

REVISIÓN

Current strategies for the treatment of MDR-TB in children and adolescents

Estrategias actuales para el tratamiento de la TB-MDR en niños y adolescentes

Bonanno Mariano Guillermo¹ ✉

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad de medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina. Buenos Aires. Argentina.

Citar como: Guillerm BM. Current strategies for the treatment of MDR-TB in children and adolescents. South Health and Policy. 2023; 2:57. <https://10.56294/shp202357>

Enviado: 25-08-2022

Revisado: 19-01-2023

Aceptado: 12-06-2023

Publicado: 13-06-2023

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaló 

Autor para la correspondencia: Bonanno Mariano Guillermo ✉

ABSTRACT

Introduction: the article addressed the challenge posed by drug-resistant tuberculosis, particularly in its multidrug-resistant form (MDR-TB). It explained how this variant of the disease required more extensive, toxic and costly treatments compared to susceptible tuberculosis, critically affecting vulnerable populations such as children and adolescents.

Development: he explained that treatments for MDR-TB could be standardized or individualized, the latter being more effective but historically long and with multiple adverse effects. He explained that, until 2018, treatments required at least five second-line drugs for 24 months. He also described the standard two-phase treatment for tuberculosis (intensive and consolidation), and how the emergence of resistance to fluoroquinolones and aminoglycosides worsened the results. The article highlighted the impact of newer drugs, such as bedaquiline, delamanid, clofazimine, linezolid and pretomanid, which allowed for shorter, completely oral regimens with less toxicity. He clarified that, although bedaquiline showed great efficacy, its long half-life presented risks if treatment was abandoned or cross-resistance existed.

Conclusion: he concluded that MDR-TB constituted a significant challenge for healthcare systems, especially in contexts such as Argentina, where access to medicines, pediatric formulations and adequate diagnostics was limited. Finally, he emphasized the importance of specific research in children and adolescents to improve quality of life, strengthen healthcare policies and move towards more equitable and effective care.

Keywords: Tuberculosis; Resistance; Bedaquiline; Children; Treatment.

RESUMEN

Introducción: el artículo abordó el desafío que representa la tuberculosis resistente a los medicamentos, particularmente en su forma multidrogo resistente (TB-MDR). Explicó cómo esta variante de la enfermedad exigió tratamientos más extensos, tóxicos y costosos en comparación con la tuberculosis sensible, afectando de manera crítica a poblaciones vulnerables como niños y adolescentes.

Desarrollo: explicó que los tratamientos para TB-MDR podían ser estandarizados o individualizados, siendo estos últimos más eficaces pero históricamente largos y con múltiples efectos adversos. Detalló que, hasta 2018, los tratamientos requerían al menos cinco fármacos de segunda línea durante 24 meses. También describió el tratamiento estándar de la tuberculosis en dos fases (intensiva y de consolidación), y cómo la aparición de resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos empeoró los resultados. El artículo destacó el impacto de fármacos más recientes, como bedaquilina, delamanid, clofazimina, linezolid y pretomanid, que permitieron esquemas más cortos, completamente orales y con menor toxicidad. Aclaró que, aunque bedaquilina mostró gran eficacia, su larga vida media presentó riesgos si se abandonaba el tratamiento o existía resistencia cruzada.

Conclusión: concluyó que la TB-MDR constituyó un reto significativo para los sistemas de salud, especialmente en contextos como el argentino, donde el acceso a medicamentos, formulaciones pediátricas y diagnósticos adecuados fue limitado. Finalmente, subrayó la importancia de investigaciones específicas en niños y adolescentes para mejorar la calidad de vida, fortalecer las políticas sanitarias y avanzar hacia una atención más equitativa y efectiva.

Palabras clave: Tuberculosis; Resistencia; Bedaquilina; Niños; Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Los regímenes de tratamiento de la tuberculosis deben contener múltiples fármacos a los que el organismo sea sensible para curar la tuberculosis y evitar la selección por resistencia a los fármacos. En comparación con el tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos (tuberculosis causada por cepas *M. Tuberculosis* no sospechada o confirmada de resistencia a los medicamentos), el tratamiento para TB-MDR es más largo y más complejo, tóxico y costoso.⁽¹⁾

Los regímenes de TB-MDR pueden ser estandarizados (todos los pacientes son tratados con el mismo régimen) o individualizados (los pacientes reciben solo medicamentos a lo que las pruebas de laboratorio confirman la susceptibilidad).

