

Aspectos farmacológicos prácticos de las drogas para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y pediatría

Practical Pharmacological Aspects of Drugs Used for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Adults and Children

Palmero Domingo^{1,2}, Lagrutta Laura^{1,2}, Aidar Omar^{1,2}, Bartoletti Bruno¹, Cruz Víctor¹, Gamberale Ana¹, García Ana¹, González Montaner Pablo^{1,2}, Inwentarz Sandra², Vescovo Marisa^{1,2}

Recibido: 09/12/2021
Aceptado: 12/02/2022

Correspondencia

Domingo Palmero
E-mail:
djalmero@intramed.net

RESUMEN

La emergencia de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* a múltiples drogas, las dificultades de su diagnóstico y tratamiento constituyen un desafío a la salud pública mundial. Para afrontar esta situación, se emplean nuevas drogas antituberculosis, como bedaquilina, pretomanid y delamanid, así como drogas repropuestas, como fluoroquinolonas, linezolid y clofazimina. Con base en la evidencia brindada por estudios multicéntricos, se han descubierto fármacos asociados a un mejor pronóstico de la tuberculosis drogorresistente y, recientemente, se ha propuesto una nueva clasificación, así como nuevos esquemas totalmente orales. En esta revisión, describimos los esquemas de tratamiento actuales y los aspectos farmacológicos prácticos necesarios a la hora de la prescripción de los nuevos regímenes de tratamiento de la tuberculosis drogorresistente.

Palabras clave: Tuberculosis; Drogorresistencia; TB-MDR; Farmacología

ABSTRACT

The emergence of resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to multiple drugs and the difficulties of their diagnosis and treatment constitute a challenge to global public health. To face this challenge, new anti-tuberculosis drugs, such as bedaquiline, pretomanid, and delamanid, as well as replacement drugs, such as fluoroquinolones, linezolid and clofazimine, are used. Based on the evidence provided by multicenter studies, drugs associated with a better prognosis of drug-resistant tuberculosis have been discovered and, recently, a new classification has been proposed, as well as new totally oral regimens. In this review, we describe current treatment regimens and practical pharmacological aspects required when prescribing new drug-resistant tuberculosis treatment regimens.

Key words: Tuberculosis; Drug-resistance; MDR-TB; Pharmacology

¹Hospital de Infecciosas Dr. F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

²Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. RE. Vaccarezza, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La amenaza global de la tuberculosis drogorresistente (TB-DR) ha promovido la investigación de nuevos esquemas terapéuticos, nuevos fármacos y fármacos repropuestos¹ (no comercializados originalmente para TB, como fluoroquinolonas, linezolid y clofazimina) junto con las drogas tradicionalmente llamadas de segunda línea con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento de estas formas de la enfermedad.

El objetivo de esta revisión es analizar brevemente los esquemas actuales de tratamiento según normas internacionales y describir las dosis en adultos y niños, mecanismos de acción, reacciones adversas y uso en insuficiencia renal, hepática, embarazo y meningitis tuberculosa de los fármacos disponibles para tratar la TB drogorresistente. Una revisión amplia de la TB-DR puede encontrarse en².

Existen diferentes categorías de TB-DR, que definimos a continuación³⁻⁵. TB monorresistente es la provocada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) resistente a una sola droga, son las de mayor preocupación la monorresistencia a isoniacida (rH) y a rifampicina (rR); TB multidrogorresistente (TB-MDR) es aquella en que se observa resistencia como mínimo a isoniacida (H) y rifampicina (R); la TB preextensamente resistente (TB pre-XDR) agrega a la MDR la resistencia a por lo menos una de las fluoroquinolonas antituberculosis (levofloxacina o moxifloxacina); por último, la TB extensamente resistente (TB-XDR) adiciona a la pre-XDR la resistencia como mínimo a bedaquilina o linezolid (grupo A de la Organización Mundial de la Salud, OMS).

En 2018, OMS publica una nueva clasificación de las drogas a utilizar en TB-DR, actualizada

en 2020⁶ (**Tabla 1**) y basada en el metaanálisis de datos de pacientes individuales con TB-MDR publicado por Ahmad y cols.⁷

Esquemas de tratamiento de la TB resistente a isoniacida, rifampicina y multidrogorresistente

El tratamiento recomendado por las guías internacionales de la TB-rH es un esquema de 6 meses con cuatro drogas, sin fase inicial: levofloxacina, pirazinamida, rifampicina y etambutol. La duración del tratamiento está determinada por la necesidad de completar 6 meses de levofloxacina^{6,8}.

