



**Uso de bedaquilina en el
tratamiento de la
tuberculosis
multidrogorresistente**
Guía provisional de políticas



**Organización
Mundial de la Salud**

La presente guía fue desarrollada en conformidad con el proceso de recopilación de evidencias, evaluación y formulación de recomendaciones descrito en el Manual de Desarrollo de Pautas de la OMS de 2012 disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf.

Datos de catalogación en la fuente de la Biblioteca de la OMS

Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente: guía provisional de políticas.

1. Bedaquilina. 2. Agentes antituberculosis – administración y posología. 3. Tuberculosis multidrogorresistente – terapia farmacológica. 4. Resultado del tratamiento. 5. Lineamiento. I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 150548 2

(Clasificación NLM: WF 360)

© Organización Mundial de la Salud 2013

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en la página web de la OMS (www.who.int) o pueden adquirirse a través de WHO Press, WorldHealthOrganization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int).

Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS –ya sea para venta o para distribución no comercial– deberán dirigirse a WHO Press a través de la página web de la OMS (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas y la presentación del material de esta publicación no implican la expresión de opinión alguna por parte de la Organización Mundial de la Salud respecto de la condición jurídica de países, territorios, ciudades o áreas ni de sus autoridades, ni tampoco respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas en los mapas representan los límites aproximados para los cuales puede no haber aún pleno acuerdo.

La mención de compañías específicas o de determinados productos comerciales no implica que sean aprobados o recomendados por la Organización Mundial de la Salud con respecto a otros de similar naturaleza que no se mencionan. Salvo error u omisión, los nombres de productos patentados se distinguen por una letra inicial en mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud adoptó todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga del material. En ningún caso se responsabilizará a la Organización Mundial de la Salud por daño alguno causado por su utilización.

Impreso por el Servicio de Producción de Documentos de la OMS, Ginebra, Suiza

WHO/HTM/TB/2013.6

Edición y diseño: Inis Communication – www.iniscommunication.com



**Uso de bedaquilina en el
tratamiento de la
tuberculosis
multidrogorresistente**
Guía provisional de políticas



**Organización
Mundial de la Salud**



Contenido

Material complementario en Internet	1
Agradecimientos.....	2
Resumen ejecutivo.....	3
Lista de abreviaturas	14
1. Antecedentes	15
2. Propósito de la guía y audiencia objetivo.....	16
3. Proceso de desarrollo de la guía.....	17
4. Base de evidencias para la formulación de políticas	21
5. Recomendaciones del Grupo de Expertos.....	27
6. Recomendaciones de políticas provisionales de la OMS.....	31
7. Difusión e implementación	34
Anexos	44
Anexo 1 Miembros del Grupo Directivo de Lineamientos de la OMS.....	45
Anexo 2 Miembros del Grupo de Expertos	46
Anexo 3 Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente	49
Anexo 4- Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente	53
Anexo 5 -- Glosario GRADE.....	56
Anexo 6--- Lista de miembros del Panel de Revisión Externo	60

Lista de tablas

Tabla 1. Resumen de la evidencia de eficacia de la bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR	23
Tabla 2. Resumen de los eventos adversos de interés	24
Tabla 3. Prolongación del QT durante el tratamiento reflejada por el peor QTcF.....	25
Tabla 4. Eventos hepáticos informados por los investigadores.....	25
Tabla 5. Etapa 2 del estudio C208: Causas de muerte.....	26
Tabla 6. Agentes Antituberculosis para el tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente a los fármacos	28
Tabla 7. Resumen del perfil de evidencias GRADE.....	36
Tabla 8. Evidencia GRADE para la recomendación	39





Material complementario en Internet

- Informe de la Reunión del grupo de expertos, incluida la pregunta “PICO” (*Expert Group Meeting report, including PICO question*);
- *The contribution of bedaquiline to the treatment of MDR-TB – synthesis of publicly available evidence*, Bernard Fourie, Sudáfrica;
- *Evaluation of sputum culture conversion as a surrogate marker of MDR-TB treatment outcome*, Ekaterina Kurbatova et al, CDC, Atlanta, GA, Estados Unidos;
- *Cost-effectiveness of introducing bedaquiline in MDR-TB regimens – an exploratory analysis*, Anna Vassall, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

Disponibles en:

<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/index.html>



Agradecimientos

Este documento fue preparado por Christian Lienhardt, Karin Weyer, Dennis Falzon, FraserWares, Ernesto Jaramillo, Diana Weily Mario Raviglione (Organización Mundial de la Salud(OMS), Departamento *Alto a la Tuberculosis*) en base al consenso logrado en una reunión internacional del Grupo de Expertos convocada por la OMS en Ginebra, Suiza, los días 29 y 30 de enero de 2013.

La OMS agradece las contribuciones del Presidente del Grupo de Expertos(HolgerSchünemann), y sus miembros (Elie Akl, Adekunle V. Babawele, MauricioBaretto, Martien W. Borgdorff, Erlina Borhan, Richard E. Chaisson, Lucy Chesire, Erica Lessem, Norbert Ndjeka, Viet Nhung Nguyen, Joshua Obasanya, Michael L.Rich, Simon Schaaf, Francis Varaine, Andrew Vernon, Susanne van Den Hofy Piret Viiklepp) que desarrollaron las recomendaciones en forma conjunta, y las contribuciones de los consultores de recursos técnicos (Bernard Fourie, Ekaterina Kurbatova, Charles Peloquiny Anna Vassall).

La OMS también desea agradecer las contribuciones de los miembros del Panel de Revisión Externo (Jose A. Caminero, Gavin Churchyard, Anna Marie Celina Garfin, Giovanni Battista Migliori, Ashok Kumar, Helen McIlleron, Richard Menzies, RohitSarin, Alena Skrahina, Maarten van Cleeff). Además, la OMS agradece el aporte especializado de los expertos en VIH Kelly Dooley, Diane Havliry Gary Maartens, sobre el uso concomitante de bedaquilina y antirretrovirales.

Este documento se completó luego de considerar todos los comentarios y sugerencias de los participantes del Grupo de Expertos y el Panel de Revisión Externo. La edición técnica final estuvo a cargo de Tim France, InisCommunication.

Deseamos agradecer a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) el apoyo brindado para el desarrollo de estas pautas a través de una Subvención Consolidada USAID-WHO(número de proyecto: US 2012 0392). También agradecemos a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos el trabajo de colaboración en el uso de la conversión del cultivo de esputo como marcador indirecto del resultado del tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR)(a cargo de Ekaterina Kurbatova y colegas).

Declaraciones de interés

Todos los miembros del Grupo de Expertos (GE), los consultores de recursos técnicos y los miembros del Panel de Revisión Externo completaron los formularios de Declaración de Interés (DOI), los cuales fueron evaluados por el Departamento legal de la OMS antes de la reunión del GE y de la preparación de la presente *Guía provisional de políticas*.

Dos miembros del GE (Erica Lessemy Andrew Vernon) declararon recibir apoyo de compañías farmacéuticas por actividades no relacionadas con la presente guía. Estas declaraciones no se consideraron significativas. Los otros miembros del GE, así como los consultores de recursos técnicos y los miembros del Panel de Revisión Externo no declararon conflictos de interés.



Resumen ejecutivo

Antecedentes

La aparición de resistencia a los fármacos es una amenaza importante para la atención y el control de la tuberculosis (TB) a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se producen en todo el mundo hasta medio millón de casos nuevos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) (es decir, resistente a, por lo menos, rifampicina e isoniacida). Los regímenes terapéuticos actuales para la TB-MDR distan de ser satisfactorios: deben mantenerse por 20 meses o más, requieren administración diaria de medicamentos que son más tóxicos y menos efectivos que los usados para tratar la TB sensible a las drogas, y su costo es elevado. Entre los pacientes con TB-MDR que iniciaron tratamiento a nivel mundial en 2009, solo el 48% logró el éxito terapéutico, en gran medida como consecuencia de una elevada frecuencia de muerte de los pacientes (15%) y pérdida en el seguimiento (28%), que comúnmente está asociada con reacciones adversas a los medicamentos, entre otros factores. En un subgrupo de 200 pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) en 14 países, el éxito al tratamiento alcanzó solo el 33% en general, y el 26% de los pacientes fallecieron. Por lo tanto, se requieren urgentemente nuevos fármacos que ayuden a crear un régimen mejor, más seguro, menos tóxico, más corto y más económico para reducir el sufrimiento y la muerte de los pacientes.

El panorama de desarrollo de fármacos para la TB ha evolucionado extraordinariamente en los últimos diez años, y hay fármacos nuevos ingresando en estudios de fase III para el tratamiento de la TB-MDR. Entre ellos, un fármaco nuevo, la bedaquilina, obtuvo recientemente (diciembre de 2012) la aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en base a los datos de fase IIb. Actualmente se están realizando presentaciones similares ante otras autoridades regulatorias nacionales en todo el mundo. Los Estados Miembro de la OMS solicitaron a la Organización que proporcione una guía de políticas provisional sobre el uso de bedaquilina como parte del tratamiento de la TB-MDR.

