

# Bedaquilina en el tratamiento de tuberculosis multirresistente en pediatría

## *Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in pediatrics*

González, Norma Edith<sup>1</sup> ; Macha Marin, Edith<sup>1</sup>; Ginestet, María Eugenia<sup>1</sup>; Pawluk, Victor<sup>1</sup>

Recibido: 05/04/2024

Aceptado: 11/05/2024

### Correspondencia

Norma Edith González.

E-mail: gonzaleznormae@gmail.com

### RESUMEN

La tuberculosis multirresistente surge de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia *in vitro* al menos a isoniazida y rifampicina, dos drogas de primera línea claves para el tratamiento. Anualmente, alrededor de treinta mil niños en el mundo contraen esta forma de tuberculosis, y menos del 5 % recibe tratamiento adecuado. El enfoque para estos casos debe seguir el perfil de sensibilidad del germen y tratar de lograr la curación del paciente con el menor número de complicaciones y secuelas posibles, y prevenir la transmisión comunitaria de la enfermedad. En 2022 la Organización Mundial de la Salud recomendó la bedaquilina para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente en adultos y niños de todas las edades. Nuestro objetivo es comunicar nuestra experiencia sobre la administración de bedaquilina en niños y adolescentes en el contexto del tratamiento de la tuberculosis multirresistente de acuerdo con las últimas recomendaciones.

**Palabras clave:** Tuberculosis pulmonar; Tuberculosis multirresistente; Tratamiento; Bedaquilina; Niños

### ABSTRACT

Multidrug-resistant tuberculosis arises from strains of *Mycobacterium tuberculosis* with *in vitro* resistance to at least isoniazid and rifampicin, two key first-line drugs for treatment. Annually, around 30 000 children worldwide contract this form of tuberculosis, and less than 5 % receive adequate treatment. The approach for these cases should follow the sensitivity profile of the germ, trying to achieve the patient's cure with the fewest possible complications and sequelae, and prevent community transmission of the disease. In 2022, the World Health Organization recommended bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in adults and children of all ages. Our objective is to communicate our experience on the administration of bedaquiline in children and adolescents in the context of multidrug-resistant tuberculosis treatment in accordance with the latest recommendations.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis; MDR-TB; Treatment; Bedaquiline; Children

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) con resistencia a medicamentos es una enfermedad poco común en la población pediátrica de Argentina. De los 10603 casos reportados en menores de veinte años al Programa Nacional de Control de la TB en los últimos cinco años, se han identificado 194 casos con alguna forma de resistencia a los medicamentos antifímicos.<sup>1</sup> El tratamiento de estos casos requiere una intervención terapéutica específica, con mayor precisión y eficacia que la TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sensibles a los fármacos de primera línea.

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) es una enfermedad causada por micobacterias que muestran resistencia *in vitro* a isoniacida (H) y rifampicina (R), dos de las principales drogas de primera línea en el tratamiento. Los casos con resistencia a R (TB-RR) se asocian a una peor respuesta terapéutica, por lo que se sugiere que estos pacientes se traten con los mismos esquemas que la TB-MDR más isoniacida.<sup>2</sup>

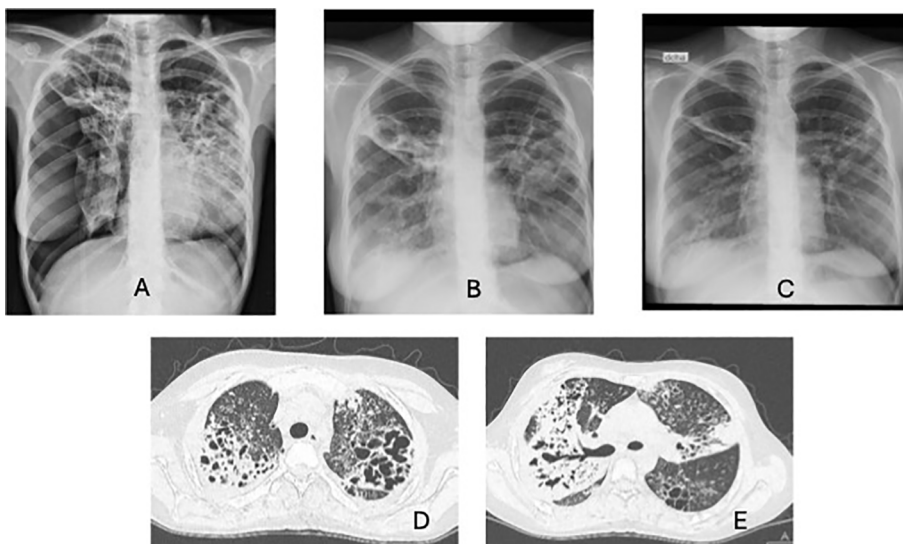
La situación se complica aún más cuando la resistencia es más amplia e incluye drogas de segunda línea, como en el caso de la TB preextensamente resistente (pre-XDR). Esta variante involucra la resistencia MDR y al menos una de las dos fluoroquinolonas, levofloxacina (Lfx) o moxifloxacina (Mfx), fundamentales en el tratamiento

