

# Actualización en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos

## Update on multidrug-resistant tuberculosis treatment.

Nancy Gabriela Gamboa-Hernández,<sup>1</sup> David Reyes-Ruvalcaba,<sup>1</sup> Luis Ignacio Ángel-Chávez,<sup>1</sup> Francisco Yamal Quiroz-Herrera,<sup>2</sup> Francisco González-Salazar<sup>2,3</sup>

### Resumen

A pesar de los avances tecnológicos en el mundo, la resistencia a los antimicrobianos contra *Mycobacterium tuberculosis* representa una gran amenaza para la salud pública. Los casos de tuberculosis multirresistente en todo el mundo son superiores al 20% y continúan aumentando día tras día. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, el tratamiento exitoso de la tuberculosis es actualmente un gran reto para la salud global. En esta revisión se pretende mostrar un panorama general de la tuberculosis, desde su historia, generalidades, epidemiología, tratamiento, incluyendo una amplia revisión de nuevas propuestas de tratamiento. Se usaron las plataformas de PubMed, Google Académico, Elsevier y EBSCOhost, para identificar los manuscritos que detallan las recientes investigaciones realizadas sobre nuevos medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y tuberculosis extremadamente resistente. Uno de los principales hallazgos fue el de ensayos clínicos en los que se administraron los nuevos fármacos bedaquilina, pretomanida y linezolid para tratar la tuberculosis extremadamente resistente, los cuales demostraron ser eficaces en un 85-90% de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Tuberculosis; tuberculosis resistente a múltiples fármacos; resistencia antimicrobiana; *Mycobacterium tuberculosis*; bedaquilina; pretomanida; linezolid.

### Abstract

Despite technological advances in the world, antimicrobial resistance against *Mycobacterium tuberculosis* represents a great threat to public health. Worldwide, 20% of tuberculosis cases are multidrug-resistant, and the number of patients continues to increase day after day. The successful treatment of tuberculosis has become a great challenge for global health according to the World Health Organization. This review aims to give a general overview of tuberculosis, including its history, generalities, epidemiology, and treatment, and to give a broader review of new treatment proposals, reviewing their sensitivity, specificity, and reduced numbers of side effects. PubMed, Google Scholar, Elsevier, and EBSCOhost were used to obtain the main articles describing the research conducted on new drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. The clinical trials for the new drugs used to treat extensively drug-resistant tuberculosis demonstrated good therapeutic regimens and compared the new drugs to identify which of them had more efficacy and less toxicity. The new drugs developed to treat extensively drug-resistant tuberculosis that were effective in 85%-90% of patients were bedaquiline, pretomanid, and linezolid.

**KEYWORDS:** Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; Antimicrobial resistance; *Mycobacterium tuberculosis*; Bedaquiline; Pretomanid; Linezolid.

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup> Departamento de citogenética, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** 17 de noviembre 2021

**Aceptado:** 11 de abril 2022

### Correspondencia

Francisco González Salazar  
fgonz75@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Gamboa-Hernández NG, Reyes-Ruvalcaba D, Ángel-Chávez LI, Quiroz-Herrera FY, González-Salazar F. Actualización en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Med Int Méx 2023; 39 (3): 482-494.

## ANTECEDENTES

La tuberculosis, causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente a los pulmones, generando una variedad de síntomas que van desde la tos hasta la hemoptisis. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis es la enfermedad infecciosa más común en los seres humanos, con alrededor de 10 millones de casos nuevos cada año. Aunque el 85% de los casos de tuberculosis pueden curarse con los medicamentos de primera línea, sigue siendo un problema de salud debido a la falta de un tratamiento efectivo, la resistencia a los medicamentos y la falta de apego al tratamiento. La tuberculosis es una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo. Además, es la principal causa de muerte ocasionada por un solo agente infeccioso (por encima del VIH/SIDA).<sup>1</sup>

Tratar la tuberculosis es una tarea difícil, que requiere la administración prolongada de múltiples fármacos que pueden ocasionar complicaciones graves. A pesar de los esfuerzos para controlar la tuberculosis resistente a fármacos, resistente a múltiples fármacos y la extremadamente resistente, la resistencia a medicamentos es un problema actual.<sup>2</sup>

La tuberculosis resistente a fármacos es causada por un bacilo que es resistente al tratamiento con rifampicina, el fármaco de primera elección más eficaz que existe contra la enfermedad. Esta variación de tuberculosis tiene prevalencia mayor al 46% de los casos nuevos de tuberculosis o cerca de 3.2 millones de casos cada año y mayor al 83% de los casos de reincidencia.<sup>1</sup>

La tuberculosis resistente a múltiples fármacos se refiere a la resistencia a isoniazida y rifampicina al mismo tiempo. La prevalencia mundial de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos es del 3.3% de los casos nuevos y del 17.7% de los casos tratados anteriormente.

Por último, la tuberculosis extremadamente resistente se define como una cepa de *M. tuberculosis* con resistencia demostrada al menos a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino) y un fármaco parenteral de segunda línea (los aminoglucósidos [kanamicina y amikacina] o la capreomicina de polipéptido). Su prevalencia mundial es cercana al 20% de los casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos.<sup>1</sup> En los últimos años, se han implementado nuevos medicamentos en la fase de estudio para el control de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y la extremadamente resistente.

## HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad antigua descubierta en 1882, pero hay evidencia de encontrarse en momias pertenecientes al periodo de la predinastía egipcia de los años 3500-2650 aC, así como en restos humanos ubicados en Suecia e Italia que datan del periodo Neolítico. En el siglo V aC Hipócrates designó la palabra “tisis” que quiere decir consunción y describió la “fascie Hipocrática”, “el temperamento héctico” y la fiebre vespertina. En Europa, en los siglos XVII y XVIII, una cuarta parte de las personas murieron a causa de la enfermedad, mientras que en Estados Unidos en el siglo XIX fue la primera causa de mortalidad.<sup>3</sup>

Los médicos antiguos pensaban que la tuberculosis era hereditaria, pero Aristóteles (384-322 aC), Galeno (131-201), Avicena (980-1037), Fracastorio (1478-1533) y Morgagni (1682-1771) pensaron que era infecciosa y contagiosa. Villemin (1834-1913) pudo demostrarlo experimentalmente.<sup>4</sup>

En 1882, Robert Koch descubrió el bacilo *M. tuberculosis*, lo aisló, encontró una tinción especial para el mismo, lo cultivó en medios especiales y dio a conocer un remedio, al que llamo tuberculina, éste era un extracto glicerina-

do de un cultivo puro de bacilos tuberculosos, aunque después de un tiempo se dieron cuenta que no era curativo, pero sí una buena prueba diagnóstica.<sup>4</sup>

Otro acontecimiento importante al inicio del siglo XX fue el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Roentgen, éste tuvo importancia para el diagnóstico no solo de la tuberculosis, sino también de otras enfermedades.<sup>3</sup>

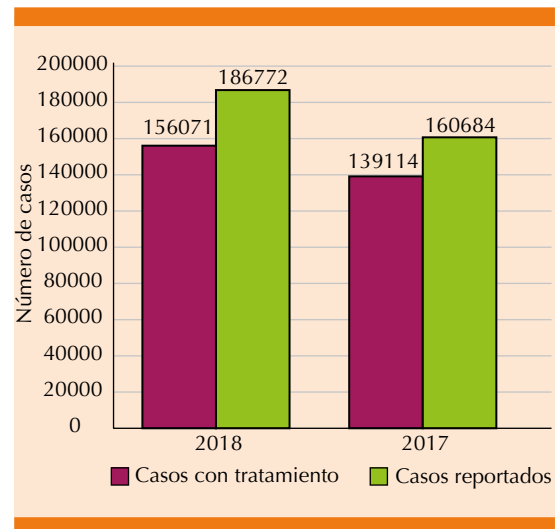
## EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo alrededor de 10 millones de personas se enferman de tuberculosis cada año, esta enfermedad se reconoce como una de las principales causas de muerte. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, la tuberculosis multirresistente constituye una crisis de salud pública y de seguridad sanitaria. En el mundo se estima que existen aproximadamente 484,000 casos de resistencia a la rifampicina, de ellos el 78% son resistentes a múltiples fármacos. Además, durante 2018 en todo el mundo se detectaron 186,772 casos de resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente, una incidencia poco más del 15% más elevada en comparación con 2017, año en el que se reportaron 160,684 casos.<sup>1</sup>

La **Figura 1** muestra el incremento de casos de resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente en todo el mundo.

## AGENTE CAUSAL

La tuberculosis es ocasionada por una serie de micobacterias que pertenecen al grupo del complejo *M. tuberculosis*, entre las cuales se encuentran *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti* y *M. canetti*; la principal causante de la enfermedad es *M. tuberculosis*,<sup>5</sup> que es un bacilo en forma de bastón con un extremo redondeado, resistente al ácido y al alcohol durante la tinción, tiene longitud



**Figura 1.** Incremento de casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente en todo el mundo en 2018.

Datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud.

de 1 a 4 micrómetros y diámetro de 0.3 a 0.6 micrómetros. Es una micobacteria grampositiva y puede vivir fuera del cuerpo aproximadamente de 6 a 8 meses.<sup>6</sup>

## MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Debido a que la enfermedad pulmonar es la forma más común de la enfermedad, el principal mecanismo de transmisión se produce cuando los pacientes expulsan la micobacteria al aire (gotas de Flügge), por ejemplo al toser o estornudar. Algunos investigadores creen que el bacilo podría transmitirse por aerosoles. Las personas con tuberculosis activa pueden infectar entre 5 y 15 personas durante un año por contacto directo.<sup>7</sup>

## SÍNTOMAS

La tuberculosis se clasifica en: latente, que es una infección asintomática, y en infección (activa). En la infección latente la persona está infectada, pero es asintomática y manifiesta

únicamente cambios en el sistema inmunitario del hospedero. En la tuberculosis activa, los síntomas incluyen tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga e incluso hemoptisis en los pacientes con enfermedad pulmonar.<sup>8</sup> En una tuberculosis activa los síntomas pueden ser leves durante meses y pasan inadvertidos por la persona afectada. Una persona con tuberculosis activa puede infectar a lo largo de un año a otras 5 a 15 personas.<sup>1</sup>

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En los casos de infección tuberculosa latente, el diagnóstico se establece comúnmente mediante una prueba cutánea de tuberculina, que tiene alta disponibilidad y bajo costo. Recientemente, se ha utilizado la prueba de liberación de interferón gamma, que cuantifica la producción de interferón gamma para las células sanguíneas inmunitarias en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*.