Se reconoce que desarrollar una guía provisional sobre el uso de un nuevo fármaco para la TB sobre la base de los datos de estudios de fase IIb es un paso novedoso para la OMS. Desarrollar una guía provisional conlleva la responsabilidad de garantizar que proporcione recomendaciones específicas sobre las condiciones para el uso del medicamento que reflejen los limitados datos actualmente disponibles. También será necesario que la OMS evalúe, revise y/o actualice la guía provisional a medida que se disponga de datos sustanciales adicionales sobre eficacia y seguridad. Es imperativo acelerar los estudios de fase III y completarlos a la mayor brevedad posible, al igual que el análisis oportuno de los datos operacionales emergentes sobre el uso del fármaco. También deberá observarse que, en ausencia de una guía provisional de la OMS, el uso no controlado y potencialmente irresponsable del fármaco puede afectar adversamente la atención y los esfuerzos de control de la TB en general – propiciando potencialmente la aparición de resistencia a la bedaquilina y la posible pérdida del primer nuevo fármaco quimioterapéutico para la TB en más de 40 años.

Objetivos, justificación y métodos utilizados para desarrollar la guía

Este documento proporciona una guía provisional para el uso de bedaquilina junto con otros tratamientos para la TB-MDR recomendados por la OMS. También especifica las condiciones de tratamiento y manejo esenciales para el uso de este fármaco. Las principales audiencias son los programas nacionales de control de la TB (PNT), otras agencias de salud pública, y otros asociados públicos y privados involucrados en la planificación, la implementación y el monitoreo de las actividades de control de la TB-MDR. Los principios y las recomendaciones también son relevantes para clínicos especialistas, asesores técnicos, técnicos de laboratorio, gerentes de adquisición de medicamentos, otros prestadores de servicios, otros funcionarios gubernamentales pertinentes, y asociados de implementación involucrados en el fortalecimiento de los servicios para la TB-MDR a nivel nacional. Los individuos responsables de la planificación de programas, presupuesto, movilización de recursos y actividades de capacitación para servicios de diagnóstico de la TB-MDR también pueden beneficiarse con la presente guía.

El Departamento Alto a la Tuberculosis de la OMS convocó a un Grupo de Expertos (GE) en Ginebra, Suiza, del 29 al 30 de enero de 2013 para evaluar todos los datos disponibles sobre la bedaquilina con el objetivo de emitir recomendaciones de políticas provisionales sobre su uso, según el caso. Debido a que los datos de eficacia y seguridad disponibles para este fármaco, usado para el tratamiento de la TB-MDR, son resultados de estudios de fase IIb solamente (es decir, no de estudios de fase III), la potencial guía solo podría ser provisional, hasta que haya nuevos datos de estudios clínicos y de seguridad disponibles.

El objetivo general de la reunión del GE fue evaluar el beneficio agregado de la bedaquilina para el tratamiento de la TB-MDR y, si corresponde, proporcionar recomendaciones a la OMS para una guía provisional a los países sobre su uso junto con otros fármacos de segunda línea usados en el tratamiento de la TB-MDR.

Los objetivos específicos fueron:

- (1) Evaluar la eficacia y la seguridad de la bedaquilina además de los tratamientos para la TB-MDR actualmente recomendados por la OMS.
- (2) Evaluar el balance entre desventajas y beneficios del fármaco, su potencial relación costo-efectividad, las preferencias y preocupaciones de pacientes y médicos, y la viabilidad de introducir el fármaco en los programas para TB-MDR.
- (3) Proporcionar, según el caso, recomendaciones sobre el uso del fármaco como parte de los regímenes de tratamiento para la TB-MDR recomendados por la OMS, incluida la atención a preocupaciones/restricciones en relación con el uso potencial de un nuevo fármaco para el cual aún no hay datos de estudios clínicos de fase III disponibles.

El GE estaba integrado por investigadores, epidemiólogos, usuarios finales (clínicos y funcionarios de los PNT), representantes de la comunidad y especialistas en síntesis de evidencias. Las Declaraciones de Interés se manejaron de acuerdo con las normas de la OMS.

Se evaluaron los datos públicamente disponibles del desarrollo preclínico y clínico del fármaco para determinar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del fármaco, y se complementaron con un trabajo de modelamiento para evaluar la potencial relación costo-efectividad de la implementación programática. También se discutieron aspectos que

deberán abordarse en futuras investigaciones. Además, el fabricante proporcionó a la OMS datos sobre los resultados finales del estudio fundamental de fase II de prueba de concepto (que no habían sido evaluados por la FDA de los EE.UU. en su evaluación regulatoria acelerada), lo cual permitió una evaluación más cabal por parte del GE. Para cumplir con los estándares actuales de evaluación de la evidencias en la formulación de recomendaciones de políticas, se usó el sistema GRADE¹ adoptado por la OMS para el desarrollo de políticas y lineamientos.

Se predefinió una pregunta PICO² en consulta con el GE: “*En pacientes con TB-MDR ¿ el agregado de bedaquilina a un régimen de base recomendado por la OMS mejora los resultados de los pacientes en forma segura?*”

El GE eligió los siguientes resultados para la evaluación:

1. Curación al final del estudio – 120 semanas.
2. Eventos adversos graves durante la fase de tratamiento en investigación de 24 semanas.
3. Mortalidad.
4. Tiempo hasta la conversión del cultivo en 24 semanas.
5. Conversión del cultivo a las 24 semanas.
6. Resistencia adquirida a fármacos de segunda línea (fluoroquinolonas, aminoglucósidos y capreomicina) a las 72 semanas.

Resumen de los datos disponibles

Se contó con los datos de una serie de estudios y ensayos publicados por el fabricante, y complementados con los resultados finales disponibles para la OMS. Los principales hallazgos de eficacia y seguridad provinieron de dos estudios de Fase IIb: (1) C208, un estudio de dos etapas en el cual la Etapa 1 fue un estudio exploratorio y la Etapa 2 fue un estudio multicéntrico, estratificado, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que sirvió como estudio de prueba de eficacia fundamental; y (2) C209, un estudio abierto, de un solo grupo.

1. Evidencia de la eficacia de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR

En el estudio de eficacia C208, Etapa 2, se incorporaron sujetos de 18 a 65 años de edad con diagnóstico reciente de TB-MDR pulmonar de 15 centros en Brasil, India, Letonia, Perú, Filipinas, Federación Rusa, Sudáfrica y Tailandia; 160 sujetos fueron aleatorizados para recibir bedaquilina o placebo así como también un régimen de base (RB) de cinco fármacos para la TB-MDR, que consistía en diversas combinaciones de fluoroquinolonas, aminoglucósidos, pirazinamida, etionamida, etambutol, y/o cicloserina/terizidona. Se administraron 400 mg diarios de bedaquilina durante las primeras 2 semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana durante las 22 semanas restantes. Después de 24 semanas, los sujetos continuaron con el RB para TB-MDR hasta llegar a las 96 semanas de tratamiento. La duración total del estudio fue de 120 semanas. A las 72 semanas se realizó un análisis provisional.

¹ GRADE: Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones)

² PICO: Population, Intervention, Comparator, Outcome (población, intervención, comparación, resultado)

La primera variable de eficacia para la Etapa 2 del estudio C208 fue el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo en cultivo líquido comercial (Sistema de detección de micobacterias MGIT™ 960, Becton Dickinson Diagnostic systems, EE.UU.) durante el período de tratamiento en investigación de 24 semanas (los sujetos que discontinuaron antes de la semana 24 se consideraron sin conversión del cultivo). El análisis se realizó en una población por intención de tratar (mITT) ‘modificada’ de 132 sujetos (66 en cada uno de los grupos de bedaquilina y placebo).³

La mediana del tiempo hasta la conversión del cultivo fue de 83 días (IC del 95%: 56, 97) en el grupo de bedaquilina versus 125 días (IC del 95%: 98, 168) en el grupo de placebo. Utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (ajustado por cavitación pulmonar y centro agrupado) hubo una mayor posibilidad de conversión más rápida del cultivo en el grupo de bedaquilina en comparación con el grupo con placebo (HR=2,44 [1,57; 3,80], $p < 0,0001$). La proporción de sujetos con conversión del cultivo a la semana 24 (variable secundaria de eficacia) fue del 78,8% en el grupo de bedaquilina versus 57,6% en el grupo con placebo ($p = 0,008$). El porcentaje de respondedores a la semana 72 (es decir, el punto en el tiempo alcanzado por todos los sujetos de la Etapa 2 en el análisis provisional) fue del 71,2% en el grupo de bedaquilina versus 56,1% en el grupo con placebo ($p = 0,069$). Utilizando todos los datos de eficacia disponibles hasta el final del estudio (semana 120), el porcentaje de respondedores fue del 62,1% en el grupo de bedaquilina versus 43,9% en el grupo con placebo ($p = 0,035$).

El GE volvió a evaluar la eficacia utilizando las definiciones de resultado terapéutico recomendadas por la OMS aplicadas a los datos finales de la semana 120. La proporción de sujetos definidos como curados a las 120 semanas fue del 57,6 % en el grupo de bedaquilina versus 31,8% en el grupo con placebo ($p = 0,003$).