de la TB-MDR. Y la TB extensamente resistente (XDR) añade resistencia a la bedaquilina (Bdq) o al linezolid (Lzd), o a ambos, lo que aumenta la complejidad del tratamiento.<sup>2</sup>

En estos casos se debe utilizar un esquema acorde al patrón de sensibilidad del Mtb, tratando de lograr la curación del paciente con el menor número de complicaciones, efectos adversos y secuelas posibles, y de evitar la transmisión de la enfermedad en la comunidad.

En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el uso de Bdq para el tratamiento de la TB-MDR/RR en adultos y niños de todas las edades.<sup>3</sup> La Bdq ha desempeñado un papel cada vez más relevante en el tratamiento de la TB con resistencia a fármacos, lo que permite evitar el uso de medicamentos inyectables y avanzar hacia regímenes de tratamiento totalmente orales. Nuestro objetivo es compartir nuestra experiencia en la administración de Bdq en niños y adolescentes, en el contexto del tratamiento de la TB-MDR/RR, siguiendo las últimas directrices de la OMS.

**Caso 1:** Paciente femenina de dieciséis años con diagnóstico de TB-MDR. Presenta un grave compromiso cavitario en ambos pulmones y neumotórax derecho (Figura 1 A). Fue derivada a nuestro hospital porque presentaba mala evolución y efectos adversos a varias de las drogas que se le habían administrado (hipoacusia grave por amikacina, hepatotoxicidad por etionamida [Eto] y



**Figura 1.** A, B y C: Radiografía de tórax del caso 1. Inicial, a los ocho y doce meses de tratamiento. D y E: Tomografía de tórax caso 2: Cavidades de paredes gruesas y múltiples bronquiectasias quísticas y varicosas en lóbulos superiores de ambos pulmones

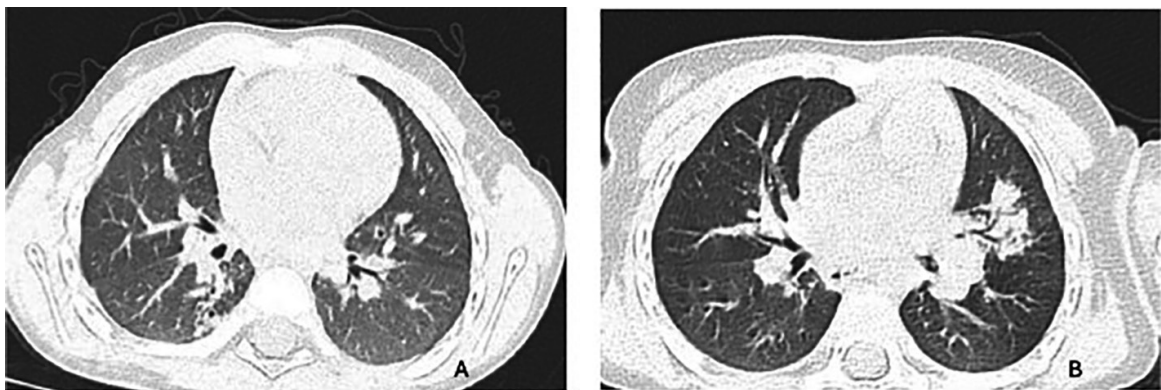
convulsiones por cicloserina [Cs]). Se indicó tratamiento con Bdq, Mfx, Lzd, ácido p-aminosalicílico (PAS), meropenem-amoxicilina clavulánico, y clofazimina (Cfz), según las pruebas de sensibilidad obtenidas inicialmente. La dosis de Bdq empleada fue de 400 mg diarios durante catorce días, seguido de 200 mg tres veces por semana. Al décimo día en el electrocardiograma presentó prolongación del intervalo QTc, elevación de enzimas hepáticas y linfopenia; se suspendió Mfx y se redujo la dosis de Lzd. Con normalización de QTc, enzimas hepáticas normales y resolución de linfopenia, continuó el tratamiento antifímico con buena evolución clínica y radiológica (Figura 1 B). Luego de seis meses de tratamiento se suspendió Bdq y se volvió a administrar Mfx, y no se evidenciaron nuevas alteraciones en el electrocardiograma ni de laboratorio. A pesar de observarse una clara mejoría a los doce meses de tratamiento (Figura 1 C), esta se vio comprometida por las restricciones impuestas debido al COVID-19. Aunque la paciente continuó recibiendo el tratamiento en su domicilio, lamentablemente experimentó un deterioro en los meses posteriores que culminó en su fallecimiento.

