



# **Tuberculosis resistente a Bedaquilina.**

## **A propósito de un caso.**

### **Bedaquiline-resistant tuberculosis. Regarding a case.**

María Isabel Bonilla Mejía<sup>1</sup>, José Andrés Pozo Añazco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Responsable zonal de estrategias de prevención y control (Dirección Zonal 6)  
chabebone@hotmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5796-1799>

<sup>2</sup> Doctorando de la Universidad Andina Simón Bolívar (sede Ecuador) josepozo16@gmail.com Orcid:  
<https://orcid.org/0000-0002-2584-4440>

#### **RESUMEN**

La tuberculosis resistente a la bedaquilina es el tema principal de este documento. Se enfoca en la importancia de la vigilancia y notificación de pacientes resistentes a los medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis. En 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementó nuevas definiciones de pre-XDR (resistencia ampliada a fármacos de segunda línea) y XDR-TB (resistencia extrema a fármacos de primera y segunda línea). Esto se debe a que se han encontrado altos índices de resistencia en varios países, lo que representa una crisis de salud pública.

Entre las causas de la farmacoresistencia se encuentran el uso inadecuado, la prescripción incorrecta y la mala calidad de los medicamentos. La detección temprana de la resistencia es crucial debido a las opciones limitadas de tratamiento de segunda línea. En este sentido, se mencionan las pruebas moleculares utilizadas para el diagnóstico de resistencia, las cuales se están implementando en Ecuador gracias a proyectos generados desde la coordinación zonal 6.

En cuanto al tratamiento de la tuberculosis resistente, se clasifican los fármacos en grupos según su eficacia. Se recomienda un tratamiento totalmente oral que incluya tres fármacos del grupo A (como la bedaquilina) y uno o dos del grupo B (como el linezolid, la clofazimina y la levofloxacina). Se presentan ejemplos de resistencia a nivel mundial

y se discuten los efectos secundarios y la eficacia de la bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis resistente.

Este documento resalta la importancia de abordar la tuberculosis resistente desde un enfoque socioeconómico y destaca la necesidad de implementar estrategias de prevención y control de esta enfermedad. Además, se enfatiza en la importancia de utilizar la bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis resistente, especialmente en esquemas acortados, ya que mejora la expectativa de vida de los pacientes.

**Palabras Clave:** Bedaquilina, Tuberculosis, Resistente a Múltiples Medicamentos, tratamiento

### **Abstract**

Bedaquiline-resistant tuberculosis is the main topic of this document. It focuses on the importance of surveillance and notification of patients resistant to the drugs used for tuberculosis treatment. In 2021, the World Health Organization (WHO) implemented new definitions for pre-XDR (extensively drug-resistant) and XDR-TB (extreme drug-resistant) due to high levels of resistance found in several countries, which represents a public health crisis.

Causes of drug resistance include inappropriate use, incorrect prescription, and poor quality medications. Early detection of resistance is crucial due to limited options for second-line treatment. In this regard, molecular tests used for resistance diagnosis are mentioned, which are being implemented in Ecuador through projects generated by the Zonal Coordination 6.

Regarding the treatment of drug-resistant tuberculosis, drugs are classified into groups based on their efficacy. A fully oral treatment is recommended, including three drugs from Group A (such as bedaquiline) and one or two from Group B (such as linezolid, clofazimine, and levofloxacin). Examples of global resistance are presented, and the side effects and efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis are discussed.

This document highlights the importance of addressing drug-resistant tuberculosis from a socioeconomic perspective and emphasizes the need to implement prevention and control strategies for this disease. Furthermore, the importance of using bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis, especially in shortened regimens, is emphasized as it improves patients' life expectancy.

**Keywords:** Bedaquiline, Tuberculosis, Multidrug-Resistant, treatment

## Introducción

En 2021 la OMS implementó las nuevas definiciones de pre-XDR- y XDR-TB, dado que los ensayos enuncian resistencias a fármacos de primera y segunda línea, tal es el caso que se están implementando pruebas fenotípicas para bedaquilina y linezolid es por ello que a nivel mundial se solicita maximizar la vigilancia y notificación de pacientes resistentes a las drogas usadas para el tratamiento de la tuberculosis<sup>1</sup>.

En un estudio sobre la susceptibilidad de los medicamentos de TB, que evalúa la resistencia, se encontraron proporciones que llevaron a definir a los TB extremadamente resistentes: Letonia (19%), República de Corea (15%) y EEUU (4%), indicando tuberculosis resistente a la isoniazida, rifampicina y a los principales fármacos de segunda línea, como aminoglucósidos, polipéptidos, fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina y ácido p-amino salicílico<sup>2</sup>.

Según la OMS, en 2021 un total de 1,6 millones de personas murieron de tuberculosis, ocupando la décimo tercera enfermedad infecciosa más mortífera, después del COVID-19, sin embargo, la tuberculosis es una enfermedad que puede prevenirse y que incluso se puede curar a pesar de encontrarse presente en todos los grupos de edad y en todos los países del mundo<sup>3</sup>.

