

Avances en tuberculosis en el 54° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias.

1^{ra} parte: nuevos esquemas acortados para tuberculosis drogoresistente ¿son adecuados para todos?¹

LUIS ADRIÁN RENDÓN* y CARLOS PEÑA M.**

New shortened schemes for drug-resistant tuberculosis. Are they suitable for everyone?

This presentation takes a tour through the different therapeutic schemes of drug-resistant tuberculosis. It shows how researchers use the new drugs available and develop different increasingly shortened schedules and exclusive oral administration, with the intention of achieving greater efficacy in curing resistant tuberculosis, with fewer side effects and lower lethality. The search for regimens with a duration similar to therapies of sensitive cases of tuberculosis (primary regimens of 6 months) is the main objective. Molecular tests, such as Xpert, greatly help in selecting therapy regimens, according to the susceptibility profile of the cases (resistance to isoniazid, rifampicin, fluorquinolones and combinations). Current drug-resistant tuberculosis therapies are based on new drugs such as fluorquinolones, bedaquiline and linezolid, but other drugs such as pretomanid and delamanid are also being recommended.

Key words: Tuberculosis Multidrug-Resistant; isoniazid; Rifampin; Isoniazid, Pharmaceutical preparations; bedaquiline; pretomanid; linezolid; Humans.

Resumen

En esta presentación se realiza un recorrido a través de los diferentes esquemas terapéuticos de la tuberculosis drogo-resistente. Se muestra como los investigadores utilizan los nuevos fármacos disponibles y desarrollan diferentes esquemas cada vez más acortados y de administración por vía oral exclusiva, con la intención de lograr una mayor eficacia de curación de la tuberculosis resistente, con menos efectos colaterales y menor letalidad. La búsqueda de esquemas con una duración similar a las terapias de casos sensibles de tuberculosis (esquemas primarios de 6 meses) es el objetivo principal. Las pruebas moleculares como el Xpert ayudan enormemente a seleccionar los esquemas de terapia, según el perfil de susceptibilidad de los casos (resistencia a isoniazida, rifampicina, fluorquinolonas y combinaciones). Las terapias actuales de la tuberculosis drogo-resistente se basan en nuevos fármacos como fluorquinolonas, bedaquilina y linezolid, pero otros fármacos como pretomanid y delamanid también están siendo recomendados.

Palabras clave: Tuberculosis Multidrogo-Resistente; isoniazida; Rifampicina; preparaciones farmacéuticas; bedaquilina; pretomanid; linezolid; Seres humanos.

¹Texto basado en la ponencia del Dr. L.A. Rendón en el 54° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Viña del Mar, 26 de noviembre, 2023

* Profesor de Medicina y Neumología, Universidad de Monterrey, Nueva León, México. Vicepresidente, Asociación Latino-Americana de Tórax: ALAT.

** Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Central, Chile. Coordinador Comisión de Tuberculosis, SER.

Introducción

La resistencia a los fármacos de primera línea como Rifampicina (R) e Isoniazida (H) se ha convertido en un gran problema actual. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el año 2021 la incidencia de tuberculosis (TBC), luego de una reducción en la localización de casos asociada a la pandemia COVID-19, muestra un incremento de 3,6%, retrocediendo al menos 5 años en la situación epidemiológica mundial. De la misma manera los casos de TBC resistente han aumentado llegando a 450.000 casos. La resistencia a R está presente en el 3,6% de los casos *nuevos* de TBC y en el 18% de los casos *antes tratados*¹. Las nuevas definiciones de casos resistentes siguen considerando a la resistencia a R sola o combinada con resistencia a H como caso multidrogoresistente (MDR). Si el caso de TBC MDR es además resistente a Fluorquinolonas (Fq) se considera como un caso Pre-extensamentedrogoresistente (Pre-XDR). Si el caso Pre-XDR muestra resistencia agregada a Bedaquilina (Bdq) y/o Linezolid (Lzd) se considera que es un caso de TBC extensamente resistente (XDR). En los años 2020 y 2021, 71% de los casos de TBC pulmonar bacteriológicamente demostradas son testeados para susceptibilidad a R lo que es un avance importante con respecto al año 2019 donde se testeaba al 61%. Sin embargo, solo en el 50% de los casos actuales se realiza estudios de susceptibilidad a Fq¹. Esto genera un subdiagnóstico de los casos resistentes y asociado al hecho de que casi 1 de cada 3 casos resistentes es enrolado en una terapia específica para resistencia, mantenemos una población que continúa transmitiendo TBC resistente a la comunidad. Sin embargo, en el año 2021 el ingreso de personas a terapias de resistencias muestra un ligero incremento (7,5%) que esperamos siga creciendo. Pero no solo ese es el problema, también está el hecho de la menor curación que presentan estos casos resistentes. Para el año 2021 los casos sensibles (esquemas primarios) registran una curación de 86% y los casos resistentes (datos de 2019) tienen una curación de 60% (en 2012 la curación era de 50%). Esperamos de acuerdo a los datos de esta presentación, que el éxito de la terapia de casos resistentes a esquemas de primera línea se incremente.