En los casos de tuberculosis activa, comúnmente se llega a un diagnóstico utilizando datos clínicos sugerentes, una baciloscopia positiva, una radiografía anormal y la confirmación microbiológica por tinción y cultivo.<sup>5</sup> La mayoría de los pacientes obtienen una confirmación microbiológica mediante cultivo; sin embargo, algunos lugares utilizan técnicas fluorescentes o pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) como GeneXpert para la confirmación del diagnóstico.<sup>9</sup>

### Cultivo

El cultivo es el único método que puede asegurar con certeza la existencia de tuberculosis (patrón de referencia), la identificación de la micobacteria y, además, ofrece mayor sensibilidad que la baciloscopia; una de las desventajas es el tiempo para obtener el resultado. Hay dos tipos de cultivo: medio sólido y medio líquido.<sup>10</sup> El método de Löwenstein-Jensen es un medio

sólido, desafortunadamente las colonias de *M. tuberculosis* tardan 6 a 8 semanas en crecer, lo que constituye una de las mayores limitaciones en el uso del cultivo. Por tanto, el sistema de cultivo líquido tiene mayor sensibilidad y menor demora para los resultados (2 a 3 semanas); algunos de los cultivos líquidos son: BACTEC 460TB (resultados de 5-10 días), Middlebrook 7H12 y BACTEC 460, entre otros.<sup>11</sup>

### Baciloscopia

La baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen es el método más rápido, barato y accesible para el diagnóstico de tuberculosis, pero no es confiable porque no siempre se detecta el bacilo en las muestras examinadas, esta técnica tiene sensibilidad entre el 50 y el 80%, según la muestra que se esté estudiando y la carga bacteriana de la muestra.<sup>12</sup> Este método de diagnóstico no solo se utiliza para buscar casos de infección en la comunidad, también es eficaz para el seguimiento del tratamiento de estos pacientes.<sup>13</sup> La tinción de los bacilos está ligada con los ácidos micólicos de la pared micobacteriana, los cuales no se pierden cuando el bacilo muere, por tanto, una baciloscopia positiva puede corresponderse con *M. tuberculosis* vivo o muerto y esto puede dificultar la interpretación.<sup>10</sup>

### Radiografía

En caso de existir sospecha de diagnóstico de tuberculosis pulmonar debe hacerse una radiografía simple de tórax que, a pesar de no mostrar hallazgos específicos, permite establecer un diagnóstico de sospecha. Es raro que en pacientes con tuberculosis pulmonar activa la radiografía simple de tórax sea normal, existen algunos patrones radiológicos en la radiografía de tórax que sugieren infección por tuberculosis, como las consolidaciones en el lóbulo superior o las lesiones cavitarias.<sup>11</sup> Otros hallazgos radiológicos que indican tuberculosis pulmonar son: nódulos miliares, signos

de diseminación broncógena, adenopatías mediastínicas, derrame pleural, consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado, y también lesiones como: fibrosis, bronquiectasias, granulomas calcificados, patrón de destrucción pulmonar y engrosamiento o retracción pleural.<sup>11</sup> La radiografía de tórax tiene sensibilidad alta, pero especificidad baja para el diagnóstico de tuberculosis, por ello, el diagnóstico no debe basarse solo en este método.<sup>10</sup>

### PCR

La prueba molecular recomendada por la OMS desde 2010 es GeneXpert MTB/RIF de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), la cual es capaz de detectar simultáneamente la existencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina.<sup>14</sup> Con este método pueden procesarse muestras pulmonares (esputo) y extrapulmonares en pacientes con síntomas de tuberculosis como: líquido pleural, cefalorraquídeo y aspirado de ganglios. El rendimiento GeneXpert-MTB/RIF detecta tuberculosis RR, con un 99% de sensibilidad y especificidad del 100% y la OMS la considera la prueba primaria para el diagnóstico de tuberculosis y permite el inicio de un plan de manejo de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.<sup>9</sup>

### TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

El tratamiento de la tuberculosis de primera línea consiste en: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Con una fase inicial de dos meses de terapia cuádruple, seguida por una fase de continuación con isoniazida y rifampicina durante 4 meses.<sup>15</sup> Para el tratamiento de la tuberculosis, están dos fármacos esenciales como isoniazida, rifampicina o pirazinamida, que tienen buena actividad bactericida que permite matar a los bacilos en replicación activa y dos fármacos “acompañantes”, por ejemplo etambutol, que no está en el régimen terapéutico para eliminar los bacilos, sino que tiene la

finalidad de proteger a los fármacos esenciales de la selección de resistencias.<sup>16</sup>

En el tratamiento de primera línea, las dosis recomendadas por el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) deben tomarse 6 días a la semana de lunes a sábado, la dosis máxima de isoniazida de 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 2 g y etambutol 1.2 g. En la fase de continuación 3 días de la semana, en una sola toma, 2 fármacos los cuales son: isoniazida 800 mg y rifampicina 600 mg.<sup>1</sup>

Los eventos adversos más frecuentes en el régimen de primera línea es un cambio en el color de la orina, intolerancia gástrica, ictericia y dolor articular. Con menor frecuencia puede ocurrir anorexia, vómitos, náuseas y dolor abdominal.<sup>17</sup> Con el tratamiento cuádruple en ocasiones puede sobrevenir toxicidad hepática grave con elevación de las transaminasas 3 a 5 veces su valor normal, ante lo cual debe interrumpirse el tratamiento y después de que las transaminasas vuelvan a su valor normal el tratamiento puede reintroducirse uno a uno, para identificar cuál fármaco es el responsable de la toxicidad y reemplazarlo.<sup>18</sup>

Los fármacos de segunda línea son: kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, protionamida, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y cicloserina, los cuales se prescriben en caso de toxicidad por los de primera línea.<sup>6</sup>

Los aminoglucósidos: kanamicina, amikacina y el polipéptido capreomicina actúan en el ribosoma 30S para inhibir la síntesis de proteína, demuestran actividad contra *M. tuberculosis in vitro* y son bactericidas contra micobacterias extracelulares.<sup>19</sup> Se absorben mal por vía oral, por lo que se administran por vía parenteral, ya sea intravenosa o intramuscular. Los eventos adversos más graves son ototoxicidad, neuropatía y nefrotoxicidad, mientras que con la capreomicina puede ocurrir nefrotoxicidad, ototoxicidad, trastornos hepáticos, leucocitosis, leucopenia,

trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección, como hipersensibilidad.<sup>20</sup>