La tuberculosis multirresistente representa actualmente una crisis para la salud pública puesto que cada 3 personas con tuberculosis resistente a fármacos de primera línea, tuvieron algún tipo de resistencia, esta cifra incluso con la estrategia de control denominada DOT (tratamiento directamente observado) que asegura que el paciente degluta la medicación y cuyo estándar permite tener altos índices de adherencia al tratamiento, la detención de esta epidemia es uno de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS)<sup>4</sup>.

Entre las causas de la farmacoresistencia tenemos el uso inadecuado, prescripción incorrecta e incluso mala calidad de los medicamentos, es importante la detección temprana de las mismas puesto que el tratamiento de segunda línea ofrece opciones limitadas de las cuales hablaremos a continuación. Así mismo las pruebas moleculares Gold estándar que se utilizan a nivel mundial han sido ya puestas en uso en el Ecuador gracias a una serie de proyectos generados desde la coordinación zonal 6, adquiriendo y distribuyendo equipos y reactivos para PCR y cultivos.

Entre los fármacos que destacan para el tratamiento, tenemos dos grupos que “se clasifican según eficacia” en el primer grupo o denominado A están las fluoroquinolonas, bedaquilina, linezolid; el denominado grupo B expone la clofazimina, cicloserina/terizidona y grupo C (el resto que pueden ser coadyuvantes), la rifampicina se recomienda en apoyo a todos los grupos en los casos de resistencia<sup>5</sup>.

## Reporte de caso

El siguiente se trata de un paciente masculino de 37 años de edad, que proviene y reside en Cuenca, profesor de primaria, con VIH positivo desde los 32 años de edad con fallo virológico por mal adherencia, tratado con LAMIVUDINA / TENOFOVIR / DOLUTEGRAVIR, PPL (persona privada de libertad) desde el 2017 en el Centro de Rehabilitación Social de Turi, con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar desde el 9 de febrero del 2018 con baciloscopia positiva (+++) inicia con tratamiento antifímico fase 1 con HRZE (Isoniacida/Rifampicina/Pirazinamida/Etambutol) 4 diarias, acorde a la guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis<sup>6</sup>, para el 9 de marzo del mismo año en el control mensual se obtiene un resultado negativo de baciloscopia y se mantiene en tratamiento hasta el 13 de julio cuando se prescribe el alta como curado.

En abril del 2021 presenta recaída y se documenta tuberculosis pulmonar sensible a drogas de primera línea por lo que se reinicia tratamiento con esquema de TB sensible, HRZE hasta el 25 de noviembre de 2021 cuando se prescribe el alta como curado.

El 4 de abril de 2022 presenta una nueva recaída, sin embargo se documenta tuberculosis pulmonar resistente a Rifampicina, por lo que se cataloga como TB DR (Tuberculosis Drogo Resistente) y se inicia con tratamiento a base de Bedaquilina, Linezolid, Clofacimida, y Levofloxacina acorde a los protocolos internacionales<sup>7</sup> con resultado negativo al mes de inicio de tratamiento, para noviembre de 2022 el paciente da positivo para tuberculosis meníngea, se mantiene el esquema hasta el 20 de diciembre de 2022 termina Linezolid, Clofacimida y Levofloxacina habiendo emitido hasta ese entonces el alta médica.

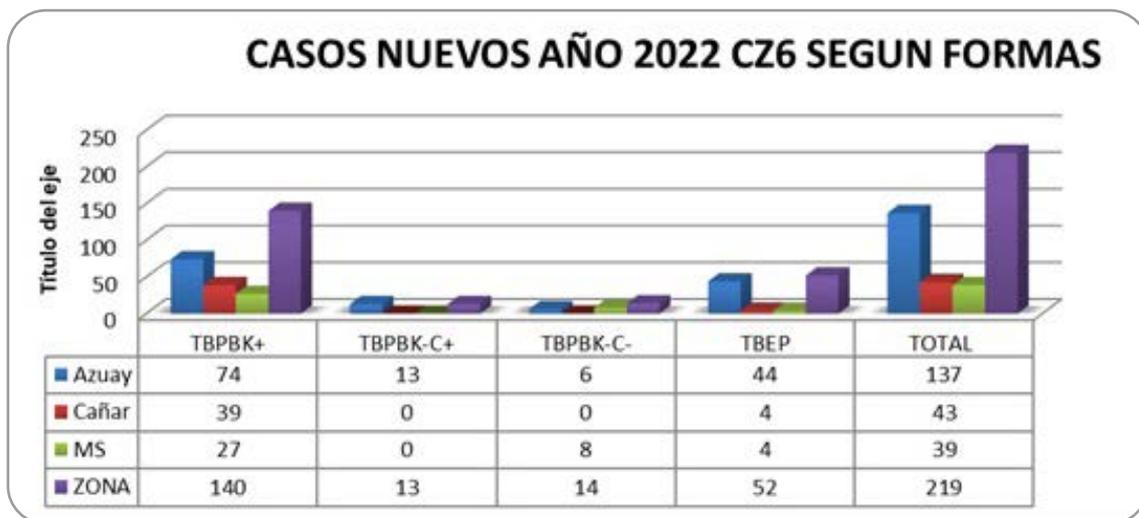
El paciente presenta síntomas respiratorios agudos en Enero de 2023, razón por la cual es hospitalizado nuevamente con resultados negativos en broncoscopia, pero positivos para PCR/RIF/ULTRA/XDR en líquido céfalo raquídeo lo que sugiere fracaso al tratamiento con esquema acortado de bedaquilina/levofloxacina/clofacimida/linezolid; se toma la decisión de colocar tratamiento en conjunto con expertos nacionales e internacionales, sin embargo, el paciente fallece antes de la nueva decisión terapéutica.