Presentación de nuevos esquemas acertados para TBC drogo-resistentes

Al igual que la TBC sensible, la TBC resistente requiere de la combinación de 4 drogas

con capacidad bactericida y esterilizante para acortar el tiempo de terapia, reducir las recaídas y evitar la aparición de cepas resistentes. Los fármacos que tienen estas propiedades son las Fq (Moxifloxacino=Mfx y Levofloxacino=Lfx), Bdq, Lzd, Clofazimina (Cfz), Delamanid (Dlm) y Pretomanid (Ptm). Por otro lado la Kanamicina (Kn), Amikacina (Amk) y carbapenémicos, son sólo bactericidas mientras que la Protionamida (Pto), Etionamida (Eto) y la Cicloserina (Cs) también son bactericidas, pero débiles.

Hasta el año 2018 los tratamientos de TBC MDR consideraban terapias de larga duración (régimen largo) que podían alcanzar hasta 18 a 20 meses y que incluían 5 o más drogas: Fq, Kn, Pto, Cs, Pirazinamida (Z) asociado en muchos casos a Etambutol (E) y/o H a altas dosis (Had). El éxito terapéutico se lograba en el 50% de los casos, pero el 45% de los pacientes presentaba eventos adversos. En estos esquemas el único fármaco nuevo con capacidad esterilizante era la Fq. Al menos la mitad de los casos era resistente a Z. La OMS consideraba que los inyectables eran una buena opción de terapia, figurando en el grupo B, donde los fármacos preferidos son los del grupo A, B y C (Tabla 1)².

A partir del año 2019 la clasificación de los fármacos recomendados para TBC, de acuerdo a su potencia en la terapia, coloca a la Bdq y Lzd como agentes principales de terapia (grupo A) junto a la Fq y comienza a incorporar a la Clofazimina (Cfz) como droga importante (Tabla 2)³.

Con el uso de esquemas que incluían los nuevos fármacos se publica meta-análisis de 12.030 casos que reúne 50 estudios y que informa un éxito de terapia de 61%, con 8% de fracasos y recaídas y 14% de muertes⁴. Se pudo correlacionar el éxito al uso de Lzd, Lfx, carbapenémicos, Mxf y Bdq junto a una reducción en las muertes (excepto con los carbapenémicos). El uso de AMK reporta un muy modesto beneficio mientras que el uso de Kn y Capreomicina se asocia con peores resultados, lo que sella la salida de estos fármacos de los esquemas. El número óptimo de fármacos se establece en 5 para la fase inicial y 4 para la fase de continuación. Sin embargo, las terapias aún son prolongadas (18 a 20 meses).

