

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-327/V1/20102022/V2/27122024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bedaquilina (Sirturo®) en pacientes adultos y pediátricos (de 5 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg) con tuberculosis pulmonar multirresistente

Fecha de publicación V.1: 8 de junio de 2016 (actualización V.1: 20 de octubre de 2022)

Fecha de actualización V.2: 27 de diciembre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Bedaquilina (Sirturo®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	5
Estudio C208:.....	6
Estudio C209:.....	6
Estudio C211:.....	7
Estudio STREAM Stage II:.....	7
Seguridad.....	10
Discusión.....	14
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	23

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria debido a la importante mortalidad asociada que conlleva. Actualmente, constituye la primera causa de muerte por un solo agente infeccioso, incluso por delante del VIH (1). Actualmente la aparición de cepas resistentes a fármacos de primera línea ha complicado su tratamiento y aportado aún mayor relevancia a este problema de salud.

En España en 2023 se notificaron 4207 casos de tuberculosis, de los cuales 263 fueron importados y no se tuvieron en cuenta para el cálculo de la tasa de notificación (TN) ni para el estudio de resistencias. La TN fue de 8,2 por 100.000 habitantes. Se solicitó estudio de resistencias en 2137 casos (54,18% del total de casos), 36 fueron casos de tuberculosis multirresistente y no hubo ningún caso de tuberculosis extremadamente resistente (2).



Mycobacterium tuberculosis, agente etiológico de esta patología, se transmite por contacto directo persona-persona, vía aérea por inhalación de las gotículas emitidas por un individuo con tuberculosis pulmonar (3, 4).

Los síntomas varían en función del órgano afectado y del curso de la enfermedad.

Inicialmente se presenta como un cuadro asintomático o sintomático leve, similar a una infección respiratoria viral (fiebre, sudores nocturnos, debilidad...). Este cuadro puede ceder espontáneamente dejando una cicatriz en el pulmón o en los ganglios linfáticos y generándose lo que se conoce como tuberculosis latente (3, 4, 5).

Mycobacterium puede permanecer en este estado de latencia de forma indefinida (90%), puede reactivarse después de un periodo de tiempo indeterminado dando lugar a una tuberculosis activa (5%) o, desde la infección inicial, puede dar lugar directamente a lo que se conoce como tuberculosis primaria, sin estado pasar por el estado de latencia (5%).

La reactivación de los bacilos es lo que se conoce como tuberculosis post-primaria (5), cuya sintomatología variará en función del órgano donde se reactiven los bacilos latentes, si bien, principalmente ocurre en el pulmón (80%) (5):

- Tuberculosis pulmonar: puede presentar un inicio insidioso con tos productiva, astenia y sudoración de meses de evolución o con un comienzo agudo con tos, hemoptisis y fiebre elevada.
- Tuberculosis extrapulmonar: puede afectar al sistema nervioso central (meningitis), los ganglios linfáticos, la pleura (pleuresía), los huesos y al sistema genitourinario (3, 4, 5).
- Tuberculosis diseminada o miliar: cuando se diagnostica puede haber afectado distintos órganos (3, 4, 5). Es una forma de tuberculosis caracterizada por una diseminación amplia al resto del cuerpo de pequeñas lesiones granulomatosas de aproximadamente 1-5 milímetros. Su nombre viene por razón de su apariencia en la radiografía a las semillas de mijo. La tuberculosis miliar puede afectar un gran número de órganos, incluyendo el hígado y el bazo.

Los principales factores de riesgo son: pobreza, desnutrición, infección por VIH, inmunosupresión farmacológica, trasplante, diabetes y tabaco (1, 3, 4). La tuberculosis es más frecuente en varones (57%) que en mujeres (32%) (4).

La media de edad de los pacientes diagnosticados de tuberculosis en 2023 en España fue de 48,1 años (RIC: 33-62) en hombres y 46,4 (RIC: 30-64) en mujeres (2).

La gravedad de la enfermedad depende en gran parte del estado inmunológico del huésped y de la cepa infectante. En función de la resistencia a los medicamentos antituberculosos podemos hablar de distintos tipos de cepas (6):

- Tuberculosis resistente a rifampicina (RR-TB): resistente únicamente a rifampicina, siendo sensible al resto de antituberculosos. Es el tipo de resistencia más frecuente.
- Tuberculosis multirresistente (MDR-TB): tuberculosis resistente al menos a rifampicina e isoniazida.
- Tuberculosis pre-extremadamente resistente (Pre-XDR-TB): MDR-TB que además presenta resistencia a uno de los dos grandes grupos de medicamentos de segunda línea (fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea), pero no a los dos.
- Tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB): MDR-TB que además presenta resistencia a los dos grandes grupos de medicamentos de segunda línea, fluoroquinolonas y aminoglucósidos inyectables (amikacina, estreptomina)

A pesar de su gravedad, la tuberculosis constituye una enfermedad curable y prevenible. El 85% de los pacientes se pueden tratar con un régimen farmacológico de 6 meses de duración y en la mayoría de los países desarrollados se ha reducido la mortalidad a menos de 1 muerte por 100 000 habitantes al año (1).

El tratamiento de la tuberculosis tiene como objetivo eliminar la transmisión de la TB en la comunidad, mejorar la calidad de vida de la persona, conseguir una curación sin secuelas y evitar la recidiva de la enfermedad. El tratamiento

debe basarse siempre en una combinación de varios antituberculosos. Lo ideal es seleccionar medicamentos con el número máximo de las denominadas características deseables de estos fármacos y que son:

- Prevención de resistencias: Medicamentos que, en asociación con otros fármacos, es difícil que se le seleccionen resistencias.
- Capacidad esterilizante: eliminar poblaciones especiales de bacilos que se metabolizan lenta o intermitentemente (7).
- Capacidad bactericida: eliminar grandes cantidades de bacilos que se metabolizan activamente (7).

Los fármacos con buena capacidad esterilizante y/o bactericida se consideran esenciales (8) y son los priorizados por las guías actuales para el tratamiento de la tuberculosis. Atendiendo a estas características los antituberculosos se han clasificado tradicionalmente en 4 grupos (del 1 al 4 por orden decreciente de prioridad) (8).

Recientemente la OMS ha realizado una nueva clasificación para los fármacos que se incluyen en esquemas para tuberculosis resistente a rifampicina (RR-TB), MDR-TB, pre-XDR-TB y XDR-TB, es decir, de segunda línea en adelante. Así considera 3 grupos de fármacos (A, B y C) que deberán utilizarse en casos de resistencia a los fármacos de primera línea (6).

- Grupo 1: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. De elección siempre que no existan resistencias.
- Grupo 2 o A: fluoroquinolonas, bedaquilina (BDQ), linezolid. Eficaces para mejorar los resultados del tratamiento y reducir la mortalidad (6), deberían usarse de forma prioritaria en caso de resistencias que impidan usar los fármacos del grupo 1(6).
- Grupo 3 o B: clofazimina, cicloserina. Fármacos efectivos para mejorar los resultados del tratamiento, pero en menor medida que el grupo A. Se deberían utilizar cuando con el Grupo A no se puede diseñar un esquema efectivo de tratamiento (6).
- Grupo 4 o C: carbapenémicos, delamanid, aminoglucósidos, ácido p-aminosalicílico, etionamida, protionamida. Tienen una menor prioridad que los previos, bien por presentar menor efectividad, mayor toxicidad y/o por su administración parenteral (queda en segundo plano frente a la oral) (6). Se utilizan únicamente si no se puede incluir fármacos de los grupos anteriores (8).

El tratamiento estándar de la tuberculosis sensible a medicamentos incluye dos fases, una primera fase intensiva o de inducción de 2 meses de duración en la que se emplea una combinación de fármacos de primera línea, seguida de una fase de consolidación o de continuación en la que se mantienen isoniazida y rifampicina durante, al menos de 4 meses más.

Para el tratamiento de formas resistentes ya no se contemplan estas dos fases de tratamiento, debiéndose dar prioridad a los esquemas de una duración de 6 meses con 3-4 fármacos con sensibilidad demostrada, o poco probable, dando prioridad a los del Grupo A, y siguiendo con el B y el C. Existen diversos esquemas que contienen un menor (acortados) o mayor (alargados) número de fármacos, pero para el tratamiento de MDR-TB la OMS recientemente ha dado prioridad a los esquemas acortados orales con bedaquilina (8,9).

Bedaquilina (Sirturo®)

El 5 de marzo de 2014, bedaquilina recibió la autorización de comercialización condicional en la Unión Europea, con una posterior extensión a la población pediátrica, para la indicación: *“Sirturo está indicado en 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 tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multirresistente (MDR-TB) 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."

El 17 de junio de 2024, la autorización condicional de comercialización de bedaquilina se convirtió a una autorización de comercialización estándar y, además, se extendió la indicación (eliminando la restricción de empleo de bedaquilina para pacientes en que no exista otra alternativa por resistencia a otros antituberculosos o tolerabilidad) basada en los resultados finales del estudio STREAM Stage 2. La indicación actualmente aprobada es la siguiente: *"Sirturo está indicado para ser utilizado como parte de un adecuado tratamiento combinado en pacientes adultos y pediátricos (de 5 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg) con tuberculosis pulmonar (TB) causada por Mycobacterium tuberculosis resistente al menos a rifampicina e isoniazida."*

Bedaquilina se presenta en forma de comprimidos no recubiertos y se administra vía oral, acompañado de alimentos con una pauta en la fase intensiva del tratamiento de 400 mg diarios durante 2 semanas. Posteriormente se reduce a 200 mg, 3 veces por semana hasta completar 24 semanas de tratamiento.