Las fluoroquinolonas son fármacos de segunda línea, de amplio espectro y se administran altas dosis de levofloxacin y moxifloxacin que son conocidos como fármacos esenciales con actividad bactericida, esterilizante y escasa toxicidad.<sup>21</sup> El ciprofloxacino y el ofloxacino son eficaces contra los bacilos de tuberculosis, pero las fluoroquinolonas que han mostrado ser más efectivas son levofloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin.<sup>22</sup>

Las fluoroquinolonas de última generación se han prescrito en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. El moxifloxacin a dosis de 800 mg al día es eficiente, pero causa efectos adversos, como la prolongación del segmento QT que progresa a taquicardia ventricular polimórfica. Por tanto, se cree que levofloxacin es más segura y podría reemplazar a moxifloxacin, debido a que tiene mejor farmacocinética y farmacodinamia en tuberculosis pulmonar, pero gatifloxacin podría ser el mejor fármaco para empezar el tratamiento, aunque en estudios se ha observado que en pacientes de edad avanzada existe aumento en la tasa de disglucemia.<sup>23</sup>

## ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CONTRA TUBERCULOSIS

Debido a que existe alta resistencia a los fármacos de primera línea, en la actualidad se están desarrollando nuevos fármacos antituberculosos; se pretende que con la implementación de estos nuevos fármacos pueda acortarse la duración y mejorar los resultados del tratamiento. Los fármacos se clasifican en 3 fases de estudio: la fase I, que pretende saber la eficacia del fármaco y conocer el rango de la dosis adecuada, la fase II en una aproximación de la eficacia terapéutica del fármaco, tolerabilidad y seguridad del producto y en la fase III se realiza un ensayo clínico para es-

tablecer y comparar la eficacia del fármaco. Los fármacos antituberculosos actualmente en fase II de estudio son sutezolid, AZD-5847, SQ-109 y sudoterb; mientras que los nuevos fármacos que ya fueron aprobados por la FDA son pretomanida, bedaquilina, delamanida y linezolid.<sup>24</sup> La FDA aprobó en 2012 la bedaquilina que se convirtió en el primer fármaco nuevo contra la tuberculosis. En 2014 le siguió la delamanida para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.<sup>25</sup> En agosto de 2019 la FDA aprobó la pretomanida para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos o extremadamente resistente.<sup>26</sup>

Sutezolid (PNU-100480) es un análogo de linezolid, con actividad antimicrobiana contra *M. tuberculosis*, con dosis de 600 mg dos veces al día tiene mayor acción bactericida que isoniazida.<sup>27</sup> También muestra eficacia similar a la isoniazida y rifampicina y en caso de administrarse junto a un régimen de primera línea, tiene efecto bactericida sinérgico.<sup>6</sup> Además, tiene el potencial de acortar significativamente el tiempo de tratamiento en pacientes sensibles a fármacos y en casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos.<sup>28</sup>

El posizolid (AZD-5847), derivado de oxazolidinona, inhibe la síntesis de proteínas que son esenciales para las bacterias de supervivencia.<sup>28</sup> Tiene eficacia mayor que linezolid contra cepas de *M. tuberculosis* en crecimiento extracelular e intracelular, también tiene menos toxicidad y muestra buena tolerabilidad para combinarse con otros medicamentos antituberculosos.<sup>6</sup>

La etilendiamina (SQ-109) inhibe la síntesis de proteínas, es efectiva contra *M. tuberculosis*, tiene mayor eficacia al prevenir la aparición de tuberculosis en combinación con isoniazida y rifampicina, con actividad frente a cepas susceptibles o multirresistentes.<sup>6</sup> La dosis es de 300 mg al día con o sin administración de rifampicina durante 14 días.<sup>24</sup>

El sudoterb, con potencial contra *M. tuberculosis*, se prescribe en combinación con agentes antituberculosos para eliminar el bacilo de los pulmones en menor tiempo que la terapia convencional. El mecanismo de acción no está bien establecido hasta el momento.<sup>24</sup>

La pretomanida (PA-824) es una nitroimidazooxazina, que inhibe la pared celular; es estimulante de óxido nítrico e inhibidor de la síntesis de proteínas, es activa contra el complejo *M. tuberculosis in vitro* incluso contra cepas resistentes y en condiciones anaerobias. Su vía de administración es oral de < 1 µg/mL frente a cepas recombinantes y multiresistentes; entre los eventos adversos más frecuentes que ocurren en un 10% está la neuropatía periférica (asociada con linezolid), acné, náuseas, vómitos, dolor musculoesquelético, cefalea, aumento de las enzimas hepáticas, dispepsia, disminución del apetito, dolor pleurítico, infección de las vías respiratorias inferiores, hemoptisis, tos, discapacidad visual y diarrea; existen otros eventos que ocurren de manera más ocasional (en menos del 5%) e incluyen pancreatitis, disgeusia, convulsiones, leucopenia, aumento de CPK en sangre, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hipomagnesemia e hiponatremia.<sup>26</sup>

La bedaquilina es una diarilquinolina que bloquea la bomba de adenosina trifosfato (ATP), es altamente lipofílica y tiene vida media de 4 a 5 meses.<sup>29</sup> En el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos la dosis indicada es de 400 mg al día durante 14 días, después se continúa con 200 mg tres veces semanalmente durante 22 semanas.<sup>30</sup> Los eventos adversos que ocurren con más frecuencia son: artralgias, náuseas, disminución del apetito, dispepsia, hipoestesia, dolor en las extremidades y nasofaringitis.<sup>31</sup> En las primeras fases de estudio existían preocupaciones debido a la posible toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT), se ha mostrado que la toxicidad es limitada en gravedad, frecuencia y es generalmente reversible,

por tanto, es necesario tener una atención en el control del intervalo QT al momento de administrar bedaquilina.<sup>32</sup>