A partir del año 2020 la OMS promueve una terapia a base de Fq, Bdq, Lzd y Cfz⁵. En un régimen largo (18-20 meses de terapia) recomienda el uso de Bdq, Fq, Lzd, con opciones de agregar Cfz, Cs, E, Dlm, Z y carbapenémicos y en caso de no contar con los fármacos del eje de terapia se podía utilizar Eto o Pto, Amk y PAS. Aparece además la recomendación de un régimen corto (9 a 12 meses) también basado en Bdq: 6

Tabla 1. Fármacos recomendados por la OMS para régimen largos de TBC RR/MDR

GRUPO DE FÁRMACOS SEGÚN PREFERENCIA DE USO	FÁRMACOS	ABREVIATURA
Grupo A <i>(más utilizados)</i> Fluorquinolonas	Levofloxacino Moxifloxacino Gatifloxacino	Lfx Mfx Gfx
Grupo B Agentes inyectables de segunda línea	Amikacina Capreomicina Kanamicina Estreptomicina	Am Cm Km S
Grupo C Otros Agentes	Etionamida/Protionamida Cicloserina/Terizidona Linezolid Clofazimina	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz
Grupo D Agentes adicionales <i>(de uso ocasional)</i>	D1 Pirazinamida Etambutol Altas dosis de Isoniazida D2 Bedaquilina Delamanid D3 Ácido Para aminosalicílico Imipenen-cilastatina Meropenem Amoxicilina con ácido clavulánico Tioacetazona	Z E H ^b Bdq Dlm PAS Ipm Mpm Amx-Clv T

Fuente: WHO Treatment Guidelines for Drugs-resistant Tuberculosis, 2016 Update².

Tabla 2. Fármacos recomendados por la OMS para régimen largo de TBC RR/MDR

GRUPO DE FÁRMACOS SEGÚN PREFERENCIA DE USO	FÁRMACOS	ABREVIATURA
Grupo A : <i>Incluye los 3 fármacos</i>	Levofloxacino o Moxifloxacino Bedaquilina	Lfx/Mfx Bdq
Grupo B: <i>Incluye 1 o 2 fármacos de este grupo</i>	Clofazimina Cicloserina o Terizidona	Cfz Cs/Trd
Grupo C <i>Fármacos adicionales para completar esquemas cuando no se pueden recibir algunos fármacos de los grupos A y B</i>	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-cilastatina o Meropenem Amikacina o Esterptomicina Etionamida o Protionamida Ácido para amino salicílico	E Dlm Z Ipm-Clv o Mpm Am o S Eto o Pto PAS

Fuente: WHO Treatment Guidelines for Drugs-resistant Tuberculosis, 2019³.

meses de Bdq y 4 a 6 meses de Eto, E, H en altas dosis y Cfz seguido de 5 meses con Fq, Cfz, E y Z. Estas recomendaciones son para los casos de TBC pulmonar y se advierte las limitaciones del uso de Bdq en personas con VIH: la Bdq reduce los niveles de Efavirenz (fármaco usado en terapia antirretroviral) y el efecto *booster* de los Inhibidores de proteasas incrementa los niveles de Bdq pudiendo incrementar en el ECG la duración del intervalo QT corregido. Además, existen toxicidades neurológicas como neuropatía y convulsiones y también hepatitis. Se excluye de estos esquemas a niños menores de 6 años, y no se recomienda su uso en embarazadas ni en

lactancia así como su uso en terapia de formas extra-pulmonares. Además, restringe el uso de Dlm a mayores de 3 años). La frecuencia de eventos adversos serios registrados son por la administración de estos fármacos es la siguiente: Bdq 2,4%, Mxf 2,9%, Cfz 3,6%, Lfx 4,1%, Z 8,8% y Lzd 17,2%.

Algunos expertos comienzan a considerar que esquemas que incluyen 3 fármacos nuevos con capacidad esterilizante como Mfx, Bdq y Lzd pueden acortar el tiempo de terapia y que la Cfz para casos Pre-XDR con resistencia a Fq puede ser efectiva para el tratamiento de la TBC resistente⁶.