2. Evidencias de la seguridad de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR

Se contó con información de los datos combinados de la Etapa 1 y la Etapa 2 del estudio C208, con 102 sujetos en el grupo “Cualquier bedaquilina” y 105 sujetos en el grupo “Cualquier placebo”: el 96,1% de los sujetos del grupo Cualquier bedaquilina y el 95,2% de los sujetos del grupo Cualquier placebo experimentaron por lo menos un evento adverso (EA). Los EA informados con mayor frecuencia en el grupo Cualquier bedaquilina (>20,0% de los sujetos) fueron náuseas (35,3%), artralgia (29,4%), cefalea (23,5%), hiperuricemia (22,5%) y vómitos (20,6%). En general, la incidencia de estos EA fue similar en los grupos Cualquier bedaquilina y Cualquier placebo, con excepción de cefalea (en el 23,5% y el 11,4% de los sujetos, respectivamente), náuseas (35,3% y 25,7%, respectivamente), y artralgia (29,4% y 20,0%, respectivamente). Los EA adicionales fueron, en orden de frecuencia: mareos, aumento de las transaminasas, mialgia, diarrea y prolongación del QT en el electrocardiograma (ECG). Hubo una mayor incidencia de

³Sujetos excluidos de la población mITT que tenían TB sensible a las drogas, TB-XDR o TB-MDR no confirmada (sobre la base de las pruebas de sensibilidad realizadas antes de la aleatorización), o tenían cultivos basales faltantes o negativos, o que eran positivos al inicio pero no tuvieron resultados de cultivos posbasales.

eventos relacionados con trastornos hepáticos (principalmente aumentos en las transaminasas) en el grupo Cualquier bedaquilina en comparación con el grupo Cualquier placebo. Se observaron prolongaciones del QT tanto en los grupos de bedaquilina como de placebo, pero fueron más pronunciadas en el grupo de bedaquilina: más pacientes tuvieron valores de QTcF⁴ por encima de 450 ms (26,6% versus 8,6%) y más pacientes tuvieron aumentos del QTcF >60 ms respecto de los valores de referencia (9,1 % versus 2,5%). Se halló que el uso de bedaquilina con otros medicamentos con potencial de prolongar el QT (por ej., clofazimina) aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Se informaron doce muertes en la Etapa 2 del estudio C208 en total (es decir, independientemente de cuándo ocurrieron las muertes). De ellas, 10/79 (12,7%) ocurrieron en el grupo de bedaquilina y 2/81 (2,5%) en el grupo con placebo (p=0,017) (análisis de intención de tratar). En el grupo de bedaquilina, 8 de las 10 muertes se produjeron en sujetos con conversión del cultivo. Se informó a la TB como causa de las 2 muertes del grupo con placebo y de 5 de las 10 muertes del grupo de bedaquilina (todas ocurrieron fuera del tratamiento con bedaquilina). El recuento de las muertes estrictamente hasta el límite de 120 semanas reveló nueve en el grupo de bedaquilina y una en el grupo con placebo. No hubo asociaciones discernibles entre muertes y conversión del cultivo, recaída, respuesta microbiológica, sensibilidad a los fármacos utilizados en el RB, estado del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o gravedad de la enfermedad relacionada con la TB. A pesar de los listados descriptivos detallados de todas las muertes, no se identificaron las razones de las diferencias en las muertes entre los dos grupos.

Hallazgos del Grupo de Expertos

El GE llegó a la conclusión de que el diseño aleatorio, doble ciego, del estudio fundamental era de alta calidad, aunque no hubo información disponible sobre el tamaño de muestra deseado y sobre el proceso de aleatorización real. Sin embargo, el GE se mostró preocupado sobre el uso del análisis mITT (y las presunciones subsiguientes), así como también sobre la representatividad de la población del estudio. Los expertos también mostraron preocupación acerca de la baja tasa de curación a las 120 semanas observada en el grupo con placebo, cuando se la comparó con las informadas en revisiones publicadas recientes. Esto podría indicar que los pacientes incluidos en el estudio no eran representativos de la población con TB-MDR en general y que los efectos observados en el grupo de bedaquilina pueden no ser reproducibles en las condiciones de programa.

También se expresó la preocupación de que, en ausencia de datos de los pacientes sobre el estado de la prueba de sensibilidad a los fármacos en los diferentes grupos, el RB usado en diversos centros del estudio pueda no haber cumplido con las recomendaciones de la OMS. Otra preocupación fue la facultad de generalizar los datos al grupo de pacientes objetivo (por ej., mayor proporción de casos de TB coinfectados con VIH en el grupo con placebo; se excluyeron los pacientes con TB-XDR). Por último, hubo preocupación sobre la facultad de generalizar los hallazgos del estudio a todas las poblaciones y a todas las regiones del mundo. Por lo tanto, la calidad global de las evidencias de eficacia se clasificó como “baja”, es decir, el GE tuvo poca confianza en el estimado del efecto (o la eficacia) de la bedaquilina.

El GE manifestó su preocupación sobre el riesgo de prolongación del QT y el efecto aditivo de la combinación con otros fármacos para la TB-MDR para los cuales se informó

⁴QTcF: Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca de acuerdo con el método de Fridericia.

una prolongación del QT. El GE también expresó preocupación respecto de las comorbilidades (principalmente infección con VIH y enfermedades hepáticas), y los efectos del consumo de alcohol o de sustancias adictivas por riesgo de eventos adversos graves. Por lo tanto, la evidencia de seguridad reflejada por los EA se clasificó como “muy baja”.

El GE se mostró altamente preocupado por la diferencia de la mortalidad observada entre los grupos de bedaquilina y placebo en la etapa 2 del estudio C208. No se pudo observar un patrón definido, y la(s) razón(es) de la diferencia no fue(ron) clara(s). Por lo tanto, la calidad de la evidencia para mortalidad como medida de seguridad se clasificó como “muy baja”.

Por último, el GE se mostró preocupado por los datos disponibles sobre la aparición de resistencia, debido al alto riesgo de sesgo, ya que no se proporcionaron datos seriados de sensibilidad a los fármacos de las cepas de los pacientes (es decir, al momento de la incorporación y durante el seguimiento). Por lo tanto, la calidad de las evidencias para adquisición de resistencia a las fluoroquinolonas, a los aminoglucósidos o a la capreomicina se clasificó como “muy baja”.

Un consultor independiente contratado por la OMS para evaluación por el GE realizó el modelamiento de la relación incremental costo-efectividad del agregado de bedaquilina a los regímenes para TB-MDR recomendados por la OMS. El modelo asumía que se agregaría bedaquilina a los tratamientos de todos los pacientes que iniciaban el tratamiento para la TB-MDR. Se contó con datos de la OMS sobre los costos actuales del tratamiento de la TB-MDR (sin incluir los costos del programa) y la efectividad en varios contextos de carga elevada de TB. Se examinaron diversos escenarios para evaluar la relación costo-efectividad de la bedaquilina en estos contextos. En virtud de las presunciones del modelo, los regímenes que contenían bedaquilina fueron evaluados como relativamente costo-efectivos en la mayoría de los contextos, pero los resultados fueron ambiguos en contextos de bajos ingresos y altamente dependientes de las presunciones sobre la facultad de generalizar los resultados del estudio en contextos de rutina. El GE observó que se necesitarían más análisis para evaluar la solidez de las presunciones en diversos contextos y para determinar la accesibilidad por separado. Debido a que la recomendación del GE fue usar bedaquilina solo para subgrupos seleccionados de la población total de pacientes con TB-MDR, en contraposición a todos los pacientes con TB-MDR que se consideraron en el análisis de costo-efectividad, es necesario un mayor ajuste del modelo de costo-efectividad para disponer de resultados específicamente para estos subgrupos.

La clasificación final de las evidencias para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR fue “Muy baja”. Hubo un moderado consenso en el GE de que la calidad de las evidencias de posibles beneficios era “Baja” debido a la imprecisión y al carácter indirecto, y un alto consenso en que la calidad de las evidencias de posibles daños era “Muy baja” debido a la impresión, al carácter indirecto y al riesgo de sesgo. Sin embargo, el GE no logró consenso sobre el balance general de daños y beneficios y procedió a votar (los observadores y los consultores de recursos técnicos fueron excluidos). Los resultados fueron los siguientes: 10 votos de que los beneficios superaban los daños; 4 votos de que los daños superaban los beneficios; y 2 abstenciones (incluida la presidencia).

Recomendaciones del Grupo de Expertos

El GE sugirió, como recomendación provisional, que puede agregarse bedaquilina a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR en las siguientes condiciones (*recomendación condicional, muy baja confianza en los estimados de los efectos, es decir, muy baja calidad de la evidencia*):

- Cuando no pueda diseñarse un régimen de tratamiento efectivo que contenga cuatro medicamentos de segunda línea en adición a la pirazinamida de acuerdo con las recomendaciones de la OMS;
- Cuando existan evidencias documentadas de resistencia a cualquier fluoroquinolona además de multidrogorresistencia.