La dosificación en pacientes pediátricos se realiza en función del peso:

- Para peso mayor o igual a 15 kg hasta menos de 20 kg: 160 mg por vía oral una vez al día las 2 primeras semanas y 80 mg por vía oral tres veces por semana de la semana 3 a la 24.
- Mayor o igual a 20 kg hasta menos de 30 kg: 200 mg por vía oral una vez al día durante las 2 primeras semanas y 100 mg por vía oral tres veces por semana de la semana 3 a la 24.
- Mayor o igual a 30 kg: 400 mg por vía oral una vez al día durante las 2 primeras semanas y 200 mg por vía oral tres veces por semana de la semana 3 a la 24.

La duración total del tratamiento con SIRTURO es de 24 semanas. En pacientes con amplia resistente a fármacos o negativización microbiológica tardía se puede considerar ampliar la duración de tratamiento. Cuando el tratamiento con bedaquilina se considere necesario más allá de las 24 semanas, puede continuarse hasta 40 semanas en adultos, dosis de 200 mg tres veces por semana (bajo supervisión y estrecha vigilancia por parte del médico especialista responsable).

Debe utilizarse en combinación con al menos tres medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad in vitro frente a la cepa del paciente (o con poca probabilidad de resistencia) y que preferentemente, no se hayan utilizado previamente en el enfermo. Si no se dispone de los resultados de los análisis in vitro, se puede iniciar el tratamiento con bedaquilina en combinación con al menos otros cuatro medicamentos frente a los que la cepa del paciente es probablemente sensible. Se tendrán en cuenta las directrices de la OMS a la hora de elegir la pauta de combinación adecuada

Se recomienda administrar mediante tratamiento observado directamente (TOD) (10).

Farmacología

Bedaquilina es una diarilquinolina que inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa micobacteriana, enzima esencial para la generación de energía en *Mycobacterium tuberculosis*. Dicha inhibición produce efectos bactericidas y esterilizantes para los bacilos tuberculosos tanto en estado de replicación activa como latentes. (11).

Bedaquilina tiene actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* con una concentración inhibitoria mínima (CIM) para las cepas sensibles y resistentes (multirresistentes, incluidas cepas con resistencia previa extendida y cepas con resistencia extendida) en el intervalo de $\leq 0,008-0,12 \mu\text{g/ml}$. No se cree que el metabolito N-monodesmetilo (M2) contribuya significativamente a la eficacia clínica, debido a su exposición media más baja (del 23% al 31%) en seres humanos y a la menor actividad antimicobacteriana (entre 3 y 6 veces menor) que la del compuesto original.

La actividad bactericida intracelular de bedaquilina en los macrófagos peritoneales primarios y en una línea celular parecida a los macrófagos fue mayor que su actividad extracelular. Bedaquilina es también un bactericida contra los bacilos tuberculosos inactivos (que no se replican). En el modelo murino de infección TB, bedaquilina ha demostrado actividad bactericida y esterilizante.

Bedaquilina es un bacteriostático para varias especies de micobacterias no tuberculosas: *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* y otra amplia gama de especies micobacterianas no tuberculosas se consideran inherentemente resistentes a bedaquilina.

Los mecanismos de resistencia micobacteriana que afectan a bedaquilina incluyen la modificación de los genes *atpE*, *mmpR* y *pepQ*. La más frecuente es *mmpR* que, en condiciones especiales podría conllevar una resistencia a cruzada a clofazimina.

El laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar al médico los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro (si dispone de ellos) para los medicamentos antimicrobianos utilizados en los hospitales de residencia en forma de informes periódicos que describan el perfil de sensibilidad de los patógenos hospitalarios y extrahospitalarios. Estos informes deben ayudar al médico a seleccionar una combinación de medicamentos antibacterianos para el tratamiento.

Los valores críticos de la concentración inhibitoria mínima (CIM) son los siguientes:

- Valores límite epidemiológicos (ECOFF): 0,25 mg/l
- Valores críticos clínicos: Sensible \leq 0,25 mg/l; Resistente $>$ 0,25 mg/l

Respecto a su toxicidad, produce prolongación del intervalo QT por lo que se recomienda realizar controles cardiacos antes de iniciar tratamiento y mensualmente desde el inicio del mismo. Especial precaución si se combina con otros fármacos que también lo prolonguen (fluoroquinolonas, clofazimina, delamanid, petromanid). La OMS no contraindica la asociación con estos fármacos, pero debe valorarse el beneficio/riesgo y hacer una monitorización cardiaca estrecha (electrocardiograma) (9). Bedaquilina no se recomienda en pacientes con historial de enfermedad cardiaca y debe discontinuarse si se detecta una arritmia ventricular clínicamente significativa o si se produce una prolongación del intervalo QTcF $>$ 500 ms.

Presenta cierta hepatotoxicidad (10), no es necesario ajustar dosis en insuficiencia hepática leve o moderada, pero no se recomienda en insuficiencia hepática grave puesto que no ha sido estudiada en esta población. Se deben monitorizar las transaminasas durante el tratamiento y valorar suspenderla si superan 5 veces el límite superior de normalidad (LSN).

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada pero cuando la insuficiencia es severa y/o el paciente se encuentra en diálisis se recomienda utilizar con precaución.

Bedaquilina se caracteriza por presentar una elevada frecuencia de interacciones, dado que se metaboliza nivel hepático por el citocromo P450. Todos los inductores de esta enzima provocarán una disminución de su efecto, este aspecto deberá considerarse a la hora de combinarla con otros fármacos (9, 10), no se recomienda la administración conjunta y prolongada con inhibidores de CYP3A4 (efavirenz y rifamicinas).

Eficacia

La actividad antituberculosa de bedaquilina quedó demostrada en los estudios C208 y C209 que dieron lugar a la autorización para su empleo en combinación con otros medicamentos antituberculosos cuando no era posible instaurar un tratamiento estándar con 4 fármacos de segunda línea de diferente clase, incluyendo un medicamento inyectable y una quinolona con pirazinamida y en el caso de pre-XDR-TB o XDR-TB cuando no se dispone de al menos cuatro medicamentos de segunda línea con sensibilidad confirmada.

El STREAM Stage 2 es un estudio fase III justifica el fin de la restricción de empleo de bedaquilina para pacientes en que no exista otra alternativa por resistencia a otros antituberculosos al demostrar no inferioridad de bedaquilina frente a aminoglucosidos inyectables y confirmarse su seguridad.

El STREAM incluía pacientes de 15 años en adelante y el estudio C211 se realizó en población pediátrica, justificando la autorización para población pediátrica mayor de 5 años (12)

Estudio C208:

Estudio fase IIB controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado. Evaluó la eficacia antituberculosa, seguridad y tolerabilidad de bedaquilina en el tratamiento de 111 adultos con diagnóstico reciente de *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida. Incluyó pacientes con MDR-TB y pre-XDR-TB (12).

Se excluyeron pacientes previamente tratados con fármacos de segunda línea que presentaban resistencia a 3 de las 5 clases de fármacos indicados para la MDR-TB. También se excluyeron pacientes coinfectados por VIH con CD4<300 células/mm³, historia de factores de riesgo torsadogénicos o el uso concomitante de medicaciones que pudieran prolongar el intervalo QT/QTc.

El 63,1% de los participantes eran varones, edad mediana 34 años, 35% de raza negra, 15% VIH positivos. El 58% de los pacientes presentaba cavitación pulmonar unilateral y el 16% bilateral.

En los pacientes en que se caracterizó de forma plena su estado de resistencia se determinó que el 76% (84/111) estaban infectados por una cepa MDR-TB y el 22% (24/111) por una pre-XDR-TB. 3/111 estaban infectados por una cepa XDR-TB, estos quedaron excluidos del análisis.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con bedaquilina (n=79) o placebo (n=81) además de un tratamiento base con 5 fármacos: etionamida, kanamicina, pirazinamida, ofloxacino y cicloserina/terizidona.

En el grupo de tratamiento se administraron 400 mg diarios de bedaquilina las primeras dos semanas y 200 mg 3 veces a la semana durante las 22 siguientes. Después de las 24 semanas que constituían el periodo de estudio el tratamiento base continuó hasta completar 18-24 meses de tratamiento. Se realizó una evaluación a las 24 semanas y otra en la semana 120.

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta conversión del cultivo de esputo (es decir, tiempo entre la primera toma de bedaquilina / placebo y el primero de dos cultivos consecutivos de esputo negativos que debían estar separados al menos por 25 días). La mediana de tiempo de conversión fue 83 días para el grupo de bedaquilina y 125 días para el grupo de placebo (Hazard ratio, 95% IC:2.44 (1,57-3,8) p<0,0001).

La tasa de conversión de cultivos de bedaquilina frente a placebo en la semana 24 fue del 79 % vs. 58 % (p = 0,008), y al final del estudio del 62 % vs. 44 % (p = 0,035).

En el grupo con bedaquilina no se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta conversión de cultivos y los rangos de conversión fueron similares en pacientes con MDR-TB y con pre-XDR-TB.

Estudio C209:

Estudio fase IIB abierto de un brazo que evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de 24 semanas de tratamiento con bedaquilina, dentro de un régimen de tratamiento individualizado, en 233 pacientes adultos que tuvieron una prueba de esputo positiva en los 6 meses previos a la selección. El estudio incluía pacientes con MDR-TB, pre-XDR-TB y XDR-TB (12).