**Caso 2:** Paciente femenina de dieciséis años con diagnóstico de TB-MDR en tratamiento con Cs, Eto, etambutol (E) y Mfx según pruebas de sensibilidad. Fue derivada a nuestro centro por hepatotoxicidad y empeoramiento radiológico, y compromiso pulmonar bilateral con cavitación (Figura 1 D y E). Se rotó esquema a Cs, Lfx, Lzd; al decimotercer día con normalización de enzimas hepáticas se incorporó Bq y Cfz. No presentó alteraciones electrocardiográficas, el valor más alto de

QTc fue 0,44 s, a los 38 d, con posterior descenso durante todo el tratamiento. La dosis de Bdq empleada fue de 400 mg diarios por catorce días, seguido de 200 mg tres veces por semana. A los seis meses se suspendió Bdq y se continuó con Cfz, Lzd, Lfx, Cs. Actualmente continúa en tratamiento con buena evolución clínica y radiológica.

**Caso 3:** Paciente femenina de dos años y nueve meses, previamente sana, llegó a la consulta por tos y fiebre intermitente de treinta días de evolución; el hisopado de fauces dio COVID positivo. En estudio por contacto con su madre con TB-MDR: PPD positiva. Compromiso pulmonar multifocal sin cavitación (Figura 2 A). Lavado gástrico: Xpert Complejo Mtb detectado y resistencia a rifampicina indeterminada, cultivo positivo: TB pre-XDR por pruebas de sensibilidad a fármacos. Inició tratamiento con Bql, Cfz, Lzd, Cs, E. Recibió la Bdq durante seis meses, sin presentar alteraciones del QTc (0,38 s) en los controles cardiológicos ni de laboratorio. Actualmente mejorada clínica y radiológicamente, sin presentar efectos adversos.

**Caso 4:** Paciente femenina de un año y cuatro meses derivada al hospital por contacto con su madre y hermana con TB pre-XDR (caso 3). Al ingreso presentaba tos de un mes de evolución, hisopado de fauces COVID positivo. PPD positiva. Compromiso pulmonar unifocal sin cavitación (Figura 2 B). Cultivo de lavado gástrico positivo TB pre-XDR con el mismo patrón de resistencia que la hermana. Recibió tratamiento con Bdq, Cfz, Lzd, Cs, E. En los controles cardiológicos, no presentó alteraciones del QTc (valor máx. 0,40 s, al segundo mes de tratamiento), sin alteraciones



**Figura 2.** Imagen A: Tomografía de tórax caso 3: Múltiples imágenes nodulares calcificadas en el segmento posterior del lóbulo inferior derecho, área densa parcheada con bronquiectasias en su interior. Imagen B: Tomografía de tórax caso 4: Agrandamiento ganglionar hilar izquierdo y consolidación parcheada del parénquima pulmonar con broncograma aéreo en llingula.

hematológicas ni hepáticas. Se suspendió la Bdq luego de seis meses, y continúa en tratamiento con buena respuesta y tolerancia.