Pues bien, las nuevas directrices de la OMS en cuanto a resistencia da un régimen de 6 meses de BPaLM/BPaL y en caso de concomitancia con VIH, cuya combinación es fatal, mantiene altas cifras de mortalidad y acelera el desarrollo de las enfermedades, por lo que los tratamientos deben ir a la par y tienen que conservar la adherencia al tratamiento<sup>3</sup>.

Lastimosamente el paciente fallece sin iniciar el tratamiento con BPAL, siendo catalogado como fracaso, es por ello que enfocamos esta exposición en la revisión de la bibliografía en cuanto a los tratamientos alrededor del mundo para TB MDR y XDR.

En el año 2022 se tuvo un total de 219 casos nuevos de TB sensible manejados por la dirección zonal 6 y distribuidos en las provincias de Azuay, Cañar y Morona Santiago como se presenta a continuación en el gráfico N° 1.

Gráfico N°1

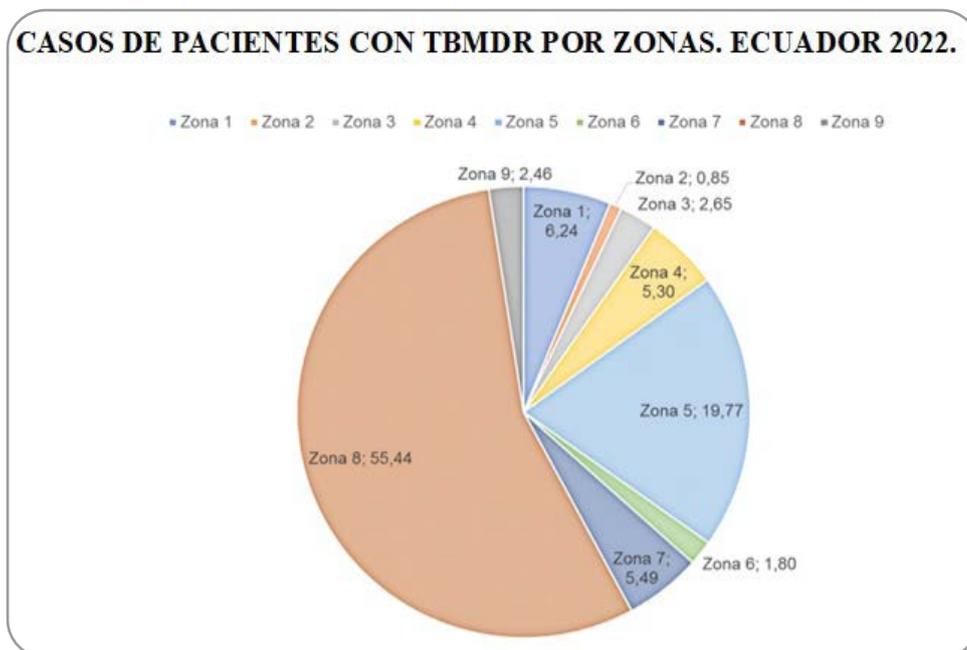


Fuente: Coordinación Zonal de salud 6 (CZ6)

Elaboración: Los autores.

De la misma forma, a nivel nacional, la carga de pacientes con TBMDR se presenta en la siguiente tabla, podemos observar que en la Zona 6 tenemos el 1.8% de pacientes con casos de droga resistencias, de estos 2 corresponden al Azuay, 1 a Cañar y 2 a Morona Santiago.

Gráfico N°2



Fuente: Coordinación Zonal de salud 6 (CZ6)

Elaboración: Los autores.

## Discusión

A nivel mundial existen varios ejemplos de infecciones tuberculosas resistentes, cuyos tratamientos se basan en el seguimiento continuo y por fases con el objetivo de evitar resistencias que permitan el deterioro de los pacientes y la génesis de nuevas cepas que se conviertan en “superbacterias” imposibles de combatir.