Se utilizó el mismo esquema de tratamiento que en el brazo de bedaquilina del estudio C208 en función de los patrones de sensibilidad obtenidos en los estudios in vitro, lo que permitió optimizar el régimen desde el inicio.



La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta conversión de esputo durante el tratamiento con bedaquilina: mediana de 57 días para los 205 pacientes de los que había suficientes datos.

En la semana 24 hubo conversión del cultivo de esputo en el 79,5% de los pacientes (163/205). La tasa de conversión fue mayor en los pacientes con MDR-TB (87,1% 81/93) que en pre-XDR-TB (77,3 34/44) y a su vez esta mayor que en XDR-TB (54,1% 20/37).

En la semana 120 se detectó conversión de cultivos en el 72,2% de los pacientes (148/205). De nuevo la ratio de conversión fue mayor en MDR-TB (73% 68/93) que en pre-XDR-TB (70,5% 31/44) que en XDR-TB (62,2% 23/37).

En ambas semanas los ratios de respuesta fueron mayores en los pacientes con 3 o más fármacos activos (in vitro) en su tratamiento base.

De los 163 pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 24, 139 pacientes (85,3%) aún respondían al tratamiento en la semana 120. Veinticuatro de estos pacientes respondedores a las 24 semanas (14,7%) fueron considerados no respondedores en la semana 120, de los cuales 19 pacientes habían interrumpido prematuramente el ensayo durante la conversión del cultivo y 5 pacientes habían experimentado una recaída. De los 42 pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 24, la conversión del cultivo confirmada después de la semana 24 (es decir, después de finalizar el tratamiento con bedaquilina, pero continuando con el tratamiento de base) se produjo en 9 pacientes (21,4%) y se mantuvo en la semana 120.

Estudio C211:

Estudio fase II abierto, de un solo brazo, con dos cohortes que incluyó 30 pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada o probable resistente al menos a isoniazida y rifampicina. Estudió la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de bedaquilina (12).

- **Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años:** 15 pacientes con edad mediana 16 años (rango 14-17 años), peso entre 38 y 75 kg. El 80% eran mujeres, 53% raza negra, 33% raza blanca, 13% asiáticos. El tratamiento con bedaquilina tenía una duración de 24 semanas administrándose 400 mg diarios durante las dos primeras semanas y 200 mg 3 veces por semana durante las 22 restantes.
- En los pacientes con cultivo positivo para tuberculosis el régimen que incluía bedaquilina logró la conversión de cultivos en el 75% de los casos (6/8) en la semana 24.
- **Pacientes pediátricos de 5 a menos de 12 años de edad:** 15 pacientes con una mediana de edad de 7 años (rango 5 a 10 años), peso entre 14 y 36 kg. El 60% eran mujeres, 60% raza negra, 33% raza blanca, 7% asiáticos. Los pacientes debían completar al menos 24 semanas de tratamiento con bedaquilina administrándose 200 mg una vez al día durante las 2 primeras semanas y durante las 22 siguientes semanas 100 mg 3 veces por semana. En los pacientes con cultivo positivo para tuberculosis al inicio del tratamiento se logró la conversión de cultivos en el 100% (3/3 pacientes evaluables desde el punto de vista microbiológico) en la semana 24.

Estudio STREAM Stage II:

Estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos controlado con principio activo que evaluó la eficacia y seguridad de un régimen de investigación totalmente oral que contenía bedaquilina (Régimen C) frente a un régimen control que contenía inyectables (Régimen B), ambos de una duración de 40 semanas. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar por *M. tuberculosis* resistente al menos a rifampicina y con o sin resistencia adicional a isoniazida y/o fármacos inyectables de segunda línea o fluoroquinolonas (pero no los dos) (12).

Los criterios de exclusión fueron: haber recibido tratamiento para MDR-TB en las 13 semanas previas al reclutamiento más allá de un máximo de 4 semanas de una segunda línea de tratamiento, haber recibido previamente bedaquilina, haber sido tratado con rifampicina los 7 días previos a la aleatorización, presentar otras formas de tuberculosis (meningitis, ósea...), alteraciones en los niveles de potasio, magnesio y calcio corregido, enfermos crónicos, mujeres embarazadas o en el periodo de lactancia, Child Pugh B o C, amilasa pancreática dos veces por encima del límite superior de normalidad, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, VIH positivo con un recuento de CD4 < 50 células/mm³, uno o más factores de riesgo de prolongación del QT.

Se prohibió el uso sistémico de inhibidores e inductores moderados y potentes de CYP3A4, así como fármacos que prolongan el intervalo QT, con regímenes que contienen bedaquilina, excepto antirretrovirales seleccionados aprobados en protocolo para pacientes VIH.

Inicialmente se asignó a los pacientes de forma aleatoria en uno de los siguientes 4 grupos:

- Grupo A (N=32): tratamiento basado en las guías de la OMS de 2011 con una duración recomendada de 20 meses.
- Grupo B (N=202): tratamiento con una fase intensiva durante las 16 primeras semanas en la que se administraba: kanamicina inyectada, dosis altas de isoniazida, protionamida, moxifloxacino/levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida. A partir de la semana 16 y hasta el final del tratamiento (en la semana 40) se retiraba la kanamicina, isoniazida y protionamida manteniendo el resto de los fármacos. En la versión 8.0 del protocolo se eliminó la alternativa de moxifloxacino del régimen, debido a que levofloxacino presenta un mejor perfil de seguridad a nivel de prolongación del intervalo QT, por lo que se administró este como única opción. En la versión 10.0 se autorizó el empleo de amikacina, en lugar de kanamicina, priorizando la primera sobre la segunda si existía disponibilidad.
- Grupo C (N=211): tratamiento con una fase intensiva de 16 semanas que incluía dosis altas de isoniazida, protionamida, bedaquilina, levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida. A partir de la semana 16 y hasta el fin del tratamiento en la semana 40 se continuaba solamentemente con bedaquilina, levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida.
- Grupo D (N=143): tratamiento con una fase intensiva de 8 semanas de duración que incluía: kanamicina inyectable, dosis altas de isoniazida, bedaquilina, levofloxacino, clofazimina y pirazinamida. A partir de la semana 8 y hasta el fin del tratamiento en la semana 28 se mantenía únicamente la bedaquilina, levofloxacino, clofazimina y pirazinamida. La fase intensiva podía prolongarse a 20-24 semanas si los pacientes no habían convertido cultivos en la semana 16-20 respectivamente. Si se prolongaba la fase intensiva, también lo hacía la duración total de tratamiento, excepto en la bedaquilina, que no se debía dar durante más de 40 semanas. Se permitían cambios en el régimen de tratamiento según la decisión del investigador.

El reclutamiento en los grupos A y D se terminó prematuramente por cambios en el estándar de tratamiento de la tuberculosis (de acuerdo con la implementación de las guías de la OMS de 2016). Se pretendió por tanto comparar el régimen B (control), que incluía aminoglucósidos inyectables con el régimen C (oral) que incluía bedaquilina.

De los 588 pacientes iniciales se excluyeron 45 (por cumplir criterios de exclusión). La población de pacientes que se incluyó en el análisis por intención modificada de tratar (miTT) fue 543, de los cuales, 491 se incluyeron en el análisis de por protocolo.

La población de análisis miTT incluye todos los pacientes asignados aleatoriamente a uno de los grupos con cultivo positivo para *M. tuberculosis* en el momento del reclutamiento o aleatorización, excepto aquellos pacientes cuyas muestras se tomaron antes de la aleatorización y que posteriormente se diagnosticaron como XDR-TB o como sensibles a rifampicina.

La población de análisis por protocolo es la misma que la mITT excluyendo a los pacientes que no completaron un ciclo de tratamiento conforme al protocolo (es decir, aquellos que al menos habían tomado el 80% de las dosis dentro del 120% de la duración mínima tanto en fase intensiva como en todo el periodo de estudio), excepto por fracaso del tratamiento, cambio de tratamiento por un evento adverso o muerte.

Los pacientes del análisis mITT (N=543) eran 61,3% varones, mediana de edad 32,7 años, 48,4% asiáticos, 34,6% raza negra, 16,9% raza blanca y 14,5% VIH positivos. La mayoría presentaba cavitación (74,9%), existiendo múltiples cavidades en el 56,2% de los pacientes. El 12,5% presentaba resistencia a rifampicina, el 76,4% resistencia al menos a rifampicina e isoniazida y el 11% pre-XDR-TB.

El objetivo principal del estudio fue de eficacia, evaluar si la proporción de pacientes con un resultado favorable de eficacia en la semana 76 con el régimen oral era no inferior a con el régimen control, usando un margen de no inferioridad del 10%. Si se demostraba no inferioridad, se podría declarar superioridad si el límite superior del IC del 95% era menor que cero.

Un resultado favorable se definió como los dos últimos cultivos negativos de forma consecutiva (en la semana 76 y en la visita previa) y ningún resultado desfavorable. Como resultado desfavorable se consideró:

- Cualquier cambio clínicamente relevante en el tratamiento: extensión del tratamiento más allá de lo inicialmente previsto, inicio de tratamiento con bedaquilina (en el grupo control), kanamicina (en el grupo oral), linezolid/delamanid o pretomanid (en cualquiera de los grupos)
- Muerte por cualquier causa.
- Positivo en uno de los dos cultivos más recientes
- Falta de cultivo en la visita de la semana 76, excepto si el paciente no podía producir la muestra de esputo o si esta estaba contaminada.