La TB-rR es una categoría que surgió a partir del advenimiento del método molecular rápido de diagnóstico denominado Xpert Mtb RIF, que detecta en el *Mtb*, con una especificidad cercana al 100%, la presencia de las cinco mutaciones más frecuentes del gen *RpoB* que explican la resistencia a R.⁹ Como aproximadamente un 80% de las cepas rR presentan resistencia adicional a H¹⁰ y, además, se ha perdido una droga central en el tratamiento de la TB, se recomienda tratar la TB-RR como MDR^{6,8}.

La TB-MDR, de acuerdo a las nuevas recomendaciones puede tratarse con un esquema 100% oral que incluya las tres drogas del grupo A de OMS (bedaquilina, linezolid, fluoroquinolona), junto con una o dos del grupo B (cicloserina o clofazimina). La bedaquilina se administra los primeros 6 meses (véase **Tabla 2**) y las otras tres o cuatro drogas durante todo el tratamiento, que dura en total 18 meses (puede acortarse en formas mínimas). Las drogas del grupo C quedarían como reemplazo de las de los grupos A y B en caso de no poder utilizarlas por reacciones adversas o resistencia^{6,8}.

TABLA 1. Clasificación OMS de drogas para el tratamiento de la TB-MDR y su inclusión en un régimen de tratamiento⁶

Grupo	Droga
A (incluya las tres drogas, excepto que no puedan indicarse por toxicidad o resistencia)	Levofloxacina o moxifloxacina Bedaquilina Linezolid
B (incluya una o ambas drogas, excepto que no puedan indicarse por toxicidad o resistencia)	Clofazimina Cicloserina o terizidona*
C (agregar para completar el régimen si una o más de las drogas del grupo A y B no pueden administrarse)	Etambutol Delamanid* Pirazinamida Carbapenemes/clavulanato Amikacina (o estreptomina) Etionamida o protionamida Ácido p-amino salicílico

TABLA 2. Fármacos de los grupos A y B de OMS utilizados en el tratamiento de la TB-drogoresistente^{6, 8, 15-22}

Fármaco (presentación)	Mecanismo de acción	Dosis adultos	Dosis pediátrica (<15 años)	Insuficiencia renal	Insuficiencia hepática	Reacciones adversas graves (%)	Embarazo	Pasaje al LCR
Bedaquilina (comp. 100 mg y 20 mg*) Administrar con alimentos	Inhibe la ATP sintetasa micobacteriana	400 mg/d por 2 semanas; luego, 200 mg trisemanal	< 16 kg de peso: 6 mg/kg/d por 2 semanas, luego 3-4 mg/kg/d. 16-30 kg: 200 mg/d por 2 semanas, luego 100 mg trisemanal > 30 Kg: igual que adultos.	DU	DU en IH leve a moderada. IH grave: no administrar	2,5% Prolongación del intervalo QTc, náuseas y vómitos, hepatotoxicidad potencial, artralgias y mialgias Monitoreo ECG estrecho, especialmente si se combina con otros fármacos que prolongan el QTc. No usar si QTc previo es >450 ms. Suspender si QTc > 500 ms. Interacciones con ARV. Persiste en el organismo hasta 6 meses de finalizada su administración, con niveles terapéuticos y posibilidades de RA	No teratogénica en animales. Evidencia insuficiente en humanos	IE Presunción de escaso pasaje
Levofloxacina (comp. 250, 500 y 750 mg; f. amp. 500 mg; comp 100 mg)	Inhibe ADN girasa micobacteriana	v. o. = ev., 750-1000 mg/d	v. o. = ev.: 15-20 mg/kg/d. Hasta 1000 mg/d	Ajustar por aclaramiento o DU posdiálisis.	DU en IH leve a moderada. IH grave: no administrar	4,1% Baja toxicidad y buena tolerancia. Artralgia mialgia tendinitis, fotosensibilidad, Prolongación del QT (rara) ** Psicosis, convulsiones, neuropatía periférica	Solo si el beneficio supera al riesgo (Clase C)	70-80%
Moxifloxacina (comp. 400 y 100 mg*)	Inhibe ADN girasa micobacteriana	400 mg/d. Alta dosis: 800 mg/d <55 kg: 15 mg/kg/d	10-15 mg/kg una vez al día No hay altas dosis especificadas	DU (metabolismo hepático)	Potencialmente hepatotóxica. Se prefiere usar levofloxacina	2,9% Perfil de toxicidad similar a levofloxacina, aunque prolonga el QTc con más frecuencia. Monitorear QTc especialmente al asociarla con otras drogas con igual RA**	Clase C	70-80%
Linezolid (comp. 600 mg, solución inyectable ev. 600 mg)	Inhibe la síntesis proteica	v. o. = ev., 600 mg/d Algunos estudios disminuyen a 300 mg/d por RA.	v. o. = ev., < 15 kg: 15 mg/kg/d; ≥ 15 kg: 10-12 mg/kg/d Hasta 600 mg/d	DU	DU	17,2% Mielosupresión, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía periférica, neuritis óptica, acidosis láctica Piridoxina (100-200 mg/d) podría disminuir los efectos adversos; en pediatría, 1-2 mg/kg/d	Clase C	30-70%
Clofazimina (cáps. gel 50 y 100 mg)	Alteración membrana celular	100 mg/d	2 a 5 mg/kg/d Hasta 100 mg/d	DU	Potencialmente hepatotóxica	3,6% Pigmentación cutánea, ictiosis, xerosis, cólicos abdominales, depósitos en córnea, prolonga el QTc**	No administrar	IE
Cicloserina y Terizidona (cáps. 250 mg y microcáps 125 mg*)	Inhibe la síntesis de la pared micobacteriana	250 mg c/8 h (dosis total: 15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d en tres tomas. Hasta 750 mg	Ajustar por aclaramiento	DU	7.8% Neurotoxicidad (convulsiones, sicosis, intento de suicidio). Polineuritis. Piridoxina, 100-200 mg/d podría disminuir la toxicidad neurológica; en pediatría 1-2 mg/kg/d	Clase C	80%-90%