La delamanida es un nitroimidazooxazol bicíclico que inhibe la síntesis del ácido micólico, es activa contra bacilos replicantes y latentes, extracelulares e intracelulares, tiene actividad bactericida temprana y muestra mejoría significativa en cultivos de esputo con dos meses de tratamiento.<sup>33</sup> Se prescribe en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos con dosis de 100 mg dos veces al día durante 6 meses.<sup>27</sup> El evento adverso más frecuente es la prolongación del intervalo QT, pero sin consecuencias clínicamente significativas; otros eventos adversos que ocurren con menor frecuencia son: vómitos, gastritis, dispepsia y cefalea.<sup>34</sup>

El linezolid pertenece a la familia de las oxazolidinonas, es de amplio espectro, ataca aerobios y anaerobios, bacterias grampositivas y micobacterias. Se une a la porción 23S de la subunidad 50S, limita el crecimiento de bacterias interrumpiendo la síntesis de proteínas.<sup>28</sup> Este fármaco es eficaz en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y la extremadamente resistente; entre los principales eventos adversos que ocasiona están la mielosupresión y la neuropatía.<sup>35</sup>

La clofazimina es un rimiноfenazina, tiene amplio espectro antimicrobiano, contra micobacterias y muchos tipos de microorganismos: bacterias, parásitos y hongos, es activa contra organismos grampositivos y resistencia a gramnegativos.<sup>36</sup> En la actualidad se agregó en el nuevo régimen de segunda línea de corta duración contra tuberculosis resistente a múltiples fármacos, debido a que ha mostrado alta eficacia en un 69%. Los eventos adversos más comunes son gastrointestinales, neurológicos e hiperpigmentación.<sup>37</sup> Una dosis adecuada ayudaría a controlar los eventos adversos, principalmente la fotosensibilidad e intolerancia gástrica que son los más frecuentes.<sup>38</sup>

Se han realizado ensayos clínicos para disminuir la duración del tratamiento y la cantidad de fármacos e identificar cuál tratamiento es el más eficaz contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente: endTB, NExT, Otsuka, STAND, STREAM II, TB-PRACTECAL y ZeNiX.<sup>39</sup> El **Cuadro 1** describe los

diferentes ensayos clínicos para un tratamiento eficaz contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y la extremadamente resistente.

El ensayo NExT evaluó el efecto de un nuevo régimen de tratamiento de 6 a 9 meses que incluyó: tratamiento oral de linezolid 600 mg al día (redu-

**Cuadro 1.** Ensayos clínicos para un tratamiento eficaz de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente

Nombre	Fármaco	Objetivos	Descripción	Número de registro
endTB	Bedaquilina/ Delamanida	Conocer la eficacia de los regímenes contra tuberculosis resistente a múltiples fármacos	Estudio con 2600 pacientes con un periodo de tiempo de 20-24 meses	NCT03259269
NExT	Bedaquilina	Evaluar el efecto de un nuevo régimen de tratamiento de 6-9 meses sin inyección, régimen de linezolid, bedaquilina, levofloxacina, pirazinamida y etionamida a dosis altas	Estudio con 154 pacientes con un periodo de 0 a 36 meses	NCT02454205
Otsuka	Delamanida	Evaluar la eficacia de delamanida administrada por vía oral en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos	Estudio con 511 pacientes, durante un periodo intensivo de 6 meses, seguido de 30 meses de seguimiento posterior de 6 a 12 meses	NCT01424670
STAND	Pretomanida	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación de moxifloxacino, pretomanida y pirazinamida	Estudio con 284 pacientes. Moxifloxacino 400 mg, pretomanida 200 mg y pirazinamida 1500 mg por 26 semanas	NCT02342886
STREAM II	Bedaquilina	Evaluar un régimen de tratamiento estándar de fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos	Estudio con 588 pacientes, durante un periodo de 76 semanas. Bedaquilina, clofazimina, etambutol, levofloxacina y pirazinamida administradas durante 40 semanas que se complementa con isoniazida y protionamida durante las primeras 16 semanas	NCT02409290
TB-PRACTECAL	Bedaquilina/ Pretomanida	Evaluar regímenes de tratamiento cortos que contienen bedaquilina y pretomanida, con combinación de medicamentos antituberculosos existentes y reutilizados	Estudio con 630 pacientes. Régimen 1; bedaquilina 400 mg una vez al día durante 2 semanas, seguido de 200 mg, 3 veces a la semana durante 22 semanas	NCT02589782
ZeNiX	Bedaquilina/ Pretomanida/ Linezolid	Evaluar eficacia, tolerabilidad y seguridad de tratamiento de linezolid, bedaquilina y pretomanida en pacientes con MDR/XDR-TB	Estudio con 109 pacientes, tratamiento durante 26 semanas, en donde se realizará una muestra de esputo a la semana 16 y seguimiento durante 78 semanas después de finalizar el tratamiento	NCT03086486

MDR-TB: tuberculosis resistente a múltiples fármacos; XDR-TB: tuberculosis extremadamente resistente. Información de los ensayos clínicos obtenida de diferentes sitios: endTB,<sup>40</sup> NExT,<sup>41</sup> Otsuka,<sup>34</sup> STAND,<sup>42</sup> STREAM II,<sup>43</sup> TB-PRACTECAL<sup>44</sup> y ZeNiX.<sup>45</sup>

cir en caso de toxicidad a 300 mg), bedaquilina 400 mg durante 2 semanas, seguido de 200 mg tres veces por semana, levofloxacina 750 mg (< 50 kg) o 1000 mg (50 kg) al día, pirazinamida 1000-1750 mg (40-50 kg) o 1750-2500 mg (51-70 kg) o 2000-25,000 mg (71-90 kg) al día y etionamida 15 mg/kg.<sup>37</sup>

