



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

VERSIÓN CORTA N° 04-2022

BEDAQUILINA 100 mg Tableta

PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RR/MDR, EN
COMBINACIÓN CON POR LO MENOS TRES MEDICAMENTOS
ANTITUBERCULOSIS

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el
tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR), resistente a
rifampicina (TB-RR), y el manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional
Único de Medicamentos Esenciales-PNUME

Lima, Noviembre de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – URM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis pre-XDR y XDR al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DGIESP-DPCTB), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNU) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

© DIGEMID, noviembre 2022

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Digemid

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 - Urbanización Pando, San Miguel 32-Perú

Telf.: (51-1) 631-4300

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Bedaquilina 100 mg Tableta para el tratamiento de la tuberculosis RR/MDR, en combinación con por lo menos tres medicamentos antituberculosis. Evaluación de tecnología sanitaria. Versión Corta N° 04-2022. Lima, Perú. Noviembre de 2022.



TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	4
II. DATOS DEL MEDICAMENTO	4
III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
a. PREGUNTA CLÍNICA	4
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	5
a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	5
b. CLASIFICACIÓN	7
c. EPIDEMIOLOGÍA	8
d. DIAGNOSTICO	10
e. TRATAMIENTO HABITUAL	12
V. TECNOLOGÍA SANITARIA A EVALUAR	19
a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	19
b. MECANISMO DE ACCIÓN	19
c. DOSIFICACIÓN	19
VI. TRATAMIENTO CON REGÍMENES CONTENIENDO BEDAQUILINA	20
a. SUMARIOS	20
b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	21
VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	25
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	25
b. ENSAYOS CLÍNICOS	33
VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	36
a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA	36
b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	36
c. REVISIONES SISTEMÁTICAS	36
d. ENSAYOS CLÍNICOS	37
IX. ESTATUS REGULATORIO	39





a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA 39

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 39

X. COSTOS Y DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ39

XI. RESUMEN.....39

XII. CONCLUSIÓN.....43

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la TB-MDR, TB-RR, y el manejo de la TB latente al PNUME.



I. ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DIGIESP) solicita la inclusión de Bedaquilina 100 mg tabletas a Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis MDR/RR al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para ser usado en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis del grupo A y B de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (RR) o multidrogorresistente (MDR). En la solicitud, la DIGIESP informa 1,700 pacientes al año que incluye los casos TB Pre-XDR y TB-XDR.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Bedaquilina
Formulación propuesta para revisión:	Bedaquilina 100 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario (RS):	1 RS
Alternativas de PNUME:	---

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con TB RR o multidrogorresistente (MDR), el tratamiento con bedaquilina en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis del grupo A y B es más efectivo, seguro y de menor costo en comparación los regímenes que no contienen bedaquilina?

P	Pacientes con TB- RR o con TB multidrogorresistente (MDR)
I	Régimen con bedaquilina 100 mg
C	Régimen sin bedaquilina
O	Reducción de la mortalidad, incremento del éxito de tratamiento, mejoramiento de la conversión bacteriológica

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

¹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta noviembre 2022.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

TUBERCULOSIS RESISTENTE A RIFAMPICINA O MULTIDROGORRESISTENTE (TB RR/MDR)

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Se transmite de persona a persona a través de la inhalación de gotículas aerolizadas.² El *M. tuberculosis* se establece preferentemente en los pulmones en el espacio alveolar y si el sistema de defensa innato del huésped no logra eliminar la infección, la bacteria prolifera dentro de los macrófagos alveolares y puede migrar de los pulmones para ingresar a otros tejidos,³ afectando cualquier sistema de órganos, incluidos los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, el hígado, los huesos, el tracto genitourinario y el tracto gastrointestinal.⁴

La probabilidad de transmisión depende de la infectividad del caso fuente (estado del frotis y el alcance de la cavitación en la radiografía de tórax), el grado de exposición al caso (proximidad, ventilación y duración de la exposición) y la susceptibilidad de la persona que está en contacto con un caso infectado.⁴

En la historia natural de la enfermedad se puede distinguir los siguientes escenarios:(1) Aclaramiento inmediato del organismo, (2) Enfermedad primaria: aparición inmediata de enfermedad activa, (3) Infección latente, (4) Enfermedad de reactivación: inicio de la enfermedad activa muchos años después de un período de infección latente.³

La TB latente es la que se presenta en los pacientes infectados por *M tuberculosis* sin evidencia clínica, bacteriológica ni radiológica de TB activa. La TB activa puede aparecer por la reactivación de la infección latente previa o por el avance de la infección primaria.⁴

² Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022

³ Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022

⁴ BMJ Best Practice. Tuberculosis Pulmonar. Junio 2021

Entre las personas con infección latente y sin problemas médicos subyacentes, la reactivación de la enfermedad ocurre aproximadamente entre el 5 al 10 % de los casos. El riesgo de reactivación está claramente asociado con la inmunosupresión, aunque no se conoce claramente qué factores específicos del huésped mantienen la infección en un estado latente y qué factores desencadenan que la infección latente rompa la contención y se vuelva activa. Las condiciones inmunosupresoras asociadas con la reactivación de la TB incluyen: infección por VIH y SIDA, enfermedad renal crónica y terminal, diabetes mellitus, linfoma maligno, uso de corticosteroides, inhibidores de TNF-alfa y su receptor, disminución de la inmunidad mediada por células asociada con la edad y tabaquismo.⁵

Los síntomas de la tuberculosis activa (tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc.) pueden ser leves durante muchos meses dando lugar a una atención tardía, con el consiguiente riesgo de que transmita a otras personas. A lo largo de un año una persona con tuberculosis activa puede infectar entre 5 y 15 personas por contacto cercano. Sin un tratamiento adecuado, las personas VIH-negativas con tuberculosis fallecerán en un promedio del 45% y prácticamente la totalidad de las personas VIH-positivas. Las personas con VIH tienen 18 (intervalo de incertidumbre: 15-21) veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa que las VIH-negativas. La combinación de la infección por el VIH con la tuberculosis es letal, ya que una acelera la evolución de la otra.⁶

Entre los factores que pueden prevenir la transmisión o la progresión de la TB se incluyen: (1) El control de infecciones e intervenciones ambientales, (2) Buena inmunidad del huésped (3) Tratamiento de la TB latente (4) Diagnóstico de alta calidad, apoyo al paciente, tratamiento y manejo de la TB resistente a los medicamentos (farmcoresistencia)⁷.

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar. La tuberculosis activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y debe ir acompañada de información y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado a tal efecto. Sin ese apoyo, la adhesión al tratamiento es más difícil.⁶

Los medicamentos antituberculosis se utilizan desde hace decenios, sin embargo, el uso inadecuado, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, así como la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes dan lugar a la farmacoresistencia por la cual el *M. tuberculosis* se vuelve resistente a los medicamentos antituberculosis.⁶

La tuberculosis multidrogorresistente es una forma de tuberculosis en la cual el *M. tuberculosis* no responden al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosis de primera línea más eficaces. Se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento) con fármacos caros y tóxicos. En algunos casos se puede presentar una tuberculosis farmacoresistente severa que no responde a los medicamentos antituberculosis más eficaces de segunda línea, dando lugar a que los pacientes no tengan más opciones de tratamiento.⁶

⁵ Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022

⁶ Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022

⁷ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020

Tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR y multidrogorresistente (TB-MDR)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a TB-RR como la infección causada por cepas de *M. tuberculosis* que han desarrollado resistencia a la rifampicina y que pueden ser susceptibles o resistentes a la isoniazida; así mismo define a la TB-MDR a la TB Resistente a la Rifampicina, isoniazida u otros medicamentos antituberculosis de primera línea o de segunda línea.⁸

En las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la OMS y en algunas de otras instituciones, la TB-RR y TB-MDR a menudo se agrupan bajo la denominación TB-RR/MDR y son elegibles para el tratamiento con regímenes de TB-MDR.⁸

La tuberculosis multidrogorresistente a los medicamentos antituberculosis (TB-MDR), sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo una de cada tres personas con tuberculosis farmacorresistente tuvo acceso al tratamiento en 2020. En todo el mundo, en 2018, la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente o resistente a la rifampicina fue del 59%.

La preocupación por el logro de mejores resultados en el tratamiento se viene realizando investigaciones en búsquedas de opciones e intervenciones efectivas. En este contexto en el 2020, la OMS estableció una recomendación a favor de un nuevo régimen terapéutico más corto (9-11 meses) y administrado exclusivamente por vía oral para los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, sobre los regímenes más largos que duran hasta 20 meses. La resistencia a las fluoroquinolonas debe excluirse antes del inicio de este tratamiento.⁹

b. CLASIFICACIÓN¹⁰

1. De acuerdo al desarrollo de resistencia de un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos antituberculosis, la tuberculosis (TB) se clasifica en:

TB farmacorresistente	Un aislado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> es resistente a uno o más fármacos antituberculosos.
TB monorresistente	Un aislado de <i>M. tuberculosis</i> es resistente a un solo agente antituberculoso.
TB polirresistente	Un aislado de <i>M. tuberculosis</i> con resistencia a más de un agente antituberculoso; El aislado puede ser resistente a la isoniazida o a la rifampicina, pero no a ambos.
TB multidrogorresistente (MDR-TB)	Un aislado de <i>M. tuberculosis</i> es resistente al menos a isoniazida y rifampicina y posiblemente agentes antituberculosos adicionales.
TB pre-extensamente resistente a los medicamentos (pre-XDR-TB)	Un aislado de <i>M. Tuberculosis</i> es resistente a isoniazida y rifampicina, así como a una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) o resistencia a isoniazida, rifampicina y al menos un agente inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina).
TB extensamente resistente a los medicamentos (XDR-TB)	Un aislado de <i>M. tuberculosis</i> con resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) y al menos un agente inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina,

⁸ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020

⁹ Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022

¹⁰ UpToDate 2022

	kanamicina) o resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y bedaquilina o linezolid.
Farmacorresistencia primaria	Farmacorresistencia en un paciente que nunca ha recibido terapia antituberculosa.
Farmacorresistencia secundaria	Desarrollo de resistencia durante o después de la terapia antituberculosa en pacientes que previamente habían tenido TB susceptible a los medicamentos.

Esta clasificación incluye la actualización realizada por el Programa Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 sobre la definición de tuberculosis extensamente resistente (XDR-TB), así mismo la definición de la pre-XDR-TB realizada por primera vez. Las nuevas definiciones para pre-XDR y XDR-TB ayudarán a definir con mayor precisión los grupos de pacientes con TB que requieren regímenes de tratamiento complejos¹¹.

La definición actualizada de XDR-TB establecida por la OMS es: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen con la definición de MDR/RR-TB y que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos a un medicamento adicional del Grupo A (los medicamentos del grupo A son el grupo más potente de medicamentos en la clasificación de medicamentos de segunda línea para el tratamiento de formas de TB resistentes a los medicamentos que utilizan regímenes de tratamiento más largos y comprenden levofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina y linezolid).

En la actualización del 2020 la definición de MDR-TB permanece sin cambios.¹¹

2. Clasificación según la American Thoracic Society y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Este sistema de clasificación tiene principalmente un uso epidemiológico y se utiliza para comunicados de salud pública, informes e investigaciones de contacto¹²:
 - Clase 0: sin exposición a tuberculosis (TB)
 - Clase 1: exposición a TB; sin evidencia de infección
 - Clase 2: infección por TB latente; sin enfermedad
 - Clase 3: TB activa clínicamente
 - Clase 4: TB no activa clínicamente
 - Clase 5: sospecha de TB; diagnóstico pendiente.

c. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial¹³

Se estima que en 2020 se afectaron de tuberculosis 9,9 millones de personas en todo el mundo: 5,5 millones en hombres, 3,3 millones en mujeres y 1,1 millones en niños.

Los casos nuevos representan una carga elevada de tuberculosis del 86% que incluyó a 30 países de los cuales ocho representaron los dos tercios del total; encabezando esta lista se encuentra India, seguida de China, Indonesia, Filipinas, el Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica.

¹¹ Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.

¹² BMJ Best Practice. Tuberculosis Pulmonar. Última actualización: Jun 29, 2021

¹³ Organización Mundial de la Salud. OMS. Tuberculosis. WHO 2022

La tuberculosis afecta principalmente a los adultos en sus años más productivos. Sin embargo, todos los grupos de edad están en riesgo. Más del 95% de los casos y las muertes se concentran en los países en desarrollo.

Las personas infectadas por el VIH tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa. Ese riesgo de desarrollar tuberculosis activa también es más elevado en las personas que padecen otros trastornos que dañan el sistema inmunitario. Las personas con desnutrición presentan un riesgo tres veces mayor. A nivel mundial, en 2020 se reportó 1,9 millones de nuevos casos de tuberculosis atribuibles a la desnutrición. El consumo de alcohol y el tabaquismo aumentan el riesgo de contraer tuberculosis en un factor de 3,3 y 1,6, respectivamente. En 2020, 0,74 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo fueron atribuibles al trastorno por consumo de alcohol y 0,73 millones al tabaquismo.

En 2020 fallecieron unas 214,000 personas por tuberculosis asociada al VIH. El porcentaje de casos notificados de tuberculosis para los que se disponía de un resultado documentado de una prueba de VIH en 2020 fue del 73%, en comparación con el 70% en 2019. En la Región de África de la OMS, donde la carga de tuberculosis asociada al VIH es la más elevada, el 85% de los pacientes con tuberculosis tenían un resultado documentado de una prueba del VIH. A nivel mundial en el 2020, el 88% de los pacientes de tuberculosis con infección conocida por el VIH estaban en tratamiento antirretrovírico.

La OMS en su informe mundial sobre tuberculosis de 2021 señaló que, en todo el mundo, en el 2020, más de 157,000 personas fueron diagnosticadas con tuberculosis resistente a la rifampicina, multidrogorresistente (MDR) o extremadamente resistente, representando una caída en los datos en relación al 2019 en el que se reportó más de 201,000 personas diagnosticada. El motivo de esta caída representa las dificultades para mantener las actividades de vigilancia durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) más que cualquier éxito en el control de la propagación de la TB resistente a los medicamentos y ocasión una disminución general del 17% en los casos de TB en general a nivel mundial en 2020.

Así mismo en el informe de la OMS se reportó que en el 2020 se había estimado que, en todo el mundo, aproximadamente el 3,3 % de todos los casos nuevos de TB y el 18 % de los casos tratados previamente son causados por cepas MDR o monorresistentes a la rifampicina. Las encuestas en todo el mundo indican que la TB resistente a los medicamentos es un gran problema, aunque la carga global de TB-MDR en relación con el número de casos nuevos y tratados es relativamente estable.