Un esquema conocido como “Bangladesh” de un régimen corto de 9 a 12 meses aplicado en 515 pacientes de ese país mostró una curación de 85% pero utilizaba 7 fármacos (Fq, Inyectables, Pto, Cfz, H en altas dosis, E y Z)⁷. Llamaba la atención la proporción alta de curación, pero resultó ser bastante largo ya que el 85% de los pacientes completó su terapia en un período de 12 meses y era susceptible a fracasar si existía resistencia a Fq y Z. Como Fq utilizaba gatifloxacino que posteriormente se retiró del mercado por ocasionar trastornos de la glicemia). Otro esquema promisorio publicado en el año 2019 conocido como “STREAM”⁸ comparaba un esquema largo de 20 meses con uno de corta duración de 9 a 11 meses, pero incluía un inyectable (Kn), Mfx, Cfz, E, Z, H, Pto. Las dosis de Mfx eran altas (800 mg). La eficacia de curación era similar (esquema corto 78,8% y largo 79,8%). Sin embargo, la adherencia al esquema largo era menor (43,1% contra 75,1%). Los eventos adversos severos son importantes tanto en el esquema corto (48,2%) como en el largo (45,4%). En el esquema corto la prolongación del intervalo QTc alcanza los 500ms en el 11% de los casos. Además el esquema corto tiene mayor letalidad (8,5%) que el largo (6,4%).

En el año 2019 la FDA aprobó los fármacos Bdq, Ptm, Lzd que componen un estudio llamado Nix-TB que aplica un esquema conocido como BPAL⁹ de duración de 6 a 9 meses y que utiliza Lzd 1200 mg diarios, Bdq a las dosis habituales (carga de 400 mg diarios durante 2 semanas y luego 200 mg diarios cada 48 horas durante 22 semanas) y Ptm 200 mg diarios. Este esquema se usa en TBC XDR y fracasos de MDR. Con el Ptm (conocido previamente como PA-824 durante su desarrollo experimental) un fármaco que inhibe la síntesis de ATP de la micobacteria e interfiere la síntesis del ácido micólico, ganamos un potente bactericida y esterilizante¹⁰, pero debemos tener cuidado en resistencia a Dlm (tiene resistencia cruzada), además es otro fármaco que prolonga el QTc. Sin embargo, la máxima prolongación del intervalo QTc es de 10 ms en promedio se encuentra a las 16 semanas de uso, pero no sobrepasa los 480 ms. Con el uso de este fármaco se demuestra una negativización más precoz del cultivo y una tasa de curación que llega al 90%. Las muertes durante el tratamiento no se debieron a los fármacos y de 47 pacientes en seguimiento por 2 años, solo uno presentó una recaída (2%). Los eventos adversos serios de este esquema son frecuentes (50% de los pacientes) especialmente relacionados a la alta dosis de Lzd (1200 mg diarios): la mielo-supresión alcanzó al 48% y la

neuropatía periférica al 81%. Con frecuencia el Lzd debió suspenderse o reducir su dosis. Sin embargo, 34% de los pacientes completó las 26 semanas de uso y sólo 16% toleró la dosis de 1200 mg diarios. Estos eventos serios requirieron reducir la dosis de Lzd a 600 mg diarios sin menoscabar la eficacia de la terapia lo que induce a pensar en terapias con dosis habituales de ese fármaco. Como señalamos previamente, la OMS durante el año 2020 recomienda un esquema corto de 9 a 12 meses sin fármacos inyectables basado en la Bdq (6Bdq-Lfx-Cfz-E-Z-H/3-6Lfx-Cfz-E-Z) que muestra una curación de 80% pero también recomienda este esquema BPAL para TBC Pre-XDR. Sin embargo, la recomendación es condicional y con muy baja evidencia de su eficacia.