El ensayo Otsuka evaluó la eficacia de delamanida en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, se administraron 100 mg dos veces al día durante 2 meses seguidos de 200 mg una vez al día durante 4 meses en combinación con un régimen de tratamiento de base optimizado, seguido de un periodo intensivo de 6 meses con tratamiento optimizado que se administró durante el periodo de continuación de 12 a 18 meses y ofreció un seguimiento posterior de 6 a 12 meses. La delamanida ha demostrado tener beneficios a corto y largo plazo.<sup>34</sup>

El ensayo controlado con distribución al azar STREAM comparó varios tratamientos contra la tuberculosis multirresistente. La OMS recomienda que el curso del tratamiento sea de 18 a 24 meses, con un régimen de 9 a 12 meses. Un tiempo de tratamiento más prolongado puede llevar al 50% del éxito del tratamiento, mientras que un plan de tratamiento más corto (de 9 a 12 meses) puede aumentar la tasa de éxito del tratamiento al 80%. Por ello, dos nuevos fármacos antituberculosos (bedaquilina y delamanida) han mejorado significativamente los resultados en los pacientes.<sup>46</sup> La OMS no recomienda la combinación de bedaquilina y delamanida debido a su alto potencial de riesgo de toxicidad cardíaca; sin embargo, en casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente difíciles de tratar, se ha considerado prescribir estos dos fármacos como opción de emergencia.<sup>47</sup>

En el estudio ZeNiX se incluyeron tres fármacos: bedaquilina, pretomanida y linezolid, que tienen actividad bactericida contra *M. tuberculosis* y existe poca resistencia. Se evaluó la seguridad

y eficacia de la combinación de estos fármacos durante 26 semanas en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos que no respondieron a un tratamiento o que suspendieron el régimen de segunda línea. Se obtuvieron resultados favorables en 109 pacientes; de ellos, 11 mostraron resultados desfavorables, 7 defunciones (6 durante el tratamiento y una durante el seguimiento por una causa desconocida), un retiro de consentimiento durante el tratamiento, 2 recaídas durante el seguimiento y una pérdida durante el seguimiento.<sup>48</sup>

Los ensayos clínicos han demostrado que delamanida tiene buena tolerabilidad y seguridad. Mientras que los fármacos reutilizados como linezolid y clofazimina pueden ser complementarios para mantener una eficacia en un régimen que contiene delamanida. Los regímenes que contienen delamanida pueden lograr una tasa alta de éxito en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y la extremadamente resistente.<sup>49</sup>

Se han incluido nuevos fármacos: fluoroquinolonas, linezolid, bedaquilina y clofazimina en el tratamiento contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y se consideran esenciales debido a que tienen la capacidad bactericida, esterilizante o ambas, por lo que no es necesario recurrir a medicamentos acompañantes, solo en caso de resistencia severa. En la actualidad, se recomienda administrar al menos 3 fármacos básicos, ya sea 1-2 que tengan buena actividad bactericida y 1-2 con buena actividad esterilizante.<sup>50</sup>

En la actualidad se abordan regímenes de tratamiento en tres grupos: A, B y C, además de clasificarlos por efectividad y toxicidad.<sup>32</sup> En el grupo A se encuentran los fármacos de prioridad: levofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina y linezolid; en el grupo B se agrega clofazimina, cicloserina o terizidona y, por último, el grupo C incluye los medicamentos que se prescriben

cuando los grupos A y B no puedan administrarse: etambutol (E), delamanida, pirazinamida, imipenem o meropenem, amikacina o estreptomycin, etionamida o protionamida y ácido p-aminosalicílico. Debido al aumento del fracaso al tratamiento y recaída ya no se recomienda kanamicina y capreomicina en un régimen prolongado; la amoxicilina-ácido clavulánico solo debe administrarse con los carbapenémicos, pero no individualmente.<sup>29</sup>

Se han realizado ensayos clínicos muy importantes para ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente, en los que se ha intentado acortar el tratamiento, ofrecer un fármaco con mayor especificidad y sensibilidad y menos efectos secundarios. En el **Cuadro 2** se muestra la clasificación de tratamiento de los antiguos y nuevos fármacos contra la tuberculosis resistente a fármacos, según su efectividad y los principales efectos secundarios de cada fármaco.<sup>29</sup>

### Tratamiento de tuberculosis en pacientes con VIH multirresistente

Las personas con VIH son más susceptibles a contraer tuberculosis, en 2020 ocurrieron 214,000 defunciones por tuberculosis asociada con VIH. El esquema de tratamiento en pacientes con VIH es el mismo que en los sujetos sin VIH.<sup>1</sup>

El tratamiento se divide en cuatro grupos y el régimen del tratamiento se basa en pirazinamida más cuatro medicamentos antituberculosos de los grupos A, B, C y D:

- *Grupo A:* se recomienda la administración de fluoroquinolonas: levofloxacina 10-15 mg/kg al día, moxifloxacina 400 mg al día y gatifloxacina 400 mg al día.
- *Grupo B:* se recomiendan los inyectables de segunda línea: amikacina, capreomicina y kanamicina, una dosis inicial de 15 mg/kg al día; la dosis máxima es de 1 g.