A nivel de las Américas

En la región de las Américas, la variación porcentual de casos de tuberculosis notificado entre el 2020 y el 2019 fue de menos 16%.

En el 2019, el 56% de casos de tuberculosis se concentró en 3 países de la región de las Américas, Brasil (33,1%), Perú (13,4%) y México (10,3%). Perú fue el segundo país con mayor tasa (120 por 100,000 habitantes), por debajo de Haití.

A nivel nacional

En el Perú anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo. Es uno de los países con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas. La emergencia de cepas resistentes ha complicado las actividades de prevención y control, en los últimos

2 años, se han reportado más de 1,500 pacientes con tuberculosis multidrogo resistente (MDR) por año y alrededor de 100 casos de tuberculosis extensamente resistente (XDR) por año.¹⁴

La pandemia de COVID-19 ha revertido años de progreso en la prestación de servicios esenciales de TB y la reducción de la carga de la enfermedad de TB. El Perú no fue ajeno a la situación de COVID-19, el descenso de la notificación de casos de tuberculosis guarda relación con la disminución de la prestación de servicios de salud en general, incluyendo los servicios de tuberculosis, debido a las medidas de confinamiento, al temor de la población a contagiarse en los servicios de salud y al redireccionamiento del personal hacia la atención de la pandemia, lo cual puede haber originado retraso en la identificación de casos de TB y/o en el reporte en los sistemas de información en el MINSa (SIEpi-TB y SIG-TB).

En las recomendaciones del CDC-Perú se establece que el MINSa para el periodo post pandemia de la COVID-19, debe retomar y fortalecer la organización de la estrategia de tuberculosis y los equipos de vigilancia epidemiológica en los diferentes niveles de atención; muchos de los actores directos en el control de la TB se han integrado recientemente a los equipos de trabajo, lo cual requiere capacitación y acompañamiento en el desarrollo de análisis, programación e implementación de estrategias de prevención y control. Asimismo, se requiere del acondicionamiento de los servicios de salud que permita garantizar la captación y diagnóstico oportuno de casos sospechosos, y la identificación, evaluación y seguimiento de toda persona que sea parte del grupo familiar y social del afectado con tuberculosis¹⁵

d. DIAGNOSTICO¹⁶

El diagnóstico de TB MDR se confirma tradicionalmente con cultivos y pruebas de susceptibilidad a los medicamentos (DST). La adición de pruebas moleculares puede identificar rápidamente la resistencia a la rifampicina y la isoniazida y se prefiere a las pruebas convencionales para el manejo inicial.¹⁷

Cuando no se realizan pruebas moleculares, se puede sospechar de TB MDR antes de recibir los resultados de susceptibilidad a los medicamentos si se cumple uno o más de los siguientes:

- Los factores de riesgo para la TB MDR están presentes
- Hay frotis de esputo persistentemente positivos y/o cultivos seriados a pesar de la adherencia al tratamiento antituberculosis estándar
- Hay poca mejoría en los signos y síntomas de la TB a pesar de la adherencia al tratamiento estándar contra la TB

El diagnóstico definitivo de TB resistente a los medicamentos requiere que se detecte la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* y se determine la resistencia a los medicamentos antituberculosis. Esto se puede realizar aislando la bacteria por cultivo, identificándola como perteneciente al complejo *M. tuberculosis* (MTBc), realizando una prueba de susceptibilidad a los medicamentos (DST) con medios sólidos o líquidos o realizando

¹⁴ CDC-MINSa. Vigilancia epidemiológica de tuberculosis. 2022

¹⁵ CDC-Perú Boletín Epidemiológico del Perú SE 11-2022 (del 13 al 19 de marzo del 2022)

¹⁶ World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014

¹⁷ Dynamed. Tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB MDR). Servicios de información de EBSCO. Consultado el 6 de noviembre de 2022. <https://www.dynamed.com/condition/multidrug-resistant-tuberculosis-mdr-tb>

una prueba molecular respaldada por la OMS para detectar el ADN de la TB y mutaciones asociadas a la resistencia.

Pruebas de susceptibilidad a fármacos (DST)

La DST juega un papel importante en la mayoría de las estrategias para identificar y tratar a los pacientes con TB resistente a los medicamentos o con alto riesgo de TB. Se distinguen dos tipos:

- DST fenotípica (DST convencional), son métodos que permiten la detección de farmacorresistencia independientemente del mecanismo o base molecular y pueden realizarse como pruebas directas o indirectas en medios sólidos o en medios líquidos.
- DST genotípica, se realiza mediante pruebas moleculares que detectan los determinantes genéticos de la resistencia en lugar del fenotipo resistente. Las tecnologías disponibles pueden amplificar tanto el ADN como el ARN, siendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el método de amplificación más común.

Resistencia¹⁸

Existen dos vías principales que conducen al desarrollo de TB farmacorresistente: (1) farmacorresistencia adquirida (secundaria) y (2) farmacorresistencia primaria. Estos caminos son interconectados y tienen muchos factores contribuyentes (entre ellos debilidades del sistema de salud, factores de riesgo subyacentes y determinantes sociales).

Farmacorresistencia adquirida:

Durante el curso del tratamiento, la mutación cromosómica de los genes diana del fármaco induce resistencia adquirida en el *Mycobacterium*. Las cepas con resistencia adquirida son transmisibles. El desarrollo de mutantes resistentes evoluciona debido a múltiples razones, como: tratamiento prolongado, consumo irregular de medicamentos recetados, escasez de medicamentos o pobreza en comunidades de bajos. Se puede presentar resistencia a ciertos medicamentos de uso común y resistencia secuencial a todos los medicamentos. Los medicamentos ineficaces o las dosis bajas de medicamentos antituberculosis utilizados durante el tratamiento pueden conferir a las bacterias una ventaja adicional para sobrevivir y seleccionar las cepas resistentes para una mayor multiplicación. Eventualmente, esto puede resultar en una mutagénesis que puede conducir a la promoción de una mayor resistencia y finalmente, a la resistencia a múltiples medicamentos.¹⁹

El *Mycobacterium* por presentar una baja permeabilidad para la absorción de cualquier agente terapéutico o fármaco debido a su característica pared celular que contiene la estructura compleja del ácido micólico, permite que la exposición prolongada de las drogas a dosis bajas pueda activar la proteína transportadora que luego se sobre expresa y conduce al desarrollo de resistencia fenotípica de manera irreversible. En última instancia, puede dar lugar a una resistencia genética más grave. Las enzimas β -

¹⁸ World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014

¹⁹ Lallungawi J, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant Tuberculosis: A review. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 74 (2021) 101574

lactamasa codificadas por la bacteria pueden inhibir el antibiótico β -lactámico, lo que genera resistencia a los fármacos. El análisis bioinformático también indica que la membrana de la micobacteria contiene Rv1698 y Rv1973 que juegan un papel importante en el mecanismo de resistencia intrínseca en el *Mycobacterium*.

La resistencia adquirida es el resultado de un tratamiento inadecuado, incompleto o de mala calidad que permite la selección de cepas mutantes resistentes.²⁰

Farmacorresistencia primaria:

Se presenta cuando una persona se infecta con una cepa de TB resistente a los medicamentos. La transmisión de la TB resistente a los medicamentos ocurre exactamente de la misma manera que la transmisión de la TB sensible.

La TB farmacorresistente no diagnosticada, no tratada o mal tratada contribuye a una alta prevalencia sostenida de la TB farmacorresistente, así como a una alta proporción de casos de TB infecciosa farmacorresistente en la comunidad. Los entornos propicios para la transmisión de la TB (como el hacinamiento, la mala ventilación y las malas prácticas de control de infecciones en los establecimientos de salud y otros entornos de congregación) también contribuyen a la transmisión de la TB resistente a los medicamentos.

Al igual que la TB sensible a los medicamentos, la TB resistente solo progresa a una enfermedad activa en una minoría de las personas infectadas, y la infección por TB resistente puede permanecer latente durante largos períodos de tiempo. Un sistema inmunológico que funciona mal aumenta el riesgo de progresión y, por lo tanto, los factores que pueden afectar el sistema inmunológico (desnutrición, diabetes, silicosis, tabaquismo, abuso de alcohol, una amplia gama de enfermedades sistémicas y tratamientos con inmunosupresores) también están en riesgo para el desarrollo de la enfermedad de tuberculosis resistente.

e. TRATAMIENTO HABITUAL²¹

Tuberculosis resistente a los medicamentos

El tratamiento de la TB resistente a los medicamentos puede ser difícil y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y/o resección quirúrgica. El manejo de tales pacientes debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en estrecha consulta con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo que incluya el manejo de casos centrado en el paciente. Los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente. Es un campo de investigación en rápida evolución. Los regímenes de tratamiento precisos deben estar informados por recomendaciones regionales, así como por la disponibilidad de medicamentos, la carga de enfermedad local y los recursos del programa local de TB.

El tratamiento actual para la tuberculosis RR/MDR recomendados para los programas nacionales se guía por las recomendaciones establecidas en las guías de la

²⁰ World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014

²¹ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

Organización Mundial de la Salud (OMS), de igual forma las recomendaciones sobre el tratamiento que se establecen en las GPC de las instituciones referentes.

Guías de la OMS

En la aplicación de las recomendaciones de las guías de la OMS, se debe considerar que se presentan en diferentes versiones y están en proceso constante de actualización en función de la evidencia científica que surge de las investigaciones que se vienen realizando.

La OMS cuenta con un Handbook de acompañamiento de las guías, en la versión del 2014 se establecen conceptos y principios a tener en cuenta en el manejo de la TB resistente a los medicamentos, entre ellos los siguientes

Tratamiento estandarizado: Todos los pacientes de un grupo o categoría definidos reciben el mismo régimen de TB-MDR. La sospecha de TB-MDR debe confirmarse mediante DST siempre que sea posible. Los datos de la vigilancia de la resistencia a los medicamentos (DRS) de poblaciones de pacientes representativas se utilizan como base para el diseño del régimen en ausencia de las pruebas de sensibilidad (DST) individual.

Tratamiento individualizado: cada régimen está diseñado en función de los antecedentes de tratamiento de la TB del paciente y los resultados individuales de la DST.

Recomendaciones fuertes: la guía comunica el mensaje de que los efectos deseables del cumplimiento de la recomendación superan los efectos indeseables. Esto significa que, en la mayoría de las situaciones, la recomendación puede adoptarse como política.

Recomendaciones condicionales: Se realizan cuando hay mayor incertidumbre o si la adaptación local tiene que dar cuenta de una mayor variedad de valores y preferencias, o cuando el uso de los recursos hace que la intervención sea adecuada para algunos lugares, pero no para otros. Esto significa que existe la necesidad de un debate y una participación sustanciales de las partes interesadas antes de que esta recomendación pueda adoptarse como política.

Además, la OMS recomienda que un programa de tuberculosis con buen desempeño debe lograr al menos una tasa de éxito del tratamiento del 90% y una tasa de curación del 85%. Estos objetivos contribuyen a la reducción efectiva de la transmisión de la tuberculosis a nivel institucional y comunitario, y a la reducción de las complicaciones y la mortalidad relacionadas con la tuberculosis.

Los programas de control de la tuberculosis en todo el mundo enfrentan desafíos para cumplir con la tasa de éxito del tratamiento recomendado, particularmente para personas con diagnóstico nuevo de tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (BC-PTB). De acuerdo con los datos actuales, la tasa global de éxito del tratamiento para personas con un nuevo diagnóstico de BC-PTB mejoró del 82 % en 2016 al 85 % en 2017, que sigue siendo inferior al objetivo deseado de al menos el 90 %.²²

En la estrategia fin de la tuberculosis la OMS considera a la tasa de éxito de tratamiento de TB entre los diez principales indicadores prioritarios para el seguimiento de la implementación de esta estrategia a nivel mundial y nacional. Este indicador juntamente

²² Izudi J, Imelda K, Tamwesigire and Francis Bajunirwe. Treatment success and mortality among adults with tuberculosis in rural eastern Uganda: a retrospective cohort study. BMC Public Health (2020) 20:501

con el indicador cobertura del tratamiento Anti TB se constituyen en indicadores del seguimiento de los progresos hacia la cobertura sanitaria universal en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) propuesto por las Naciones Unidas. Así mismo define como tasa de éxito de tratamiento al porcentaje de pacientes notificados con TB que fueron tratados con éxito. Para el cálculo del indicador se incluyen los pacientes con TB sensible y TB-MDR combinadas, aunque también pueden informarse los resultados por separado.²³

Recomendaciones de la OMS

A partir del 2011 la OMS para resumir la evidencia y formular recomendaciones de políticas y comentarios adjuntos, ha incorporado en sus guías el enfoque de la evaluación de la calidad de la evidencia científica que avala sus recomendaciones basadas en la metodología de evaluación y desarrollo de la valoración y graduación de las recomendaciones (metodología GRADE). La OMS utiliza esta metodología porque cumple con estándares acordados internacionalmente para hacer recomendaciones transparentes.

En la Guía de la OMS actualizada el 2011, para el tratamiento de TB MDR, se recomendó un régimen estándar para la fase intensiva (fase inicial del curso del tratamiento), que debería estar compuesto por 4 medicamentos de segunda línea incluyendo un agente parenteral (inyectable). En esta guía se indicaba los siguientes grupos con agentes antituberculosis de segunda línea:

Agentes parenterales de segunda línea:	kanamicina (Km), amikacina (Amk), capreomicina (Cm)
Fluoroquinolonas:	levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), gatifloxacin (Gfx), ofloxacin (Ofx)
Otros agentes de segunda línea:	etionamida (Eto), prothionamide (Pto), cycloserine (Cs), terizidone (Trd), p-aminosalicylic acid (PAS)
Agentes del grupo 5:	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv), tioacetazona (Thz), claritromicina (Clr), imipenem (Ipm)

En relación al Grupo 5 en la guía (2011) se sostiene que, de acuerdo la evidencia se observó que los pacientes que tomaban los medicamentos de este grupo tenían peores resultados, un efecto que se atribuye en gran parte a la confusión. Cuando se analizó el efecto individual en algunos de los medicamentos incluidos, no se pudo discernir una asociación significativa con la curación y en otros no fue posible realizar un análisis por separado dado el pequeño número de casos tratados con estos agentes. Por tal motivo la guía (2011) recomendaba que solo se debía recurrir a los antibióticos de este grupo si se necesitaban fármacos adicionales para llevar el total a cuatro. Así mismo solo se recomendaba más de cuatro fármacos en el caso de enfermedad extensa o eficacia incierta. El régimen recomendado incluía en la guía (2011) incluía los siguientes fármacos:²⁴

²³ Organización Mundial de la Salud OMS. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: Aspectos Esenciales.2016

²⁴ WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011

Pirazinamida (Z)+ Fluoroquinolona + 1 Agente inyectable + etionamida (o protionamida) y cicloserina o PAS, si cicloserina no puede ser usado. (Recomendación condicional / muy baja calidad de evidencia).