Durante el año 2022 se publicó el estudio ZeNix¹¹ que compara el uso de BPAL en TBC pulmonar MDR/Pre-XDR y XDR de adultos usando una dosis de Lzd variable (600 mg o 1200 mg) administradas por períodos de tiempo variable (2 a 6 meses) y comparando la proporción de recaídas a los 6 y 18 meses posterior al fin de la terapia. La curación global varió entre 84% (con uso de Lzd 600 mg diarios durante 9 semanas) y 93% (con uso de Lzd 1200 mg durante 26 semanas). Los pacientes que usaron 600 mg diarios de Lzd tuvieron menos efectos adversos especialmente la mielosupresión que se observó en 7% contra la dosis de 1200 mg que registró 22%. Con dosis de Lzd de 1200 mg aparece neuritis óptica en 9% de los casos y además, con esa dosis del fármaco el 51% de los pacientes requirió suspenderlo y/o reducir su dosis, mientras que con dosis de 600 mg diarios no apareció neuritis óptica y sólo el 13% de los pacientes requirió reducir la dosis del fármaco o suspenderlo. En todo caso la dosis de Lzd de 600 mg aplicada durante 26 semanas ofreció una curación de 91%. Otro estudio reciente conocido como NEX¹² compara una terapia de 9 meses que contiene un inyectable con una terapia de 6 meses utilizando Lfx, Bdq y Lzd asociado a dos fármacos del grupo B o C en un régimen totalmente oral. En ambos esquemas se aprecia toxicidad frecuente (65,9% en régimen de OMS con inyectable y 34,7% en esquema oral), pero el esquema oral mostró una menor mortalidad en el seguimiento a un año posterior al tratamiento. Con la aprobación del uso de Bdq ya no se volvió a utilizar esquemas con inyectables. En otro estudio conocido como TB-PRACTECAL¹³ se agregó Mfx al esquema BPAL (BPALM). Este esquema fue aplicado en terreno por “Médicos Sin Frontera” como alternativa a TBC resistente a R (TBC RR) y TBC MDR. Al comparar con la terapia de 9 meses usando inyectable la curación fue superior

(89% contra 52%) y los eventos adversos serios menos frecuentes (40% contra 80%). Además, el grupo que utilizó este esquema oral no registró fallecidos. Entonces la OMS generó una comunicación rápida sugiriendo el uso de este esquema para TBC RR/MDR.

Con respecto al Dlm se aprecia un desarrollo posterior ya que incluso en los consensos de expertos hasta el año 2020, no existía suficiente evidencia para recomendar su uso en casos resistentes. Otro problema que se generaba era si podía combinarse Dlm con Bdq, la OMS no recomendaba esta asociación excepto si no había otra alternativa, pero debía ser monitoreado muy estrechamente el QTc. También existía la duda de si el uso de Dlm podría prolongarse por más de 6 meses como después ocurrió con la Bdq. Esta asociación actualmente está reservada para TBC MDR o XDR. Los efectos sobre el QTc de estos fármacos son los siguientes: con la Bdq el intervalo QT cambia 12,3 ms, con Dlm 8,6 ms y con la asociación de ambos fármacos cambia 20,7 ms¹⁵. Otro hecho observado es la mayor conversión del cultivo a las 8 semanas ya que esta conversión es de 88% usando esquemas con Bdq y 83% usando Dlm, pero con la combinación alcanza a 95%. Mientras que la conversión del cultivo a las 24 semanas con la asociación de los fármacos se mantiene en 95% (con el uso de Bdq exclusivo es 92% y con Lzd 91%). Se ha publicado una cohorte de 472 pacientes de 14 países que recibieron una terapia asociada de Dlm con Bdq que ha demostrado seguridad y efectividad¹⁶ a pesar que el 89,6% de esos pacientes recibieron además Lzd y 84,5% recibieron Cfz. El 90,3% tenía una enfermedad extensa y el 74,2% era resistente a Fq. El evento adverso más frecuente fue la neuropatía periférica (28,4%) y

la alteración de los electrolitos (19,9%), ambas situaciones corregibles. Menos frecuentes fueron el daño renal (8,5%), la mielosupresión (5,1%) y el intervalo QTc prolongado (1,5%). El éxito de la terapia alcanzó al 78%, las muertes fueron 8,9% y los fracasos 7,2%. El promedio de duración de la terapia fue de 8 meses.

A pesar de disponer de varios regímenes orales largos y cortos con diferentes combinaciones de fármacos (Tabla 3), no todos estos esquemas son adecuados para todos los pacientes ya que las tolerancias individuales a los fármacos y perfiles de susceptibilidad pueden ser muy variables. Desafortunadamente los tests de susceptibilidad a fármacos en la población mundial no están disponibles para todos y la cobertura de terapias para casos resistentes aún es limitada.