La dosis de Bdq empleada en los casos 3 y 4 se calculó según el peso de las niñas en los controles clínicos realizados de acuerdo a las recomendaciones internacionales.<sup>2, 5, 7.</sup>

## DISCUSIÓN

Cada año, aproximadamente treinta mil niños en todo el mundo se ven afectados por estas variantes de TB, y menos del 5 % recibe el tratamiento adecuado.<sup>2, 4</sup> En Argentina, de los 12 569 casos de TB reportados al Programa Nacional de Control de Tuberculosis en 2021, 270 fueron confirmados microbiológicamente como pacientes con TB pulmonar y alguna forma de resistencia a los fármacos antituberculosos. De ellos, 154 (57 %) mostraron resistencia a la rifampicina (R), de los cuales 110 (71,5 %) fueron casos de TB-MDR y tres pre-XDR. Además, se identificaron cuatro casos de TB-RR entre los casos extrapulmonares y siete sin localización registrada.<sup>6</sup> En total, veintidós casos de TB-MDR/RR afectaron a pacientes menores de veinte años.<sup>1</sup> La posibilidad de transmisión de estas cepas de micobacterias entre niños y adolescentes es un tema de salud pública que requiere especial atención.<sup>2</sup>

Las cuatro pacientes que reportamos recibieron tratamientos individualizados con Bdq, que incluyeron al menos cuatro fármacos efectivos contra el microorganismo. En la población pediátrica de todas las edades con TB-MDR/RR, se recomienda la inclusión de Bdq como parte de los esquemas de tratamiento personalizados.<sup>2, 3, 7, 8</sup> Sin embargo, los datos farmacocinéticos y de seguridad, especialmente en menores de cinco años, son limitados.<sup>7</sup>

La duración recomendada del tratamiento con Bdq es de seis meses, y se continúa con los demás medicamentos. En algunos casos, como los que muestran resistencia a las fluoroquinolonas o intolerancia al Lzd, se puede considerar extender el uso de Bdq más allá de los seis meses, siempre bajo la supervisión de un experto en TB-MDR pediátrica y con un seguimiento riguroso desde el inicio del tratamiento.<sup>7, 8</sup>

En general, los niños con TB-MDR/RR menos grave pueden ser tratados por menos de dieciocho meses. Sin embargo, en casos de enfermedad extensa, la duración del tratamiento puede necesitar ser prolongada, de acuerdo con factores, como la evolución clínica, la localización de la TB (osteoarticular o meníngea), el perfil de resistencia y la cantidad de medicamentos efectivos disponibles.<sup>7</sup>

Es crucial una adecuada dosificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-MDR/RR en niños, con el fin de minimizar efectos adversos, asegurar resultados efectivos y prevenir la aparición de resistencias adicionales.<sup>2</sup> En el caso de la Bdq, se inicia con una dosis de carga diaria durante las dos primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento administrada tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). Para niños menores de tres meses, se recomienda una dosis de 30 mg de Bdq diariamente durante catorce días, seguida por 10 mg tres veces por semana, sin importar el peso. En niños de tres a seis meses, la dosis inicial es de 60 mg de Bdq diariamente durante catorce días, seguida por 20 mg tres veces por semana, también independientemente del peso. Para niños de seis meses o más, la dosificación debe ajustarse según su peso corporal<sup>2</sup> (Tabla 1).

**TABLA 1.** Dosis de Bdq en niños de seis meses o mayores. Confeccionada según Guías Internacionales citadas en Referencias 2,7 y 8

Bedaquilina	
Dosis en relación con el peso corporal para niños de 6 meses o mayores	
Banda de peso	Dosis
3-6,99 kg	60 mg diarios por 14 d, seguido de 20 mg tres veces por semana
7-9,99 kg	80 mg diarios por 14 d, seguido de 40 mg tres veces por semana
10-15,99 kg	120 mg diarios por 14 d, seguido de 60 mg tres veces por semana
16-29,99 kg	200 mg diarios por 14 d, seguido de 100 mg tres veces por semana
> 30 kg	400 mg diarios por 14 d, seguido de 200 mg tres veces por semana

Es especialmente importante realizar un control mensual del peso corporal en niños y adolescentes durante el tratamiento. Se espera una mejora en la nutrición durante este período, por lo que las dosis deben ajustarse conforme los niños aumentan de peso.