En el 2016, las guías de la OMS recomendaron por primera vez el uso de un régimen de tratamiento corto en pacientes seleccionados, en base a los resultados de varios estudios publicados que incluyeron cohortes de pacientes con TB-MDR tratados con regímenes con una duración entre 9 y 12 meses. A pesar de la incorporación de estos esquemas abreviados, el éxito general del tratamiento de la TB MDR se mantuvo lejos de los hitos de 2035. Los objetivos para 2035 son reducir la tasa de incidencia de TB en un 90 % a ≤ 10 casos por 100 000 habitantes por año y reducir el número absoluto de muertes por TB en un 95 % en comparación con la línea de base de 2015, que corresponden al objetivo general de poner fin a la epidemia mundial de TB para 2035. Los objetivos para 2030 son reducciones del 80% y 90%, respectivamente, en comparación con 2015. El régimen de tratamiento recomendado en la guía de la OMS actualizada en el 2016 incluyó la suplementación con un fármaco inyectable y altas dosis de INH, responsable de una alta proporción de efectos secundarios, entre ellos, insuficiencia auditiva y renal.

Entre las recomendaciones establecidas es esta Guía se incluyen las siguientes:

- Régimen corto de 9-12 meses en lugar de un régimen prolongado:
Recomendado para pacientes con TB-RR o TB-MDR que no fueron tratados previamente con medicamentos de segunda línea y en quienes se excluyó o se consideró muy improbable la resistencia a las fluoroquinolonas y a los agentes inyectables de segunda línea (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- Medicamentos recomendados para el régimen de tratamiento de TB-RR y TB-MDR:
Para el diseño del régimen a emplear en adultos y niños, se propone reagrupar los medicamentos de los listados existentes. Esta reagrupación consiste en cuatro grupos (A, B, C, D, E) que incluyen medicamentos utilizados en el tratamiento de TB de primera línea con un papel en el fortalecimiento de la TB-MDR. La nueva reagrupación se muestra en la siguiente tabla

Group A. Fluoroquinolones ^b	Levofloxacin (Lfx), Moxifloxacin (Mfx), Gatifloxacin (Gfx)
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin (Am) Capreomycin (Cm) Kanamycin (Km) Streptomycin (S) ^c
Group C. Other core second-line agents ^b	Ethionamide (Eto) / prothionamide (Pto) Cycloserine (Cs) / terizidone (Trd), Linezolid (Lzd), Clofazimine (Cfz)
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid (H ^h) D2 Bedaquiline(Bdq) Delamanid (Dlm) D3 p-aminosalicylic acid (PAS) Imipenem- cilastatin ^d (Ipm) Meropenem ^d (Mpm) Amoxicillin-clavulanate ^d (Amx-Clv) (Thioacetazone) ^e (T)
a This regrouping is intended to guide the design of longer regimens; the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is standardized (see Section A). b Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other	

considerations; see text). c Refer to the text for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents. Resistance to streptomycin alone does not qualify for the definition of XDR-TB. d Carbapenems and clavulanate are meant to be used together; clavulanate is only available in formulations combined with amoxicillin. e HIV-status must be confirmed to be negative before thioacetazone is started.

- Esta reagrupación guía el diseño de regímenes largos.
- En los últimos años han surgido tres nuevos fármacos para el tratamiento de la TB: bedaquilina (BDQ), delamanid (DLM) y pretomanid (PTM). Además, los medicamentos reutilizados, como linezolid (LZD) y clofazimina (CFZ), han fortalecido la evidencia de medicamentos alternativos para el tratamiento de la TB MDR.
- El grupo D incluye fármacos que no forman parte de los agentes básicos de segunda línea. Se divide en tres subgrupos. El sub grupo D2 está compuesto por dos nuevos medicamentos lanzados en los últimos años: bedaquilina y delamanid. La OMS emitió una política provisional sobre el uso de estos medicamentos en 2013 y 2014. Cuando los resultados de los estudios en curso y los ensayos de Fase III estén disponibles, se volverá a evaluar la evidencia de la eficacia de estos dos nuevos medicamentos con respecto a los otros medicamentos que componen el régimen de TB-MDR.

En agosto del 2018 la OMS emitió una comunicación rápida en la que informó los cambios clave en medicamentos de la guía anterior (2016)

Tratamiento prolongado:

Se revisó la agrupación de medicamentos para la TB recomendados para su uso en regímenes más prolongados para la TB-MDR. Los medicamentos se han reagrupado en tres categorías y clasificados según la evidencia más reciente sobre el equilibrio entre la eficacia y la seguridad. La nueva agrupación se muestra en la siguiente tabla

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
	Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁶	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS

1. La evidencia sobre la seguridad y eficacia de Bdq más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión; El uso prolongado de Bdq en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".
2. No se establece la duración óptima del uso de Lzd. El uso durante al menos 6 meses demostró ser altamente efectivo, aunque la toxicidad puede limitar su uso.

3. La posición de DIm se volverá a evaluar una vez que se hayan revisado los datos de pacientes individuales del ensayo 213; estos datos no estaban disponibles para la evaluación de evidencia en julio descrita anteriormente. La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de DIm más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión; el uso prolongado de DIm en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".
4. La evidencia sobre el uso simultáneo de Bdq y DIm fue insuficiente para la revisión.
5. Z solo se cuenta como un agente efectivo cuando los resultados de DST confirman la susceptibilidad.
6. La amoxicilina-ácido clavulánico se administra con cada dosis de Imp-Cln o Mpm, pero no se cuenta como agente separado y no debe usarse como agente separado.
7. Am y S solo se deben considerar si los resultados del DST confirman la susceptibilidad y se puede garantizar una monitorización audiológica de alta calidad para la pérdida auditiva. S debe considerarse solo si no se puede usar Am y si los resultados de la DST confirman la susceptibilidad (la resistencia a S no es detectable con los ensayos de sonda de línea molecular de segunda línea y se requiere la DST fenotípica).

Los regímenes prolongados para la TB-MDR suelen durar de 18 a 20 meses y pueden ser estandarizados o individualizados. Estos regímenes suelen estar diseñados para incluir al menos cinco medicamentos que se consideran efectivos.

En relación a la priorización de los agentes de los diferentes grupos se establece lo siguiente

- Grupo A. Medicamentos a priorizar: levofloxacino/moxifloxacino, bedaquilina y linezolid
- Grupo B. Los medicamentos que se añadirán en la fase de continuación: clofazimina, cicloserina/terizidona
- Grupo C. Medicamentos a incluir para completar los esquemas y cuando no se puedan utilizar agentes de los Grupos A y B: etambutol, delamanid, pirazinamida, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina (estreptomicina), etionamida/protionamida, ácido p-aminosalicílico;

Los medicamentos que ya no se recomiendan son kanamicina y capreomicina, dado el mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída asociado con su uso en regímenes más prolongados para la TB-MDR.

Régimen más corto de TB-MDR:

Medicamentos del grupo A.

- Falta evidencia sobre el desempeño de regímenes más cortos para la TB-MDR modificados a partir de la forma estandarizada recomendada en 2016 (p. ej., bedaquilina o linezolid reemplazando al agente inyectable o levofloxacino reemplazando moxifloxacino).

Elección de un régimen de TB-MDR

- Las opciones de tratamiento para la TB-MDR son cada vez más individualizadas como resultado de las innovaciones en el diagnóstico y la creciente comprensión científica de la base molecular de la resistencia a los medicamentos y la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos para la TB. Tres señales son claras a partir de la evaluación de la evidencia científica actual:
 - La viabilidad de regímenes de tratamiento totalmente orales y efectivos para la mayoría de los pacientes;
 - La necesidad de garantizar que se excluya la resistencia a los medicamentos (al menos a las fluoroquinolonas y los inyectables) antes de iniciar el tratamiento de los pacientes, especialmente para el régimen más corto de TB-MDR;
 - La necesidad de una estrecha vigilancia de la seguridad del paciente y la respuesta al tratamiento y un umbral bajo para cambiar a los pacientes que no responden o que experimentan intolerancia a medicamentos a medicamentos alternativos y/o nuevos regímenes basados en la reagrupación de agentes.

La recomendación establecida posteriormente en la guía de tratamiento de OMS de 2018 para tuberculosis resistente a múltiples fármacos/rifampicina (MDR/RR-TB) dan preferencia a los regímenes prolongados totalmente orales durante 18-20 meses y recomienda la combinación: bedaquilina, levofloxacina (o moxifloxacina) y linezolid, complementada con cicloserina y/o clofazimina.

Al respecto de esta recomendación, Van Deun and et al, (2018) sostienen: La eficacia de esta combinación en un régimen prolongado no se ha probado en ningún estudio. Las recomendaciones indican que, idealmente, todos los pacientes con TB-MDR deben tener, como mínimo, el aislamiento analizado para la susceptibilidad a fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid antes de comenzar el tratamiento. La capacidad de realizar pruebas de susceptibilidad a los medicamentos en entornos de recursos limitados es insuficiente. Se debe tener en cuenta el riesgo de resistencia adquirida a la bedaquilina, especialmente en pacientes con resistencia no detectada a la fluoroquinolona. Tanto el linezolid como la cicloserina son conocidos por su alta frecuencia de eventos adversos graves. La combinación de bedaquilina, moxifloxacino y clofazimina en el mismo régimen puede aumentar excesivamente el intervalo QT. Estos efectos adversos esperados son difíciles de monitorear y manejar en entornos con recursos limitados y pueden resultar en modificaciones frecuentes y un régimen menos efectivo. Los resultados finales del estudio STREAM han confirmado la no inferioridad del régimen corto en comparación con el régimen prolongado.

En la Guía de la OMS del 2019 en relación a las recomendaciones sobre la composición de regímenes prolongados para pacientes con TB-RR/MDR se establece lo siguiente. Se deben incluir los tres agentes del Grupo A y al menos un agente del Grupo B para garantizar que el tratamiento comience con al menos cuatro agentes para la TB que probablemente sean efectivos y que se incluyan al menos tres agentes para el resto del tratamiento después de suspender la bedaquilina. Si solo se usan uno o dos agentes del Grupo A, se deben incluir ambos agentes del Grupo B. Si el régimen no puede componerse únicamente con agentes de los Grupos A y B, se añaden agentes del Grupo C para completarlo (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de efecto).

Uso del régimen estandarizado y corto para la TB-MDR

- En pacientes con TB-RR/MDR que no han sido tratados previamente durante más de 1 mes con medicamentos de segunda línea utilizados en el régimen corto de TB-MDR o en quienes se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea, se puede usar un régimen de TB-MDR de 9 a 12 meses en lugar de los regímenes más prolongados.
- Realizar el seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante cultivo
- En pacientes con TB-RR/MDR en regímenes más prolongados, se recomienda la realización de cultivo de esputo además de la microscopía de frotis de esputo para controlar la respuesta al tratamiento. Es deseable que el cultivo de esputo se repita a intervalos mensuales.

La última actualización de la guía para el tratamiento de TB resistente a medicamentos corresponde al 2020, es un consolidado las recomendaciones emitidas en las guías a partir del 2011.

Se actualizó una recomendación sobre regímenes cortos para tratar la TB-RR/MDR, entre ellas tenemos:

- El régimen corto recomendado condicionalmente en esta actualización comprende: 6 Bdq con 4–6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E
El nuevo régimen corto se recomienda como un paquete estandarizado.
- Un nuevo régimen de 6 a 9 meses compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL), se ha recomendado condicionalmente para su uso en pacientes con MDR/RR-TB y resistencia adicional a las fluoroquinolonas, solo en condiciones de investigación operativa.

V. TECNOLOGÍA SANITARIA A EVALUAR

BEDAQUILINA EN UN REGIMEN PARA PARA PACIENTES RR/MDR

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Es una diarilquinolina que pertenece al grupo farmacoterapéutico: Antimicobacterianos, medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AK05.

Fue aprobado por la FDA (diciembre de 2012) de acuerdo con la vía de aprobación acelerada, destinado a facilitar y acelerar el desarrollo y la revisión de nuevos medicamentos para abordar la necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de una afección grave o potencialmente mortal, en función de una variable de respuesta sustituto o intermedia del beneficio clínico que puede verificarse mediante estudios posteriores a la aprobación.²⁵

Fue aprobada por la EMA en marzo de 2014 después de una designación de medicamento huérfano en 2005.

b. MECANISMO DE ACCIÓN

Bedaquilina inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa micobacteriana, una enzima esencial para la generación de energía del *Mycobacterium tuberculosis*. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosos tanto replicantes como no replicantes

c. DOSIFICACIÓN²⁶

- Adultos (18 años o más)
Semana 1 y 2: 400 mg oralmente una vez al día
Semana 3 a la 24 va: 200 mg oralmente tres veces a la semana
- Pacientes pediátricos
La dosis recomendada en pacientes pediátricos (de 5 años a menos de 18 años) se basa en el peso corporal de acuerdo a la siguiente tabla:

Peso corporal	Dosis recomendada	
	Semanas 1 a 2	Semanas 3 a 24 ^a
Al menos 15 kg e inferior a 20 kg	160 mg oralmente una vez al día	80 mg oralmente tres veces a la semana
Al menos 20 kg e inferior a 30 kg	200 mg oralmente una vez al día	100 mg oralmente tres veces a la semana
Al menos 30 kg	400 mg oralmente una vez al día	200 mg oralmente tres veces a la semana

^a Al menos 48 horas entre dosis

²⁵ Borrego Y, López E and Márquez E. Bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp. 2015;39(1):1-5

²⁶ Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Bedaquiline. Resumen de las Características del Producto 2021

VI. TRATAMIENTO CON RÉGIMENES CONTENIENDO BEDAQUILINA

RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC

Las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice²⁷

La resistencia a los medicamentos puede sospecharse sobre la base de información histórica o epidemiológica. El manejo requiere la consulta de expertos. El régimen debe basarse en los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos. El manejo de pacientes con más comorbilidades es complejo y requerirá el asesoramiento de un especialista.

El régimen debe incluir los siguientes agentes orales: una fluoroquinolona de última generación (es decir, levofloxacino o moxifloxacino), bedaquilina, linezolid, clofazimina, cicloserina o terizidona.

Si no se puede armar el régimen con cinco medicamentos orales efectivos, se pueden usar los agentes inyectables amikacina o estreptomina (dependiendo de las pruebas de susceptibilidad).