Comentario

Las pruebas moleculares como el Xpert MTB/RIF (plataforma comercial de plataforma automatizada de amplificación de secuencias del genoma del complejo *Micobacterium Tuberculosis*) que además de detectar TBC permite conocer la resistencia a R por detección de mutación de un gen (RpoB) y esta misma prueba usando un cartucho conocido como Xpert XDR puede detectar en los casos de TBC resistencias adicionales como resistencia a Fq, H, inyectables y Eto. Estas pruebas están ya siendo usados más masivamente. Pero para conocer la susceptibilidad a otros fármacos de segunda línea como Bdq, Lzd, Cfz, Dlm y Ptm aún dependemos de los resultados obtenidos de los cultivos procesados en laboratorios de referencia, en nuestro país en el Instituto de Salud Pública. Las sondas comerciales para estos fár-

Tabla 3 Opciones de esquemas orales para TBC resistente a Rifampicina

Régimen oral	Duración total (meses)	Fármacos utilizados	Nº fármacos
Largo (OMS 2020)	18-20	Fq-Bdq-Lzd-Cfz (o Cs)	4
Corto (OMS 2020)	9-12	Fq-Bdq-Cfz-Eto(Pto)-H dosis altas-E-Z	7
Corto (NixTB=Bpal, ZeNix)	6-9	Bdq-Ptm-Lzd	3
Corto (TB-PRACTECAL)	6-9	Bdq-Ptm-Lzd-Mxf	4
Corto (NexT)	6	Bdq-Lzd-Lfx + 2 grupo B o C	5
Corto RR/MDR Chile	9	Bdq-Lzd-Lfx-Cfz	4

Fuente: elaboración propia. Significado de las abreviaturas está señalado en Tablas 1 y 2.

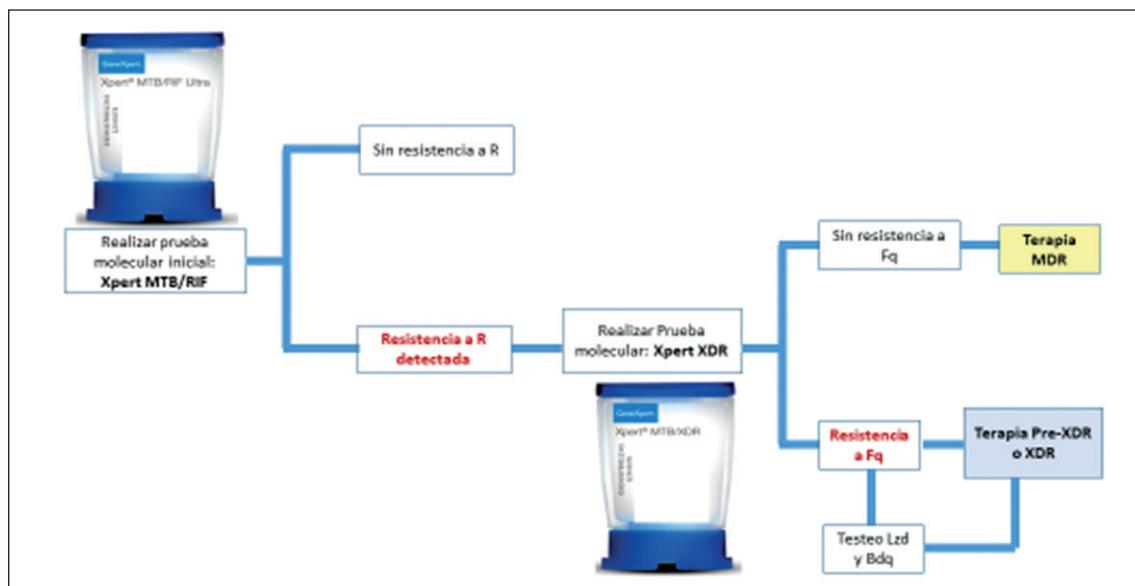


Figura 1. Selección del tratamiento en casos con resistencia inicial a Rifampicina en pruebas moleculares (XPERTMTB/RIF). Fuente: elaboración propia. Significado de las abreviaturas está señalado en el texto.