**Cuadro 2.** Categoría A, B, C para el tratamiento de tuberculosis farmacorresistente y principales efectos secundarios

Grupo	Fármaco	Efectos secundarios
A	Levofloxacino	Cefalea, insomnio, psicosis, mareo, malestar gastrointestinal.
	Moxifloxacino	Prolongación del intervalo QT, artralgias, náuseas, disminución del apetito, dispepsia, hipoestesia, dolor en las extremidades y nasofaringitis.
	Bedaquilina	Mielosupresión, neuropatía periférica, malestar gastrointestinal.
B	Linezolid	
	Clofazimina	Malestar gastrointestinal, acné, hiperpigmentación.
C	Cicloserina o terizidona	Psicosis, ansiedad, depresión, mareos, cefalea, insomnio
	Etambutol	Náusea, vómito, dolor abdominal, hepatotoxicidad, trombocitopenia.
	Delamanida	Prolongación del intervalo QT, vómitos, gastritis, dispepsia y cefalea.
	Pirazinamida	Artralgia, síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad, rabdomiólisis, dermatitis.
	Imipenem o meropenem	Náuseas, vómitos, en algunas ocasiones aumento de enzimas hepáticas.
	Amikacina	Ototoxicidad, toxicidad renal, náuseas, vómitos.
	Estreptomycin	Ototoxicidad, toxicidad renal, vértigo, hipersensibilidad.
	Etionamida o protionamida	Neuropatía periférica, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipotiroidismo, alopecia, hipersensibilidad, ginecomastia.
	ácido p-aminosalicílico	Malestar gastrointestinal, hepatitis, trombocitopenia, hipotiroidismo.

- *Grupo C*: se recomienda la administración de otros medicamentos de segunda línea: etionamida/protionamida 15-20 mg/kg al día, cicloserina/terizodona 10-15 mg/kg al día, linezolid 600 mg al día y clofazimina 100-200 mg al día.
- *Grupo D*: son medicamentos complementarios.
  - Pirazinamida 25 mg/kg/día, etambutol 15-25 mg/kg/día e isoniacida 600-1500 mg/día.
  - Bedaquilina/delamanida 200 mg al día.
  - Imipenem/cilastatina 1g IV cada 12 horas, meropenem 1 g vía IV cada 8 horas, amoxicilina clavulanato 80 mg/kg al día.

#### Tratamiento de tuberculosis multirresistente en pacientes embarazadas

En el tratamiento de tuberculosis en pacientes embarazadas está contraindicada la administración de amikacina, estreptomycin, protionamida y etionamida debido a los efectos teratogénicos. Mientras que la bedaquilina en el embarazo se ha asociado con bajo peso al nacer en un 45% de los recién nacidos.

#### CONCLUSIONES

La investigación indica que los nuevos medicamentos aprobados por la FDA: bedaquilina, pretomanida y linezolid son eficaces en un 85-90% de los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente. Los ensayos clínicos que se mencionaron con anterioridad son de suma importancia, ya que permiten tener diferentes regímenes para el tratamiento de la tuberculosis y proporcionar al paciente un tratamiento más corto, mayor efectividad, con menos efectos adversos y to-

xicidad, con el fin que el paciente tenga mejor apego al tratamiento y disminuyan las recaídas o el abandono.

#### REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Nahid P, Mase S, Battista G, Sotgiu G, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. *American Thoracic Society Documents* 2019; 200: e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>.
3. Paneque E, Rojas L, Pérez M. La tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2018; 17 (3): 353-363.
4. Cruz A, Armas L, Plascencia A, Plascencia A. Desde las primeras nociones sobre la tuberculosis hasta la estrategia "fin de la tuberculosis": desafíos sociales para la infancia en México. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2017; 69 (2): 1-15.
5. González J. Microbiología de la tuberculosis. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2014; 15 (1): 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2014.01.001>.
6. Flores M, Villalpando A. Fármacos en Evaluación Clínica para el tratamiento de tuberculosis. *Salud Jalisco* 2018; 2 (1): 42-51.
7. Arango M. Historia natural de la tuberculosis. *Fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño. Neumología Pediátrica* 2015; 10: 155-159.
8. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, et al., Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
9. Fajardo G, Reyes O, Varela D, Medina K. Tuberculosis pulmonar y métodos diagnósticos laboratoriales actuales. *Fac Cienc Med* 2018; 15: 35-44.
10. Delgadillo J, Padilha C, Rodríguez K. Los pros y contras de los métodos de diagnóstico microbiológico de tuberculosis. *Universidad Nuestra Señora de la Paz* 2018; 1: 1-10.
11. Navarro A, Marco S, Fernandez P, Moreno M, Gomila B, Ibañez M. Modelo predictivo clínico-radiológico para diagnosticar tuberculosis pulmonar activa. *Rev Chil Radiol* 2019; 25 (2): 47-49.
12. Viñuelas-Bayón J, Vitoria MA, Samper S. Rapid diagnosis of tuberculosis. Detection of drug resistance mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35 (8): 520-528. doi: 10.1016/j.eimc.2017.01.015.
13. Sardiñas M, García G, Rosarys Martínez M, Díaz R, Mederos LM. Importancia del control de la calidad de la baciloscoopia en los laboratorios de diagnóstico de tuberculosis [Importance of quality control of bacilloscopy in laboratories that perform diagnosis of tuberculosis]. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (3): 282-286. doi: 10.4067/S0716-10182016000300005.