En el análisis de mITT la proporción de participantes con un resultado favorable en la semana 76 fue del 82,4 % en el grupo oral en comparación con el 71,4 % en el grupo control, suponiendo una diferencia del -11% (IC 95%: -19% a -2,9% $p < 0,001$). Se demostraba tanto no inferioridad como superioridad ($p = 0,004$) estadísticamente significativas del régimen oral con bedaquilina respecto al grupo control en cuanto en términos de resultados favorables en la semana 76 para el análisis mITT.

La razón principal del resultado desfavorable en ambos grupos fue la extensión o modificación del régimen de tratamiento asignado. La existencia de un resultado desfavorable por al menos un cultivo positivo en la semana 76 fue poco común: 1,1% en el grupo control frente 0,5% en el grupo de bedaquilina. El fallecimiento tampoco fue común: 1,1% en el grupo control frente 2,6% en el grupo de bedaquilina.

Se realizaron análisis secundarios de eficacia:

- Estado microbiológico en la semana 76 y 132: La proporción de pacientes con conversión de cultivos en la semana 76 y en la semana 132 fue alta en ambos brazos.
 - Semana 76: Grupo control 93,2% (88,5-96,1%) frente 98,8% (96%-99,7%)
 - Semana 132: Grupo control 94,9% (90,6%-97,3%) frente 98,9% (96,0%-99,7%)

No hubo un descenso en el porcentaje de pacientes con conversión de cultivo con el tiempo, lo que sugiere un efecto sostenido en el tiempo del tratamiento.

- Tiempo hasta respuesta microbiológica: la mediana de tiempo hasta conversión de cultivos (mantenida) fue de 8 semanas (4,29-8,14) en el régimen control y 4,1 semanas (4,14-4,43) en el grupo con bedaquilina. Excepto para pacientes con pre-XDR-TB donde la mediana fue de 8,1 semanas en ambos grupos.

El tiempo hasta conversión del frotis de la baciloscopia fue similar en ambos regímenes (8,1 semanas) excepto para los pacientes con pre-XDR-TB, donde fue menor en el grupo control (4,3 semanas) con respecto al grupo de bedaquilina (10,1 semanas).

- Frecuencia de resistencia adquirida a bedaquilina: Se consideró resistencia a bedaquilina cuando CMI >0.25 µg/mL o en presencia de mutación en los genes: atpE, Rv0678 y pepQ.

El 3,2% (1/31) de los pacientes con datos en el régimen de bedaquilina desarrolló resistencia a bedaquilina (CMI = 0.5 µg/mL), pero el cultivo en la semana 132 era negativo.

- Proporción de pacientes con resultado favorable en la semana 132: En el régimen control fue del 69,2% frente al régimen con bedaquilina, 78,2%, diferencia -9% (IC 95% -17,5 a -0,6%).

En todos los análisis realizados se demostró no inferioridad del régimen oral frente al control. El efecto de ambos regímenes no difirió de forma significativa entre subgrupos, excepto en la población con VIH, quienes presentaron con mucha más frecuencia un resultado positivo con el régimen oral 96,3% (26/27), que con el control 36% (9/25).

La menor tasa de resultados favorables en el grupo control se relacionó con la necesidad de cambiar de tratamiento.

Seguridad

El ensayo STREAM Stage II analizó la seguridad en todos los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis de tratamiento (N=588) durante toda la duración del mismo. Los análisis de seguridad se basan en los datos recogidos hasta la semana 132. Durante el tratamiento y la fase de seguimiento prácticamente todos los pacientes reportaron al menos un evento adverso (EA): 100% grupo A, 98 % grupo B, 97,6% grupo C y 100% grupo D. Las frecuencias eran similares en el grupo de bedaquilina (C) y el comparador (B) (12).

El 21,9% de los pacientes en el grupo A presentaron un EA serio (EAS), 20,8% en el B, 20,9% en el grupo C y 22,4% en el grupo D. Una vez más las frecuencias del grupo C y B fueron comparables. Se consideraron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (EAST) el 18,8%, 5,9%, 2,4% y 4,2% para los grupos A, B, C y D.

Los EA más comunes fueron: prolongación del QT, náuseas, vómitos, artralgias, prurito, incremento en los niveles de ácido úrico. Las frecuencias de EA eran comparables entre B y C y menores que en A (que presentaba la mayor incidencia de EA).

Los EA notificados van en la línea de lo observado en estudios previos como el C208 donde se identificaron como reacciones adversas más frecuentes (> 10,0% de los pacientes): náuseas (35,3% en el grupo de bedaquilina frente a 25,7% en el grupo de placebo), artralgia (29,4% frente a 20,0%), dolor de cabeza (23,5% frente a 11,4%), vómitos (20,6% frente a 22,9%) y mareo (12,7% frente a 11,4%).

En el ensayo STREAM Stage II se detectó una mayor frecuencia de algunos trastornos en el grupo de bedaquilina con respecto al comparador: incremento de enzimas hepáticas (4,5% vs 8,5%), dolor abdominal (6,9% vs 10,4%), artralgia (33,2% vs 44,5%), mialgia (1,5% vs 4,3%), hiperkalemia (1% vs 5,2%), pirexia (10,9% vs 20,4%), cambios en la coloración cutánea (3% vs 9%), rash (7,4% vs 13,3%) y distintas formas de infecciones por candida (2% vs 7,3%).

Se estudió la relación de la decoloración cutánea con la administración de bedaquilina y se concluyó que no parece haber relación entre ambas. La decoloración solo aparecía en pacientes con coadministración de clofazimina, y parece ser atribuible a esta (es un efecto adverso descrito). Respecto al rash y el prurito son eventos adversos que se comunican generalmente en pacientes con MDR-TB y con varios fármacos antituberculosos, no hay evidencia para asociarlos a la

bedaquilina. Tras estudiar la posible vinculación de estos EA con la bedaquilina la totalidad de datos pre-clínicos y clínicos recogidos indicaron ausencia de asociación entre ambos. Se analizó también la hiperkalemia (así como la disglucemia) para ver su posible asociación con la bedaquilina. El comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) consideró que ambos eran trastornos observados en la MDR-TB y que también se podían asociar tanto a comorbilidades del paciente (como diabetes) como a otros antituberculosos incluidos en los regímenes de tratamiento (como las fluoroquinolonas). Concluyeron que no hay razones para establecer asociación causal con la bedaquilina.

Por otro lado, durante la fase de tratamiento del estudio STREAM Stage II se detectaron menos casos de pancreatitis aguda en los regímenes que contenían bedaquilina (C y D, 8,5 y 10,5% respectivamente) que en aquellos que no la llevaban (A y B 25% y 16,3%). Del mismo modo, durante la fase de tratamiento y/o de seguimiento la aparición de trastornos auditivos fue menos común en el régimen C (bedaquilina) 23,2% (49/211) que en el B (control) 43,1% (87/202). Este es un efecto adverso común de los aminoglucósidos (incluidos en el grupo control).

Respecto a la proporción de EA de grado 3 o superior durante el tratamiento fue similar en todos los regímenes (62,5%, 51,0%, 53,1%, y 49,7% en los grupos A, B, C y D respectivamente) con proporciones ajustadas similares entre el régimen B (comparador) y el C (bedaquilina). Diferencia ajustada en proporciones: 2% [95% IC: -11,5%,7,5%]. Los EA de grado 3 o superior más frecuentes fueron la prolongación del QTcF y los trastornos hepáticos.

Prolongación del QTcF:

En el estudio C208, se observaron incrementos medios de los valores iniciales del intervalo QTcF desde la primera evaluación realizada durante el tratamiento (9,9 ms en la semana 1 con bedaquilina y 3,5 ms con placebo). El mayor aumento medio de los valores iniciales del intervalo QTcF durante las 24 semanas de tratamiento con bedaquilina fue de 15,7 ms (en la semana 18) frente al grupo placebo 6,2 ms (en la misma semana). Una vez finalizado el tratamiento con bedaquilina, los aumentos de los valores iniciales del intervalo QTcF en el grupo de bedaquilina se hicieron gradualmente menos pronunciados.

En el estudio C209 cuando los pacientes recibieron otros medicamentos que prolongan el intervalo QTcF, como clofazimina, el uso concomitante con bedaquilina dio lugar a una prolongación del intervalo QTcF adicional. Los pacientes que recibieron solo bedaquilina, sin otro medicamento que prolonga el intervalo QTcF desarrollaron un aumento medio máximo de 23,7 ms sobre el punto de referencia, sin una duración en exceso del intervalo QTcF de 480 ms, mientras que los pacientes con al menos 2 medicamentos que prolongan el intervalo QTcF desarrollaron una prolongación del intervalo QTcF medio máximo de 30,7 ms sobre el punto de referencia, originando una duración del intervalo QTcF en exceso de 500 ms en un paciente

En el estudio STREAM el EA más común de grado 3 o 4 fue la prolongación del QT, único EA de al menos grado 3 reportado en más del 10% de los participantes en los regímenes B, C y D.