ARV: Antirretrovirales; Clase C: Solo si el beneficio de su administración supera el riesgo; DU: Dosis usual; ev.: Endovenoso, f. amp.: Frasco ampolla, IE: Insuficiente evidencia, IH: Insuficiencia hepática, RA: Reacciones adversas; v. o.: Vía oral

* Formulaciones pediátricas aún no disponibles en Argentina.

**ECG con determinación del QTc cuando se usan asociadas a otras drogas que también prolongan el QTc

TABLA 3. Fármacos del grupo C de OMS utilizados en el tratamiento de la TB-drogorresistente^{6, 8, 15-24}

Fármaco (presentación)	Mecanismo de acción	Dosis adultos	Dosis pediátrica (<15 años)	Insuficiencia renal	Insuficiencia hepática	Reacciones adversas graves (%)	Embarazo	Pasaje al LCR
Amikacina (amp. 500 mg)	Inhíbe síntesis proteica micobacteriana	im. = ev., 1000 mg/d (15 mg/kg/d), trisemanal luego de la conversión del cultivo	im. = ev., 15-20 mg/k/d Hasta 1000 mg	Evitar usar en IR. DU posdiálisis	DU	10,3% Ototoxicidad Nefrotoxicidad Neuropatía periférica	Sordera congénita. Contraindicada	10%-20% Aumenta con meningitis inflamadas
Delamanid (comp. 50 mg) No disponible aún en Argentina)	Altera síntesis de la pared y respiración celular micobacteriana	≥ 50 kg: 100 mgc/12 h. 30-50 kg: 50 mgc/12 h. Administrar con alimentos	20 kg a 34 kg, 50 mg en 2 tomas ≥34 kg, igual dosis que adultos. Administrar con alimentos	DU en IR moderada. No recomendado en IR grave	DU en IH leve a moderada. IH Grave: no administrar	% RA : no determinado (escasa toxicidad) Prolongación del intervalo QTc**, náuseas y vómitos. Escasa interacción con antirretrovirales. Alta ligazón proteica. No usar con albuminemia < 2,8 g/dL	Teratogénico en animales	IE
Ertapenem	Inhíbe síntesis de la pared micobacteriana	im., 1000 mg/d	Datos limitados en tuberculosis pediátrica	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatina	Clase C	IE
Estreptomina (f. amp. 1000 mg)	Inhíbe síntesis proteica micobacteriana	im. = ev., 1000 mg/d (15 mg/kg/d), trisemanal luego de la conversión del cultivo	m. = ev. 15-20 mg/k/d Hasta 1000 mg	Evitar usar en IR. DU posdiálisis	DU	4,5% Ototoxicidad Nefrotoxicidad Alergia cutánea	Sordera congénita. Contraindicada	10%-20% Aumenta con meningitis inflamadas
Etambutol (comp. 400 mg, comp. disp 100 mg)	Inhíbe la síntesis de la pared bacteriana	25 mg/kg/d	15-25 mg/kg/d	Ajustar por aclaramiento	DU	4% Neuritis óptica, neuropatía periférica, náuseas y vómitos. Monitorear agudeza visual y visión de los colores	Puede administrarse	20%-30%
Etonamida/ Protionamida (comp 250 mg, comp. disp. 125 mg)	Inhíbe síntesis de ácido micólico	250 mg c/8 (15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d Hasta 1000 mg	DU	No recomendada	9,5% Polineuritis, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, hipotiroidismo, sabor metálico, ginecomastia	Teratogénica en animales. Contraindicada	80%-90%