Asimismo, el GE recomendó que:

- Deberá seguirse un proceso de toma de consentimiento debidamente informado por parte de los pacientes;
- La bedaquilina deberá usarse con cautela en personas con VIH, así como también en pacientes con comorbilidades (por ej. diabetes) o personas que informan consumo de alcohol o de sustancias adictivas, debido a la escasa o ninguna información;
- La bedaquilina deberá usarse como máximo durante 6 meses y a la dosis sugerida (400 mg diarios durante las primeras 2 semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana durante las 22 semanas restantes);
- No debe agregarse bedaquilina sola a un régimen que está fracasando;
- Es imperativo realizar pruebas basales y monitoreo de prolongación del QT y desarrollo de arritmia;
- Deberá implementarse monitoreo y control clínico de las comorbilidades (especialmente enfermedad cardíaca y hepática);
- Se refuerza la notificación espontánea de reacciones adversas al fármaco a nivel nacional y se establece farmacovigilancia activa entre los grupos de pacientes tratados con el fármaco;
- En ausencia de una prueba específica de sensibilidad, se deberá monitorear la resistencia a la bedaquilina a través de la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM);
- Se deberá monitorear la resistencia a otros fármacos anti-TB siguiendo las recomendaciones de la OMS.

El GE también aconsejó que se reevalúen estas recomendaciones provisionales en 2015, o antes si surgen datos adicionales significativos que incrementen los conocimientos sobre seguridad, toxicidad y/o eficacia de la bedaquilina. Además, el GE identificó varios temas de investigación que deberán abordarse para indicar lineamientos futuros sobre el uso de bedaquilina.

Recomendaciones de políticas provisionales de la OMS

En vista de la evaluación de las evidencias mencionadas precedentemente y el asesoramiento brindado por el GE, la OMS recomienda que **podría agregarse bedaquilina a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR pulmonar** (*recomendación condicional, confianza muy baja en los estimados de los efectos*). Debido a los pocos datos disponibles sobre la bedaquilina y su uso en las

diversas situaciones que pueden hallarse en diferentes contextos clínicos, deben implementarse las disposiciones adecuadas para el uso seguro y efectivo del fármaco. Por consiguiente, se recomienda a los países seguir un enfoque en fases para la implementación de la bedaquilina, idealmente a través de cohortes observacionales, donde se implementen las siguientes medidas. La recomendación de la OMS para la inclusión de la bedaquilina en el régimen de tratamiento de la TB-MDR en adultos está sujeta al cumplimiento de las siguientes cinco condiciones:

1. El tratamiento se administra en condiciones de monitoreo estricto, que cumplen con las mejores prácticas en la administración de tratamiento, para permitir la efectividad y la seguridad óptimas del fármaco. Dado que los resultados del estudio de fase IIB demostraron mortalidad excesiva en el grupo de bedaquilina versus el grupo con placebo, y que los resultados de los estudios de fase III recién se esperan para dentro de unos años, es particularmente importante que se monitoree estrictamente la seguridad de la introducción de bedaquilina. Por lo tanto, se recomienda implementar las siguientes medidas:

- a. Protocolos de tratamiento y control válidos, que incluyan criterios claros de elegibilidad de los pacientes, procedimientos para el consentimiento informado y las funciones y responsabilidades definidas de todos los profesionales involucrados. Los protocolos de tratamiento deberán permitir la recolección prospectiva de datos de variables esenciales tanto de eficacia como de seguridad. La mejor manera de abordar preocupaciones de seguridad es utilizando un método de monitoreo de eventos en cohortes empleado para la farmacovigilancia activa. Los sistemas electrónicos facilitarán el manejo eficiente de los datos y la generación de indicadores clave.
- b. Los protocolos de tratamiento preferentemente se presentan ante la autoridad ética nacional pertinente del país y obtienen la aprobación de esta autoridad antes de la incorporación del paciente al tratamiento.
- c. Preferentemente, un grupo de expertos en gestión clínica y salud pública independiente supervisará los programas de tratamiento y control – por ejemplo, un grupo asesor en TB-MDR nacional.

2. Inclusión adecuada de los pacientes. La recomendación actual para el uso de bedaquilina se aplica a adultos (≥ 18 años) con enfermedad pulmonar. Se requiere especial cautela cuando se usa bedaquilina en personas de 65 años de edad y más, y en adultos con VIH, ya que los datos de eficacia y seguridad son extremadamente limitados. No se recomienda el uso del fármaco en mujeres embarazadas y en niños debido a la falta de evidencias de seguridad y eficacia. Aunque en el estudio de bedaquilina no se incluyeron pacientes con enfermedad extrapulmonar exclusiva, podrá considerarse el uso del fármaco en pacientes con TB extrapulmonar, realizando una extrapolación de los datos en pacientes con TB pulmonar.

3. Obtención del consentimiento informado del paciente. Los profesionales de la salud deberán asegurarse de que el paciente: (i) sepa que la bedaquilina es un fármaco nuevo; (ii) comprenda la razón por la cual se propone incluir el fármaco en el régimen; y (iii) reconozca los potenciales beneficios y riesgos. Además, los trabajadores de la salud deberán obtener la aceptación del paciente sobre la inclusión de la bedaquilina en el régimen de tratamiento indicado. Este proceso de consentimiento informado debe estar

documentado y firmado por el paciente, y se aplica a todas las situaciones en las cuales se emplea bedaquilina, incluso en programas de uso compasivo.

4. Adherencia a los principios de diseño de un régimen para TB-MDR recomendado por la OMS. Debido a que continúan existiendo incertidumbres acerca de los beneficios y daños relativos de usar bedaquilina, se recomienda cautela cuando aún existan otras opciones para conformar un régimen efectivo para la TB-MDR utilizando medicamentos convencionales de segunda línea. Además, deben tenerse en cuenta las desventajas de las pruebas convencionales de sensibilidad a fármacos (PSD) de antituberculosos de segunda línea: las PSD de fármacos de segunda línea solo se consideran exactas y reproducibles para fluoroquinolonas, aminoglucósidos (kanamicina, amikacina) y capreomicina (un polipéptido).

a. El régimen de tratamiento para la TB-MDR recomendado por la OMS típicamente se compone de, como mínimo, pirazinamida y cuatro fármacos de segunda línea considerados efectivos (sobre la base de las pruebas de sensibilidad a fármacos (PSD) y/o el uso previo y/o los datos de vigilancia de resistencia a fármacos): una fluoroquinolona (preferentemente de última generación), un inyectable de segunda línea, y dos bacteriostáticos, preferentemente protionamida o etionamida más cicloserina o ácido p-aminosalicílico. La bedaquilina puede indicarse si dicho régimen no es factible debido a:

i) resistencia *in vitro* a un fármaco (ver b. y c. más adelante);

ii) reacciones adversas conocidas al fármaco, intolerancia, o contraindicación para algún componente del régimen combinado; o

iii) falta de disponibilidad o de suministro garantizado de uno o más fármacos.

b. Los pacientes con TB-MDR con cepas resistentes a las fluoroquinolonas o a los fármacos inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina) representan una preocupación particular dado que éstas son las dos clases de fármacos de segunda línea más efectivos. En dichos casos, la bedaquilina puede tener un papel crucial para fortalecer un régimen, llevando el número de fármacos con probabilidad de ser efectivos a un mínimo de cuatro, y evitando la adquisición de resistencia adicional y progresión a TB-XDR.

c. Si bien la experiencia en el uso de bedaquilina en el control de la TB-XDR es limitada, puede tener una indicación en dichos pacientes dadas las limitaciones en el diseño de un régimen efectivo basado en las recomendaciones existentes en muchas situaciones. En pacientes resistentes tanto a las clases de fármacos inyectables como a las fluoroquinolonas (es decir, TB-XDR), la bedaquilina puede reducir la necesidad de incluir fármacos que pertenecen al Grupo 5, algunos de los cuales tienen actividad no demostrada contra la TB, elevado costo, y/o elevada toxicidad.⁵ Por lo tanto, la bedaquilina puede utilizarse con o en lugar de un fármaco del Grupo 5. En estos casos, se recomienda especial cautela sobre el potencial aumento de reacciones adversas al fármaco debido a posibles interacciones farmacológicas, particularmente el efecto cardiotoxico sinérgico sobre la prolongación del QT, que requiere riguroso monitoreo ECG.

⁵Los fármacos del grupo 5 pertenecen a clases diferentes de medicamentos y la OMS no los recomienda para el uso de rutina en pacientes con TB-DR.

- d. De acuerdo con los principios generales del tratamiento de la TB, no deberá introducirse bedaquilina en un régimen en el cual se sabe o se cree que los otros fármacos no son efectivos o no demuestran efectividad. Esto implica que no deberá agregarse bedaquilina sola a un régimen inefectivo, y deberá introducirse mucho antes de que el régimen fracase por completo.
- e. La bedaquilina deberá usarse estrictamente a la dosis recomendada por el fabricante, es decir 400 mg diarios durante las primeras dos semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana con una diferencia de por lo menos 48 horas para una duración máxima total de 24 semanas. Los datos disponibles indican que la bedaquilina se absorbe mejor cuando se administra con las comidas.