En cuanto a la epidemiología, en un estudio en Indonesia con 160 pacientes se encontró TB farmacorresistente en 8,13% de ellos<sup>8</sup>. Así mismo “la incidencia de TB en Perú se calcula en 123 por 100,000 habitantes y de 10 por 100,000 habitantes para la TB multi drogo resistente (TB-MDR)”<sup>9</sup>, en el caso de Chile la “resistencia a Rifampicina fue de 2,2% (65 casos) en 2019”<sup>10</sup>. Estos números corresponden a la generalidad de la escala global 132 por 100 000 habitantes de TB farmacosensible y de 6.4 por 100 000 habitantes de TB multidrogoresistente<sup>9</sup>.

De la misma forma en Japón, la prevalencia de TB-MDR y TB-XDR entre los pacientes con TB fue del 1,9 % y el 0,5 %, respectivamente, en Bielorrusia se encontraron casos de resistencia en el 35,3 % (IC del 95 %: 27,7–42,8) de los pacientes nuevos y en el 76,5 % (IC 95% 66,1-86,8) de los tratados previamente. Al menos uno de cada dos pacientes inscritos tenía TB-MDR. Se informó TB extremadamente resistente a los medicamentos en 15 de los 107 pacientes con TB-MDR (14,0%, IC 95% 7,3-20,7)<sup>15</sup>.

Es decir, la tuberculosis está ampliamente diseminada y los casos de reporte de resistencia es variable acorde al sistema de salud, las condiciones de la población y la manera de enfrentar mediante sus sistemas de vigilancia en salud, sin embargo, el margen es amplio, que va desde el 0.5% hasta el 35% de resistencia a la tuberculosis.

En cuanto a los factores de riesgo para presentar tuberculosis, en un estudio en Portugal, con 76 pacientes se destaca al consumo de drogas por vía intravenosa [odds ratio (OR) ajustado]: 3,14; IC 95%: 1,13-8,66] y el tratamiento previo (OR: 3,05; IC 95%: 1,16-7,98)<sup>11</sup>, para Espinoza J. et al. destacan el uso inadecuado o incompleto de los tratamientos<sup>12</sup>. Una de las sospechas del fracaso de tratamiento de nuestro paciente es debido a su condición de PPL y cuya estrategia DOT no fue siempre supervisada por personal de salud debido a los protocolos de la cárcel, siendo los guías penitenciarios quienes administraban la medicación.

La sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) recomienda “resaltar las técnicas moleculares como la prueba de Xpert MTB/RIF (Cepheid), que detecta resistencia a R en un plazo de 2 horas con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%”<sup>13</sup>. Además, la sensibilidad respecto a la baciloscopia es mayor promoviendo una detección precoz en el uso de Xpert. Se expone también, que “el GenoType®MDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (Line Probe Assay), puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a isoniacida (katG e inhA) y rifampicina (rpoB) en un plazo de 6-24 horas”<sup>14</sup>. La importancia recae en que las técnicas mencionadas se realizan con la muestra directa, obviándose la espera del cultivo.

De manera molecular, Caminero JA, menciona que “el significado clínico de la mutación en el gen inhA y/o en el gen katG en la recomendación de utilizar H es debido a que a dosis altas actúa sobre los genes de reproducción lenta de la micobacteria”<sup>15</sup>. Por otra parte, la versión del ensayo de prueba en línea denominada GenoType®MDRsl (Hain) versión 2 permite “detectar resistencia a las FQ (presencia de mutaciones en genes gyrA y gyrB) y a los FISL (identifica mutaciones en los genes rrs y el promotor eis). La especificidad de este método es superior al 98%”<sup>16</sup>, tanto para las FQ, como para las de los FISL<sup>14</sup>.

En el caso de nuestro paciente se realiza el diagnóstico con PCR positivo detectado y cultivo por Migit, obteniendo resultados positivos una colonia a los 27 días, de manera inicial en esputo y posteriormente en líquido cefalorraquídeo previo a su fallecimiento.

En cuanto al tratamiento la bedaquilina (BDQ) es un inhibidor de la ATP sintasa micobacteriana, en macrófagos humanos, el análisis de la expresión génica de todo el genoma reveló que BDQ reprogramaba las células en potentes fagocitos bactericidas, se encontró que 579 y 1495 genes fueron respectivamente expresados diferencialmente

en macrófagos infectados por *M. tuberculosis* y naive incubados con el fármaco, con una sobrerrepresentación de genes asociados al lisosoma. El tratamiento con BDQ desencadenó una variedad de mecanismos de defensa antimicrobianos, incluida la fusión fagosoma-lisosoma, y autofagia<sup>17</sup>.

Según Gandhi, solo el 54% de los pacientes con TB-MDR y el 30% de los pacientes con TB-XDR logran la cura, sin embargo, al considerar la cascada completa de personas que se estima que tienen TB resistente a los medicamentos, solo el 12% de los pacientes con TB-MDR y el 6,8% de los pacientes con TB-XDR se curan<sup>18</sup>.