Uptodate²⁸

La selección del régimen depende de varios factores que incluyen la gravedad de la enfermedad, la disponibilidad de medicamentos, logística administrativa, experiencia del proveedor y preferencia del paciente.

Régimen corto

Para la mayoría de las pacientes no embarazadas con TB-MDR pulmonar sin complicaciones, se recomienda el tratamiento con un régimen corto que contiene bedaquilina.

Régimen individualizado prolongado

Para grupos de pacientes sin datos suficientes para el uso de un régimen corto que contiene bedaquilina y en entornos con disponibilidad limitada de medicamentos y con las siguientes indicaciones: (1) Enfermedad diseminada, meníngea o del sistema nervioso central, (2) Pacientes con infección avanzada por VIH (CD4<50 células/microL) y enfermedad extrapulmonar, (3) embarazo, (4) Tuberculosis extensa (o avanzada), como enfermedad cavitaria bilateral o daño parenquimatoso extenso en la radiografía de tórax (5) Contraindicación para uno o más medicamentos en los regímenes de curso más cortos

Regímenes cortos que contienen bedaquilina:

Un régimen preferido en muchos programas de TB incluye:

- Bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL)
- Regímenes alternativos

²⁷ BMJ Best Practice. Pulmonary tuberculosis. Last updated: Jun 30, 2022

²⁸ Neil W Schluger N, Heysell S, Friedland G. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar resistente a los medicamentos en adultos. UptoDate 27 de Setiembre. 2022.

Regímenes alternativos:

- Régimen de 9 a 12 meses. El régimen consta de los siguientes componentes:
Fase intensiva: cuatro meses (diariamente) de siete medicamentos: bedaquilina, dosis altas de INH (15 a 20 mg/kg/día), etambutol, pirazinamida, moxifloxacina o levofloxacina, protionamida o etionamida y clofazimina.
En la actualización de la guía de la OMS de 2020, se recomienda el uso de bedaquilina en lugar de un agente inyectable.
La duración de la fase intensiva se extiende a seis meses para pacientes con microscopía y cultivo de bacilos acidorresistentes (BAAR) de esputo positivos realizados dos meses después del inicio de la terapia.
Fase de continuación: cinco meses (diariamente) de cuatro medicamentos: etambutol, pirazinamida, moxifloxacina y clofazimina.
- Otros regímenes
Régimen de seis meses: se evaluó un régimen totalmente oral de seis meses que incluye levofloxacina, bedaquilina y linezolid. o
Régimen inyectable de más de nueve meses.

Régimen individualizado más prolongado:

- Fase intensiva: administración de al menos cinco medicamentos (si es posible), durante cinco a siete meses después de la conversión del cultivo de esputo (realizada después de dos meses de tratamiento).
El régimen debe incluir el uso de una levofloxacina o moxifloxacino, bedaquilina, linezolid, clofazimina y cicloserina, a menos que existan contraindicaciones como toxicidad o falta de eficacia.
Si no se puede armar un régimen completamente oral, se puede usar un agente inyectable (amikacina o estreptomycin). En tales casos, se sugiere una fase intensiva de seis a siete meses para la mayoría de los pacientes; la duración puede modificarse según la respuesta del paciente a la terapia.
- Fase de continuación: administración de los medicamentos utilizados durante la fase intensiva (excluyendo bedaquilina o agente inyectable), administrada durante 15 a 24 meses después de la conversión del cultivo de esputo. Los pacientes que han recibido tratamiento previo con pirazinamida o etambutol también pueden justificar un fármaco oral adicional de segunda línea si no se puede confirmar la susceptibilidad.
- Los regímenes deben adaptarse a los resultados de susceptibilidad al fármaco cuando estén disponibles y a los efectos secundarios y toxicidades del fármaco

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Sociedad Americana Torácica (ATS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA)

En relación a la selección de medicamentos orales para el tratamiento de la TB-MDR recomiendan en orden de fuerza de recomendación incluir bedaquilina en segundo lugar (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia), después de una fluoroquinolona de última generación levofloxacino o moxifloxacino (recomendación fuerte, evidencia de certeza baja).

Se recomienda incluir bedaquilina en un régimen para el tratamiento de pacientes con TB-MDR a pesar de la certeza muy baja en la evidencia porque se considera que la reducción significativa de la mortalidad, la mejora del éxito del tratamiento y los

relativamente pocos efectos adversos asociados con el tratamiento de la TB MDR que incluye bedaquilina (en comparación régimen sin bedaquilina) tienen un balance particularmente favorable de beneficios sobre daños.

Sin embargo, la guía establece que existe necesidad de investigación para dilucidar la sinergia potencial de la bedaquilina con otros agentes. También se necesita investigación sobre la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de los regímenes de ciclos cortos basados en bedaquilina, así como sobre el uso de bedaquilina para duraciones de 24 semanas, un enfoque actualmente considerado cuando no se puede proporcionar un tratamiento efectivo de otra manera.

Finalmente, se necesita con urgencia investigación sobre los factores de riesgo y cualquier intervención (p. ej., la selección de medicamentos complementarios) que influyan adquisición de resistencia a bedaquilina.

En el siguiente cuadro se resumen las recomendaciones sobre medicamentos para usar en un régimen de tratamiento para pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, incluida la fuerza de la recomendación, la certeza en la evidencia y los efectos relativos sobre la muerte y el éxito del tratamiento.

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Bedaquiline	Strong		Very Low	aOR 0.4 (0.3 to 0.5)	aOR 2.0 (1.4 to 2.9)
Fluoroquinolone: Moxifloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)	aOR 3.8 (2.8 to 5.2)
Fluoroquinolone: Levofloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.5 to 0.7)	aOR 4.2 (3.3 to 5.4)
Linezolid	Conditional		Very Low	aOR 0.3 (0.2 to 0.3)	aOR 3.4 (2.6 to 4.5)
Clofazimine	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.0)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Cycloserine	Conditional		Very Low	aOR 0.5 (0.5 to 0.6)	aOR 1.5 (1.4 to 1.7)
Injectables: Amikacin	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.8 to 1.2)	aOR 2.0 (1.5 to 2.6)
Injectables: Streptomycin	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Ethambutol	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.9 to 1.2)	aOR 0.9 (0.7 to 1.1)
Pyrazinamide	Conditional		Very Low	aOR 0.7 (0.6 to 0.8)	aOR 0.7 (0.5 to 0.9)
Injectables: Carbapenems w/ clavulanic acid	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.5 to 1.7)	aOR 4.0 (1.7 to 9.1)
Delamanid	Concur with WHO conditional recommendation				
Ethionamide Prothionamide		Conditional	Very Low	aOR 0.9 (0.8 to 1.0)	aOR 0.8 (0.7 to 0.9)
Injectables: Kanamycin		Conditional	Very Low	aOR 1.1 (0.9 to 1.2)	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)
P-Aminosalicylic Acid		Conditional	Very Low	aOR 1.3 (1.1 to 1.4)	aOR 0.8 (0.7 to 1.0)
Injectables: Capreomycin		Conditional	Very Low	aOR 1.4 (1.1 to 1.7)	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)
Macrólidos: Azithromycin Clarithromycin		Strong	Very Low	aOR 1.6 (1.2 to 2.0)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)
Amoxicillin-clavulanate		Strong	Very Low	aOR 1.7 (1.3 to 2.1)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)

aOR = ajustada razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza; OMS = Organización Mundial de la Salud

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

En el tratamiento de la tuberculosis con resistencia a rifampicina (mono- o polirresistencia), con sensibilidad a isoniazida en la actualidad se sigue manteniendo que los casos de resistencia aislada a R son poco frecuentes en la práctica clínica, siendo la R la que condiciona el pronóstico en los pacientes con TB-MDR, se debe tratarlos como tal, añadiendo al esquema H, si se confirma su sensibilidad (recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja calidad de evidencia).

Actualmente la evidencia tan importante acumulada está conllevando, cambios casi continuos. La Guía de la OMS en marzo de 2019 recomendaba de manera prioritaria los esquemas alargados (18-20 meses) orales, individualizados, tras los estudios con nuevos fármacos, sin embargo, en diciembre de 2019 la OMS ha publicado una comunicación rápida recomendando que se dé prioridad a los esquemas acortados orales con Bdq; y una nueva publicación en enero de 2020 en base a la evidencia acumulada, se recomienda que sea un esquema acortado en el que el Bdq sea utilizado de manera prioritaria. Por lo tanto, en base a la evidencia más reciente, en el tratamiento de la TB-RR/MDR se debería dar prioridad a los esquemas acortados orales, basados en Bdq y no se deberían utilizar más en la TB-RR/MDR los esquemas acortados (o alargados) con inyectable, porque se ha acumulado evidencia de que los esquemas orales son mejores y menos tóxicos.

En base a esta evidencia, en estos pacientes se podría recomendar uno de los siguientes esquemas:

A) Esquemas acortados orales con Bdq

Se podrían valorar uno de los siguientes 3 esquemas:

1º En este primer esquema hay 2 posibilidades:

a) Si la baciloscopia es negativa al cuarto mes:

4 Bdq*- Lfx/Mfx-Cfz-Eto/Pto-E-Z-Hh/2 Bdq-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E/3 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E.

b) Si la baciloscopia es positiva al cuarto mes:

6Bdq*-Lfx/Mfx-Cfz-Eto/Pto-E-Z-Hh/5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E.

(recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja [∅] calidad de evidencia)

*En ambas opciones la Bdq debe ser administrada durante 6 meses, en la primera opción acompañada de los fármacos de la fase intensiva durante los 4 primeros meses y de los de la fase de continuación en los 2 siguientes, completando el tratamiento con 3 meses más de los fármacos de la fase de continuación solos (9 meses en total). Sin embargo, si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del cuarto mes, todos los fármacos de esta fase intensiva y la Bdq se administrarán durante 6 meses, seguidos de los fármacos de la fase de continuación durante 5 meses, siendo la duración total del tratamiento de 11 meses (opción b). Si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del sexto mes, se aceptará el fracaso de este esquema y se deberá diseñar uno diferente. (Hh significa altas dosis de H).

Este régimen de tratamiento tiene la ventaja de que es del que se tiene más evidencia y, por eso, es el que recomienda de manera prioritaria la OMS en su última publicación de enero 2020, y que estaba avalado por un meta-análisis y un ensayo clínico aleatorizado, el único cambio de la sustitución de amikacina por Bdq. Pero tiene el inconveniente de que aún utiliza 7 fármacos en la fase intensiva, incluyendo algunos con muy escasa o dudosa eficacia como Eto/Pto, E, Z y Hh; alguno de ellos tan mal tolerado como Eto/Pto. Debido a la rapidez con la que se están acumulando nuevas evidencias en este tema es de prever que la OMS modifique en breve sus recomendaciones en favor de una de las otras 2 opciones que se exponen a continuación.

2° 6 Bdq-hLfx-Lzd-Cfz/3 hLfx-Lzd-Cfz
(recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja calidad de evidencia)

Si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del sexto mes, se aceptará el fracaso de este esquema y se deberá diseñar un esquema individualizado diferente. Se prefiere hLfx porque prolonga menos que Mfx el intervalo QTc en el electrocardiograma, teniendo en cuenta que el esquema lleva otros 2 fármacos que también prolongan el QTc (Bdq y Cfz). Este esquema tiene las ventajas de utilizar los 4 fármacos a los que se les da prioridad en las recomendaciones de la OMS de 2019 y que, como todos ellos tienen actividad esterilizante, sería suficiente con estos 9 meses totales de tratamiento. Además, como Bdq, Lzd y Cfz apenas se han utilizado en el tratamiento de la TB-RR/MDR en España, hay que asumir una elevada probabilidad de que haya sensibilidad a los fármacos. Idealmente, para empezar este esquema se debería tener un test de sensibilidad que descarte resistencia a las FQ, aunque se podría aplicar también en pacientes con TB-RR/MDR que nunca hayan recibido estos fármacos para el tratamiento de la TB.

3° 6-9 Bdq-hLfx-Lzd
(recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja calidad de evidencia).

Un esquema de 6 meses con altas dosis de Lfx + Lzd + Bdq cumpliría con todos los requisitos para ser considerado un esquema eficaz. Consta de 3 fármacos nuevos, con sensibilidad que se debe confirmar en el caso de Lfx, y todos ellos con capacidad bactericida y esterilizante. En este esquema se prefiere Lfx a Mfx, por ser un fármaco que prolonga menos el espacio QTc en el electrocardiograma, teniendo en cuenta que ya el régimen lleva otro medicamento con el mismo efecto (Bdq). En los casos en que al final del segundo mes la baciloscopia siga siendo positiva, se debería prolongar el régimen hasta los 9 meses, siempre y cuando esta baciloscopia y el cultivo sean negativos al final del cuarto mes de tratamiento.

Las ventajas de estos esquemas orales de 6-9 meses (Lfx + Lzd + Bdq en TB-MDR y Lzd + Bdq + pretomanid en TB-XDR) serían que todos los fármacos se administran por vía oral y que utilizan los mejores fármacos de segunda línea, además de que no son ototóxicos, no necesitan controles de iones y que, al ser mucho más cortos, reducen el riesgo potencial de posibles abandonos. Los inconvenientes que tendrían estos esquemas también los tienen los otros, como son la necesidad de controlar el espacio QTc (al llevar 2 fármacos –Lfx y Bdq– que prolongan el QTc) y de realizar un buen control de la posible toxicidad por Lzd. Sin embargo, este esquema, debe ser utilizado en condiciones programáticas de investigación (control, soporte e inclusión adecuada del paciente, principios de buena práctica clínica, consentimiento informado del paciente, monitorización y tratamiento activo de efectos secundarios de fármacos, monitorización del tratamiento, evaluación de la evolución final, recogida de datos estandarizada), que serían las condiciones mínimas para el manejo de estos pacientes.

B) Esquema alargado por vía oral.

Constaría de una fase intensiva de 6 meses con Bdq + Lfx/Mfx + Lzd + Cfz, más una fase de continuación de 12 meses con Lfx/Mfx + Lzd + Cfz (recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja calidad de evidencia), cumpliría con las premisas de las recomendaciones de OMS de marzo de 2019.

El esquema propuesto por ATS/CDC/ERS/IDSA sigue el mismo orden de prioridad y grupos de fármacos que el de la OMS, aunque difiere en cuanto a mayor número de fármacos (5 en la fase intensiva y 4 en la de continuación) y con un tiempo más prolongado del tratamiento (15 a 21 meses después de la conversión del cultivo).