5. Farmacovigilancia y control correcto de las reacciones adversas al fármaco y prevención de las interacciones farmacológicas.

- a. Es necesario implementar medidas especiales para asegurar la detección temprana y la notificación oportuna de los eventos adversos utilizando métodos de farmacovigilancia activa, como por ejemplo ‘monitoreo de eventos en cohortes’. Cualquier reacción adversa al fármaco atribuida a la bedaquilina también deberá informarse al centro nacional de farmacovigilancia como parte del mecanismo de notificación espontánea en el país. Al igual que para cualquier otro fármaco en el régimen para TB-MDR, se deberá alentar al paciente a que informe al profesional de la salud tratante cualquier evento adverso que ocurra durante el uso del medicamento. Dichos eventos deberán activar una respuesta rápida para controlar estos efectos no deseados en el paciente.
- b. Cuando se introduzca bedaquilina a un régimen, también existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados en forma simultánea, con efectos adversos aditivos o sinérgicos. Otros fármacos de segunda línea con probabilidad de ser administrados con bedaquilina, particularmente clofazimina y moxifloxacina, pueden aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. Por lo tanto, si se introduce el fármaco en el régimen de tratamiento para TB-MDR, es obligatorio el monitoreo de los pacientes para detectar disritmias cardíacas o prolongación del QT (es decir, utilizando ECG), disfunción hepática, trastornos renales, y otros efectos mencionados en el prospecto del producto.
- c. Se deberá proceder con cautela cuando se administre bedaquilina junto con otros fármacos que puedan inhibir la función hepática (por ej., el efecto del ketoconazol o del lopinavir/ritonavir sobre la enzima CYP3A4), ya que estos podrían aumentar las concentraciones de bedaquilina y causar toxicidad, o con otros fármacos que puedan inducir la función hepática (por ej., el efecto de la rifampicina sobre la enzima CYP3A4), ya que estos podrían dar lugar a concentraciones subterapéuticas de bedaquilina y reducir su eficacia. Cabe destacar que hay muy pocos datos disponibles sobre interacciones farmacológicas con antirretrovirales, y estos se basan en estudios de dosis únicas realizados en voluntarios normales sanos. Por lo tanto, en las personas con VIH que recibirán bedaquilina como parte del tratamiento para la TB-MDR, los regímenes de tratamiento antirretroviral (TAR) deberán diseñarse en estrecha consulta con los clínicos de VIH y los especialistas en TAR.
- d. Por último, se recomienda cautela en pacientes con enfermedades preexistentes que puedan exacerbarse o empeorar con la bedaquilina. Actualmente no existen datos sobre la eficacia y la seguridad de la bedaquilina en pacientes con comorbilidades

como diabetes, disfunción hepática y renal, neoplasias malignas, consumo de alcohol y de sustancias adictivas, y por lo tanto se requieren cuidadosas pruebas de detección de estas enfermedades antes del inicio del tratamiento.

La OMS recomienda firmemente la aceleración de los estudios de fase III para generar una base de evidencia más cabal para informar la futura guía de políticas sobre la bedaquilina. La OMS insta firmemente al desarrollo de métodos de PSD exactos y reproducibles para la bedaquilina y otros fármacos de segunda línea.



Lista de abreviaturas

CIM	concentración inhibitoria mínima
CRG	Comité de Revisión de Guías
DDI	interacción farmacológica
DDI	declaración de interés
EA	evento(s) adverso(s)
ECG	electrocardiograma
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
GE	Grupo de Expertos
GRADE	Evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones
ITT	intención de tratar
mITT	intención de tratar modificado
MPTD	manejo programático de la tuberculosis resistente
OMS	Organización Mundial de la Salud
PSD	pruebas de sensibilidad a fármacos
PNT	programa nacional de control de la tuberculosis
PRE	Panel de Revisión Externo
PVIH	personas con VIH
RB	régimen de base
STAG-TB	Grupo asesor estratégico y técnico para TB
TAR	terapia antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-MDR	tuberculosis multidrogorresistente
TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente
USAID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana



Guía de políticas provisional

Uso de la bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

1. Antecedentes

La aparición de tuberculosis resistente a los fármacos es una amenaza importante para la atención y el control de la tuberculosis (TB) a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se observan en todo el mundo hasta medio millón de nuevos casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR, es decir, resistente a, por lo menos, rifampicina e isoniacida).⁶ Menos del 20% de estas muertes se informaron a la OMS, en gran medida como resultado de deficiencias críticas en la capacidad diagnóstica y de tratamiento en la mayoría de los países. Además, 84 países han informado ahora por lo menos un caso de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR), una forma de TB que es resistente a por lo menos cuatro de los anti-TB esenciales (rifampicina, isoniacida, fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea), y asociado con elevada mortalidad, particularmente en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVIH).

El despliegue global de pruebas diagnósticas nuevas y rápidas para la resistencia a los fármacos, como el análisis con Xpert MTB/RIF, está incrementando la demanda de tratamiento de pacientes con TB-MDR. Los regímenes actuales de tratamiento para la TB resistente a los fármacos distan de ser satisfactorios. Mientras que la mayoría de los pacientes con TB sensible a los fármacos usualmente pueden ser tratados con éxito con un curso de tratamiento de 6 meses, en la mayoría de los casos de TB-MDR se usa un tratamiento de 20 meses de duración o más, que requiere la administración diaria de fármacos que son más tóxicos y menos efectivos que los usados para tratar la TB sensible a los fármacos. Entre los pacientes con TB-MDR que iniciaron tratamiento a nivel mundial en 2009, solo el 48% logró el éxito terapéutico, en gran medida como consecuencia de una elevada frecuencia de muerte (15%) y pérdida en el seguimiento (28%), comúnmente asociados con reacciones adversas a los medicamentos, entre otros factores.⁷ En un subgrupo de 200 pacientes con TB-XDR en 14 países, el éxito terapéutico alcanzó solo el 33% en general, y el 26% de los pacientes fallecieron. Por lo tanto, se requieren urgentemente nuevos fármacos y esquemas terapéuticos, más seguro y más efectivos para reducir el sufrimiento y la mortalidad de los pacientes.

⁶*Global tuberculosis control: WHO report 2010* (WHO/HTM/TB/2010.7). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010

⁷*Global tuberculosis control: WHO report 2012* (WHO/HTM/TB/2012.6). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012



El panorama de desarrollo de fármacos para la TB ha evolucionado extraordinariamente en los últimos diez años, y actualmente hay fármacos nuevos, o los habrá a la brevedad, ingresando en estudios de fase III para el tratamiento de la TB-MDR. Entre ellos, el compuesto bedaquilina, propuesta para usar en el tratamiento de la TB-MDR, obtuvo en diciembre de 2012 la licencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Se está enviando la documentación a otras autoridades regulatorias nacionales, quienes están actualmente evaluando con procedimientos de aprobación ‘acelerada’ o ‘condicional’ basada en datos clínicos preliminares (fase Ib). Varios Estados Miembro de la OMS solicitaron a la Organización que proporcione una guía de políticas provisional sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR. Por estas razones, la OMS convocó una reunión de un Grupo de Expertos (GE) del 29 al 30 de enero de 2013 en Ginebra, Suiza, para evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia, la seguridad y la efectividad de este nuevo fármaco para el tratamiento de la TB-MDR, y recomendar si se justifica la realización de una guía provisional de la OMS sobre el uso de este fármaco como parte del tratamiento de la TB-MDR.

Se reconoce que desarrollar una guía provisional sobre el uso de un nuevo fármaco para la TB solo sobre la base de los datos de estudios de fase Ib es un paso novedoso para la OMS, y que se da en respuesta a las solicitudes de los Estados Miembro de la OMS para lineamientos específicos. La emisión de una guía provisional conlleva la responsabilidad de garantizar que proporcione recomendaciones específicas sobre las condiciones para el uso del medicamento que reflejen la limitada información actualmente disponible. También será necesario que la OMS evalúe, revise y/o actualice la guía provisional a medida que se disponga de datos sustanciales adicionales sobre eficacia y seguridad de la bedaquilina. Es imperativo acelerar los estudios de fase III y completarlos a la mayor brevedad posible, al igual que el análisis oportuno de los datos operacionales emergentes sobre el uso del fármaco. También deberá observarse que, en ausencia de una guía provisional de la OMS, el uso no controlado y potencialmente irresponsable del fármaco puede afectar adversamente la atención y los esfuerzos de control de la TB en general – propiciando potencialmente la aparición de resistencia a la bedaquilina y la posible pérdida del primer nuevo fármaco anti-TB en más de 40 años.