Según el STREAM (Régimen Estandarizado de Tratamiento de Medicamentos Antituberculosos para Pacientes con MDR-TB) realizado en cuatro países que comparó un régimen estándar de 24 meses de la OMS que demostró una alta tasa de curación (78.1%) en el brazo de estudio de 9 meses y de 80.6% en el grupo de estudio de 24 meses, razón por la que sugieren el tratamiento acortado<sup>19</sup>.

La Alianza Global para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis informó los resultados preliminares del NIX, estudio de tuberculosis, un ensayo clínico que evalúa un nuevo régimen de bedaquilina, linezolida y pretomanida que dura solo de 6 a 9 meses para el tratamiento de XDR-TB (a diferencia de los 24 meses recomendados). A pesar del alto grado de resistencia a los medicamentos, se encontró que 36 (90%) de los 40 participantes que completaron este régimen de 6 meses se convirtieron sus cultivos de TB de positivo a negativo. Además, entre los 31 pacientes que completaron 6 meses de seguimiento posterior al tratamiento, 29 (94%) permanecieron curados y libres de recaídas. Este innovador estudio demostró que incluso las formas más resistentes de TB pueden curarse en un tiempo dramáticamente más corto usando un régimen que contiene nuevos medicamentos contra la TB además que hay numerosos informes de tratamiento usando combinaciones de bedaquilina, linezolida, delamanida y clofazimina añadidas a la TB tradicional resistente a los medicamentos<sup>20</sup>.

En cuanto a la determinación de pacientes que pueden usar bedaquilina, un estudio retrospectivo de 24 meses en Uzbekistán, Georgia, Armenia, Suazilandia y Kenia entre 2001 y 2011, muestra que, de 1433 pacientes, el 48,5% tenía masa corporal índice (IMC) 18,5 kg/m<sup>2</sup>, el 72,9% tenía un índice bacilar alto carga, 16,7% eran resistentes a dos inyectables, 2,9% la ofloxacina (OFX) y el 3,0% tenía TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB). El éxito del tratamiento "osciló entre el 59,7 % (sin resistencia de segunda línea) al 27,0% (TB-XDR). TB-XDR (ORa 8,16, IC del 95 % 3,22-20,64), resistencia a dos inyectables (aOR 1,90, 95 % IC 1,00-3,62) u OFX (aOR 5,56, 95 % IC 2,15-14,37), encarcelamiento anterior (aOR 1,88, IC 95% 1,11-3,2), antecedentes de tratamiento de segunda línea (ORa 3,24, IC 95% 1,53-6,85), IMC bajo (ORa 2,22, IC95% 1,56-3,12) y alta carga bacilar (ORa 2,32, IC 95% 1,15-4,67) se asociaron con resultados desfavorables"<sup>21</sup>

---

lo que concluye que hasta dos tercios de los pacientes con TB-MDR se beneficien de los nuevos medicamentos, especialmente de la delamanida (DLM) y pretamanid.

En Sudáfrica en un estudio de cohorte con 91 pacientes entre 2013 y 2014, que describe la seguridad y eficacia de la Bedaquilina, se evidencio que, del total de la muestra, 33 tenían TB-XDR y 41 eran pre-TB-XDR con resistencia a fluoroquinolonas y 17 con resistencia a un fármaco inyectable de segunda línea, de todos ellos el 59% tenían TB con VIH, con CD4 en 239 células/ml en promedio, todos con terapia ARV y que iniciaron el uso de bedaquilina. De los 91 pacientes, 58 (64%) habían completado 24 semanas de BDQ, 28 todavía estaban en BDQ, 3 se perdieron durante el seguimiento, 1 había muerto y a 1 se le retiró BDQ después de una fibrilación auricular, de los 63 pacientes con seguimiento de 6 meses, 48 (76%) se había convertido al cultivo o seguía siendo negativo al cultivo después del inicio de BDQ<sup>22</sup>.

Conforme a las normas internacionales nuestro paciente tomo el esquema con BDQ que duró 9 meses, dando negativo al primer mes y permaneciendo negativo durante los 9 meses posteriores.

Para García y Ancochea, “el manejo de casos con TB-MR mediante fármacos orales, parece cada vez más cercana la opción de un esquema único con pocos fármacos (linezolid, bedaquilina y pretomanida) para tratar los casos sensibles y resistentes”<sup>23</sup>.

Sin embargo, no se puede limitar las respuestas ante la TB a actuaciones médicas, sino es importante las estrategias socioeconómicas que tengan que ver con promover la integración económica, social y laboral de los colectivos más vulnerables.

En una investigación realizada por Espinoza Et al. se concluye que varios estudios prospectivos avalan el tratamiento de la TB-MDR y que validan esquemas acertados con tratamiento oral como el caso del “Nix-TB (NCT02333799)”, donde se mostró una curación del 89% tras seis meses de tratamiento con bedaquilina, pretomanida y linezolid (BPaL)<sup>12</sup>.