Los regímenes individualizados tienen mayores tasas de éxito al tratamiento, sin embargo, hasta el 2018 todos los regímenes empleaban al menos 5 drogas de 2da línea por una duración de hasta 24 meses. Este arduo régimen resultó en una toxicidad significativa del fármaco, adherencia subóptima y pérdidas sustanciales durante el seguimiento.^(2,3)

El tratamiento de la tuberculosis se constituye por 2 fases

Una fase inicial: en la que se administran los medicamentos en forma diaria para eliminar la mayor parte de la población bacilar rápidamente y obtener la conversión bacteriológica en plazo más breve posible. Durante 2 meses se indica Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol.

La segunda fase es una fase de consolidación: cuyo objetivo es reducir el número de bacilos persistente a fin de evitar recaídas después de finalizado el tratamiento. si bien se recomienda administrar los medicamentos en forma diaria, como opción se puede hacer una fase de continuación trisemanal en días no consecutivos, siempre y cuando el tratamiento sea directamente observado. Esta fase comprende 4 meses con Isoniacida y Rifampicina.^(4,5)

Las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos formaron la columna vertebral de tales regímenes y los resultados del tratamiento son significativamente peores en personas infectadas de cepas de tuberculosis que muestran resistencia a una o ambas de estas clases de fármacos. Sin embargo, la introducción de fármacos nuevos o reutilizados, como Bedaquilina, Clofazimina y linezolid, ha revolucionado la eficacia de los regímenes más prolongados, prescindiendo de la necesidad de fármacos inyectables y prometiendo ofrecer regímenes totalmente orales más breves.⁽⁶⁾

El tratamiento de la TB-MDR/ tuberculosis resistente a la Rifampicina, las fluoroquinolonas tienen un papel esencial y también son importantes para proteger a los fármacos de segunda línea como la Bedaquilina. Desde el descubrimiento de la Rifampicina en la década de 1970, sólo se han desarrollado 2 clases nuevas de Drogas anti-tuberculosis: Diarilquinolinas (Bedaquilina) y Nitroimidazopiranos (son derivados del Metronidazol: Delamanid y Preromanid, las mismas no se encuentran disponibles en Argentina aún) Bedaquilina (Bdq): es un inhibidor de la ATP sintetasa de *Mtb*, que tiene la característica de poseer una vida media terminal promedio de eliminación de 5,5 meses, lo que resulta en niveles antibacilares casi por el doble del tiempo estándar recomendado de tratamiento. Por este motivo, hay que considerar que todo régimen que incluya Bdq por el tiempo estándar de tratamiento (6 meses) implica riesgo, en caso de resistencia a las otras drogas empleadas, de seleccionar mutantes resistentes. El mismo riesgo se corre cuando ocurre un abandono al tratamiento. De hecho, los primeros 6 meses con Bdq podrían ser considerados como una fase inicial al tratamiento de la TB-MDR/XDR. En pacientes con TB-XDR se ha utilizado Bdq por 12 meses, sin que se incremente su toxicidad. También ha sido combinada con Delamanid (Dlm), en periodos de 6 y 12 meses en pacientes con extensos perfiles de resistencia o imposibilidad de uso de otros fármacos por reacciones adversas.^(7,8,9)

Pretomanid: es también derivado del nitroimidazopirano, actualmente, solamente ha sido aprobado en EE. UU y Europa para el uso en el régimen BPal (Bdq, Pretomanid, Lzd) en pacientes mayores de 14 años, bajo condiciones de investigación operativa.

Delamanid (Dlm): es un nitroimidazopirano que altera la síntesis de la pared y la respiración celular micobacteriana; fue recomendado como droga antituberculosa en base a estudios de actividad bacteriana

precoz y conversión bacteriológica a los 2 meses del tratamiento. La OMS recomendó recientemente el uso de Dlm en niños de todas las edades.⁽¹⁰⁾

En muchos Países incluyendo Argentina, la tuberculosis farmacorresistente representa un desafío significativo para el sistema de salud público. Esta enfermedad afecta desproporcionadamente a niños y adolescentes, una población vulnerable que requiere una atención especializada y estrategias de tratamiento efectivas. La investigación propuesta aborda directamente esta prioridad al proporcionar datos específicos y estrategias de manejo adaptadas a las características epidemiológicas actuales.