2. Propósito de la guía y audiencia objetivo

2.1. Propósito

El objetivo global de la presente guía es proporcionar los principios provisionales que deberán orientar el uso de bedaquilina – un nuevo fármaco para el tratamiento de la TB-MDR, una forma de tuberculosis potencialmente mortal – junto con otros regímenes de tratamiento para la TB-MDR recomendados por la OMS. También especifica las condiciones de tratamiento y control esenciales para el uso de este fármaco, en particular los criterios de elegibilidad de los pacientes y las condiciones de seguridad, y presenta las advertencias necesarias pertinentes al uso de un nuevo fármaco para el cual aún no hay datos disponibles de estudios clínicos de fase III.

Ya existen lineamientos de la OMS disponibles para el manejo programático de la tuberculosis resistente a los fármacos (MPTD), y el presente documento deberá leerse junto con dichos lineamientos.^{8,9}

Este documento deberá leerse junto con los hallazgos detallados incluidos en el informe de la reunión del GE. La guía provisional sitúa a la bedaquilina en el contexto de los lineamientos existentes sobre el tratamiento de la TB-MDR, ya que el fármaco no puede usarse solo y deberá agregarse a regímenes para TB-MDR diseñados de acuerdo con los principios recomendados por la OMS.

En publicaciones futuras de la OMS se proporcionarán manuales y herramientas para implementar la guía provisional e incluir a la bedaquilina en un contexto programático.

La fecha planificada para la revisión de la presente guía provisional es 2015, o antes en el caso de desarrollos significativos. Se prevé que los datos emergentes de los estudios clínicos de fase III planeados y los países con implementación temprana informarán una futura revisión y el posible ajuste de la guía de políticas provisional.

2.2 Población objeto

Las principales audiencias objetivo son los programas nacionales de control de la TB (PNT), otras agencias de salud pública, y otros asociados públicos y privados involucrados en la planificación, la implementación y el monitoreo de las actividades de control de la tuberculosis. Los principios y las recomendaciones también son relevantes para clínicos especialistas, asesores técnicos, técnicos de laboratorio, gerentes de adquisición de medicamentos, otros prestadores de servicios, otros funcionarios gubernamentales pertinentes, y asociados de implementación involucrados en el fortalecimiento de los servicios de TB-MDR a nivel nacional. Los individuos responsables de la planificación de programas, presupuesto, movilización de recursos y actividades de capacitación para servicios de diagnóstico de la TB-MDR también pueden beneficiarse con la presente guía.

3. Proceso de desarrollo de la guía

Se siguió estrictamente el proceso desarrollado por el Comité de Revisión de Guías (GRC, *por sus siglas en inglés*) de la OMS. Se formó un Grupo Directivo de Guías de la OMS (ver Anexo 1), el cual identificó, junto con la presidencia del GE (ver más adelante), las áreas que requerían una síntesis de las evidencias.

⁸*Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008.* (WHO/HTM/TB/2008.402). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.

⁹*Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update.* Geneva: World Health Organization, 2011

3.1 Reunión del Grupo de Expertos

El Departamento Alto a la Tuberculosis de la OMS convocó una reunión del GE del 29 al 30 de enero de 2013 para evaluar todos los datos disponibles sobre la bedaquilina con la intención de desarrollar recomendaciones de políticas provisionales sobre su uso, según corresponda. El GE (Anexo 2) estaba formado por investigadores, epidemiólogos, usuarios finales (clínicos y funcionarios de programas nacionales de TB), representantes de la comunidad y expertos en síntesis de evidencias. La reunión del GE siguió un programa organizado (Anexo 3) y fue presidida por un epidemiólogo/metodólogo clínico con conocimientos y una amplia experiencia en síntesis de evidencias y desarrollo de lineamientos.

El objetivo general de la reunión del GE fue evaluar el beneficio agregado de la bedaquilina para el tratamiento de la TB-MDR y, si corresponde, proporcionar recomendaciones a la OMS para una guía provisional a los países sobre su uso junto con otros fármacos de segunda línea usados en el tratamiento de la TB-MDR.

Los objetivos específicos fueron:

1. Evaluar la eficacia y la seguridad de la bedaquilina agregada a los tratamientos para la TB-MDR actualmente recomendados por la OMS.
2. Evaluar el balance entre desventajas y beneficios del fármaco, su potencial relación costo-efectividad, las preferencias y preocupaciones de pacientes y médicos, y la viabilidad de introducir el fármaco en programas para la TB-MDR.
3. Proporcionar, según el caso, recomendaciones sobre el uso del fármaco como parte de los regímenes de tratamiento para la TB-MDR recomendados por la OMS, incluida la atención a preocupaciones/restricciones en relación con el uso potencial de un nuevo fármaco para el cual aún no hay datos de estudios clínicos de fase III disponibles.

3.2 Manejo de conflictos de interés

Se desarrollaron políticas de la OMS sobre conflictos de interés y se las aplicó en consulta con el Departamento legal de la OMS. Se solicitó a cada miembro del GE que completara el formulario de Declaración de Interés (DDI) de la OMS antes de confirmar su invitación y compartir datos con ellos, bajo acuerdos de no divulgación. El Grupo Directivo de Guías de la OMS junto con el Departamento legal de la OMS revisaron todos los formularios completados antes de la reunión del GE. Se prestó particular atención a potenciales conflictos de interés relacionados con la evaluación de evidencias, la formulación de recomendaciones y el proceso de revisión de pares externos. También se prestó particular atención a la evaluación de intereses financieros así como también intelectuales. Además, individuos que participaron en estudios clínicos realizados por el fabricante de bedaquilina, o en cualquier entidad o comité relacionado con la realización de cualquier otro estudio realizado por la compañía (por ej., comité directivo del estudio, comité de monitoreo de datos, comité asesor científico), aunque no hubieran sido remunerados, así como individuos que habían participado en el desarrollo y las pruebas del nuevo fármaco o de otros fármacos que potencialmente fueran competencia, no fueron considerados para ser incluidos en el GE.

La secretaría de la OMS/Departamento Alto a la Tuberculosis (STB) resumió las declaraciones DDI al comienzo de la reunión. Se adjunta un resumen en el Anexo 4.

En la reunión participaron consultores de recursos técnicos que proporcionaron información específica sobre aspectos técnicos seleccionados pero no participaron en el proceso de toma de decisiones, ni en la preparación de las recomendaciones reales. Los observadores participaron solo por solicitud del presidente y no contribuyeron a la preparación de las recomendaciones. Todos los participantes firmaron un acuerdo de confidencialidad y se les recordó la necesidad de confidencialidad hasta una vez concluido el proceso completo de la OMS.

3.3 Revisión de la evidencia

Se reunieron y evaluaron los datos públicamente disponibles del desarrollo preclínico y clínico del fármaco para determinar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del fármaco,¹⁰ y se complementaron con una actividad de modelamiento para evaluar la costo-efectividad de la implementación del fármaco en programas de TB-MDR. También se discutieron aspectos que deberán abordarse en futuras investigaciones. Además, el fabricante proporcionó a la OMS datos sobre los resultados finales del estudio fundamental de prueba de eficacia de fase II (que no estaban disponibles al momento de la evaluación de la FDA de los EE.UU.).

Se contrató un consultor independiente para que evaluara y sintetizara todos los datos disponibles en un documento exhaustivo que se puso a disposición de todos los miembros del GE, y preparara el borrador de las tablas de evidencias GRADE¹¹ que fue revisado por el GE.

Para cumplir con los estándares actuales de evaluación de la evidencia en la formulación de recomendaciones de políticas, se usó el sistema GRADE, adoptado por la OMS para el desarrollo de todas las políticas y lineamientos.¹² El método GRADE, que evalúa tanto la calidad de la evidencia como la fuerza de las recomendaciones, está orientado a brindar un método integral y transparente para desarrollar una guía de políticas. El proceso GRADE determina el impacto de una intervención particular sobre los resultados importantes para los pacientes y la facultad de generalizar los resultados a la población objetivo, teniendo en cuenta el comparador usado y si la comparación fue directa o indirecta.

Se predefinió una pregunta PICO (de las siglas en inglés de Población, Intervención, Comparador y Resultado) en consulta con el GE: *“En pacientes con TB-MDR ¿la adición de bedaquilina a un régimen de base recomendado por la OMS mejora los resultados de los pacientes en forma segura?”*

¹⁰Todos disponibles en <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>

¹¹GRADE: Evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones

¹²WHO *Handbook for Guideline Development, 2012*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf

El GE eligió los siguientes resultados para la evaluación:

1. Curación al final del estudio – 120 semanas.
2. Eventos adversos graves durante la fase de tratamiento en investigación de 24 semanas.
3. Mortalidad.
4. Tiempo hasta la conversión del cultivo en 24 semanas.
5. Conversión del cultivo a las 24 semanas.
6. Resistencia adquirida a fármacos de segunda línea (fluoroquinolonas, aminoglucósidos y capreomicina) a las 72 semanas.