14. Arias F, Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir* 2016; 32 (4): 254-259. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000400007>.
15. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its treatment: An overview. *Mini Rev Med Chem* 2018; 18 (1): 58-71. DOI: [10.2174/1389557516666160823160010](https://doi.org/10.2174/1389557516666160823160010).
16. Caminero J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Revista Clínica Española* 2016; 216 (2): 76-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>.
17. Rabahi MF, Silva Júnior JLRD, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tuberculosis treatment. *J Bras Pneumol* 2017; 43: 472-486. DOI: [10.1590/S1806-37562016000000388](https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388).
18. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116 (43): 729-735. DOI: [10.3238/arztebl.2019.0729](https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0729).
19. Seaworth BJ, Griffith DE. Therapy of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017; 5 (2). DOI: [10.1128/microbiolspec.TNMI7-0042-2017](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0042-2017).
20. Block M, Blanchard DL. Aminoglycosides. 2021 Jul 23. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
21. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2017; 53 (9): 501-509. DOI: [10.1016/j.arbres.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006).
22. Yılmaz FF, Eraç B, Ermertcan Ş, Çavuşoğlu C, Biçmen C, Aktoğu Özkan S, Hoşgör Limoncu M. In vitro effects of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin on *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberk Toraks* 2018; 66 (1): 32-36. DOI: [10.5578/tt.58677](https://doi.org/10.5578/tt.58677).
23. Deshpande D, Pasipanodya JG, Mpagama SG, Bendet P, et al. Levofloxacin pharmacokinetics/pharmacodynamics, dosing, susceptibility breakpoints, and artificial intelligence in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2018; 67 (suppl. 3): S293-S302. DOI: [10.1093/cid/ciy611](https://doi.org/10.1093/cid/ciy611).
24. AlMatar M, AlMandael H, Var I, Kayar B, Köksal F. New drugs for the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Biomed Pharmacother* 2017; 91: 546-558. DOI: [10.1016/j.biopha.2017.04.105](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.105).
25. Vasava MS, Nair SG, Rathwa SK, Patel DB, Patel HD. Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2019; 66 (1): 12-19. DOI: [10.1016/j.ijtb.2018.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.07.004).
26. Keam SJ. Pretomanid: First Approval. *Drugs* 2019; 79 (16): 1797-1803. DOI: [10.1007/s40265-019-01207-9](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01207-9).
27. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, Chakaya J, Rustomjee R, Migliori GB, Marais B, Schito M, Churchyard G, Swaminathan S, Hoelscher M, Zumla A. Tuberculosis--advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (4): e34-46. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0).
28. Mohammad A. Newly developed drugs invented to treat tuberculosis in clinical trial. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* 2017; 26 (1): 1-22. DOI: [10.5246/jcps.2017.01.001](https://doi.org/10.5246/jcps.2017.01.001).
29. Shah I, Poojari V, Meshram H. Multi-drug resistant and extensively-drug resistant tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2020; 87 (10): 833-839. DOI: [10.1007/s12098-020-03230-1](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03230-1).
30. Ignatius EH, Dooley KE. New drugs for the treatment of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2019; 40 (4): 811-827. DOI: [10.1016/j.ccm.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.08.001).
31. Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir Investig* 2020; 51 (8): 45-51. DOI: [10.1016/j.resinv.2019.08.004](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.004).
32. Pontali E, Raviglione MC, Migliori G B. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2019; 28 (152). 190035. DOI: [10.1183/16000617.0035-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019).
33. Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchi N, Liu Y, Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2018; 108: 186-194. DOI: [10.1016/j.tube.2017.12.006](https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.12.006).
34. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E. 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 (3): 249-259. doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0).
35. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15 (1): 41. DOI: [10.1186/s12941-016-0156-y](https://doi.org/10.1186/s12941-016-0156-y).
36. Cholo MC, Mothiba MT, Fourie B, Anderson R. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (2): 338-353. DOI: [10.1093/jac/dkw426](https://doi.org/10.1093/jac/dkw426).
37. Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? *J Bras Pneumol* 2020; 46 (02): e20200009. DOI: [10.36416/1806-3756/e20200009](https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200009).
38. Brouqui P, Quenard F, Drancourt M. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB). *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(5): 554-557. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2017.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.02.008).
39. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udwadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology* 2018; 23 (7): 656-673. DOI: [10.1111/resp.13304](https://doi.org/10.1111/resp.13304).
40. Khan U, Hueriga H, Khan AJ, Mitnick C, et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with

- bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis* 2019; 19 (1): 733. DOI: 10.1186/s12879-019-4378-4.
41. Tiberi S, Muñoz M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Migliori GB. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology* 2018; 24 (2): 86-98. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.10.009.
  42. Gardner CA, Acharya T, Pablos-Méndez A. The global alliance for tuberculosis drug development—accomplishments and future directions. *Clin Chest Med* 2005; 26 (2): 341-347. doi: 10.1016/j.ccm.2005.02.008.
  43. Organización Mundial de la Salud. Anti-tuberculosis drug resistance in the world (No. WHO/CDS/TB/2000.278). 2000, World Health Organization.
  44. Frontières MS. Revised international definitions in tuberculosis control: comments from the Aral Sea Area tuberculosis programme. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5 (11): 1071-1076.
  45. Mirzayev F, Viney K, Linh NN, Gonzalez-Angulo L, et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J* 2021; 57 (6). doi: 10.1183/13993003.03300-2020.
  46. Loveday M, Reuter A, Furin J, Seddon JA, Cox H. The STREAM trial: missed opportunities and lessons for future clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (4): 351-353. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30106-9.
  47. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, et al. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J*. 2018; 52 (1): 1800934. DOI: 10.1183/13993003.00934-2018.
  48. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382 (10): 893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
  49. Mok J, Kang H, Koh WJ, Woo B, et al. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. *Eur Respir J* 2019; 54 (5): 1900811. DOI: 10.1183/13993003.00811-2019.
  50. Caminero JA, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Update of SEPAR guideline “Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis”. *Arch Bronconeumol* 2020; 56 (8): 514-521. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.03.021.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.