macos no están disponibles aún. En conclusión, debemos hacer los esfuerzos necesarios para conocer el perfil de susceptibilidad a fármacos como R, Fq e H ya que con esto podemos construir esquemas adecuados para nuestros pacientes (Figura 1). En Chile se ha reemplazado la pesquisa mediante baciloscopia por pruebas moleculares lo que es una gran ventaja operacional para conocer de entrada el perfil de resistencia al principal fármacos del esquema primario (R) y además disponemos de esquemas acertados orales con las nuevas drogas recomendadas internacionalmente (Lfx, Lzd, Cfz, Bdq, Ptm, Dlm) para casos de TBC RR/MDR/Pre-XDR/XDR¹⁷.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Global TB Report 2022 WHO.
- 2.- WHO Treatment Guidelines for Drugs-resistant Tuberculosis, 2016 Update.
- 3.- WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2019
- 4.- NAFEEES A, AHUJA SD, AKKERMAN OW, ALFFENAAR JWC, ANDERSON LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. The Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017. *Lancet*.2018, September 08; 392(10150): 821-34. doi:10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
- 5.- WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 4: Treatment Drug-resistant, 2020
- 6.- CAMINERO JA, GARCÍA-BASTEIRO AL, RENDON A, PIUBELLO A, PONTALI E, MIGLIORI GB. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901272.
- 7.- AUNG KJ, VAN DEUN A, DECLERCQ E, SARKER MR, DAS PK, HOSSAIN MA, et al. Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct; 18(10):1180-7.
- 8.- NUNN AJ, PHILLIPS PPJ, MEREDITH SK, CHIANG CY, CONRADIE F, DALAI D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1201-1213
- 9.- CONRADIE F, DIACON AH, NGUBANE N, HOWELL P, EVERITT D, CROOK AM, et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902.
- 10.- OLARU ID, VON GROOTE-BIDLINGMAIER F, HEYCKENDORF J, YEW WW, LANGE, CHANG KC. Novel drugs against tuberculosis: a clinician’s perspective. *Eur Respir J* 2015; 45: 1119-31 | DOI: 10.1183/09031936.00162314
- 11.- CONRADIE F, BAGDASARYAN TR, BORISOV S, HOWELL P, MIKIASHVILI L, NGUBANE N. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1; 387(9): 810-23.

-
- 12.- ESMAIL A, OELOFSE S, LOMBARD C, PERUMAL R, MBUTHINI L, GOOLAM MAHOMED A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *Am. J. Respir.* 2022, 205 (10): 1214-1227.
- 13.- BERRY C, DU CROS P, FIELDING K, GAJEWSKI S, KAZOUNIS E, MCHUGH TD, et al. TB-PRACTICAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II–III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Trials* (2022) 23:484. [Clinicaltrials.gov NCT02589782](https://clinicaltrials.gov/NCT02589782).
- 14.- BERGER CA, ALIPANAH N, KHEIR F, RUMINJO JK, NAHID P, THOMSON C. Summary for Clinicians: 2019 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17 (8): 911-7.
- 15.- DOOLEY KE, ROSENKRANZ SL, CONRADIE F, MORAN L, HAFNER R, VON GROOTE-BIDLINGMAIER, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tb: a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(7): 975-83. doi:10.1016/S1473-3099(20)30770-2.
- 16.- HUERGA H, KHAN U, BASTARD M, MITNICK CD, LACHENAL N, KHAN PY et al. Safety and Effectiveness Outcomes From a 14-Country Cohort of Patients With Multi-Drug Resistant Tuberculosis Treated Concomitantly With Bedaquiline, Delamanid, and Other Second-Line Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022, 75(8):1307-14.
- 17.- NORMA TÉCNICA PARA EL CONTROL Y LA ELIMINACIÓN DE LA TUBERCULOSIS PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL Y ELIMINACIÓN DE LA TUBERCULOSIS. Actualización 2022 Res. Exenta N°60 MINSAL, 14 de enero, 2022. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud de Chile.

Correspondencia a:

Dr. Carlos Peña Mantinetti
Hospital Clínico San Borja-Arriarán
Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis,
Servicio de Salud Metropolitano Central, Chile
Email: carpemanti@hotmail.com