En una primera etapa, los expertos evaluaron la **calidad de las evidencias** para cada uno de los resultados anteriores de acuerdo con los siguientes criterios:

- Diseño del estudio: estudio(s) aleatorizado(s), o selección consecutiva de pacientes (observacional), o selección de pacientes de acuerdo con un estándar de referencia dado (casos y controles).
- Riesgo de sesgo o limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio.
- Inconsistencia: inconsistencia inexplicable en las variables de valoración o los estimados del estudio.
- Carácter indirecto: ausencia de evidencias directas de impacto sobre los resultados importantes de los pacientes y la capacidad de generalización.
- Imprecisión: intervalos de confianza amplios para los estimados del resultado terapéutico.
- Otras consideraciones: posibilidad de sesgo de publicación, etc.

En el Anexo 5 puede hallarse un glosario de los términos GRADE utilizados.

En la segunda etapa, como requería el GRADE, y sobre la base de la pregunta PICO, el GE desarrolló una **recomendación** y consideró la fuerza de la recomendación (firme o condicional), sobre la base de un balance de los efectos (beneficios frente a daños), valores y preferencias de los pacientes, recursos y equidad. El sistema usado para establecer la fuerza y la clasificación de las recomendaciones involucró la evaluación de cada intervención sobre la base de: (1) efectos deseados y no deseados; (2) calidad de la evidencia disponible; (3) valores y preferencias en relación con las intervenciones en diferentes contextos; y (4) opciones de costo para diferentes contextos epidemiológicos.

3.4 Toma de decisiones durante la reunión del Comité de Expertos

La reunión del GE fue presidida por un reconocido metodólogo/experto en síntesis de evidencias. Las decisiones se basaron en el consenso (opción preferida). Solo excepcionalmente, cuando no se podía lograr el consenso de los miembros, el GE procedía a votar (con la regla de mayoría simple) – se recurrió a votación en un solo caso (ver página 27). Se tomó nota de las preocupaciones y opiniones de los miembros del GE y se las incluyó en el informe final de la reunión. El Grupo Directivo de la Secretaría de

la OMS redactó el informe detallado de la reunión, el cual se modificó en función de la información y la aprobación de todos los miembros del GE.

3.5 Revisión de pares externos

Un Panel de Revisión Externo (PRE) evaluó en forma independiente el borrador de la guía provisional preparada por el Grupo Directivo de Guías de la OMS sobre la base de las recomendaciones del GE. El PRE estaba compuesto por 10 revisores externos al GE que incluían expertos en contenidos, usuarios finales de países con elevada carga de TB y VIH, y representantes del Grupo Asesor Estratégico y Técnico de la OMS para TB (STAG-TB, *por sus siglas en inglés*). La lista de miembros del PRE puede hallarse en el Anexo 6. Los comentarios efectuados por los miembros del PRE quedaron reflejados en la versión final del documento guía.

3.6 Apoyo financiero

El apoyo financiero para la reunión del GE y los análisis relacionados se obtuvo de la subvención consolidada de USAID para el Departamento Alto a la Tuberculosis de la OMS (número de proyecto: US2012 0392). Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU. completaron la evaluación de la conversión del cultivo de esputo como marcador indirecto de resultado del tratamiento de la TB-MDR (trabajo realizado por Ekaterina Kurbatova y colegas).

4. Base de evidencias para la formulación de políticas

Se revisaron los datos públicamente disponibles sobre el desarrollo preclínico y clínico de la bedaquilina. Estos incluyeron estudios de toxicidad, de dosificación y farmacocinética, estudios de interacción farmacológicas (IDD), un estudio de actividad bactericida precoz, estudios de seguridad, un estudio clínico fundamental de fase IIb y un estudio abierto de un solo grupo (en curso).^{13,14}

En 11 estudios de fase 1 con bedaquilina participaron 265 sujetos en total (208 sujetos fueron incorporados en ocho estudios de dosis única que evaluaron dosis de bedaquilina de hasta 800 mg; y 57 sujetos fueron incorporados en tres estudios de dosis múltiples que evaluaron dosis de bedaquilina de hasta 400 mg diarios con una duración máxima del tratamiento de 15 días). Los estudios de fase I proporcionaron el conocimiento básico de las características farmacocinéticas, el potencial de IDD, y la seguridad/tolerabilidad a corto plazo de la bedaquilina en sujetos sanos y en una población especial de sujetos con alteración hepática moderada. Se realizó un estudio de dosis única, doble ciego, para evaluar el efecto de una sola dosis supraterapéutica (800 mg) de bedaquilina sobre el intervalo QT corregido (QTc).

¹³Janssen Pharmaceutical Companies, 2012. *TMC207 (bedaquiline) treatment of patients with MDRTB (NDA 204-384)*. Briefing document to the Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, 28 November 2012. Todos los documentos disponibles en: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>

¹⁴ Las referencias para todos los documentos disponibles sobre bedaquilina pueden hallarse en la página de Internet indicada en la página 1 del presente documento

Se realizó un estudio de actividad bactericida precoz extendido de 7 días, de fase IIa, en 75 pacientes con TB sensible a las drogas (que evaluó dosis de hasta 400 mg diarios de bedaquilina) para evaluar la actividad antimicobacteriana clínica de la bedaquilina.

El programa de fase II de bedaquilina incluyó 2 estudios clínicos de fase IIb: el C208 y el C209. El estudio C208 consistió en dos etapas, de las cuales la Etapa 1 era un estudio exploratorio y la Etapa 2 era un estudio multicéntrico, estratificado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que sirvió de estudio de prueba de eficacia fundamental. El estudio C209 es un estudio abierto de un solo grupo (en curso).

4.1 Evidencias de la eficacia de la bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR

La evidencia de eficacia proviene de la Etapa 2 del estudio C208, en la cual sujetos de 18 a 65 años de edad con diagnóstico reciente de TB-MDR— incorporados de 15 centros de Brasil, India, Letonia, Perú, Filipinas, Federación Rusa, Sudáfrica y Tailandia – fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bedaquilina 400 mg, o placebo, diariamente durante las dos primeras semanas, seguidos por 200 mg de bedaquilina, o placebo, tres veces por semana durante las 22 semanas restantes.¹⁵ Tanto en los grupos de bedaquilina como de placebo, los pacientes recibieron un régimen de medicación de base (RB) para TB-MDR con cinco fármacos que consistían en fluoroquinolonas (principalmente ofloxacina), aminoglucósidos (principalmente kanamicina), pirazinamida, etionamida, etambutol, y cicloserina/terizidona en diversas combinaciones. Después de 24 semanas, los sujetos continuaron con el RB para TB-MDR hasta alcanzar una duración total del tratamiento de 96 semanas. La duración total del estudio fue de 120 semanas. Todos los sujetos presentados en los grupos de datos completaron la Semana 72 (punto de corte predeterminado para los datos del estudio) y también la Semana 120 (fin del estudio).

La variable primaria *de eficacia para la Etapa 2 del C208 fue el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo*¹⁶ en cultivo líquido comercial (MGIT™ 960 Sistema de Detección de Micobacterias, Becton Dickinson Diagnostic systems, EE.UU.) durante el período de tratamiento en investigación de 24 semanas, evaluado después de que todos los sujetos hubieran completado el período de tratamiento en investigación de 24 semanas, o discontinuado con anterioridad. En el análisis de eficacia primario, los sujetos que discontinuaron antes de la semana 24 se consideraron pacientes sin conversión del cultivo (censados a la última visita de cultivo, es decir, perdidos= fracaso). El análisis de eficacia primario se basó en una población con intención de tratar modificada (mITT), la cual excluyó a los sujetos que tenían TB sensible a las drogas, TB-XDR, o TB-MDR no confirmada (sobre la base de las pruebas de sensibilidad realizadas antes de la aleatorización), o tenían cultivos basales faltantes o negativos, o eran positivos al inicio pero no tenían resultados de cultivos pos basales. La población mITT estaba compuesta por 132 sujetos (66 en cada uno de los grupos de bedaquilina y de placebo). La mediana

¹⁵Este régimen de dosis se eligió sobre la base de los datos de seguridad y microbiología no clínicos así como también de los resultados de seguridad y farmacocinéticos de varios estudios clínicos de fase I con bedaquilina, y los resultados de actividad bactericida inicial del estudio de fase IIa C202 anterior.

¹⁶Definido como: “dos cultivos negativos consecutivos de muestras de esputo obtenidas con una diferencia de por lo menos 25 días (así como también todos los cultivos intermedios), y la negatividad de este cultivo no fue seguida por un cultivo MGIT positivo confirmado (o un resultado de esputo positivo único después de que el sujeto completara el estudio), y el sujeto no discontinuó hasta el punto temporal que se está analizando”

del tiempo hasta la conversión del cultivo fue de 83 días (IC del 95%: 56; 97) en el grupo de bedaquilina en comparación con 125 días (IC del 95%: 98; 168) en el grupo con placebo. El análisis primario a la Semana 24 utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (ajustado por cavitación pulmonar y centro combinado) reveló una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la conversión del cultivo entre los dos grupos de tratamiento a favor de la bedaquilina: HR=2,44 [1,57; 3,80] ($p < 0,0001$).