En una revisión sistemática realizada en China, cuyo objetivo es evaluar la eficacia clínica y efectividad de bedaquilina y delamanid, se detectaron cinco estudios clínicos prospectivos estudios y siete estudios retrospectivos sobre bedaquilina, los mismos que mostraron que los pacientes tratados con un régimen que contenía bedaquilina tuvieron una alta tasa de conversión de cultivo que fue desde el 65 al 100% y un resultado satisfactorio del tratamiento. Tres ensayos clínicos informaron los resultados de delamanid y demostraron que la introducción del mismo a un régimen de fondo mejoró la tasa de conversión de cultivo a los 2 meses del 29,6 % a más del 40%<sup>24</sup>.

En otro estudio donde se asignaron aleatoriamente 181 participantes de los cuales el 88% de los cuales tenía tuberculosis XDR o pre-XDR. Entre los participantes que recibieron bedaquilina-pretomanid-linezolid con linezolid en una dosis de 1200 mg durante 26 o 9 semanas; 600 mg durante 26 o 9 semanas, el 93 %, 89 %, 91 % y 84 %, respectivamente, tuvieron un resultado favorable<sup>25</sup>.

En cuanto a las reacciones secundarias a la BDQ se encuentran la neuropatía periférica, mielosupresión, neuropatía óptica<sup>25</sup>, en otro estudio de cohorte retrospectivo que evaluó los beneficios y riesgos del tratamiento con bedaquilina en pacientes (TB-MDR) con 5981 pacientes con TB-MDR (N = 3747 tratados con bedaquilina; N = 2234 sin bedaquilina) se notificó la muerte en menos pacientes tratados con bedaquilina (15,4 %) que pacientes no tratados con bedaquilina (25,6%). Apenas el 3,5 % de los aislados sensibles a la bedaquilina al inicio del estudio adquirieron resistencia fenotípica.

Por lo tanto, los regímenes de tratamiento deben incluir medicamentos con alta capacidad de prevención de resistencias a través de alta y actividad bactericida temprana, en nuestro paciente no se detectaron efectos secundarios ni adversos.

Así mismo en cuanto al gen *Abr* en un estudio retrospectivo realizado en Karakalpakstán y Uzbekistán, enero de 2015 y diciembre de 2020 en el que se incluyeron pacientes en regímenes que contenían BDQ se detectó resistencia en 5.9% de pacientes con el gen<sup>26</sup>.

En otro estudio en Pekin, donde se incluyeron un total de 277 pacientes infectados con MDR-TB. La resistencia a la clofazimida (CFZ) fue observado en 23 aislamientos (23/277, 8,3%). La tasa de resistencia CFZ adquirida (12/189, 6,3%) fue significativamente mayor que la de la resistencia primaria (11/88, 12,5%,  $p = 0,028$ ). De 23 aislamientos resistentes a CFZ, cinco (5/23) eran resistentes a BDQ y los otros 18 (18/23) eran sensibles a BDQ. Cabe destacar que nueve de 23 CFZ aislamientos resistentes tenían mutaciones dentro de cualquiera de los genes *diana*. El análisis de Kaplan-Meier demostró que la resistencia inicial a CFZ no influyó en el tiempo de conversión del cultivo en esta cohorte ( $p = 0,828$ )<sup>27</sup>.

De la misma forma en un estudio con 297 pacientes con TB co-infectados con VIH, con un recuento de CD4 fue de 276 (IQR 134-452), pacientes con aislados secuenciados tenían más probabilidades de tener resistencia a fármacos de segunda línea (53/92; 57,6 % frente a 82/205; 40,0 %;  $p=0,006$ ). El porcentaje de variantes basales de Rv0678 identificadas en dicho estudio fue similar al 6,6 % identificado, además ensayos clínicos de bedaquilina C208 y C209 informaron aumentos de MIC > 4 veces asociados con Variantes Rv0678 en 12/205 (4,4%) pacientes, similar a los 4/92 (4,3%). Es decir, la presencia de mutaciones Rv0678 basales puede indicar transmisión actual de bedaquilina y cepas resistentes a la clofazimina en la comunidad<sup>28</sup>.

Thi An et al. describen como en un modelo de ratón, se demostró que el verapamilo mejora la actividad de la bedaquilina; lo que significa una posible reducción diaria de BDQ en la coadministración de dichos fármacos, reduciendo así el efecto tóxico, sin embargo no se encuentra probado en humanos, además la combinación con CYP3A4 o inhibidores (Lopinavir/Ritonavir) en coinfección con VIH, aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de BDQ y su N-monodesmetil metabolito (M2) lo que aumentaría la toxicidad, por lo que se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de estas drogas, asimismo se demostró que la Rifapentina y la Rifampicina al ser inductores del CYP3A4 redujeron sustancialmente las concentraciones de BDQ y M2<sup>29</sup>.