El estudio proporciona conocimientos sólidos sobre la epidemiología, los factores de riesgo y las mejoras prácticas de tratamiento para la tuberculosis resistente en adolescentes y niños. Esto incluye la evaluación de terapias, estrategias de diagnóstico temprano.

El propósito fundamental es mejorar la gestión clínica en la salud pública al proporcionar evidencia científica, además se busca reducir la carga de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos y de calidad de vida de los pacientes afectados.⁽¹¹⁾

En resumen, la investigación propuesta sobre tuberculosis resistente en adolescentes y niños no solo responde a una necesidad crítica en la salud pública, sino que además promete generar conocimientos valiosos y aplicables que puedan tener un impacto significativo en la salud pública y la calidad de vida de una población vulnerable.⁽¹²⁾

DESARROLLO

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, cuya principal vía de transmisión es aérea. El tratamiento efectivo de esta patología requiere la administración de múltiples fármacos a los cuales el microorganismo sea sensible, con el objetivo de curar la enfermedad y prevenir la aparición de resistencia a los medicamentos.⁽¹³⁾ La complejidad del tratamiento aumenta significativamente en los casos de tuberculosis resistente a los medicamentos (TB-RM), especialmente en su forma multidrogo resistente (TB-MDR), que se define como la resistencia al menos a isoniacida y rifampicina, los dos fármacos antituberculosos más potentes.

En comparación con la tuberculosis sensible, el tratamiento para TB-MDR es considerablemente más prolongado, tóxico y costoso. Además, puede ser estandarizado o individualizado según el perfil de sensibilidad de la cepa infectante. Aunque los regímenes individualizados muestran mejores tasas de éxito terapéutico, históricamente implicaban el uso de cinco o más medicamentos de segunda línea durante un período de hasta 24 meses, lo cual conllevaba una alta toxicidad, baja adherencia y elevados índices de pérdida en el seguimiento clínico.⁽¹³⁾

Tradicionalmente, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos fueron la base del tratamiento para TB-MDR. No obstante, la resistencia a estas clases farmacológicas se ha asociado con peores resultados clínicos. La introducción de nuevos fármacos, como la bedaquilina, la clofazimina y el linezolid, ha permitido la elaboración de esquemas terapéuticos totalmente orales, más breves y eficaces, eliminando la necesidad de medicamentos inyectables.^(14,15)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha priorizado el desarrollo de nuevos tratamientos basados en combinaciones con fármacos como bedaquilina (Bdq), delamanid (Dlm) y pretomanid, con resultados prometedores. La Bdq, una diarilquinolina que inhibe la ATP sintasa de *M. tuberculosis*, presenta una vida media terminal prolongada, lo que favorece su acción antibacilar incluso más allá del período estándar de tratamiento. Sin embargo, esta característica también puede incrementar el riesgo de selección de cepas resistentes si se interrumpe el tratamiento o se combina con medicamentos ineficaces.⁽⁸⁾ Delamanid, por su parte, es un nitroimidazopirano que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular micobacteriana y la respiración bacteriana. Ha demostrado eficacia en la conversión bacteriológica precoz y ha sido recientemente recomendado por la OMS para su uso en niños de todas las edades.^(16,17) Pretomanid, otro miembro de la misma clase, ha sido aprobado en EE. UU. y Europa como parte del régimen BPaL (Bedaquilina, Pretomanid y Linezolid) en pacientes mayores de 14 años en contextos de investigación operativa.^(18,19)

El tratamiento estándar para la tuberculosis sensible consiste en dos fases: una fase inicial intensiva de dos meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol; seguida de una fase de consolidación de cuatro meses con isoniacida y rifampicina. Este esquema busca reducir la carga bacteriana inicial y prevenir recaídas, respectivamente. En ambos casos, se recomienda la administración diaria o trisemanal supervisada para asegurar el cumplimiento terapéutico.^(20,21)

En países como Argentina, la TB farmacorresistente plantea un desafío creciente para los sistemas de salud pública, especialmente en poblaciones vulnerables como niños y adolescentes. Este grupo etario requiere estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas, debido a factores como el menor acceso a servicios de salud, la dificultad para obtener muestras diagnósticas, y la escasa disponibilidad de formulaciones pediátricas adecuadas. En este sentido, las investigaciones centradas en esta población son fundamentales para generar evidencia científica que permita mejorar la gestión clínica y reducir la carga de la enfermedad.^(18,19)

El presente trabajo se enmarca en esta necesidad, proponiendo el análisis y la evaluación de las mejores prácticas disponibles para el diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz de la TB-RM en niños y adolescentes. La finalidad última es contribuir a la mejora de los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes, mediante la implementación de estrategias basadas en la evidencia y adaptadas al contexto epidemiológico local.