Este esquema debe ser muy eficaz, porque utiliza los fármacos mejores de los que se dispone en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Sin embargo, sería un esquema que podría estar utilizando demasiados fármacos y demasiado tiempo, sobre todo al ser todos ellos muy potentes, con más que probable sensibilidad y con capacidad esterilizante. La disparidad entre dichas guías internacionales puede estar motivada porque las recomendaciones tienen un grado de baja o muy baja calidad de evidencia; y además porque ambas guías se basan en un meta-análisis que realizó la propia OMS para obtener el valor de cada uno de los fármacos en los diferentes esquemas de TB-RR/MDR en el que se concluyó que Lzd, carbapenémicos, Lfx/Mfx, Bdq y Cfz eran los fármacos más eficaces, y que el resto de medicamentos apenas aportaban nada al posible éxito del tratamiento de TB-RR/MDR; entre estos últimos se incluían Eto/Pto, cicloserina, ácido paraaminosalicílico, E y Z. Además, se evidenció que la inclusión de fármacos como kanamicina o capreomicina, se asociaba a un peor resultado terapéutico. Con este meta-análisis se concluyó que 4-5 fármacos efectivos y una duración mínima de 18 meses era la pauta más eficaz. Sin embargo, una limitación reconocida de este estudio es que en prácticamente todos los regímenes analizados muchos de los fármacos estaban asociados con muy ligera o ninguna mejoría en los resultados (fármacos poco eficaces, débiles), y con escasa actividad esterilizante.

Organización Mundial de la salud OMS (2020)

Pacientes elegibles con tuberculosis resistente a múltiples fármacos o rifampicina confirmada (MDR/RR-TB)

1. Régimen corto que contiene bedaquilina por vía oral
De 9 a 12 meses de duración en pacientes que no han estado expuestos al tratamiento con medicamentos antituberculosis de segunda línea utilizado en este régimen durante más de 1 mes, y en quienes se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas. (Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
2. Regímenes prolongados.
Se deben incluir los tres agentes del Grupo A y al menos un agente del Grupo B para garantizar que el tratamiento comience con al menos cuatro agentes de TB que probablemente sea eficaz.

En pacientes con TB-RR/MDR en regímenes prolongados, se sugiere una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses para la mayoría de los pacientes; la duración puede modificarse de acuerdo con la respuesta del paciente a la terapia. (Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de efecto)

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Ahmad N et al. (2017) realizaron un estudio denominado meta-análisis de datos individuales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente conocido como IPDMA.

El objetivo del estudio fue estimar la asociación entre los resultados obtenidos en el tratamiento con el uso de medicamentos antituberculosis específicos, así como con el número óptimo de medicamentos y la duración del tratamiento. Se realizó una revisión sistemática y se eligieron estudios originales que informaron resultados al final del tratamiento (éxito, fracaso o recaída y muerte) con una población de 25 o más pacientes adultos con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente confirmada bacteriológicamente (para evitar series pequeñas que informaran casos inusuales). Se evaluó la asociación entre el uso de fármacos específicos, número de fármacos y la duración del tratamiento con el éxito del tratamiento (versus fracaso o recaída, pero no muerte) o muerte (versus éxito).

Las definiciones de las respuestas al tratamiento se establecieron en base las definiciones de la OMS y Laserson and et al. Las medidas de asociación se estimaron en odds-ratios ajustados (OR) con su IC del 95% y diferencias de riesgo ajustadas con su IC del 95%. Además, se estimó el valor de I^2 para los OR ajustados. Para ajustar los resultados se empleó el método de emparejamiento por puntaje de propensión "Propensity score" que se realizó en base a covariables a nivel individual que incluyeron edad, sexo, coinfección por VIH, resultados de frotis para bacilos acidorresistentes, cavitación en radiografías de tórax, antecedentes de tratamiento de la tuberculosis con medicamentos antituberculosis de primera o segunda línea, y número de medicamentos posiblemente efectivos en la fase inicial. Los principales resultados fueron los siguientes:

Tratamientos en general

Éxitos del tratamiento: se observó en el 61% (7346/12030) de los pacientes de 25 países en 50 estudios.

Fracasos y recaída: se observó en el 8% (1017/12030)

Muertes: Se reportó en el 14% (1729/12030).

Según fármaco usado

Éxito del tratamiento: En comparación con el fracaso o recaída, expresado en Reducción de Riesgo ajustado (RRa) se asoció positivamente con los siguientes fármacos:

- Linezolid RRa = 0.15 IC del 95 %: 0.11 a 0.18
- Levofloxacino RRa = 0.15 IC del 95% 0.13 a 0.18
- Carbapenémicos RRa = 0.14 IC 0.06 a 0.21
- Moxifloxacino RRa = 0.11 IC 0.08 a 0.14
- Bedaquilina RRa = 0.10 IC 0.05 a 0.14
- Clofazimina RRa = 0.06, 0.01 a 0.10

Mortalidad:

Se observó una asociación significativa entre la reducción de la mortalidad y el uso de

- Linezolid RR = - 0.20 IC - 0.23 a - 0.16
- Levofloxacino RR = - 0.06 IC - 0.09 a - 0.04
- Moxifloxacino RR = - 0.07 IC - 0.10 a - 0.04
- Bedaquilina RR = - 0.14 IC - 0.19 a - 0.10

El número óptimo de fármacos efectivos parecía ser cinco en la fase inicial y cuatro en la fase de continuación.

Tratamiento con regímenes en base a bedaquilina

Los resultados del meta-análisis para los regímenes en base a bedaquilina en comparación a los regímenes sin bedaquilina se muestran en la siguiente tabla:

	Drug given (events/total)	Drug not given (events/total)	Crude OR (95% CI)	Propensity score matched multivariate regression			
				Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	P	Adjusted RD (95% CI)
Bedaquiline							
No drug susceptibility testing**							
Success	431/491	6312/7220	1.0 (0.8-1.4)	490	2.0 (1.4-2.9)	NC	0.10 (0.05 to 0.14)
Death	59/550	1569/8789	0.6 (0.4-0.7)	548	0.4 (0.3-0.5)	33.5%	-0.14 (-0.19 to -0.10)

De los resultados del metaanálisis se observa un OR crudo de 1 con IC 0.8 -1.4 que indica que no hay asociación entre el uso de bedaquilina y el éxito del tratamiento. Luego de ajustar los resultados en base de los factores de confusión mediante el método de propensity score, se alcanza un valor de OR = 2, IC 1.4 a 2.9. Si bien el OR ajustado es el doble del dato crudo, sin embargo, por tratarse de un estudio observacional este valor indica que la asociación es débil. Se considera débil porque puede ser revertido por algún factor de confusión que no fue considerado en el análisis. Para superar este riesgo son recomendables que los OR de los estudios observacionales debería alcanzar un valor de 5 o mayor.

Limitaciones del estudio:

Según los investigadores de la revisión fueron las siguientes:

- El diseño observacional del estudio y las políticas de tratamiento individualizadas en la mayoría de los estudios incluidos; podría haber resultado en la confusión del uso de ciertos medicamentos.
- Las comparaciones estaban potencialmente sesgadas por el hecho de que ciertos fármacos que se analizaron se usaron solo en un número limitado de centros; debido a la preocupación de que los pacientes que recibieron estos medicamentos en estos centros fueran muy seleccionados, se usaron controles de centros donde estos medicamentos no se usaban en absoluto. Sin embargo, este enfoque podría haber resultado en un sesgo opuesto, si los centros en los que usan estos medicamentos también presentarían peores resultados.
- No fue posible analizar la farmacorresistencia adquirida porque se informó en muy pocos estudios, así mismo los eventos adversos debido a la amplia variabilidad en los métodos de investigación, tratamiento e informe.
- Es posible que se hayan subestimado los efectos de los fármacos individuales porque se consideró que los pacientes estaban expuestos a cada fármaco si lo tomaban durante un mes o más.
- El análisis dentro de los subgrupos de interés, como los niños, las mujeres embarazadas, las personas con solo enfermedad extrapulmonar o las personas con diabetes se impidió por el número limitado.
- Una alta proporción de individuos se perdió durante el seguimiento durante el tratamiento, lo que podría sesgar las estimaciones de los efectos.

Implicaciones para la práctica clínica:

Los investigadores establecen las siguientes implicaciones:

Este metaanálisis de datos de pacientes individuales destaca la importancia de la selección de fármacos sobre la base de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a fármacos y proporciona información útil sobre el beneficio potencial de linezolid, bedaquilina, clofazimina, fluoroquinolonas de última generación y carbapenems. Estos resultados deberían motivar esfuerzos inmediatos y vigorosos para realizar ensayos aleatorios, así como estudios observacionales de alta calidad, para evaluar adecuadamente estos medicamentos y esfuerzos paralelos para ampliar el acceso a ellos.

Los hallazgos también sugieren que muchos de los medicamentos que se usan actualmente para el tratamiento de la tuberculosis multidrogaresistente, en particular la capreomicina, kanamicina, etionamida o protionamida y el ácido paraaminosalicílico, tienen un beneficio incierto y su uso debe reevaluarse.

En relación a los resultados de este estudio (IPDMA) la **Sociedad Americana Torácica (ATS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA)** sostienen lo siguiente:

En el estudio IPDMA, utilizando pares emparejados por PS que compararon los efectos de bedaquilina con los de la clofazimina, se observaron diferencias estadísticamente significativas para el éxito frente al fracaso/recaída a favor del uso de bedaquilina (ORa, 2,1; IC del 95 %, 1,1–4,1), sin embargo, no se observaron hallazgos estadísticamente significativos en la mortalidad.

En el meta-análisis el criterio para definir el éxito se estableció en función a los criterios de la OMS o Laserson and et al. Ambos criterios miden en función de la conversión del cultivo del esputo una medida intermedia que debe validarse como variable subrogada de mortalidad, siendo esta última una variable de medida de relevancia clínica importante. En el metaanálisis no se observa diferencias significativas en relación a mortalidad entre los regímenes con bedaquilina en comparación a los regímenes que no usaron bedaquilina.

Taore A et al (2022) realizaron una Revisión Sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia de la adición de bedaquilina al tratamiento de las infecciones por tuberculosis resistente a los medicamentos en el continente africano. El estudio también intentó explorar si agregar bedaquilina al tratamiento farmacológico de segunda línea recomendado por la OMS mejoró las respuestas de los tratamientos.

Los resultados del tratamiento se clasificaron en éxito, finalización del tratamiento, muerte, tratamiento fallido y pérdida de seguimiento. Los principales resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

- Se incluyeron 16 estudios con un total de 22,368 participantes que recibió bedaquilina o regímenes que contenían bedaquilina y aquellos que no recibieron ningún fármaco.
- Un total de 2,033/22,368 (9 %) pacientes recibieron monoterapia con BDQ, mientras que 19,630/22,368 (88 %) pacientes recibieron bedaquilina combinada con otros antibióticos y 519/22,368 (2%) pacientes no recibieron antibióticos
- El 42% (9,465/22,368) de los participantes fueron tratados con éxito con BDQ/BDQ con terapia combinada.
- El 42% (9,265/22,368) de los participantes fallecieron.
- El 39% (8,653/22,368) de los participantes terminaron su terapia;
- El 5% (1,166/22,368) no terminaron su terapia,
- El 0.4% (99/22,368) se perdieron en el seguimiento.
- Los 16 estudios incluidos fueron observacionales de los cuales solo 3 estudios incluyeron únicamente pacientes con TB-RR/MDR, los 13 restantes la población estaba constituida por otros tipos de resistencias.

Las características y resultados de los 3 estudios con pacientes con TB-RR/ TB-MDR se muestran en la siguiente tabla:

Autor	Diseño	Población	Dosis	Resultados			
				T. exitoso %	Mortalidad Medida p	R/cultivo % p	Otros
Zhao Y and et al 2019 Sud África	Estudio de corte retrospectivo	330 pacientes MDR Bedaquilina 162 Control 168	<u>Bedaquilina</u> x 24 semanas, dosis de carga 400 mg 1v/d x 2 sem., 200 mg 3 v/sem. x 22 sem. Otros medicamentos TB MDR: Lfx,Z, Eto, hINH, E y Trd. <u>Controles:</u> S/BDq (antes de implementar las directrices más cortas de TB MDR de la OMS en PNTB en Sud África)		Tasa de mortalidad a 12 meses similar en ambos grupos (11 muertes en cada grupo) 0.97	BQL: 0,8% (1) Control: 10,3% (12)	
Bouton T and et al 2019 Sud África	Estudio de corte retrospectivo	173 RR-TB Sin BDL 56% (97 /173) Con BDL43,9% (76/173)	Régimen de TB-RR de 18 a 24 meses con SLI durante 6 a 8 meses. Medicamentos adicionales hINH, Z, E, Etio, Trd y Mfx (se substituyó Lfx donde se agregó BDQ). BDQ: 400 mg c/d x 2 sem, luego 200 mg diarios los lunes, miércoles y viernes x 22 sem. La continuación de BDQ más allá de los 6 meses requirió la aprobación del comité asesor clínico.				De los 76 1 (0,6%) previamente/BDQ 75 c/BDQ 18,7% (14/75) Aumentó los 6 meses iniciales (50,9% 28/55) Últimos 6 meses 79,1% (34/43)
Bastard M and et al, 2019 Mozambique	estudio longitudinal prospectivo	164 TB-MDR 19 (11.68%) cambiaron de kanamicina a bedaquilina	Régimen Fase intensiva pirazinamida, etambutol, isoniazida, moxifloxacino, kanamicina, protionamida y clofazimina por 4 meses. Fase de continuación con pirazinamida, etambutol, moxifloxacino, protionamida y clofazimina durante por 5 meses. Los pacientes podrían continuar con un régimen corto con bedaquilina	19 (100%) T.éxito= Curados+T.completo De 16 pacientes <u>curados</u> 13 (81.3) <u>T.completo</u> 3 (18.7%) <u>En tratamiento</u> 3 reversión de cultivo 3 (100%)			19 (11,6%) cambiaron de kanamicina a BDQ por eventos adversos: Ototoxicidad (17/19 [89,5 %]); Nefrotóxica d (1) Hipopotasiemia (1)

En los 3 estudios la eficacia del tratamiento con bedaquilina fue evaluado de diferente manera:

- **Zhao et al.** reportan la eficacia del tratamiento en base a mortalidad y conversión del cultivo de esputo. En relación a mortalidad los dos regímenes de tratamiento con bedaquilina y sin bedaquilina muestran resultados similares y en la conversión del cultivo de esputo se observaron diferencias significativas entre los dos regímenes a favor del régimen sin bedaquilina.
- **Bouton et al.** evaluaron la eficacia en función al porcentaje de pacientes que usaron bedaquilina en lugar de kanamicina. En una corte de 75 pacientes iniciaron tratamiento con bedaquilina el 18.76% de los pacientes, luego de 12 meses el porcentaje aumento al 79.1%. En relación a las condiciones de uso se menciona que las indicaciones aprobadas por las guías nacionales de Sudáfrica para el cambio a BDQ incluyeron: resistencia adicional a los medicamentos (fluoroquinolona, SLI o ambos, mutaciones del promotor inhA y del gen katG), toxicidad de moderada a grave debido a agentes de segunda línea (p. ej., pérdida de audición o disfunción renal), o antecedentes/candidato para neumonectomía/lobectomía. En septiembre de 2015, el Departamento de Salud de Western Cape (DOH) amplió el acceso a medicamentos y las solicitudes de BDQ deben ser revisadas por el comité asesor clínico provincial o nacional antes de la provisión del medicamento.
- **Bastard and et al.** reportan la eficacia del tratamiento de un régimen corto estandarizado en pacientes con TB-MDR en quienes el medicamento inyectable se reemplazó con bedaquilina debido a eventos adversos, en función del éxito de tratamiento, definido como cura o tratamiento completo. De una corte de 164

pacientes, 19 iniciaron tratamiento con bedaquilina de los cuales 16 se habían curado o completado el tratamiento, los tres (3) restantes aun continuaban en tratamiento y habían convertido el cultivo del cultivo de esputo.