En Moldavia, a su vez, se realizó un estudio que analizó la resistencia preexistente y emergente a la bedaquilina en pacientes con TB-MDR basada en bedaquilina, terapias y factores que se asocian al fracaso del tratamiento y la muerte, se empleó secuenciación del genoma completo (WGS) y fenotipado de *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). Entre 26 pacientes con aislamientos de referencia y de seguimiento disponibles, cuatro (15,3%) pacientes albergaban cepas con resistencia a la bedaquilina durante el tratamiento, mientras que un paciente (3,8 %) volvió a infectarse con una segunda cepa resistente a la bedaquilina. La muerte y el tratamiento fallido se asociaron con la enfermedad cavitaria ( $p = 0,011$ ) y cualquier fármaco adicional prescrito en el régimen que contiene bedaquilina con resistencia predicha por WGS en la línea de base (OR 1,92 por unidad de aumento, IC del 95 % 1,15–3,21;  $p=0,012$ )<sup>30</sup>.

En una revisión sistemática de mutaciones asociadas a resistencia a la bedaquilina, clofazimina, linezolid, delamanid y pretomanid, de 2112 trabajos, 54 cumplieron los criterios de inclusión. Estos estudios caracterizaron “277 mutaciones en los genes *atpE*, *mmpR*, *pepQ*, *Rv1979c*, *fgd1*, *fbiABC* y *ddn* y su asociación con resistencia a uno o más de las cinco drogas”. Las mutaciones más frecuentes para bedaquilina, clofazimina, linezolid, delamanid y pretomanid resistencia fueron *atpE* A63P, *mmpR* cambios de marco en los nucleótidos 192–198, *rplC* C154R, *ddn* W88\* y *ddn* S11\*, respectivamente. Los cambios de marco en los nucleótidos 192–198 de la región del homopolímero *mmpR* se identificaron en 52/1373 (4%) de los aislamientos de control sin exposición previa a bedaquilina o clofazimina. De aislados resistentes a uno o más de los cinco fármacos, 59/519 (11%) carecían de una mutación que explicara la resistencia fenotípica<sup>31</sup>.

En comparación con el fracaso o el éxito se asoció positivamente con el uso de linezolid con “(diferencia de riesgo ajustada 0,15, IC del 95 %: 0,11 a 0,18), levofloxacina (0,15, 0,13 a 0,18) , carbapenémicos (0,14, 0,06 a 0,21), moxifloxacino (0,11, 0,08 a 0,14), bedaquilina (0,10, 0,05 a 0,14) y clofazimina (0,06, 0,01 a 0,10). Hubo una asociación significativa entre la reducción de la mortalidad y el uso de linezolid (–0,20, –0,23 a –0,16), levofloxacina (–0,06, –0,09 a –0,04), moxifloxacina (–0,07, –0,10 a –0,04), o bedaquilina (–0,14, –0,19 a –0,10). En comparación con los regímenes sin ningún fármaco inyectable”<sup>32</sup>.

En otro metaanálisis se recuperaron 2.679 artículos mediante búsqueda en la base de datos donde se concluye que el tratamiento combinado la tasa de éxito fue del 74,7 % (IC del 95 %, 69,8-79,0) en los estudios observacionales y del 86,1 % (IC 95%, 76,8-92,1; p = 0,00; I2 = 75%) en los estudios experimentales<sup>33</sup>

Es decir, el uso de bedaquilina en un esquema acortado, mejora la expectativa de vida de los pacientes con tuberculosis resistente llegando a mostrar cultivos negativos al mes de iniciado el tratamiento, además a pesar de las reacciones adversas y efectos secundarios raros, la BDQ sigue siendo la opción de tratamiento para pacientes TB MDR y XDR.

## Conclusión

La tuberculosis resistente a la bedaquilina es un problema creciente en muchos países y representa una crisis de salud pública, la detección temprana de la resistencia a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis es crucial para brindar un tratamiento adecuado a los pacientes sin embargo se deben implementar estrategias de vigilancia y notificación para identificar y monitorear a los pacientes resistentes a los medicamentos.

Las pruebas moleculares se están utilizando cada vez más para el diagnóstico de la resistencia y se han implementado proyectos en Ecuador para su aplicación, el tratamiento de la tuberculosis resistente requiere la combinación de diferentes medicamentos, incluyendo la bedaquilina, linezolid, clofazimina y levofloxacin, la primera ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la tuberculosis resistente y puede mejorar la expectativa de vida de los pacientes a pesar de los efectos secundarios y las reacciones adversas, la BDQ sigue siendo una opción de tratamiento importante para los pacientes de tuberculosis multidrogorresistente y extremadamente resistente, se necesitan mayores esfuerzos para mejorar el acceso a los medicamentos adecuados y garantizar la calidad de los tratamientos para la tuberculosis resistente.