Se observó prolongación del QTcF en el 60,7% de los pacientes en régimen C (bedaquilina) frente al 56,4% en el régimen B (comparador). La mayoría de eventos de aumento del intervalo QTcF desde el basal fueron de 60 ms o mayores. Se estableció como evento notable una prolongación del QTcF ≥ 500 ms. Esta se detectó en el 6,3%, 7,4%, 5,2% y 3,5% de los pacientes en los regímenes A,B,C y D respectivamente, se observa que es ligeramente mayor en el grupo C, bedaquilina, que en el B, control. Riesgo de QTcF ≥ 500 ms: Hazard ratio 1,43 (IC 0,66-1,31). Destacar que en general se observó una tendencia a mayores QTcF en mujeres en todos los regímenes de tratamiento.

La prolongación media máxima del intervalo QTcF en el grupo C del estudio fue de 34,5 ms, la más alta de todos los grupos a excepción del D que fue de 36,9 ms. En el A fue 13,8 m en el B 29,9 ms (si se desglosa en el grupo B fue de 31,8 ms para los que recibieron moxifloxacino y 27,5 ms para los que recibieron levofloxacino)

Cabe mencionar que el valor del intervalo QTcF se debe al efecto sumatorio de varios fármacos que aumentan el intervalo dentro del régimen de tratamiento y no exclusivamente a la acción de la bedaquilina. Aún, así el CHMP consideró que los incrementos eran similares sin existir grandes diferencias entre el grupo B y el C.

Señalar como otros EA cardiovasculares notables que el 0,7% de los pacientes en el grupo D sufrió una arritmia considerada como notable y el 0,5% de los pacientes en el grupo C un fallo cardiaco congestivo. No existen casos documentados de Torsade de Pointes en los estudios mencionados.

Trastornos hepáticos:

En el estudio C208, los aumentos de la aminotransferasa en al menos 3 x LSN fueron más frecuentes en el grupo tratado con bedaquilina (11/102 [10,8%] frente a 6/105 [5,7%]) que en el grupo de tratamiento con placebo. En el grupo de tratamiento con bedaquilina, la mayor parte de esos aumentos tuvieron lugar durante las 24 semanas de tratamiento y fueron reversibles. En la Fase 2 del estudio C208, se notificó un aumento de las transaminasas en 7/79 (8,9%) de los pacientes tratados con bedaquilina, en comparación con 1/81 (1,2%) en el grupo tratado con placebo.

En el estudio STREAM el segundo EA grado 3 o 4 más reportado fueron los trastornos hepáticos. Tanto durante el tratamiento como en cualquier momento hasta la semana 76.

Los pacientes con aumentos en enzimas hepáticas y transaminasas fueron similares en los grupos B y C: 4,5% frente 8,5% para las enzimas hepáticas respectivamente y 1% frente 1,4% para las transaminasas.

El 17,5% de los pacientes en el grupo C experimentó un incremento de alanina amino transferasa (ALT) frente al 19,8% del grupo B. En el caso de la aspartato amino transferasa (AST) se incrementó en el 19% en el grupo C frente al 17,8% en el grupo B.

La proporción de pacientes con AST o ALT más de 3 veces por encima del LSN combinado con bilirrubina más de 2 veces por encima del LSN, considerado como efecto adverso notable, fue similar en todos los grupos. 7 pacientes experimentaron este incremento, de los cuales 3 estaban en el Régimen B (comparador) y 3 en el Régimen C (bedaquilina) durante la Fase de Tratamiento y 1 en el Régimen D durante la Fase de Seguimiento (desde el Día 490). Por lo tanto, el régimen B (comparador) y el C (bedaquilina) fueron comparables con respecto a la tasa de este evento.

Durante el tratamiento el 10% de los pacientes en el grupo control y el 12% en el oral de bedaquilina tuvieron un evento hepático severo. Estos fueron ligeramente menos frecuentes en el régimen de 6 meses, donde solo se reportaron en el 5% de los pacientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes VIH: En el ensayo STREAM Stage II se incluyeron 97 pacientes VIH positivos en el estudio bajo tratamiento antirretroviral. El ratio de mortalidad era bajo y comparable con el de la población de estudio global. Se detectaron incrementos del QTcF similares a los de los pacientes no infectados.

Un 12,4% (12/97) terminaron prematuramente el estudio antes de la semana 132 y 5 fallecieron (0 en el grupo A, 4 en el B, 1 en el C y 0 en el D).

Embarazo y lactancia: Existen pocos datos relativos al empleo de bedaquilina en embarazadas puesto que no se incluyeron en los ensayos. Los estudios en animales no indican daño directo o indirecto.

Existen pequeños estudios de cohortes del uso de bedaquilina en el embarazo: los datos de una cohorte de 5 mujeres en Sudáfrica que recibieron bedaquilina, delamanid y linezolid durante el tratamiento de tuberculosis resistente sugieren que la bedaquilina se puede administrar de forma segura a mujeres embarazadas, aunque había un mayor riesgo de que los bebés nacer con bajo peso entre las mujeres que reciben este tratamiento (13).

Otro estudio de cohorte observacional incluyó información de 108 mujeres embarazadas con TB-RR reclutadas en un hospital de referencia para TB-MDR/RR en Sudáfrica entre enero de 2013 y diciembre 2017 (14). Como parte de su

régimen para la tuberculosis MDR/RR, 58 mujeres recibieron bedaquilina; sus resultados fueron comparados con 50 mujeres que no tenían bedaquilina en su régimen. Las mujeres de este estudio dieron a luz a 109 bebés vivos, de los cuales 49 tuvieron exposición a bedaquilina en el útero y 60 no tuvieron exposición a bedaquilina en el útero.

De las 58 mujeres que recibieron bedaquilina, 41 (71%) tuvieron un resultado favorable del tratamiento, en comparación con 31 (62%) de las que recibieron tratamiento sin bedaquilina ($P = 0,349$). No hubo diferencia en resultados del embarazo entre mujeres cuyos fetos estuvieron expuestos a bedaquilina en el útero (49% de resultado favorable del embarazo) en comparación con aquellas no expuestas (57% de resultado favorable, $P = 0,312$). Sin embargo, una mayor proporción de recién nacidos expuestos a bedaquilina en el útero tuvieron un peso al nacer <2500 gramos (45% vs. 24%; $P = 0,034$).

Se evaluaron los factores de riesgo para bajo peso al nacer entre mujeres y recién nacidos. En el análisis univariado, ninguna característica materna inicial se asoció con el bajo peso al nacer.

De forma general, los pocos estudios disponibles concluyen que se necesita más información sobre los efectos de la bedaquilina a largo plazo en los niños nacidos de mujeres en tratamiento durante el embarazo.

Como medida de precaución se recomienda no utilizar bedaquilina en el embarazo a no ser que el beneficio supere los riesgos.

Respecto a la lactancia, bedaquilina se excreta en leche materna. La limitada literatura publicada al respecto indica que en la leche materna se pueden encontrar concentraciones de bedaquilina mayores incluso que en plasma. La información disponible indica que la exposición sistémica en los lactantes puede alcanzar niveles similares a los encontrados en la madre. No se conocen las consecuencias clínicas de esta exposición de modo que se recomienda no dar lactancia en pacientes en tratamiento con bedaquilina.

Población pediátrica: en el estudio C211 no hubo diferencias en el perfil de seguridad en adolescentes de 14 a 18 años ($n=15$) comparado con lo que se había observado en la población adulta. En pacientes pediátricos de 5 a 11 años ($n=15$) las reacciones adversas más comunes fueron las relacionadas con la elevación de enzimas hepáticas (5/15, 33%). Bedaquilina está autorizada para niños a partir de 5 años de edad y peso mayor o igual a 15 kg.

Cambios de tratamiento y discontinuación:

En el ensayo STREAM Stage II la proporción ajustada de participantes con un cambio en el régimen de tratamiento debido a EA fue notablemente menor en el Régimen C (bedaquilina) (20,8%) en comparación con el Régimen B (comparador) (36,2%), con una diferencia ajustada en proporciones del 15,3% (95 % IC: 6,8%, 23,9%).

En total, 13 participantes experimentaron al menos 1 EA en asociación temporal con la interrupción del bedaquilina. Un evento, el aumento de amilasa en el régimen D, fue grave. Ninguno tuvo un desenlace fatal:

- Aumento de amilasa (1 participante cada uno en los regímenes A y D)
- Aumento de AST (3 participantes en el Régimen C (bedaquilina))
- QT del electrocardiograma prolongado (3 participantes en el Régimen C (bedaquilina) y 1 en el Régimen D)
- Aumento de enzimas hepáticas (3 participantes en el Régimen C (bedaquilina) y 1 en el Régimen D)

En el régimen de estudio (C, bedaquilina) solo 1 paciente tuvo un EA serio (EAS) que condujo a la suspensión permanente de la bedaquilina (0,5%). Se discontinuaron otros antituberculosos de forma permanente por EAS en todos los brazos: 2 pacientes (6,3%) en el A, 7 (3,35%) en el B, 2 (0,9%) en el C y 3 (2,1%) en el D.

En el ensayo C211 3 pacientes de 5 a 11 años discontinuaron por hepatotoxicidad. Después de la discontinuación las enzimas hepáticas se normalizaron.

Mortalidad:

En el ensayo C208 el 12,7% (10/79) de los pacientes con bedaquilina fallecieron, en comparación con el 3,7% (3/81) de los pacientes en el grupo de placebo. Una de las muertes ocurrió durante la administración de bedaquilina. La causa más común de muerte en el grupo de tratamiento fue la tuberculosis (5 pacientes, 50%).