En relación al uso de bedaquilina se reportó que los pacientes podrían continuar con un régimen corto con bedaquilina en los siguientes casos: ototoxicidad de grado 2 y superior asociada con kanamicina, nefrotoxicidad de grado 3 y superior asociada con kanamicina, y trastornos gastrointestinales de grado 3 o superior asociados con protionamida. En tales casos, el fármaco causante se suspendió y se reemplazó por bedaquilina en dosis estándar durante 6 meses.

Además, se informa que se realizaron el cultivo y la PSD en el Instituto de Medicina Tropical (ITM) en Amberes (Bélgica) y los pacientes eran elegibles para este análisis si comenzaban un tratamiento breve para la TB-MDR y si kanamicina se reemplazaba por bedaquilina debido a eventos adversos.

Hatami H et al. (2022)²⁹ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la tasa de éxito del tratamiento de los regímenes basados en bedaquilina en pacientes con TB-MDR. Se incluyeron estudios que cumplieron con los siguientes criterios: pacientes diagnosticados con MDR-TB según la OMS, pacientes tratados con regímenes que contienen bedaquilina y éxito del tratamiento (conversión de cultivo). Las variables de medida de resultados fueron: éxito del tratamiento (definido como la combinación del número de pacientes que fueron curados y el de los que completaron tratamiento), muerte (definida como la muerte por cualquier causa mientras está en tratamiento) y fracaso del tratamiento (definido como tratamiento fallido, según lo determinado cultivos positivos al final del régimen de tratamiento). Los resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

- Se eligieron 29 estudios que incluía 25 estudios observacionales con un total de 3,536 pacientes y 4 estudios experimentales, con un total de 440 pacientes. El primer estudio se publicó en 2014 y los últimos estudios se publicaron en 2021. La edad media de los pacientes fue de 39,0 años.
- Los 4 estudios experimentales incluyeron diferentes poblaciones: solo pacientes con TB-MDR (Diacón et al, 2014), solo pacientes TB-RR (Tweed and et al, 2019), pacientes con TB-MDR y TB-XDR (Conradie and et al 2020), pacientes TB-MDR, PRE-XDR y XDR (Pym and et al, 2016).
- De los 25 estudios observacionales solo 3 incluyeron pacientes con TB-MDR, los restantes no los incluían o el número de pacientes que usó bedaquilina se encontraba en poblaciones pequeñas.

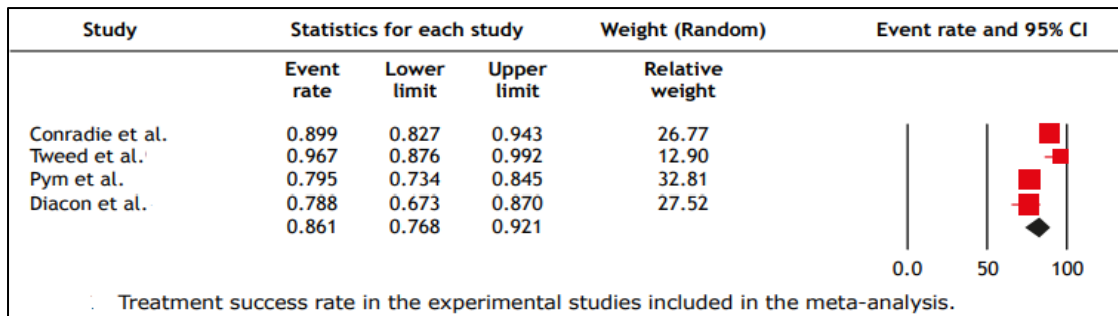
Medida de la eficacia

a. Estudios experimentales:

- La tasa de éxito con datos agrupados de los estudios fue de 86,1 % (IC 95 %, 76,8-92,1; $p = 0,00$; $I^2 = 75$ %). No hubo evidencia de sesgo de publicación ($p > 0,05$).
- Las tasas de mortalidad se informaron en 2 estudios. Con datos agrupados de los estudios la tasa de mortalidad fue de 3,6 % (IC 95 %, 0,6 a 9,2).
Solo 1 estudio informó una tasa de fracaso del tratamiento, que fue del 1,8 %.

²⁹ Hossein Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, Dolat S, Mesgarpour B. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol. 2022;48(2):e20210384

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las tasas de éxito para el tratamiento con bedaquilina

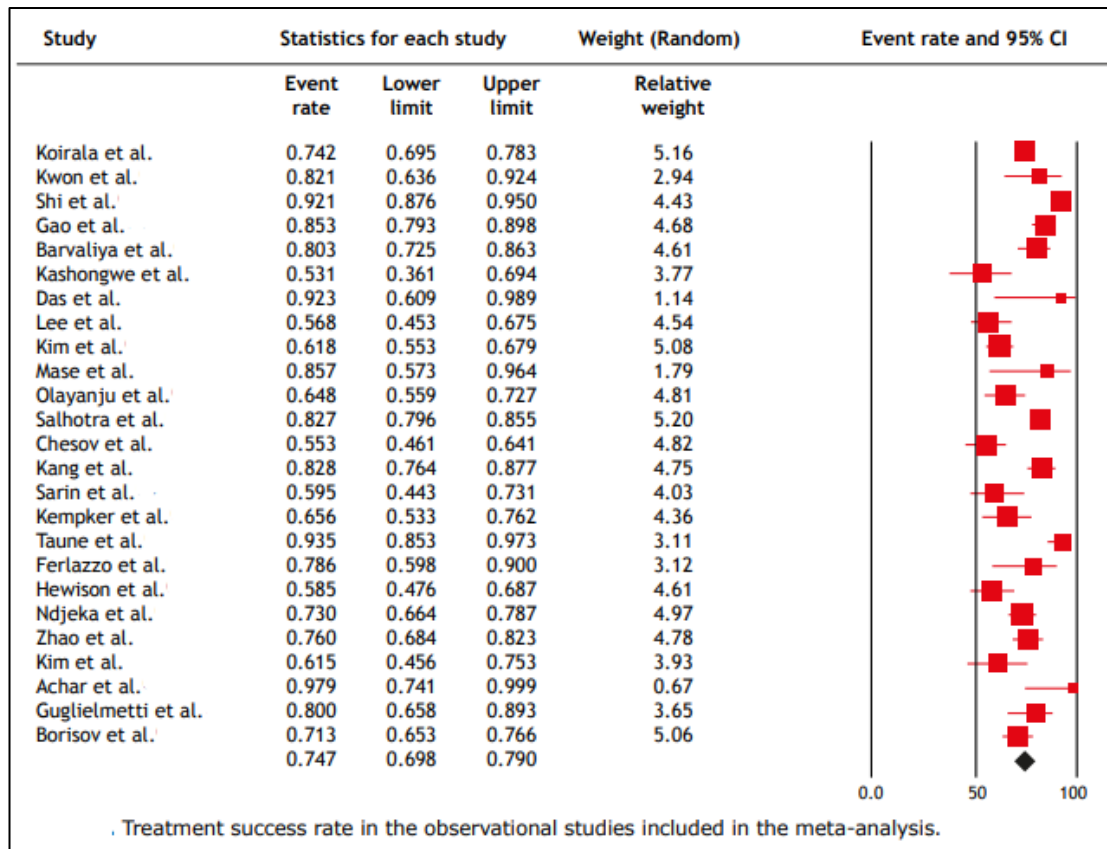


El forest plot para los estudios experimentales muestran que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a que sus intervalos de confianza de los estudios no se superponen y además el valor de I^2 (75%) es mayor del 60% que corresponde a una inconsistencia elevada.

b. Estudios observacionales

- La tasa de éxito con datos agrupados fue del 74,7 % (IC del 95 %, 69,8-79,0; $I^2 = 86$ %). No hubo evidencia de sesgo de publicación ($p > 0,05$).
- Las tasas agrupadas de muerte y fracaso del tratamiento fueron 9,0 % (IC 95 %, 6,8-12,0; $I^2 = 75$ %) y 5,7 % (IC 95 %, 3,6-8,9; $I^2 = 85$ %), respectivamente.

En la siguiente tabla se muestra el resultado del meta-análisis para la tasa de éxito

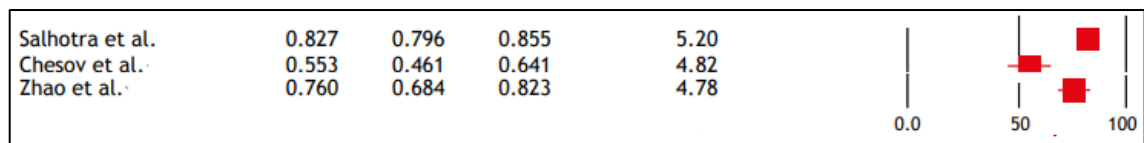


Los resultados de los estudios incluidos para la tasa de éxito muestran inconsistencia, que se puede observar gráficamente en el forest plot de metaanálisis, así como el valor de I^2 (86%) que indica consistencia elevada (>60%), igualmente para tasa de mortalidad.

La descripción de los estudios que incluyeron pacientes con TB-MDR, así como sus resultados se muestran en la siguiente tabla:

Autor	Diseño	Población	Dosis	Resultados				
				T. Cura %	Mortalidad Medida IC	p	R/cultivo % p	
Zhao Y and et al 2019 Sud África	Estudio de corte retrospectivo	330 pacientes MDR Bedaquilina 162 Control 168	Bedaquilina x 24 semanas, dosis de carga 400 mg 1v/d x 2 sem., 200 mg 3 v/sem. x 22 sem. Régimen TB MDR: levofloxacino, pirazinamida, etionamida, dosis altas de isoniazida, etambutol y terizidona. Controles: Régimen sin bedaquilina (antes de implementar las directrices más cortas de TB MDR de la OMS en PNTB en Sud África)		Tasa de mortalidad similar a 12 meses (11 muertes en cada grupo)	0.97	bedaquilina 1 paciente; 0,8%) controles 12 pacientes; 10,3%;	0,001
Salhotra V.S and et al, 2019	Corte prospectiva Del programa de acceso condicional (BDQ-CAP) en seis centros de atención terciaria-India	620 pacientes 354 (57%) MDR-FQ 31 (5%) MDR-SLI 101 (16%) TB XDR	BDQ: 400 mg una vez al día durante 2 semanas, seguido de 200 mg tres veces por semana durante 24 semanas. Al final de las 24 semanas de tratamiento, se suspendió el BDQ y se continuó con el resto de los medicamentos del régimen durante 18 a 24 meses según el estándar de atención.		73 (12%) 49 en TB MDRFQ o MDRSLI, 13 en TB-XDR, 10 entre patrón mixto y 1 en paciente con fracaso de TB-XDR.		513 83%	
Chesov D 2020	corte retrospectiva base de datos TB SIMETB (Sistemul Infornațional de Monitorizare și Evaluare al Tuberculozei) en la República de Moldavia.	2069 TB MDR 115 C/BDQ 1954 S/BDQ Propensity score 114 c/grupo		C/BDQ 55.3% S/BDQ 24.6%; p<0.001	C/BDQ 8.8% S/BDQ 20.2%;	p<0.001	C/BDQ 66.7% S/BDQ 40.3%	p<0.001

Entre los estudios observacionales 3 estudios incluyeron únicamente pacientes con TB-MDR, los resultados para la tasa de éxito del tratamiento se muestran en siguiente tabla.



En el forest plot extraído del metaanálisis para los 3 estudios observacionales con pacientes con TB-MDR, se observa gráficamente que los intervalos de confianza no se superponen, indicando variabilidad entre los resultados de los estudios, por lo tanto, los resultados de los 3 estudios son inconsistentes.

Análisis de la calidad de la evidencia

Estudios experimentales:

Presentan un alto riesgo de sesgo por aleatorización, ocultación de grupos, asignación de participantes y cegamiento del evaluador. En la siguiente tabla se muestra la evaluación de la calidad para los 4 estudios incluidos

Quality assessment of the experimental studies included in the meta-analysis.

Author	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Conradie et al. ⁽³⁹⁾	No	N/A	N/A	No	No	No	No	Yes	Yes	N/A	Yes	Yes	No
Tweed et al. ⁽⁴⁰⁾	Yes	No	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pym et al. ⁽⁴¹⁾	No	No	N/A	No	No	No	No	Yes	Yes	N/A	Yes	Yes	No
Diacon et al. ⁽⁴²⁾	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?
2. Was allocation to treatment groups concealed?
3. Were treatment groups similar at baseline?
4. Were participants blind to treatment assignment?
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?
6. Were outcome assessors blind to treatment assignment?
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?
8. Was follow-up complete, and, if not, were differences between groups in terms of their follow-up adequately described and analyzed?
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?
11. Were outcomes measured in a reliable way?
12. Was appropriate statistical analysis used?
13. Was the trial design appropriate and were any deviations from the standard randomized controlled trial design accounted for in the conduct and analysis of the trial?

Estudios observacionales:

En la evaluación de la calidad de evidencia para los tres estudios que incluyeron pacientes con TB-MDR presentan alto riesgo de sesgo para el cegamiento de los participantes y de los que administran la asignación del tratamiento.

En la siguiente tabla se muestra la evaluación de la calidad para los tres estudios.

Quality assessment of the observational studies included in the meta-analysis.