Imipenem-cilastatina (f. amp. 1000 mg en combinación fija con cilastatina)	Inhíbe síntesis de la pared micobacteriana	ev.: 500 mg c/ 6 h, junto con 125 mg de clavulanato c/8 h v. o. ***	No se indica en menores de 15 años (se usa meropenem)	Ajustar al aclaramiento o DU posdiálisis	No recomendada por el clavulanato	Las RA son poco frecuentes. Hipernatremia, convulsiones (raro), hepatotoxicidad (clavulanato), alergia cutánea	Clase C	Buen pasaje LCR, 50 % de la concentración pulmonar
Meropenem (f. amp. 1000 mg)	Inhíbe síntesis de la pared micobacteriana	ev., 1000 mg c/8 h Junto con 125 mg de clavulanato c/8 h	ev. 20-40 mg/kg/d cada 8 h (con clavulanato 15 mg/k/d) Hasta 3000 mg	Ídem imipenem-cilastatina	Ídem imipenem-cilastatin	Las RA son poco frecuentes. Hipernatremia, convulsiones (raro), hepatotoxicidad (clavulanato), alergia cutánea	Clase C	Similar al imipenem
PAS (sobres 4 g, granulados)	Inhíbe síntesis de ácido fólico	8-12 g/d, divididos en 2-3 tomas	200-300 mg/kg/d en 1 a 3 tomas según tolerancia Hasta 12 g	DU	Potencialmente hepatotóxico	Ídem imipenem-cilastatina	Clase C	IE
Pirazinamida (comp 250 y 400 y 500 mg, comp disp. 150 mg*)	Prodroga, el ácido pirazinoico, inhibe la síntesis de la membrana micobacteriana	v. o. 25 mg/kg/d	v. o. 30-40 mg/kg/d Hasta 2000 mg	Ajustar por aclaramiento o DU posdiálisis	Contraindicada	8,8% Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hiperuricemia, alergia cutánea, polineuritis	Puede administrarse	90%-100%
Pretomanid (comp. 200 mg) Aprobado solo para esquema BPAL	Altera síntesis de la pared y la respiración celular	v. o.: 200 mg/d	El esquema BPAL actualmente no está indicado en niños	IR moderada: DU. IR grave: no administrar	No recomendado en insuficiencia hepática moderada o grave	% RA : no determinado Prolongación del intervalo QT, náuseas y vómitos. Infertilidad en animales. No coadministrar con efavirenz o IP	Datos insuficientes	No determinado

ARV: Antirretrovirales; BPAL: Bedaquilina-Pretomanid-Linezolid; Clase C: Solo si el beneficio de su administración supera el riesgo; comp. disp.: Comprimidos dispersables; DU: Dosis usual; ev.: Endovenoso; f. amp.: Frasco ampolla; IE: Insuficiente evidencia; IH: Insuficiencia hepática; IM: Intramuscular; IR: Insuficiencia renal; PC: Peso corporal; RA: Reacciones adversas; v. o.: Vía oral.

* Formulaciones pediátricas aún no disponibles en Argentina.

**ECG con determinación del QTc cuando se usan asociadas a otras drogas que también prolongan el QTc.

*** Como amoxicilina-clavulanato 500 mg/125 mg. El clavulanato es inhibidor de la beta-lactamasa del *Mycobacterium tuberculosis*.

Recomendada por OMS para niños de todas las edades.

Drogas alternativas a isoniácida y rifampicina a utilizar en el tratamiento de la TB-drogorresistente

En las **Tablas 2 y 3**, describimos cada fármaco, su mecanismo de acción, dosificación en adultos y niños, reacciones adversas más frecuentes, su uso en insuficiencia renal y hepática, embarazo y el pasaje al LCR, elemento fundamental en el tratamiento de la meningitis TB.