En el ensayo C209 el 6,9% (16/233) de los pacientes fallecieron. La causa de muerte más común fue la tuberculosis (9/16), 8 de los pacientes que fallecieron por esta causa no habían convertido cultivos o habían tenido una recaída.

El ensayo STREAM Stage II pretendía despejar las dudas sobre la mayor mortalidad en el brazo de bedaquilina que se había visto en estudios previos (C208) pero que no se había podido aclarar por la pequeña población. En este ensayo en total fallecieron 21 pacientes durante el estudio: 8 (4%) en el régimen B (comparador), 11 (5,2%) en el C (bedaquilina) y 2 (1,4%) en el D, en el grupo A no falleció ningún paciente.

La diferencia entre el porcentaje de eventos fatales en B y C fue estadísticamente no significativa ($p=0,551$), con una diferencia ajustada en proporciones de -1.2% (95% IC: -5.2%,2.8%). Con estos resultados se despejan dudas previas sobre la mayor mortalidad asociada a bedaquilina.

Discusión

La MDR-TB constituye un importante problema de salud pública puesto que, si bien su incidencia en España es limitada, sus consecuencias son de gran relevancia para pacientes, comunidades y sistemas de salud.

Esta forma de tuberculosis presenta una tasa de curación reducida con respecto a la sensible a fármacos, a lo cual se añade uno de sus principales problemas, la complejidad del tratamiento. Los esquemas son largos (18-24 meses) y complicados (con múltiples fármacos) lo cual puede implicar abandonos y pérdidas de seguimiento (en 2009 se calculó una pérdida de seguimiento del 28%, según la OMS). Destacar también la toxicidad del tratamiento, especialmente al prolongarse en el tiempo y ser combinado, pudiendo suponer efectos añadidos por interacción.

La OMS ha considerado esta patología una necesidad médica sin cubrir, lo que ha motivado que en los últimos años se haya avanzado en la búsqueda de fármacos que supongan nuevas opciones de tratamiento para pacientes con resistencia añadida a fluoroquinolonas, así como en la creación de esquemas acortados de tratamiento más eficaces y seguros.

De acuerdo con esta línea de trabajo se desarrolló la bedaquilina, la cual ha supuesto un importante avance en el tratamiento de formas resistentes de tuberculosis. Junto con delamanid y pretomanid constituyen los primeros fármacos en obtener la aprobación para el tratamiento de *M. tuberculosis* en 50 años (15, 16). Aporta un nuevo enfoque al tratamiento de la MDR-TB al ser una molécula activa tanto en cepas en replicación como latentes. Su eficacia en el tratamiento frente MDR-TB quedó demostrada en los estudios C-208 y C-209. Actualmente la OMS recomienda los esquemas orales basados en bedaquilina (tanto acortados, 6 meses, como alargados, 9 meses) como primera línea de tratamiento frente a RR-TB y MDR-TB.

Los datos de eficacia en el estudio fase IIb C-208 mostraron una mejora significativa en los tiempos de conversión del esputo y una mejor tasa de respuesta al comparar con placebo (diferencia de 42 días y del 18 % al final del estudio, respectivamente). El estudio presenta limitaciones metodológicas, como la existencia de leves diferencias en las características basales de los grupos de bedaquilina y placebo (en cuanto a la proporción de pacientes VIH 10 % vs. 20 %; hipoalbuminemia grado 2, 20 % vs. 36 %), aunque el impacto de esas diferencias no fue relevante al evaluar las tasas de conversión en base al grado de hipoalbuminemia.

El estudio C-209, obtuvo resultados superiores que el estudio pivotal, probablemente debido a que el régimen de base no era el mismo para todos los pacientes, individualizándose y optimizándose en base a los análisis de sensibilidad in vitro (levofloxacino, capreomicina y ácido paraminosalicílico entre otros), lo que podría explicar parcialmente los mejores

resultados obtenidos. Sin embargo, esto se asemeja a la práctica clínica real y se considera que apoya los resultados obtenidos en el estudio controlado C208. El estudio concluyó que bedaquilina debe usarse al menos con otros 3 antituberculosos con sensibilidad confirmada, de los cuales al menos uno debe ser una fluoroquinolona o un medicamento inyectable.

Cabe destacar que, si bien el perfil de seguridad parecía favorable en los estudios mencionados, presentaba una limitación por la escasa población expuesta. Se pretendió confirmar el perfil de seguridad con los resultados del ensayo clínico fase III STREAM.

Dado que la eficacia antituberculosa de la bedaquilina ya estaba establecida, el objetivo del ensayo STREAM fue demostrar la utilidad clínica de un régimen oral de bedaquilina que suponga una nueva alternativa frente al empleo de aminoglucósidos intravenosos. Se realizó para ello un análisis de no inferioridad. También se pretendía estudiar la seguridad en mayor profundidad.

Respecto a la población de estudio, se incluían pacientes con RR-TB y MDR-TB, pero no formas más resistentes. La práctica totalidad de los pacientes había recibido antituberculosos previos, dos tercios fármacos de primera línea y el tercio adicional de segunda línea. Esto refleja una población similar a la esperable en vida real, donde los pacientes generalmente han recibido tratamientos previos, es decir, la población seleccionada representaba bien a aquella incluida en la indicación. Por otro lado, también se incluyeron pacientes VIH positivo bajo tratamiento antirretroviral o que tuvieran que empezar durante el ensayo, lo cual de nuevo se considera una fortaleza al estudiar la eficacia en esta subpoblación de especial interés (tanto por la infección VIH como por la toma de antirretrovirales que pudieran interactuar con bedaquilina). Se excluyeron pacientes con fracaso renal o enfermedad hepática previa.

El estudio presentó múltiples modificaciones del protocolo (fundamentalmente por cambios en el estándar de tratamiento) que conllevaron que de 4 brazos originales cesara el reclutamiento en 2 (A y D). Se tuvo que recalcular el tamaño muestral dos veces. Sin embargo, dado que la eficacia de la bedaquilina ya se había demostrado en los estudios previamente mencionados, el impacto de estos cambios de protocolo resulta menos crítico que si se tratara de un estudio pivotal de eficacia y se considera que los datos son interpretables en su contexto clínico y regulatorio.

En el protocolo final se comparaba un régimen completamente oral de 40 semanas que incluía bedaquilina (C) frente a un esquema de 40 semanas que cambiaba la bedaquilina por un aminoglucósido inyectable (B).

Al igual que en el estudio C-209 el protocolo de estudio permitía la discontinuación y el cambio de fármacos del régimen inicial individualizando en función del paciente. La conclusión extraíble es similar, aunque generalmente este tipo de cambios no son recomendables, en este caso se considera una fortaleza porque refleja el uso en práctica clínica habitual.

El objetivo principal fue la existencia de un resultado favorable en la semana 76 (interpretado como las dos últimas muestras de esputo negativas), pretendiendo demostrar no inferioridad del régimen C frente al B.

El análisis de no inferioridad se basó en un margen de no inferioridad del 10%, establecido antes del inicio, aunque sin justificación para la selección del mismo. No se considera posible proporcionar uno basado en la evidencia, ya que no se dispone de una estimación sólida del tamaño del efecto para el comparador (kanamicina/amikacina). Tampoco se puede aislar el beneficio clínico de la bedaquilina versus un comparador en un ensayo abierto donde se permite la individualización del régimen de base según la decisión del investigador y no en base a criterios clínicos definidos previamente. El margen de no inferioridad debe interpretarse como un margen de equivalencia con respecto a la utilidad de un régimen en el que la bedaquilina oral reemplaza al aminoglucósido.

La proporción de pacientes con un resultado favorable en el grupo C (82,4%) fue estadísticamente superior al B (71,4%), ($p=0,004$). La diferencia a favor del régimen C es mayor en el caso de los pacientes de VIH, aunque en este caso se debe interpretar con precaución por ser una población pequeña.

Las diferencias en eficacia (resultado favorable o ausencia de resultado desfavorable) fueron motivadas fundamentalmente por la existencia de menos cambios (tanto de extensión como de introducción de fármacos) en el régimen C (bedaquilina). Hubo muy pocos resultados desfavorables por otros motivos de mayor gravedad como cultivo positivo o defunción.

El resto de indicadores del estado microbiológico fueron similares o más favorables en el régimen de bedaquilina comparados con el control tanto al final del tratamiento como en la semana 76.

Las tasas de resistencia adquirida a otros medicamentos contra la tuberculosis se basaron únicamente en datos pareados (es decir, solo el subconjunto de participantes que estaban fallando microbiológicamente) y fueron similares entre los Regímenes B y C (bedaquilina). La resistencia adquirida a BDQ fue muy limitada en los participantes de los Regímenes C (40 semanas) y D (28 semanas): 3 de 330 (0,9%) participantes en total recibieron BDQ como parte de su régimen de tratamiento asignado.

Para el análisis de la seguridad se incluyeron todos los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis de tratamiento (588). Se estudió la seguridad a largo plazo (semana 132 o momento de la discontinuación) para todos ellos. Este análisis corroboró los EA ya conocidos de bedaquilina (fundamentalmente prolongación del QT y alteraciones hepáticas) sin generar nuevas alarmas en torno a la seguridad.