CONCLUSIONES

La tuberculosis resistente a los medicamentos, en especial la tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR), constituye actualmente uno de los mayores desafíos en el control de enfermedades infecciosas a nivel mundial. La necesidad de emplear múltiples fármacos por periodos prolongados, junto con los altos niveles de toxicidad y el costo del tratamiento, comprometen seriamente la adherencia terapéutica y los resultados clínicos, en especial cuando se trata de poblaciones vulnerables como niños y adolescentes. En este sentido, el abordaje integral de la TB-MDR debe considerar tanto las características microbiológicas y farmacológicas de la enfermedad, como los factores sociales, económicos y sanitarios que afectan el acceso al diagnóstico y tratamiento oportuno.

El avance en la investigación y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas ha supuesto un cambio significativo en el paradigma del tratamiento para TB-MDR. La introducción de fármacos como la bedaquilina, el delamanid, la clofazimina, el linezolid y el pretomanid ha permitido el diseño de esquemas totalmente orales, más breves y menos tóxicos, sin necesidad de recurrir a medicamentos inyectables. Estos avances representan una mejora sustancial en términos de eficacia clínica, tolerabilidad y calidad de vida de los pacientes, especialmente en aquellos con resistencia extendida o reacciones adversas a las terapias convencionales.

A pesar de estos logros, persisten importantes desafíos, particularmente en contextos con recursos limitados como el de Argentina. La disponibilidad restringida de nuevas drogas, la falta de formulaciones pediátricas específicas y la limitada infraestructura para realizar pruebas de sensibilidad de manera oportuna dificultan la implementación efectiva de los nuevos regímenes terapéuticos. Además, la necesidad de vigilancia estricta para prevenir la aparición de cepas resistentes a los nuevos medicamentos, como la bedaquilina, requiere un seguimiento clínico riguroso y estrategias integradas de control de la enfermedad.

En este contexto, la investigación centrada en la TB-MDR en adolescentes y niños se vuelve prioritaria. Este grupo poblacional presenta particularidades clínicas y sociales que exigen un enfoque diferenciado en términos de diagnóstico, manejo clínico y seguimiento. La generación de evidencia científica específica en este campo permite no solo optimizar los esquemas terapéuticos y mejorar los resultados clínicos, sino también fortalecer las políticas públicas de salud, asegurando equidad en el acceso a tratamientos seguros y eficaces.

En conclusión, la lucha contra la tuberculosis resistente en niños y adolescentes requiere un enfoque multidisciplinario, sostenido por la innovación terapéutica, el fortalecimiento del sistema sanitario y la producción de conocimiento local. Solo así será posible avanzar hacia la reducción de la carga de la enfermedad y el mejoramiento sustancial de la calidad de vida de los pacientes afectados.

REFERENCIAS

1. Alvis-Zakzuk NJ, Carrasquilla MD los Á, Gómez VJ, Robledo J, Alvis-Guzmán NR, Hernández JM. Diagnostic accuracy of three technologies for the diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2017;37(3):397.
2. González DRC, Suárez DGA, Roberto D, Peña M, Vargas R. Comportamiento de la tuberculosis en adolescentes de 15 a 18 años. *Rev Cuba Pediatría*. :9.
3. Zabaleta A, Llerena C. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2019;39(4):707-14.
4. Snow KJ, Nelson LJ, Sismanidis C, Sawyer SM, Graham SM. Incidence and prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis among adolescents and young adults: a systematic review. *Epidemiol Infect*. junio de 2018;146(8):946-53.
5. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health*. enero de 2020;4(1):68-79.
6. Beltrame LS. enfermedades infecciosas | tuberculosis. :70.
7. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, et al. Rapid Diagnosis of Drug Resistance to Fluoroquinolones, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin and Ethambutol Using Genotype MTBDRsl Assay: A Meta-Analysis. *Mokrousov*

I, editor. PLoS ONE. 1 de febrero de 2013;8(2):e55292.

8. Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aidar OJ, Montaner PJG. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN ADULTOS Y NIÑOS. REVISIÓN NARRATIVA. 2022;13.

9. Palmero DJ, Laniado Laborín R, Caminero Luna JA. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Arch Bronconeumol. octubre de 2008;44(10):578.

10. Vigo A, Solari L, Santos D, Puyén ZM. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 6 de diciembre de 2019;36(4):636-45.

11. Kaur R, Kachroo K, Sharma J, Vatturi S, Dang A. Diagnostic accuracy of xpert test in tuberculosis detection: A systematic review and meta-analysis. J Glob Infect Dis. 2016;8(1):32.

12. Liu Q, Abba K, Alejandria M, Balanag V, Berba R, Lansang M. Reminder systems and late patient tracers in the diagnosis and management of tuberculosis. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006594>

13. Pillay S, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, Warren R, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. Cochrane Database Syst Rev [Internet]

14. Zuhriyyah SA, Nugraha HG, Setiabudi D, Santoso P, Nataprawira HM. Chest X-Ray Comparison Between Drug-Resistant and Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis in Children. Clin Respir J. 2024 Sep;18(9):e70010. doi: <https://10.1111/crj.70010>. PMID: 39319395; PMCID: PMC11422713.

15. Moore BK, Anyalechi E, van der Walt M, Smith S, Erasmus L, Lancaster J, Morris S, Ndjeka N, Ershova J, Ismail N, Burton D, Menzies H. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis among children and adolescents in South Africa, 2005-2010. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jun;19(6):663-9. doi: <https://10.5588/ijtld.14.0879>. PMID: 25946356; PMCID: PMC4886335.

16. Mekonnen F, Tessema B, Moges F, Gelaw A, Eshetie S, Kumera G. Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia. BMC Infect Dis. 2015 Oct 26;15:461. doi: <https://10.1186/s12879-015-1202-7>. PMID: 26503269; PMCID: PMC4624367.

17. Pandey P, Pant ND, Rijal KR, Shrestha B, Kattel S, Banjara MR, Maharjan B, Kc R. Diagnostic Accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. PLoS One. 2017 Jan 12;12(1):e0169798. doi: <https://10.1371/journal.pone.0169798>. PMID: 28081227; PMCID: PMC5231346.

18. Brandao AP, Pinhata JMW, Oliveira RS, Galesi VMN, Caiaffa-Filho HH, Ferrazoli L. Speeding up the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden region with the use of a commercial line probe assay. J Bras Pneumol. 2019 Apr 18;45(2):e20180128. doi: <https://10.1590/1806-3713/e20180128>. PMID: 31017225; PMCID: PMC6733744.

19. Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, Menzies D, Turkova A, Achar J, Amanullah F, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. 2018 Jul 11;15(7):e1002591. doi: <https://10.1371/journal.pmed.1002591>. PMID: 29995958; PMCID: PMC6040687.

20. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Oct 15;202(8):1159-68. doi: <https://10.1164/rccm.201908-1576OC>. PMID: 32551948; PMCID: PMC7560814.

21. Catanzaro A, Rodwell TC, Catanzaro DG, Garfein RS, Jackson RL, Seifert M, et al. Performance Comparison of Three Rapid Tests for the Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis. PLoS One. 2015 Aug 31;10(8):e0136861. doi: <https://10.1371/journal.pone.0136861>. PMID: 26322781; PMCID: PMC4556461.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Bonanno Mariano Guillermo.

Curación de datos: Bonanno Mariano Guillermo.

Análisis formal: Bonanno Mariano Guillermo.

Investigación: Bonanno Mariano Guillermo.

Metodología: Bonanno Mariano Guillermo.

Administración del proyecto: Bonanno Mariano Guillermo.

Recursos: Bonanno Mariano Guillermo.

Software: Bonanno Mariano Guillermo.

Supervisión: Bonanno Mariano Guillermo.

Validación: Bonanno Mariano Guillermo.

Visualización: Bonanno Mariano Guillermo.

Redacción - borrador original: Bonanno Mariano Guillermo.

Redacción - revisión y edición: Bonanno Mariano Guillermo.