn, 2012) (Grosset, 2012)

- Muestra una variación de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en el esputo, así como una disminución de la actividad bacteriana temprana en 14 días de tratamiento aplicado a personas con tuberculosis.
- Al ser administrado con los alimentos aumentó su biodisponibilidad y la mejora de la tolerancia gastrointestinal.
- Eficacia superior a linezolid, ya que es menos tóxico.
- Buena tolerabilidad al ser combinado con medicamentos antituberculosos.

PA-824 Nitromidazol-oxazina

(Grosset, 2012)

- Mayor resultado al combinarse con moxifloxacina, ya que elimina con rapidez las bacterias presentadas en el esputo.
- La adición al régimen estándar no mejoró su potencia.
- La sustitución de rifampicina por PA-824 en un tratamiento que dura 6 meses en personas con tuberculosis activa, obtuvo resultados negativos en los demás medicamentos de tratamiento estándar al no presentar una mejoría en los pacientes.
- La sustitución de isoniacida por PA-824 tuvo como efecto, una más rápida negativización de los cultivos.
- No afecta a la proteína hepática P450, lo que permite posteriormente posibles interacciones con medicamentos contra VIH.
- Puede provocar degradación de ADN, neuropatías periféricas, náuseas, vómito, mareos y vértigo. Los vómitos son relativamente frecuentes cuando se aplica por vía endovenosa.
- En casos severos de toxicidad se puede presentar encefalopatía, convulsiones y ataxia.

PNU-100480 Sutezolid

(Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011) (Cheepsattayakorn, 2012) (Grosset, 2012) (Pett, 2014)

- Mejor eficacia que el tratamiento estándar acortando la duración del tratamiento a 3 meses, siendo de 6 a 8 meses originalmente.
- Eficacia similar a la isoniacida y rifampicina.
- Si se administra junto a un régimen de primera línea, presenta un efecto bactericida sinérgico.
- Se aplica también para tratar la tuberculosis sensible a medicamentos.

Linezolid

(Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011) (Cheepsattayakorn, 2012) (Grosset, 2012)

- Actividad temprana bactericida en pacientes con tuberculosis pulmonar, comienza dividiendo el bacilo tuberculoso desde los primeros 2 días de administración.
- Tiene una alta toxicidad si se administra más de 6-8 semanas.
- Efecto antagónico al administrarse junto con un medicamento de primera línea.
- En toxicidad se puede presentar diarrea, cefaleas, náuseas y vómitos.

SQ-109 Etilendiamina

(Cheepsattayakorn, 2012) (Grosset, 2012) (Sequella Incorporated)

- Se provocan efectos antagónicos al ser administrado junto con estreptomicina.
- La combinación con fármacos antituberculosos de primera línea como lo son la isoniacida y rifampicina; existe mayor eficacia al prevenir el desarrollo de la tuberculosis en tan solo tres semanas.
- Mayor eficacia en menor tiempo comparado con el etambutol.
- Remplazará a etambutol durante la fase de introducción del tratamiento de la tuberculosis.
- Al ser combinado con TMC-207, demuestra ser una potente actividad frente a cepas susceptibles o multirresistentes.

TMC-207 Bedaquilina

(Cheepsattayakorn, 2012) (Grosset, 2012)

- Actividad bactericida in vitro frente a *M. tuberculosis* sensible aplicando una MIC de 0.03 mg/ml.

- Actividad in vitro en cepas de *M. tuberculosis* resistente a isoniacida, rifampicina, estreptomicina, etambutol.
- Efectividad in vitro en otras micobacterias como *M. smegmatis*, *M. bovis*, *M. fortuitum* y *M. abscessus*.
- Mismo potencial que la pirazinamida, etionamida y amikacina.
- Disminución más rápida de la carga bacilar combinado con amikacina y etionamida.
- Vida media alta, debido a que su administración semanal tiene la misma efectividad que su administración diaria.
- Mejores resultados desde el primer mes de tratamiento, mientras tanto el régimen estándar desde los dos primeros meses.
- Se presenta dolor musculo esquelético, miopía, pancreatitis, aumento de amilasa, náuseas, vómitos, dolor abdominal superior y gastritis.

Tabla 1.
Fármacos en investigación clínica para atender la tuberculosis

FÁRMACO	FASE CLÍNICA	MAYOR VENTAJA	EFFECTO ADVERSO
AZD-5847	I	Actividad bactericida rápida, en 14 días	Náuseas
PA-824	II	Buena interacción con los medicamentos para el tratamiento contra el VIH	Encefalopatía
PNU-100480	II	Acorta a la mitad el tiempo de tratamiento a 3 meses	Vómitos
LINEZOLID	II	Efecto positivo desde los primeros 2 días de administración	Cefalea
SQ-109	II	Potente actividad frente a TB multirresistente al combinarse con TMC-207	Dolor Músculo esquelético
TMC-207	III	Efectividad desde el primer mes de administración	Aumento de amilasa y pancreatitis

Conclusiones

De acuerdo a las revisiones realizadas se concluyó que gracias a esta investigación se pudieron encontrar y dar a conocer los beneficios de cada uno de los nuevos candidatos para tratamiento contra la tuberculosis ha presentado en ensayos clínicos. Cabe mencionar que entre los que ofrecerán más ventajas al ser aplicados a los enfermos, según la información disponible hoy en día, son AZD-5847, PNU-100480, SQ-109 y TMC-207 ya que estos presentan disminución en el tiempo de tratamiento, mejores resultados al ser combinados con medicamentos de primera línea y entre ellos mismos como lo es el caso de SQ-109 con TMC-207 aplicándose a cepas susceptibles y multirresistentes de *M. tuberculosis*.