Dado que en estudios previos se había visto una desviación en la mortalidad hacia el brazo de la bedaquilina el ensayo STREAM profundizó en este aspecto. Aunque la mortalidad fue ligeramente superior en el brazo de la bedaquilina (5,2%) que en el control (4%), la diferencia en mortalidad no era significativa ($p = 0,551$), con una diferencia ajustada del -1.2% (95% CI: -5,2% a 2,8%). Tras las preocupaciones remanentes en estudios previos por el tamaño muestral reducido el ensayo STREAM aporta una base de datos expandida en cuanto a la seguridad que no indica ninguna preocupación específica sobre el exceso de muertes cuando la bedaquilina forma parte del régimen de tratamiento de la tuberculosis.

Respecto al efecto de la bedaquilina en pacientes VIH, además de lo mencionado previamente existe un metaanálisis que pretendió determinar qué medicamentos pueden lograr el mayor beneficio clínico para los pacientes con tuberculosis resistente y VIH comparando múltiples regímenes de quimioterapia, para proporcionar una base para la práctica basada en la evidencia. Se buscaron en tres bases de datos electrónicas (PubMed, Web of Science y Cochrane) estudios relacionados en inglés publicados desde 2010. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para estimar el resultado combinado de los resultados del tratamiento. También se realizó un análisis de subgrupos basado en posibles factores, como el TAR, el recuento inicial de células T CD4, los regímenes de tratamiento y los perfiles de resistencia a los medicamentos, para evaluar los factores de un resultado favorable. Los resultados fueron el éxito del tratamiento y la mortalidad.

Se incluyeron 38 estudios, 40 cohortes con 9279 pacientes. Las tasas combinadas de éxito del tratamiento, mortalidad, fracaso del tratamiento y abandono fueron 57,5 % (IC 95 % 53,1-61,9), 21 % (IC 95 % 17,8-24,6), 4,8 % (IC 95 % 3,5-6,5) y 10,7 % (IC 95 % 8,7-13,1), respectivamente, en pacientes con coinfección por tuberculosis resistente a fármacos y VIH. El análisis de subgrupos mostró que el régimen basado en bedaquilina y linezolid, y ≥ 2 medicamentos del grupo A se asociaron con una mayor tasa de éxito del tratamiento. Además, un mayor recuento de células T CD4 al inicio también se correlacionó con una mayor tasa de éxito del tratamiento. Si bien todos los estudios incluidos fueron observacionales, por lo que es necesario que se realicen estudios de alta calidad para investigar más a fondo el régimen de tratamiento óptimo para la tuberculosis resistente a fármacos en pacientes VIH (17).

Respecto al efecto antituberculoso aislado de bedaquilina comparado frente otros antituberculosos cabe destacar que estos antimicrobianos se han estudiado y están diseñados para ser utilizados en regímenes combinados individualizados para cada paciente, por lo que resulta difícil aislar el efecto de cada componente individual y más aún establecer comparaciones entre ellos.

En las últimas décadas las guías para el tratamiento de la MDR-TB han evolucionado de forma substancial, acortándose en duración (de más de 18 meses a 6-9 meses), reduciendo el número de componentes e intentando sustituir los fármacos inyectables por esquemas exclusivamente orales para mejorar el perfil de seguridad y la administración. En estos esquemas, la bedaquilina gana un papel fundamental y queda justificado por varios estudios:

- Ensayo NExT: ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto de fase II/III, realizado en Sudáfrica, en que se evaluó la eficacia de un régimen totalmente oral (linezolid, bedaquilina, levofloxacina, pirazinamida y etionamida a dosis altas) de 6 a 9 meses para el tratamiento de la MDR-TB/ RR-TB en comparación con un régimen estándar en ese momento. El objetivo principal fue un resultado favorable del tratamiento definido por la OMS 24 meses después del inicio del tratamiento. 93 de 111 participantes asignados al azar (44 en el grupo de comparación y 49 en el grupo de intervención) se incluyeron en el análisis por intención de tratar modificado; 51 pacientes estaban coinfectados por VIH. Los participantes en el grupo de intervención tenían 2,2 veces más probabilidades de experimentar un resultado favorable a los 24 meses que los participantes en el grupo estándar (51% [25 de 49] vs. 22,7% [10 de 44]; índice de riesgo, 2,2 [1,2-4,1]); $p = 0,006$). La interrupción del tratamiento relacionada con eventos adversos en la población de seguridad fue más común en el grupo estándar (56,4% [31 de 55] vs. 32,1% [17 de 56]; $P = 0,007$). Sin embargo, los eventos adversos de grado 3 fueron más comunes en el grupo de intervención (55,4% [31 de 56] frente a 32,7 [18 de 55]; $P = 0,022$). En comparación con los regímenes tradicionales que contienen inyectables, un régimen totalmente oral de 6 meses con levofloxacina, bedaquilina y linezolid para la tuberculosis MDR/RR se asoció con una mejora significativa en el resultado del tratamiento a los 24 meses definido por la OMS (principalmente debido a la toxicidad) (18).
- El estudio Nix-TB fue un estudio de cohorte observacional, abierto, de fase III, de un solo grupo, que evaluó la seguridad, eficacia, tolerabilidad y propiedades farmacocinéticas de un régimen oral de 3 fármacos: bedaquilina con pretomanid y linezolid durante 6 meses (BPaL) (ampliable a 9 meses en pacientes que omitieron dosis o seguían con resultados positivos en los cultivos o pasaron de resultados negativos a positivos entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento) en 109 pacientes con 14 o más años y XDR-TB o MDR-TB no respondedores o intolerantes al tratamiento clásico. El estudio se realizó entre 2014 y 2019 en tres sitios de estudio, todos en el sur África e incluyó. 6 meses después de finalizar el tratamiento, se encontró que 98 pacientes (90 %) tuvieron un resultado favorable, incluidos 63 de 71 pacientes (89 %) con tuberculosis XDR. De los 38 pacientes con tuberculosis multirresistente que se inscribieron en el estudio, 35 (92%) tuvieron resultados favorables. El estudio Nix-TB aportó a la OMS evidencia, que fue examinada por el grupo de elaboración de las directrices en noviembre del 2019 y dio lugar a la recomendación anterior sobre el uso del esquema de BPaL en pacientes con pre-XDR-TB (19).
- Ensayo TB-PRACTECAL: Ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de dos etapas, de no inferioridad de fase II/III que evalúa la seguridad y eficacia de regímenes de 24 semanas que contienen bedaquilina, linezolid y pretomanid para tratar la tuberculosis resistente a la rifampicina. Realizado en Uzbekistán, Sudáfrica y Bielorrusia, incluyó 552 pacientes de 15 años o más con tuberculosis pulmonar resistente a rifampicina que requerían un nuevo ciclo de tratamiento.

En la primera etapa, equivalente a un ensayo de fase IIB, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro regímenes: bedaquilina, petromanid, linezolid (BPaL) / bedaquilina, petromanid, linezolid, moxifloxacino (BPaLM), bedaquilina, petromanid, linezolid, clofazimina (BPaLC) / grupo control constituido por el tratamiento estándar hasta la fecha. El tratamiento se administró durante 24 semanas en los brazos de investigación y de 36 a 96 semanas en el brazo de atención estándar. La segunda etapa del estudio fue equivalente a un ensayo de fase III, que investigaba la seguridad y eficacia del régimen más prometedor, BPaLM frente al brazo de tratamiento estándar, se incluyeron solo 301 pacientes de los 552 que participaron en la primera etapa.

El objetivo principal fue el porcentaje de resultados desfavorables en la semana 72 después de la aleatorización. Un resultado desfavorable se consideraba: interrupción temprana del tratamiento, fracaso del tratamiento, recurrencia, pérdida de seguimiento y muerte. El ensayo demostró que la nueva pauta de tratamiento BPaLM, más corta, era eficaz contra la TB-RR y más segura que el tratamiento estándar actual. El 89 % de los pacientes del grupo BPaLM se curaron, frente al 52% del grupo de tratamiento estándar, y se detectaron menos efectos secundarios en el grupo BPaLM que en el grupo de tratamiento estándar. Los brazos de BPaLC y BPaL también registraron resultados significativamente mejores que el tratamiento estándar (20).

- Ensayo ZeNix: Ensayo clínico fase III, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico (11 centros en Georgia, Moldavia, Rusia y Sudáfrica), de cuatro brazos en el que participaron 181 personas (36 de los cuales eran seropositivos). El estudio evaluó la eficacia del régimen BPaL al reducir la exposición del paciente al linezolid así como sus efectos colaterales asociados. Los participantes fueron tratados durante seis meses con bedaquilina, pretomanid y dosis y duraciones variables de linezolid. A los participantes se les diagnosticó XDR-TB, pre-XDR-TB o MDR-TB fallida o intolerante al tratamiento.

Según el análisis modificado de la intención de tratar, la tasa de éxito de los participantes que recibieron la dosis más alta de linezolid (1200 mg durante seis meses) fue del 93 %. El nivel de eficacia fue igualmente alto en los brazos restantes, que se informó como del 89 % entre los participantes que recibieron 1200 mg de linezolid durante dos meses, del 91 % para los que recibieron 600 mg de linezolid durante seis meses y del 84 % entre los que recibieron 600 mg de linezolid durante dos meses. Además de que la eficacia se mantuvo, hubo una disminución de los efectos secundarios asociados al linezolid concomitante con la reducción de la dosis o la duración del linezolid. La dosificación de bedaquilina y pretomanid fue uniforme en los cuatro brazos. Estos hallazgos concuerdan con la tasa de éxito del 90 % del régimen BPaL en el ensayo Nix-TB, que utilizó la dosis de linezolid de 1200 mg durante seis meses (21).