Author	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Salhotra et al. ⁽²⁶⁾	N/A	N/A	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Chesov et al. ⁽²⁷⁾	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Zhao et al. ⁽³⁵⁾	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Were the two groups similar and recruited from the same population?
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
4. Were confounding factors identified?
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study?
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
8. Was the follow-up time reported and long enough for outcomes to occur?
9. Was follow-up complete, and, if not, were the reasons for loss to follow-up described and explored?
10. Were strategies to address incomplete follow-up utilized?
11. Was appropriate statistical analysis used?

b. ENSAYOS CLÍNICOS

La Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), en la ficha técnica del producto se mencionan los 2 estudios pivotaes:

El estudio 208 un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes diagnosticados con *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar multidrogorresistente. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con bedaquilina o placebo ambos con otros medicamentos utilizados para tratar TB-MDR, los otros medicamentos utilizados para tratar la TB-MDR consistía en una combinación de otros 5 fármacos antimicrobianos (etionamida, kanamicina, pirazinamida, ofloxacina y cicloserina/terizidona o alternativa disponible). Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Table 4: Culture Conversion Status at Week 24 and Week 72 in Study 1

Microbiologic Status	SIRTURO Treatment Group N = 67 n (%)	Placebo Treatment Group N = 66 n (%)	Difference [95% CI] p-value
Week 24			
Treatment success	52 (77.6%)	38 (57.6%)	20.0% [4.5%, 35.6%] 0.014
Treatment failure	15 (22.4%)	28 (42.4%)	
Lack of conversion	5 (7.5%)	16 (24.2%)	
Discontinuation	10 (14.9%)	12 (18.2%)	
Week 72			
Treatment success	47 (70.1%)	37 (56.1%)	14.1% [-2.1%, 30.3%] 0.092
Treatment failure	20 (29.9%)	29 (43.9%)	
Lack of conversion	3 (4.5%)	7 (10.6%)	
Discontinuation	17 (25.4%)	22 (33.3%)	

El segundo estudio (estudio 209) fue un estudio controlado con placebo con población más pequeña diseñado de manera similar al Estudio 208, excepto que bedaquilina o el placebo se administraron solo durante 8 semanas en lugar de 24 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bedaquilina y otros medicamentos utilizados para tratar la TB-MDR (n=23) o placebo (n=24). Veintiún pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con bedaquilina y 23 pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con placebo tenían TB-MDR confirmada según el aislamiento inicial de *M. tuberculosis* de los sujetos obtenido antes de la aleatorización.

El grupo de tratamiento con bedaquilina presentó un tiempo reducido para la conversión del cultivo y mejores tasas de conversión del cultivo en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en la Semana 8. En las Semanas 8 y 24, las diferencias en las proporciones de conversión del cultivo fueron del 38,9 % (IC del 95 %: [12,3 %, 63,1 %] y valor p: 0,004), 15,7 % (IC 95 %: [-11,9 %, 41,9 %] y valor p: 0,32), respectivamente.

Diacon et al. (2014) reportaron datos del estudio de fase 2b (estudio 208) un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en Brasil, India, Letonia, Perú, Filipinas, Rusia, Sudáfrica y Tailandia. Los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, con baciloscopia positiva y recién diagnosticada se estratificaron según el sitio del estudio y la evaluación radiográfica de la cavitación pulmonar (≥ 2 cm bilateralmente, ≥ 2 cm unilateralmente o < 2 cm) y se asignaron aleatoriamente a recibir bedaquilina 400 mg una vez al día durante 2 semanas, seguidos de 200 mg tres veces a la semana durante 22 semanas, administrados en comprimidos de 100 mg o placebo, ambos en combinación con un régimen de base preferido de medicamentos antituberculosis.

Para determinar la población de estudio se estimó que la inscripción de 75 pacientes en cada grupo proporcionaría un poder estadístico del 80% para detectar una diferencia de 22 puntos porcentuales en la tasa de conversión de cultivo a los 6 meses entre el grupo de placebo (estimado en 50 %) y el grupo de bedaquilina (estimado en 72%) a un nivel de significación bilateral de 0,05. La medida de resultado primario fue el tiempo de conversión del cultivo de esputo, que se definió como dos cultivos líquidos negativos consecutivos de muestras de esputo que se recolectaron con al menos 25 días de diferencia y no fueron seguidos por cultivos positivos confirmados. El análisis primario se

realizó sobre la base de los datos a las 24 semanas. Las medidas de eficacia secundarias fueron las tasas de conversión de cultivo después de 24 semanas y después de 120 semanas. También realizaron 11 análisis de eficacia de subgrupos de la tasa de conversión de cultivo, en pacientes con aislamientos de *M. tuberculosis* que eran resistentes solo a isoniazida y rifampicina y en aquellos con aislamientos que también eran resistentes a cualquier fármaco inyectable de segunda línea o cualquier fluoroquinolona (que se clasificaron como preresistentes al fármaco) y en pacientes con aislados que eran susceptibles o resistentes a la pirazinamida. La variable de respuesta primaria fue analizada por intención a tratar modificada (ITTm), en este análisis, los datos de los pacientes que interrumpieron el tratamiento, fallecieron o no presentaron conversión del cultivo de esputo antes de las 24 semanas se censuraron en la última evaluación, independientemente del estado del cultivo en el momento del abandono del estudio o la muerte, y los que se consideró que no habían respondido.

El estudio fue financiado por Janssen Pharmaceuticals. El apoyo de redacción médica (financiado por Janssen) fue proporcionado por un empleado de GardinerCaldwell Communications, quien escribió el borrador inicial del manuscrito e incorporó los comentarios de los autores. Los datos fueron recopilados por los investigadores y analizados por el patrocinador. Todos los autores tomaron la decisión de enviar el manuscrito para su publicación y garantizar la exactitud e integridad de los datos informados y la fidelidad del estudio al protocolo.

Población de estudio

- Se incluyeron 160 pacientes de los cuales 79 pacientes constituían el grupo de bedaquilina y 81 el grupo de placebo.
- En la población por intención de tratar, 60 pacientes (38%) abandonaron el ensayo de forma prematura, sin diferencias relevantes entre los dos grupos de estudio en los motivos de abandono. Las razones más comunes para la interrupción fueron la retirada del consentimiento y los eventos adversos.
- La población por intención de tratar modificada incluyó 132 pacientes.

Tiempo para la conversión de cultivo

- Bedaquilina redujo la mediana del tiempo hasta la conversión del cultivo, en comparación con el placebo, de 125 días a 83 días, el HR en el grupo de bedaquilina fue de 2,44, IC del 95% de 1,57 a 3,80; $p < 0,001$.
- Así mismo bedaquilina aumentó la tasa de conversión del cultivo a las 24 semanas 79% frente a 58%, $p = 0,008$ y a las 120 semanas 62% frente a 44 %, $p = 0,04$.

Tasas de curación

- Se consideraron las definiciones de la Organización Mundial de la Salud para evaluar los resultados.
- En la población por intención de tratar modificada se observó que las tasas de curación a las 120 semanas fueron del 58 % en el grupo de bedaquilina y del 32 % en el grupo de placebo ($p = 0,003$).

Análisis de subgrupos

En análisis de subgrupos se realizó las 120 semanas. La conversión del cultivo de esputo según resistencia a los medicamentos fue:

- En pacientes que tenían aislamientos con resistencia solo a isoniazida y rifampicina se observó en el 69% (27/39) de los pacientes en el grupo de bedaquilina y en el 43% (20/46) de pacientes en el grupo de placebo

- En pacientes con aislamientos sensibles a la pirazinamida en el 72% (13/18) de los pacientes y en el 54% (14/26) de los pacientes, de los grupos de bedaquilina y placebo respectivamente
- Entre los pacientes con aislamientos resistentes a la pirazinamida en el 61% (23/38) pacientes y 33% (11/33) pacientes) de los pacientes, de los grupos de bedaquilina y placebo respectivamente.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

La Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en la ficha técnica de aprobación del Producto ha emitido la siguiente advertencia:

- En un ensayo controlado con placebo, se observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de tratamiento con bedaquilina 11.4% (9/79) en comparación con el grupo placebo 2,5% (2/81)
- Solo use bedaquilina cuando un régimen de tratamiento es eficaz y no puede proporcionarse de otro modo.
- La prolongación del intervalo QT puede ocurrir con bedaquilina. El uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede causar aditiva prolongación QT.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la ficha técnica de aprobación de producto han incluido una advertencia con triángulo negro que indica que bedaquilina está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Sociedad Americana Torácica (ATS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA). En la evaluación sobre la seguridad de bedaquilina se reporta lo siguiente:

- En una revisión de casos tratados con bedaquilina, 44 de 1,266 (3,5%) casos con información disponible suspendieron bedaquilina debido a eventos adversos.
- De 875, 8 pacientes (0,9%) suspendieron la bedaquilina debido a la prolongación del intervalo QT (dos reiniciaron el medicamento después de la resolución del episodio agudo sin más problemas).

Consideraciones adicionales: Cuando se incluye bedaquilina en el régimen, la mayoría de los expertos obtienen ECG después de las 2 semanas iniciales de tratamiento y luego a intervalos mensuales para controlar la prolongación del intervalo QT. También se controlan los electrolitos séricos, incluidos el calcio, el magnesio y el potasio.

c. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Hatami H et al (2022)³⁰ en la revisión sistemática realizada con el objetivo de evaluar la tasa de éxito del tratamiento de los regímenes basados en bedaquilina en pacientes con TB-

³⁰ Hossein Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, Dolat S, Mesgarpour B. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol. 2022;48(2):e20210384

MDR, se incluyeron los estudios observacionales de Salhotra V.S y Chesov et al, en los que se reportó la siguiente información sobre la seguridad y tolerabilidad de los pacientes en regímenes que contienen BDQ

Autor	Eventos Adversos		
	Mortalidad	Prolongación del intervalo QTc	Eventos adversos más comunes
Salhotra V.S and et al, 2019	Se reportaron 73 (12%) muertes durante el período de estudio. De ellos, 49 ocurrieron en pacientes con TB MDR-FQ o MDR-SLI. La mayoría de las muertes (56%) ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento, probablemente debido a la etapa avanzada de la enfermedad, según lo informado por los médicos tratantes, con un 48% de ellos con cultivo positivo en el momento de la muerte. El régimen con BDQ, levofloxacina, un inyectable y clofazamina presentó mejores tasas de supervivencia que cualquiera de los medicamentos solos con o sin clofazamina. La causa de la muerte en la mayoría de ellos fue atribuida por el médico tratante a insuficiencia respiratoria y etapa terminal de la enfermedad.	El QTc medio en esta cohorte durante 12 semanas de tratamiento fue de 430 ms. Alrededor de 100 pacientes (16,3%) experimentaron un aumento de 60 ms en el intervalo QTc durante el tratamiento y BDQ se suspendió de forma permanente en 27 (4%) pacientes.	Neuropatía periférica (21%), vómitos (18%), disnea (13%) y trombocitopenia (11%). La elevación de las enzimas hepáticas ocurrió en 12 pacientes y la elevación de la amilasa/lipasa sérica se observó en un individuo. Se observó un desequilibrio electrolítico en términos de hipopotasemia e hipomagnesemia en el 2% de los pacientes de esta cohorte, que se identificó de manera temprana y se corrigió con suplementos orales, sin necesidad de interrumpir la BDQ. BDQ se suspendió temporalmente en 18 pacientes con la reintroducción de la droga en todos ellos dentro de dos semanas. Se realizó retiro permanente de BDQ en 27 (4%) pacientes por varios motivos como QTc prolongado (18), vómitos (2), septicemia (1), hemoptisis (1) y negativa del paciente a reiniciar el BDQ (5).
Chesov and et al, 2020		No se observó una prolongación crítica del intervalo QTc (QTc corregido por Fridericia >500 ms) en ninguno de los 114 pacientes que recibieron bedaquilina.	En la base de datos del SIMETB sólo se registran los eventos adversos que provocan la interrupción de la toma del fármaco. Se registraron 55 episodios de este tipo (en 43 pacientes (37,8%)) en la base de datos para pacientes de la cohorte bedaquilina y 50 episodios (en 38 pacientes (43,8%)) en la cohorte sin bedaquilina. De estos, solo uno se atribuyó a bedaquilina (un caso de mareo que obligó a suspender la bedaquilina a las 7 semanas de tratamiento).

d. ENSAYOS CLÍNICOS

Diacon et al. (2014) reportaron el análisis de seguridad que se realizó en la población por intención de tratar e incluyó a todos los pacientes que habían sido aleatorizados y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio asignado. Los datos de seguridad se presentan para el período de tratamiento de 120 semanas y fueron los siguientes:

- Se observaron tasas similares de eventos adversos, eventos adversos relacionados con el tratamiento y eventos adversos que llevaron a la interrupción del estudio en los dos grupos de estudio.
- Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, artralgias y vómitos.
- La gravedad de la mayoría de los eventos adversos fue de grado 1 o 2.
- En general, fallecieron 10 de 79 pacientes (13%) en el grupo de bedaquilina y 2 de 81 pacientes (2%) en el grupo de placebo ($p = 0,02$).

- En el grupo de bedaquilina, las muertes ocurrieron durante el tratamiento con el fármaco del estudio en un (1) paciente y después de la semana 24 del estudio en nueve (9) pacientes, la mediana de tiempo después de recibir la última dosis del fármaco del estudio fue de 49,1 semanas (rango de 12,3 a 130,1) y una (1) de estas muertes se produjo después de la semana 120 del estudio.
- En seis (6) pacientes, las muertes se atribuyeron a tuberculosis, en cinco (5) pacientes del grupo de bedaquilina y en un (1) paciente del grupo de grupo placebo.
- No hubo diferencia en la duración del seguimiento entre los dos grupos de estudio. Los investigadores que desconocieron las asignaciones de los grupos consideraron que ninguna muerte estuviera relacionada con el fármaco del estudio o asociaron las muertes y las concentraciones plasmáticas de bedaquilina o un intervalo QTcF de 500 mseg o más durante el ensayo.
- En la semana 24 del estudio, el cambio medio desde el inicio en el QTcF fue un aumento de 15,4 ms en el grupo de bedaquilina y un aumento de 3,3 ms en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Después de que finalizó el tratamiento con bedaquilina, el QTcF disminuyó gradualmente y el valor medio fue similar al del grupo de placebo en la semana 60 del estudio.
- Solo un (1) paciente en el grupo de bedaquilina presentó una prolongación de QTcF de más de 500 mseg (punto de tiempo único), en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo. No se observó una relación directa entre la bedaquilina o el nivel plasmático del metabolito de bedaquilina (M2) y los correspondientes valores absolutos de QTcF o cambios en el QTcF. No hubo informes de disritmia clínicamente significativa durante el ensayo.
- Las anomalías del laboratorio de grado 3 o 4 observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) y emergentes del tratamiento fueron aumentos en el aspartato aminotransferasa $> 5,0$ veces el límite superior de lo normal, alanina aminotransaminasa $> 5,0$ veces el límite superior de lo normal, gamma glutamil transferasa $> 5,0$ veces el límite superior límite de normalidad y recuento de glóbulos blancos $> 15\ 000/\text{mm}^3$
- Estas anomalías fueron más altas en el grupo de bedaquilina que en el grupo de placebo y se pueden observar en la siguiente tabla:

Table S4. Grade 3 or 4 treatment-emergent laboratory abnormalities⁶ in the overall treatment phase occurring in $\geq 5\%$ of patients in either treatment group in the intent-to-treat population.