Sin embargo, así como existen ventajas también se presentan problemas en algunos de ellos como lo es en el caso de PA-824, Linezolid y TMC-207 que puede llegar a presentar efectos secundarios en los pacientes como vómitos, náuseas, convulsiones, diarrea, miopía y dolor musculo esquelético.

Por todo lo anterior, se tiene en perspectiva que habrá nuevas opciones para el tratamiento de esta enfermedad, de modo que valdría la pena validar su efecto para la población mexicana siguiendo las directrices regulatorias establecidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud. Conviene recordar, así mismo, las recomendaciones de la Secretaría de Salud: Acudir al médico y realizar una prueba para confirmar la presencia de tuberculosis, si se presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Tos con flema de más de 15 días de evolución.
- Pérdida de peso no intencional y fiebre.
- Disminución de apetito.
- Sentido del gusto alterado.
- Debilidad muscular.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. (Marzo de 2014). WHO. Recuperado el 27 de mayo de 2014, de <http://www.who.int/features/qa/79/es/#content>
2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. (2011). "Susceptibility of Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates to a Potentially Less Toxic Derivate of Linezolid", PNU-100480. En J. W. Alffenaar, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* (pág. 1287-1289). Netherlands: American Society for Microbiology.
3. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). (2005). *Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis fármacoresistente*.
4. Cheepsattayakorn, A. (30 de mayo de 2012). "Novel Compounds and Drugs and Recent Patents in Treating Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Chiang Mai*, Thailand.
5. Coila, B. (s.f.). "Tuberculosis activa e inactiva". Recuperado el 13 de mayo de 2014, de eHow: http://www.ehowenespanol.com/tuberculosis-activa-inactiva-sobre_177912/
6. Cox, E. (2 de enero de 2013). EE UU FDA aprobó el primer fármaco contra la tuberculosis.
7. Epidemiology Program Office, C. f. (junio 2003). *Treatment of Tuberculosis*. U.S.: MMWR.
8. García Rodríguez, D. (s.f.). *Tuberculosis resistente, multiresistente (MDR-TB) y con resistencia extendida (XDR-TB)*. Madrid, España.
9. Grosset, J. (2012). "New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality". Baltimore, Maryland, USA.
10. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. (Noviembre de 2012). *Medicamentos para la tuberculosis resistente: bajo el microscopio fuentes y precios de fármacos para tratar la DR-TB*. Estados Unidos: Access Campaign.
11. Jalisco. Gobierno del Estado. (21 de marzo de 2014). [jalisco.gob.mx](http://www.jalisco.gob.mx/es/prensa/noticias/11141). Recuperado el 12 de junio de 2014, de <http://www.jalisco.gob.mx/es/prensa/noticias/11141>
12. Leavens, J. (16 de septiembre de 2011). *Global Tuberculosis Community Advisory Board*. Recuperado el 18 de abril de 2014, de TB on line: <http://www.tbonline.info/posts/2011/9/16/pa-824/>
13. Leavens, J. (13 de septiembre de 2011). *TB on line*. Recuperado el 18 de abril de 2014, de <http://www.tbonline.info/posts/2011/9/16/tmc207/>
14. Mario Luis Fuentes. (12 de marzo de 2013). "Tuberculosis: un problema en expansión". *Excelsior*, pág. <http://www.excelsior.com.mx/2013/03/12/888535>.
15. Ministerio de Sanidad, P. S. (2010). *Guía de Práctica Clínica*. Cataluña. Ministerio de Ciencia e Innovación.
16. Organización Mundial de la Salud. (30 de marzo de 2011). WHO. Recuperado el 18 de mayo de 2014, de <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/10-085738/en/>
17. Organización Mundial de la Salud. (2013). *Global tuberculosis report 2013*. Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
18. Organización Panamericana de la Salud. (2011). *La tuberculosis en las Américas*.
19. Ponce-de-León A, García-García Md MdeL, García-Sancho MC, Gómez-Pérez FJ, Valdespino-Gómez JL, Olaiz-Fernández G, Rojas R, Ferreyra-Reyes L, Cano-Arellano B, Bobadilla M, Small PM, Sifuentes-Osornio J. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220232" "Tuberculosis and diabetes in southern Mexico". *Diabetes Care*. 2004 Jul; 27(7):1584-90.
20. Pett, S. (14 de abril de 2014). "Actividad micobactericida de Sutezolid (PNU-100480) en el esputo (EBA) y Sangre (AMB) de los pacientes con tuberculosis pulmonar". Australia.
21. Saavedra Herrera, D. (octubre de 2012). "Situación actual de la tuberculosis en México". México.
22. Secretaría de Salud. (22 de marzo de 2014). *Grupo Fórmula*. Recuperado el 8 de junio de 2014, de <http://www.radioformula.com.mx/notas.asp?Idn=399165>
23. Sequella Incorporated. (s.f.). "Lead Antitubercular Drug Candidate SQ109 Begins New Multi-Arm Multi-Stage Clinical Trial in Tanzania and South Africa". Rockville.
24. SINAIVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. (2012). *Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis*. México.
25. World Health Organization. (26 de enero de 2012). WHO. Recuperado el 13 de mayo de 2014, de <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/en/#navigation>
26. World Health Organization. (30 de marzo de 2011). WHO. Recuperado el 18 de mayo de 2014, de <http://www.who.int/bulletin/volumenes/89/5/10-085738/en/>
27. World Health Organization. (26 de enero de 2012). WHO. Recuperado el 27 de mayo de 2014, de <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/en/#content>
28. World Health Organization. (2013). *Global tuberculosis report 2013*. WHO library cataloguing.

Correspondencia: Dr. Mario Alberto Flores Valdez; 3345 5200, Av. Normalistas No.800, 44270, Guadalajara, Jalisco; floresv@ciatej.mx