En base a estos estudios en la actualidad la OMS para el tratamiento de la MDR-TB recomienda el esquema BPAL (M) de 6 meses o tratamientos personalizados de 6-9 meses de duración

Conclusión

La elección del tratamiento antituberculoso dentro de las alternativas disponibles, entre las que se encuentra bedaquilina, vendrá determinada por la existencia de resistencias, los tratamientos previos que haya podido recibir el paciente, sus comorbilidades y el perfil de seguridad de cada uno de los fármacos disponibles entre otros factores.

Bedaquilina es una diarilquinolina que inhibe específicamente a la ATP sintasa micobacteriana, produciendo efectos bactericidas para los bacilos tuberculosos tanto en estado de replicación activa como latentes. Supone una alternativa terapéutica en un campo con necesidad de reforzar los esquemas de tratamiento ante la aparición de nuevas resistencias que dificultan su abordaje terapéutico.

Respecto a su eficacia, dentro de un régimen de tratamiento que incluía levofloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida (junto con isoniazida y protionamida durante la fase intensiva) bedaquilina demostró no solo no inferioridad, si no también superioridad en la obtención de un resultado favorable a las 76 semanas (caracterizado como los dos últimos cultivos en visitas consecutivas negativos y ausencia de resultados desfavorables) con respecto a aminoglucósidos (amikacina / kanamicina) empleados dentro del mismo esquema de tratamiento.

En los pacientes VIH se vio una mayor tendencia a mejores resultados con bedaquilina que con aminoglucósidos con respecto a la población general, aunque este dato debe interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño muestral.

El ensayo STREAM no incluyó pacientes con pre-XDR-TB ni con XDR-TB por lo que la no inferioridad con respecto aminoglucósidos en este subgrupo de pacientes no está demostrada. Si bien, cabe destacar que estudios previos si

incluían (pre-XDR-TB en C-208 y ambos en C-208 y C-209) demostrando la eficacia de bedaquilina en su tratamiento, por lo que sería una alternativa de tratamiento cuando no existieran otras disponibles por resistencias o toxicidad. En los ensayos Nix-TB y ZeNix también se observaron buenos resultados en los pacientes con pre-XDR-TB.

El ensayo STREAM no incluyó mujeres embarazadas. Existen pocos datos relativos al empleo de bedaquilina en embarazadas puesto que no se incluyeron en los ensayos clínicos aleatorizados. Existen pequeños estudios aislados que parecen indicar que el uso de la bedaquilina durante el embarazo es aceptable (aunque se asoció con bajo peso al nacer en los recién nacidos). En general los pocos estudios disponibles concluyen que se necesita más información sobre los efectos de la bedaquilina a largo plazo en los niños nacidos de mujeres en tratamiento durante el embarazo. Como medida de precaución en ficha técnica se recomienda no utilizar bedaquilina en el embarazo a no ser que el beneficio supere los riesgos.

Tampoco se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática ni renal. El empleo de bedaquilina en estos pacientes debe realizarse con precaución valorando siempre el riesgo frente al beneficio.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de bedaquilina se caracterizó durante un máximo de 132 semanas y se considera aceptable. Los resultados de seguridad muestran un perfil similar al ya conocido por los ensayos C-208 y C-209, siendo los EA más frecuentes la prolongación del QT y los trastornos hepáticos. Cabe destacar que la prolongación del QT es más llamativa cuando se combinan varios fármacos con este EA, teniendo un efecto aditivo. El ensayo STREAM despejó las dudas sobre el riesgo de mortalidad aumentada con bedaquilina, al no demostrarse un efecto estadísticamente significativo.

Por otro lado, los ensayos Nix-TB, NeXT, TB-PRACTECAL y Zenix han permitido que en la actualidad la OMS recomiende esquemas de tratamiento orales (basados en bedaquilina asociada con otros fármacos orales) para el tratamiento de la MDR-TB (preferentemente BPaLM) de duración acortada, 6-9 meses, frente a los esquemas tradicionales de mayor duración.

En base a los resultados disponibles de eficacia y seguridad se considera que bedaquilina es una opción de tratamiento incluida en un régimen combinado apropiado en pacientes adultos y pediátricos (de 5 a 18 años que pesen al menos 15 kg) con tuberculosis pulmonar debida a *Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a rifampicina e isoniazida.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Asociaciones de pacientes alérgicos y con Enfermedades Respiratorias (FENAER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Eficacia en población con intención modificada de tratar

Variable evaluada en el estudio	Régimen C (bedaquilina)	Régimen B (control)	RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	P
Resultado principal Resultado favorable en semana 76 (ajustada)	82,4%	71,4%	-11% (IC95 :-19% a -2,9%)	P<0,001 (no inferioridad) P= 0,004 (superioridad)
Resultado favorable en semana 132 (ajustada)	78,2%	69,2%	-9% (IC95: -17,5 a -0,6%)	
Proporción de pacientes con conversión de cultivos semana 76	98,8% (96,0%-99,7%)	93,2% (88,5%-96,1%)		
Proporción de pacientes con conversión de cultivos semana 132	98,9% (96,0%-99,7%)	94,9% (90,6%-97,3%)		
Proporción de pacientes con conversión de cultivos al final del tratamiento	95,5% (91,4%-97,7%)	90,8% (85,6%-94,3%)		
Mediana de tiempo hasta conversión de cultivos	4,1 semanas (4,14-4,43 semanas)	8 semanas (4,29-8,14 semanas)		

EPAR bedaquilina (12).

Tabla 2. Eventos Adversos en la población con intención modificada de tratar. Régimen bedaquilina vs Régimen control

Evento Adverso	Régimen bedaquilina (C)	Régimen control (B)	Incertidumbre / fortaleza de la evidencia
Prolongación QT	60,7%	56,4%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Elevación de ALT	17,5%	19,8%	Pequeño desequilibrio que favorece a bedaquilina
Elevación AST	19%	17,8%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Incremento enzimas hepáticas	8,5%	4,5%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Incremento transaminasas	1,4%	1%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Mialgia	4,3%	1,5%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Artralgia	44,5%	33,2%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Náuseas	62,9%	54,0%	Pequeño desequilibrio que desfavorece a bedaquilina
Prurito	26,5%	19,8%	Pequeño desequilibrio aunque no se considera consecuencia de bedaquilina
Hiperkalemia	5,2%	1,0%	Pequeño desequilibrio aunque no se considera consecuencia de bedaquilina
Rash	13,3%	7,4%	Pequeño desequilibrio aunque no se considera consecuencia de bedaquilina
Decoloración cutánea	9,0%	3,0%	Pequeño desequilibrio aunque no se considera consecuencia de bedaquilina

EPAR bedaquilina (12).

Referencias

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Ciencia e Innovación, España. Vigilancia de Tuberculosis, año 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/TB/docs/RENAVE_informe_Vigilancia_TB__2023.pdf
3. Guerrero A, Martín-Casabona N, Moreno S, Nogales M, Casal M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. Procedimientos en la Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Pícazo J editor Casal M coord Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Madrid. 1999.
4. Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections—a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *Journal of biomedical science*. 2020;27(1):1-17.
5. Clínica Universitaria de Navarra. Tuberculosis. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedadestratamientos/enfermedades/tuberculosis#:~:text=Puede%20presentarse%20con%20un%20inicio,suele%20estar%20acompa%C3%B1ada%20de%20expectoraci%C3%B3n>.
6. World Health Organization, Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/338776/9789240018662-eng.pdf?sequence=1>
7. Silva C, Bermúdez V, Arraiz N, Bermúdez F, Rodríguez M, Valdelamar L, et al. Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2007;26(1):21-6.
8. Caminero JA, García-García J-M, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56(8):514-21
9. Organization WH. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update: World Health Organization; 2022.
10. Ficha técnica Bedaquilina. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/sirturo-epar-product-information_es.pdf
11. Lee SF, Laughon BE, McHugh TD, Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2019;25(3):271-80.
12. EPAR bedaquilina. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V, et al. Outcomes of Children Born to Pregnant Women With Drug-resistant Tuberculosis Treated With Novel Drugs in Khayelitsha, South Africa: A Report of Five Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):e191-2.
14. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Apr 8;72(7):1158-68.
15. Ficha técnica Delamanid. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_es.pdf
16. Ficha técnica Pretomanid. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dovprela-epar-product-information_es.pdf
17. Wu, Y., Zhang, Y., Wang, Y., Wei, J., Wang, W., Duan, W., ... & Huang, X. (2022). Bedaquiline and Linezolid improve anti-TB treatment outcome in drug-resistant TB patients with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, 182, 106336.
18. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, Variava E, Black J, Oluboyo P, Gwentshu N, Ngam E, Ackerman T, Marais L, Mottay L, Meier S, Pooran A, Tomasicchio M, Te Riele J, Derendinger B, Ndjeka N, Maartens G, Warren R, Martinson N, Dheda K. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NEXT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 15;205(10):1214-1227. doi: 10.1164/rccm.202107-1779OC. PMID: 35175905.
19. Conradie, F., Diacon, A. H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A. M., ... & Spigelman, M. (2020). Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 893-902.

20. Berry, C., du Cros, P., Fielding, K. et al. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II–III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Trials* 23, 484 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06331-8>
21. Conradie, F., Bagdasaryan, T. R., Borisov, S., Howell, P., Mikiashvili, L., Ngubane, N., ... & Spigelman, M. (2022). Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810-823.