Tratamiento de la TB-XDR¹¹⁻¹³

Como vimos en su definición, implica la resistencia como mínimo a H, R, una fluoroquinolona (levo o moxifloxacina) y bedaquilina o linezolid. A partir de esa base mínima de la definición (que ya crea una situación complicada, pero deja opciones terapéuticas) la resistencia puede extenderse a prácticamente todos los fármacos anti-TB. Además, el antibiograma en pacientes multitratados no correlaciona tan bien con la clínica como en la TB-MDR y es más frecuente encontrar discordancias entre los métodos fenotípicos y genotípicos. Por lo tanto, es importante realizar un detallado interrogatorio a los pacientes sobre los tratamientos previos y la respuesta bacteriológica y clínica. Resumiendo, el diseño de un esquema para TB-XDR es artesanal y no pueden brindarse guías como en las otras formas de TB-DR. Se indican esquemas con las drogas a las que pueda persistir sensibilidad en el antibiograma más aquellas que no fueron utilizadas previamente, tratando de reunir un número mínimo de fármacos posiblemente eficaces (3 o 4). En un intento por mejorar el pronóstico de estos pacientes, se ha utilizado la asociación bedaquilina-delamanid, así como bedaquilina durante un año de tratamiento. Nuevos esquemas como el BPaL (bedaquilina, pretomanid y linezolid) aportarán evidencia sobre la eficacia del nuevo fármaco pretomanid en estas circunstancias¹⁴. El pronóstico de estos pacientes es peor que otras formas de TB-DR.

CONCLUSIONES

En esta breve reseña de los aspectos farmacológicos prácticos de las drogas para el tratamiento de la TB-DR en adultos y pediatría, exponemos fármacos (como bedaquilina, delamanid y pretomanid) que fueron investigados específicamente como drogas antituberculosis, hecho que no ocurría desde el descubrimiento de la rifampicina, medio siglo atrás. Es un hecho auspicioso, junto con la

evidencia que demuestra la actividad de drogas que permiten un tratamiento 100% oral en adultos y niños. Existe disponibilidad de esquemas basados en la evidencia publicada para el tratamiento de la TB monorresistente y multirresistente. Lamentablemente, la TB-XDR, que es la situación de resistencia micobacteriana más grave, continúa siendo un problema complejo tanto en sus aspectos terapéuticos como pronósticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Rossato Silva D, Dalcolmo M, Tiberi S, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018; 44: 153-60. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000436>
- Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aidar OJ, González Montaner PJ. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. *Medicina* (Buenos Aires). 2021. E-pub: <https://www.medicinabuenosaires.com/adelantos/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis-revisión 2013 (actualizado en diciembre de 2014). WHO/HTM/TB/2013.2. ISBN 978 92 4 350534 3.
- World Health Organization (WHO). Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
- Roelens M, Migliori GB, Rozanova L, et al. Evidence-based Definition for Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204: 713-22. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3527OC>.
- WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018; 392: 821-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)
- Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>.
- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>

10. WHO. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
11. Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, et al. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tub Lung Dis*. 2018;22:766-72. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0840>
12. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020; 382: 893-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
13. Pecora F, Dal Canto G, Veronese P, Esposito S. Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: The Role of Bedaquiline and Delamanid. *Microorganisms*. 2021; 9: 1074. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051074>
14. Conradie F, Everitt D, Olugbosi M, et al. High rate of successful outcomes treating highly resistant TB in the ZeNix study of pretomanid, bedaquiline and alternative doses and durations of linezolid. Abstract OALB01LB02. 11th IAS Conference on HIV Science Abstract Supplement *JIAS* 2021;24(S4):e25755-Page 70 En: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jia2.25755>; consultado octubre 2021.
15. Sentinel project. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition. En: <http://sentinel-project.org/2019/04/10/sentinel-field-guide/>; consultado octubre 2021.
16. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017; S2213-2600: 30079-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6)
17. WHO. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. WHO/HTM/TB/2014.11. En: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf; consultado octubre 2021.
18. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR Jr. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2019; 394: 953-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31882-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31882-3).
19. Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infect Dis*. 2019; 6: 1-16. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>.
20. WHO. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033450>
21. Seddon JA, Wilkinson R, van Crevel R, et al. Knowledge gaps and research priorities in tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*. 2019; 4: 188. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15573.1>
22. Wilkinson RJ, Rohlwick U, Misra UK, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium: Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13: 581-98. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>.
23. Palmero D, González Montaner P, Cufre M, García A, Vescovo M, Poggi S. First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: e49-52. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.012>
24. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2016; 47: 333-6. <https://doi.org/10.1183/13993003.01278-2015>