## Referencias Bibliográficas

1. Viney K, Linh NN, Gegia M, Zignol M, Glaziou P, Ismail N, Kasaeva T, Mirzayev F. New definitions of pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis: update from the World Health Organization. *Eur Respir J*. 2021;57(4): 2100361. DOI: 10.1183/13993003.00361-2021.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(11):301-5. PMID: 16557213.
3. Tuberculosis. Organización Mundial de la Salud, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (2023, accessed 31 May 2023).
4. La Asamblea General adopta la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Objetivos de desarrollo sostenible, <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/2015/09/la-asamblea-general-adopta-la-agenda-2030-para-el-desarrollo-sostenible/> (2015, accessed 31 May 2023).
5. Palmero D, Lagrutta L, Inwentar S, et al. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. *Medicina*. 2022; 82(1): 117-129. Disponible en: <https://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n1/1669-9106-medba-82-01-117.pdf>
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica.
7. Caminero JA, García-García J-M, Caylà JA, et al. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Archivos de Bronconeumología*. 2020; 56: 514–521.
8. Dewi AP. Prevalence and characteristic of drug-resistant tuberculosis patients in South Halmahera District, eastern Indonesia. In: *Tuberculosis*. European Respiratory Society, p. 505.
9. Calderón M, Gutiérrez E, Caballero P. Instituto Nacional de Salud (Perú). Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Perú, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/11/1130017/ets-32-2019-bedaquilina.pdf> (2018).
10. Peña M. C, Escobar S. N. Tuberculosis con resistencia a rifampicina en Chile. *Rev Chil Enferm Respir* 2021; 37(1): 74–81. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482021000100074](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482021000100074)

11. Gomes M, Correia A, Mendonça D, et al. Risk Factors for Drug-Resistant Tuberculosis. *JTR*. 2014; 2(3): 111–118. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=49440>
12. Pereiro JE, Recuero IM, Montalvá AS. Nuevos medicamentos y regímenes para tuberculosis resistente. *Rev Esp Salud Publica*. 2020; 94: e202006066. Spanish. PMID: PMC11582790.
13. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva: World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472> (2013, accessed 1 June 2023).
14. Caminero JA, Cayla JA, García-García J-M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(9): 501–509. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.02.006
15. Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD, Victor TC, Streicher EM, Murray MB, Warren RM. Implementation of genotype MTBDR-plus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(4): 503-8. DOI: 10.1093/cid/cis920.
16. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, Lu W. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55292. DOI: 10.1371/journal.pone.0055292.
17. Giraud-Gatineau A, Coya JM, Maure A, et al. The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection. *Elife*. 2020; 9: e55692. DOI: 10.7554/eLife.55692.
18. Gandhi NR, Brust JCM, Shah NS. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2018; 52(4): 1801350. DOI: 10.1183/13993003.01350-2018
19. Moodley R, Godec TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*. 2016; 25(139): 29–35. DOI: 10.1183/16000617.0080-2015.
20. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Carbapenems to Treat Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *IJMS*. 2016; 17(3): 373. DOI:10.3390/ijms17030373

21. Bonnet M, Bastard M, Du Cros P, et al. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR-TB cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20(2): 177–186. DOI: 10.5588/ijtld.15.0962
22. Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(8): 979–985. DOI: 10.5588/ijtld.14.0944
23. García F, Ancochea J. La tuberculosis en el año 2020: retos y oportunidades. *Revista Española de Salud Pública, 2020*, Chrome-extension://efaidnbmnnnibpca-jpcgiclfefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\_propios/resp/revista\_cdrom/VOL94/C\_ESPECIALES/RS94C\_202007090.pdf (2020).
24. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res.* 2019; 80(1): 98–105. DOI: 10.1002/ddr.21498
25. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022; 387(9): 810–823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430
26. Nair P, Hasan T, Zaw KK, et al. Acquired bedaquiline resistance in Karakalpakstan, Uzbekistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022; 26(7): 658–663. DOI: 10.5588/ijtld.21.0631
27. Liu Y, Gao J, Du J, et al. Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 392–396. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.081
28. Nimmo C, Millard J, Brien K, et al. Bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis HIV co-infected patients. *Eur Respir J.* 2020; 55(6): 1902383. DOI: 10.1183/13993003.02383-2019
29. Nguyen TVA, Anthony RM, Bañuls A-L, et al. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(10): 1625–1630. DOI: 10.1093/cid/cix992
30. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J.* 2022; 59(3): 2100621. DOI: 10.1183/13993003.00621-2021

31. Kadura S, King N, Nakhoul M, Zhu H, Theron G, Köser CU, Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(8): 2031-2043. DOI: 10.1093/jac/dkaa136.
32. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet.* 2018; 392(10150):821-834. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1
33. Hatami1 H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022; 48(2): e20210384. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210384

**Recibido:** 9 de enero 2024

**Aceptado:** 13 de abril 2024

**Publicado:** 16 de mayo 2024