	Bedaquiline*	Placebo
Incidence – No. (%)	(N=78[†])	(N=81)
Hyperuricemia	30 (38.5)	30 (37.0)
Increased white blood cell count	11 (14.1)	5 (6.2)
Increased aspartate aminotransferase	9 (11.5)	4 (4.9)
Increased gamma glutamyl transferase	7 (9.0)	3 (3.7)
Increased alanine aminotransferase	6 (7.7)	2 (2.5)
Increased plasma prothrombin time	5 (6.4)	5 (6.2)
Hyperglycemia	4 (5.1)	5 (6.2)
Increased pancreatic amylase	4 (5.1)	1 (1.2)

*None of the values are statistically significant vs. placebo (Fisher's exact test, post-hoc analysis); [†]One patient in the bedaquiline group did not have post-baseline laboratory data (only baseline data).

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

La Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), establece lo siguiente:

- Bedaquilina es un fármaco antimicobacteriano diarilquinolina indicado como parte del tratamiento combinado en adultos (≥ 18 años) con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (TB-MDR).
- Reserve para su uso cuando no se pueda proporcionar un régimen de tratamiento eficaz de otro modo.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado a bedaquilina para pacientes adultos y pediátricos (de 5 a menos de 18 años y un peso de al menos 15 kg) para ser utilizado como parte de un adecuado tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (MDR-TB) cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia o tolerabilidad. Se deben seguir las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibacterianos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha aprobado a bedaquilina como parte de un tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (MDR-TB) en adultos cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia y tolerabilidad. Se deben seguir las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibacterianos.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Bedaquilina 100 mg tabletas se encuentra incluida en la 22va Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS vigente (2021) con las consideraciones de restricción por edad o peso en el uso del medicamento.

X. COSTOS Y DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

Bedaquilina 100 mg tabletas se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional, solo en el sector privado, en un único establecimiento farmacéutico, al precio de S/. 55.14 soles por tableta.

XI. RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) que se puede tratar y curar, la TB activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y debe ir acompañada de información y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado a tal efecto. Sin ese apoyo, la adhesión al tratamiento es más difícil. Los medicamentos antituberculosis se utilizan desde hace decenios, sin embargo, el uso inadecuado, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, así como la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes dan lugar a la farmacoresistencia por la cual el MT se vuelve resistente a los medicamentos antituberculosis.

La tuberculosis multidrogorresistente es una forma de tuberculosis en la cual el MT no responden al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosis de primera línea más eficaces. Se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento) con fármacos caros y tóxicos. En algunos casos se puede presentar una tuberculosis farmacoresistente severa que no responde a los medicamentos antituberculosis más eficaces de segunda línea, dando lugar a que los pacientes no tengan más opciones de tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR), a la infección causada por cepas de MT que han desarrollado resistencia a la rifampicina y que pueden ser susceptibles o resistentes a la isoniazida; así mismo define a la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) a la tuberculosis resistente a rifampicina, isoniazida u otros medicamentos antituberculosis de primera línea o de segunda línea. En las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la OMS y en algunas de otras instituciones, la TB-RR y TB-MDR a menudo se agrupan bajo la denominación TB-RR/MDR y son elegibles para el tratamiento con regímenes de TB-MDR.

El tratamiento de la TB-MDR es complejo y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y/o resección quirúrgica. Su manejo debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en estrecha consulta con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo que incluya el manejo de casos centrado en el paciente. Los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente. Es un campo de investigación en rápida evolución. Los regímenes de tratamiento óptimo deben estar informados por recomendaciones regionales, así como por la disponibilidad de medicamentos, la carga de enfermedad local y los recursos del programa local de TB.

La TB-MDR sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. A pesar del descubrimiento de nuevos fármacos antituberculosis y los diseños de nuevos regímenes de tratamiento, en el 2018 en todo el mundo la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes TB-RR/TB-MDR fue del 59%, la cual está muy lejos del objetivo establecido por la OMS del 90% y que debe ser alcanzado con los regímenes de tratamiento de un programa de tuberculosis de buen desempeño con el que se contribuye a la reducción efectiva de la transmisión de la tuberculosis a nivel institucional y comunitario, así como a la reducción de las complicaciones y la mortalidad relacionadas con la tuberculosis.

Bedaquilina es una diarilquinolina fue aprobado por la FDA (diciembre de 2012) de acuerdo con la vía de aprobación acelerada, destinado a facilitar y acelerar el desarrollo y la revisión de nuevos medicamentos para abordar la necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de una afección grave o potencialmente mortal, en función de una variable de respuesta sustituto o intermedia del beneficio clínico que puede verificarse mediante estudios posteriores a la aprobación. Fue aprobada por la EMA en marzo de 2014 después de una designación de medicamento huérfano en 2005.

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DIGIESP) solicita la inclusión de Bedaquilina 100 mg tabletas a Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de tuberculosis (TB) al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). La DIGIESP lo solicita para ser usado en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis del grupo A y B de la clasificación de la Organización Mundial

de la Salud (OMS), en el tratamiento de pacientes con TB-RR/TB-MDR (MDR). En la solicitud, la DIGIESP indica que se cuenta con 1,256 casos de TB-MDR.

A fin de realizar la presente Revisión Rápida, se ha realizado una búsqueda sistemática de evidencia científica, actualizada al 2022 sobre regímenes de tratamiento con bedaquilina en comparación a regímenes de tratamiento sin bedaquilina para el tratamiento de TB-RR/TB-MDR, como resultado de la búsqueda se obtuvo la siguiente información:

- En relación a la evaluación de la eficacia, se encontró tres Revisiones Sistemáticas (RS) de las cuales dos de estudios observacionales (Ahmad N et al, 2017 [IPDMA], Taore A et al, 2022) y la tercera RS de estudios experimentales y observacionales (Hatami H et al, 2022)

La RS realizada por Ahmad N et al. (2017) fue liderada por la organización Mundial de la Salud (OMS) diseñado específicamente para evaluar los mejores tratamientos para TB-MDR, los resultados le permitieron clasificar a los medicamentos antituberculosis en tres grupos ABC y clasificó a bedaquilina en el grupo A, debido a que el éxito del tratamiento y la mortalidad en comparación con el fracaso o recaída, expresado en Reducción de Riesgo ajustado (RRa) se asoció positivamente a Bedaquilina (RRa éxito = 0.10 IC 0.05 a 0.14 y RRa mortalidad = -0.14 IC - 0.19 a - 0.10).

La RS de Taore A et al. (2022) evaluó la eficacia de la adición de bedaquilina al tratamiento de las infecciones por tuberculosis resistente a los medicamentos en el continente africano. La RS incluyó estudios observacionales con poblaciones heterogénea. En el resultado global se observó que 42% (9,465/22,368) de los participantes fueron tratados con éxito con BDQ/BDQ con terapia combinada y el 42% (9,265/22,368) de los participantes fallecieron. En el análisis por población específica de pacientes con TB-MDR, los estudios observacionales que evaluaron estos pacientes, presentan los reportes de los resultados sobre la eficacia en diferentes medidas:

- Zhao et al. reportan la eficacia del tratamiento en base a mortalidad y conversión del cultivo de esputo. La tasa de mortalidad los dos regímenes de tratamiento con bedaquilina y sin bedaquilina muestran resultados similares y la conversión del cultivo de esputo se observaron diferencias significativas entre los dos regímenes a favor del régimen sin bedaquilina.
- Bouton et al. evaluaron la eficacia en función al porcentaje de pacientes que usaron bedaquilina en lugar de kanamicina. En una corte de 75 pacientes iniciaron tratamiento con bedaquilina el 18.76% de los pacientes, luego de 12 meses el porcentaje aumento al 79.1%.
- Bastard et al. reportan la eficacia del tratamiento de un régimen corto estandarizado en pacientes con TB-MDR en quienes el medicamento inyectable se reemplazó con bedaquilina debido a eventos adversos, en función del éxito de tratamiento, definido como cura o tratamiento completo. De una corte de 164 pacientes con TB-MDR, 19 iniciaron tratamiento con bedaquilina de los cuales 16 se habían curado o completado el tratamiento, los tres (3) restantes aun continuaban en tratamiento y habían convertido el cultivo del cultivo de esputo.

En la RS Hatami H et al. (2022) se incluyeron 4 estudios experimentales con diferentes poblaciones TB-RR (Tweed et al, 2019), solo pacientes con TB-MDR (Diacón et al, 2014), pacientes con TB-MDR y TB-XDR (Conradie et al, 2020), pacientes TB-MDR, pre-XDR y XDR (Pym et al, 2016). La tasa de éxito con datos agrupados de los estudios fue de 86,1 % (IC 95 %, 76,8-92,1; p = 0,00; I² = 75 %). Con datos agrupados de 2 estudios la tasa de mortalidad fue de 3,6 % (IC 95 %, 0,6 a 9,2). En un solo 1 estudio informó una tasa de fracaso del tratamiento, que fue del 1,8 %. Debido a la heterogeneidad de los resultados de los

estudios incluidos en el meta-análisis, la inconsistencia es elevada ($I^2 = 75\%$) esta limitación resta confianza al resultado sobre la tasa de éxito, además los estudios presentan baja calidad de evidencia. Los resultados agrupados de los estudios observacionales muestran una tasa de éxito del 74,7 % (IC 95 %, 69,8-79,0; $I^2 = 86\%$) con elevada inconsistencia en los resultados. Las tasas agrupadas de muerte y fracaso del tratamiento fueron 9,0 % (IC 95 %, 6,8-12,0; $I^2 = 75\%$) y 5,7 % (IC 95 %, 3,6-8,9; $I^2 = 85\%$), igualmente se observa que los resultados de los estudios son inconsistentes.

El estudio clínico pivotal realizado por Diacon (2014) fue el que sirvió de sustento para la autorización de comercialización de bedaquilina. En este estudio se observó que bedaquilina redujo la mediana del tiempo hasta la conversión del cultivo, en comparación con el placebo, de 125 días a 83 días, el HR en el grupo de bedaquilina fue de 2,44 (IC 95% de 1,57 a 3,80); $p < 0,001$. Así mismo bedaquilina aumentó la tasa de conversión del cultivo a las 24 semanas 79% frente a 58% ($p = 0,008$) y a las 120 semanas 62% frente a 44 % ($p = 0,04$). Las Tasas de curación a las 120 semanas fueron del 58 % en el grupo de bedaquilina y del 32 % en el grupo de placebo ($p = 0,003$).

En relación a la seguridad en el estudio de Diacon and et al (2014) se observaron tasas similares de eventos adversos, eventos adversos relacionados con el tratamiento y eventos adversos que llevaron a la interrupción del estudio en los dos grupos de estudio. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, artralgias y vómitos. La gravedad de la mayoría de los eventos adversos fue de grado 1 o 2. Fallecieron 10 de 79 pacientes (13%) en el grupo de bedaquilina y 2 de 81 pacientes (2%) en el grupo de placebo ($p = 0,02$). En el grupo de bedaquilina, las muertes ocurrieron durante el tratamiento con el fármaco del estudio en un (1) paciente y después de la semana 24 del estudio en nueve (9) pacientes, la mediana de tiempo después de recibir la última dosis del fármaco del estudio fue de 49,1 semanas (rango de 12,3 a 130,1) y una (1) de estas muertes se produjo después de la semana 120 del estudio. En seis (6) pacientes, las muertes se atribuyeron a tuberculosis, en cinco (5) pacientes del grupo de bedaquilina y en un (1) paciente del grupo de grupo placebo. Los investigadores que desconocieron las asignaciones de los grupos consideraron que ninguna muerte estuviera relacionada con el fármaco del estudio o asociaron las muertes y las concentraciones plasmáticas de bedaquilina o un intervalo QTcF de 500 msec o más durante el ensayo.

La Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), en la ficha técnica de aprobación del Producto ha emitido la siguiente advertencia sobre el uso de bedaquilina:

- En un ensayo controlado con placebo, se observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de tratamiento con bedaquilina 11.4% (9/79) en comparación con el grupo placebo 2,5% (2/81)
- Solo se debe usar bedaquilina cuando un régimen de tratamiento es eficaz y no puede proporcionarse de otro modo. La prolongación del intervalo QT puede ocurrir con bedaquilina. El uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede causar aditiva prolongación QT

Bedaquilina 100 mg tabletas se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional, solo en el sector privado, en un único establecimiento farmacéutico, al precio de S/. 55.14 soles por tableta.



XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Bedaquilina 100 mg tableta, se encontró evidencia científica de baja calidad metodológica que muestra beneficio en relación a su eficacia. Sin embargo, considerando que la TB-RR/TB MDR constituye uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro país y que las opciones de tratamiento para estos pacientes están severamente limitadas, el Equipo Técnico acuerda **incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis MDR, TB-RR y el manejo de la TB latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), estableciéndose las siguientes consideraciones especiales de uso:

- Manejo por la Dirección de prevención y control de Tuberculosis (DPCTB-DIGIESP), uso por médico capacitado y en base a Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia o Norma Técnica de Salud
- Monitorización y tratamiento activo de efectos secundarios de fármacos (Farmacovigilancia intensiva)
- Monitorización del tratamiento y evaluación de la evolución final
- Recogida de datos estandarizada a fin de construir evidencia que respalde el uso eficaz y seguro del medicamento.



**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PubMed	"Bedaquiline" AND "multidrug-resistant tuberculosis" Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans 14 estudios	Diacon 2014 Conradie F,2020 Tweed CD 2019
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	"Bedaquiline" AND "multidrug-resistant tuberculosis"	UptoDate BestPractice
Cochrane Library	"Bedaquiline" AND "multidrug-resistant tuberculosis" 17 revisiones Sistemáticas	Diacon 2014
Epistemonikos	"Bedaquiline" AND "multidrug-resistant tuberculosis" 17 revisiones sistemáticas	Taore A and et al 2022 Hatami H and et al (2022)