La absorción de Bdq mejora significativamente cuando se administra con alimentos, especialmente aquellos ricos en grasas. Por tanto, siempre que sea posible, es recomendable administrarla con alimentos. Se han desarrollado formulaciones dispersables con un agradable sabor adecuadas para la población pediátrica, como la Bdq de 20 mg.<sup>7</sup>

En el caso de Bdq, se ha demostrado que los comprimidos para adultos, cuando se trituran y se mezclan con agua, mantienen su efectividad en comparación con los comprimidos ingeridos enteros. Esta forma triturada y fraccionada según el peso del niño, puede ser utilizada para tratar la TB-RR/MDR, especialmente cuando no se dispone de los comprimidos dispersables o para facilitar la administración en niños que tienen dificultades para tragar los comprimidos enteros.<sup>7,8</sup>

Además, es posible emplear los comprimidos de 100 mg para adultos y preparar formulaciones de jarabe de Bdq, tanto con azúcar como sin ella, que pueden conservarse a temperatura ambiente durante quince o treinta días, respectivamente.<sup>9</sup>

Los posibles efectos adversos asociados con Bdq incluyen cefalea, náuseas, disfunción hepática, prolongación del intervalo QTc y artralgia. Se aconseja que los pacientes que estén recibiendo una combinación de medicamentos que puedan prolongar el segmento QTc, como clofazimina, bedaquilina, delamanid o fluoroquinolonas, se sometan a un seguimiento regular con electrocardiogramas.<sup>7,10</sup>

**Conclusión:** Dado que la recomendación de utilizar Bdq en pediatría es relativamente reciente, hay pocos informes de casos disponibles, especialmente en niños menores de seis años. Los casos que presentamos representan las primeras experiencias del uso de Bdq en niños y adolescentes en nuestro país. En nuestros pacientes, se observó una buena tolerancia a este medicamento.

#### Conflictos de interés

Ninguno que declarar.

#### Agradecimientos

Al equipo del Departamento de Programas de Salud del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni. Al equipo de micobacteriología del Hospital Elizalde y del Instituto Malbrán.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Informe del reporte de casos de tuberculosis en menores de 20 años del Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. [Comunicación personal del equipo del Departamento Programas de Salud Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Emilio Coni Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Carlos G. Malbrán. 11 de marzo de 2024].
2. Manejo de la tuberculosis multirresistente en niños: una guía práctica. Boston, EE. UU.: El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos; Noviembre 2021, quinta edición. Disponible en: [http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2022/12/Spanish\\_DRTB-Field-Guide-2022\\_v5-AP-es\\_419.docx](http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2022/12/Spanish_DRTB-Field-Guide-2022_v5-AP-es_419.docx)
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352522>.
4. Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infect Dis.* 2019;6:2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>
5. Boletín N.º 6 Tuberculosis y Lepra en la Argentina. Coordinación de Tuberculosis y Lepra. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud, Argentina 2023. Disponible en [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-03/Boletin\\_Tuberculosis\\_y\\_Lepra\\_en\\_la\\_Argentina\\_2023.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-03/Boletin_Tuberculosis_y_Lepra_en_la_Argentina_2023.pdf)
6. Moodliar R, Aksenova V, Frias MVG, et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:716-24. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0022>
7. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2023. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57447>
8. Use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis - Information note. ISBN 978-92-4-007428-6. World Health Organization 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240074286>
9. Taneja R, Nahata MC, Scarim J, et al. Stable, compounded bedaquiline suspensions to support practical implementation of pediatric dosing in the field. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27:189-94. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0440>
10. Zhu H, Zhou X, Zhuang Z, Li L, Bi J, Mi K. Advances of new drugs bedaquiline and delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis in children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1183597. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1183597>