La variable secundaria **para la Etapa 2 del C208 fue la proporción de pacientes con conversión del cultivo**. La proporción de sujetos con conversión del cultivo a la semana 24 (es decir, respondedores a las 24 semanas [perdida= fracaso]) fue del 78,8% en el grupo de bedaquilina y del 57,6% en el grupo con placebo ($p = 0,008$, sobre la base de un modelo de regresión logística con tratamiento solo como covariable). Se realizaron análisis similares a la semana 72 y a la semana 120. El porcentaje de respondedores (perdida = fracaso) a la semana 72 (es decir, el punto temporal alcanzado por todos los sujetos de la Etapa 2 en el análisis provisional que continuaban en el estudio) fue del 71,2% en el grupo de bedaquilina y del 56,1% en el grupo con placebo ($p = 0,069$). Utilizando todos los datos de eficacia disponibles hasta el final del estudio (semana 120), el porcentaje fue del 62,1% en el grupo de bedaquilina y del 43,9% en el grupo con placebo ($p = 0,035$).

Se reevaluó la eficacia utilizando las **definiciones de resultado terapéutico recomendadas por la OMS** aplicadas a los datos finales de la semana 120. La curación se definió como: “por lo menos cinco cultivos negativos consecutivos de muestras obtenidas con una diferencia de por lo menos 30 días en los últimos 12 meses de tratamiento; si se informa solo un cultivo positivo durante ese tiempo, el paciente aún puede considerarse curado, siempre que después del cultivo positivo haya como mínimo tres cultivos negativos consecutivos con una diferencia de por lo menos 30 días”. En el grupo de bedaquilina, 38/66 sujetos (57,6%) se categorizaron como curados, en comparación con 21/66 (31,8%) en el grupo con placebo ($p = 0,003$).

Tabla 1. Resumen de la evidencia de eficacia de la bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR

Parámetros	Bedaquilina	Placebo	Valor de p
Mediana del tiempo hasta la conversión del esputo	83 días (IC del 95%: 56;97)	125 días (IC del 95%: 98; 168)	<0,0001
Proporción de pacientes con conversión del cultivo			
Semana 24	78,8%	57,6%	0,008
Semana 72	71,2%	56,1%	0,069
Semana 120	62,1%	43,9%	0,035
Proporción de curación	57,6% (38/66)	31,8% (21/66)	0,003

4.2. Evidencia de la seguridad de la bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR

La base de datos de seguridad comprendió aspectos no clínicos (farmacología y toxicología) durante el desarrollo preclínico, y experiencia en humanos en el Estudio C208 (estudio fundamental de control aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo)

y el Estudio C209 (un solo grupo, abierto). En cada uno de estos estudios se usó la población con intención de tratar (ITT) para la descripción de la seguridad. En total, 160 sujetos contribuyeron al análisis ITT, 79 en el grupo de bedaquilina y 81 en el grupo con placebo.

Números similares de pacientes en el grupo de bedaquilina y en el grupo con placebo informaron eventos adversos (EA) (Tabla 2). Los EA informados con mayor frecuencia en el grupo de bedaquilina (tanto de estudios controlados como no controlados) fueron náuseas, artralgia, cefalea, y vómitos. Los EA adicionales identificados fueron, en orden de frecuencia: mareos, aumento de las transaminasas, mialgia, diarrea y prolongación del QT en el electrocardiograma (ECG). Los EA de por lo menos grado 3 fueron similares en ambos grupos: 28/102 (27,5) en el grupo de bedaquilina y 24/105 (22,9) en el grupo con placebo. Las principales preocupaciones de seguridad incluyeron prolongación del QT y eventos cardíacos, eventos hepáticos y muertes.

Tabla 2. Resumen de los eventos adversos de interés

	Bedaquilina/RBN=79 (%)	Placebo/RBN=81 (%)
Tejidos musculoesqueléticos y conectivo	39 (49,4)	40 (49,4)
<i>Mialgia</i>	6 (7,6)	7 (8,6)
<i>Dolor musculoesquelético</i>	4 (5,1)	4 (4,9)
<i>Rabdomiólisis/Miopatía</i>	0	0
Trastornos gastrointestinales	53 (67,1)	53 (65,4)
<i>Pancreatitis</i>	1 (1,3)	0
<i>Aumento de la amilasa</i>	2 (2,5)	1 (1,2)
<i>Nauseas</i>	32 (40,5)	30 (37,0)
<i>Vómitos</i>	23 (29,1)	22 (27,2)
<i>Dolor abdominal superior</i>	10 (12,7)	7 (8,6)
<i>Gastritis</i>	7 (8,9)	16 (19,8)

Seguridad cardiovascular (Estudio C208: experiencia combinada de la Etapa 1 y la Etapa 2)

Se observaron aumentos en el promedio del QTcF¹⁷ tanto en el grupo combinado de bedaquilina (‘Cualquier bedaquilina’) como en el grupo combinado de placebo (‘Cualquier placebo’), pero fueron más pronunciados en el grupo Cualquier bedaquilina: más pacientes tuvieron valores de QTcF por encima de 450 ms (26,6% versus 8,6%) y más pacientes tuvieron aumentos del QTcF >60 ms respecto de los valores de referencia (9,1 % versus 2,5%). No se informaron eventos de Torsade de Pointes ni casos de muerte súbita. En dosis múltiples, la bedaquilina puede prolongar el intervalo QT y el riesgo es mayor durante la fase de tratamiento, aunque podría extenderse más allá del período de tratamiento. El uso de bedaquilina con fármacos que prolongan el QT aumenta el riesgo

¹⁷QTcF: Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca de acuerdo con el método de Fridericia

de intervalo QT prolongado, es decir, la prolongación del QTcF por el uso de múltiples fármacos que prolongan el QTcF podría ser aditivo (por ej. clofazimina).

Tabla 3. Prolongación del QT durante el tratamiento reflejada por el peor QTcF

Parámetro ECG, anormalidad	Fase de tratamiento en investigación: estudios controlados combinados	
	Bedaquilina (Cualquier) N (%)	Placebo (Cualquier) N (%)
QTcF calc (ms)	102	105
450 ms – ≤480 ms	23 (22,5)	7 (6,7)
480 ms – ≤500 ms	3 (2,9)	1 (1,0)
Más de 500 ms	1 (1,0)	0
QTcF calc (ms)	99	101
Aumento de 30–60 ms	52 (52,5)	33 (32,7)
Aumento >60 ms	10 (10,1)	4 (4,0)

N = número de sujetos ITT con datos; QTcF: Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca con el método de Fridericia.

Eventos hepáticos (Estudio C208: experiencia combinada de la Etapa 1 y la Etapa 2)

Hubo una mayor incidencia de eventos relacionados con trastornos hepáticos en el grupo Cualquier bedaquilina (9 sujetos, 8,8%) en comparación con el grupo Cualquier combinación con placebo (2 sujetos, 1,9%). Los aumentos de las transaminasas representaron la mayoría de estos eventos informados. Un análisis para identificar casos de toxicidad hepática grave reveló 1 caso de un paciente que experimentó un aumento de >3 veces de la aspartato aminotransferasa (AST) junto con un aumento >2 veces en la bilirrubina total, pero estos datos fueron afectados por la hepatitis alcohólica informada y uso simultáneo de fármacos de base hepatotóxicos.

Tabla 4. Eventos hepáticos informados por los investigadores

Eventos informados por los investigadores	Bedaquilina 24 semanas (N=79)	Placebo 24 semanas (N=81)
Signos/síntomas relacionados con hígado	8 (10%)	3 (3,7%)
Trastornos hepáticos	10 (12,5%)	5 (6,7%)
Trastornos posiblemente relacionados con la hepatitis	10 (12,5%)	5 (6,7%)
Hepatitis (no infecciosa)	2 (2,5%)	1 (1,23%)
Insuficiencia hepática, fibrosis, cirrosis, afecciones relacionadas con daño hepático	1 (1,25%)	0

Mortalidad

Se informaron cuatro muertes en la Etapa 1 del estudio C208: 2 de 23 sujetos (8,7%) en el grupo de bedaquilina y 2 de 24 sujetos (8,3%) en el grupo con placebo. En la Etapa 2 del estudio C208, se informaron doce muertes en total (independientemente de cuándo se produjeron las muertes), de las cuales 10/79 (12,7%) provinieron del grupo de

bedaquilina y 2/81 (2,5%) del grupo con placebo ($p=0,017$) (análisis ITT). En el grupo de bedaquilina, 8 de las 10 muertes ocurrieron en pacientes con conversión del cultivo. La TB fue la causa de muerte en los dos casos del grupo con placebo y en 5 de los 10 casos del grupo de bedaquilina (todas ocurrieron sin estar recibiendo tratamiento con bedaquilina). El recuento estricto de las muertes a la fecha límite de 120 semanas revela nueve muertes en el grupo de bedaquilina y una muerte en el grupo con placebo. No hubo un patrón discernible entre muerte y conversión del cultivo, recaída, respuesta microbiológica, sensibilidad a los fármacos utilizados en el RB, estado de VIH, o gravedad de la enfermedad. A pesar de los listados generales descriptivos detallados de todas las muertes, la o las razones de la diferencia no fueron claras.

Tabla 5. Etapa 2 del estudio C208: Causas de muerte

Sujeto	Grupo de tratamiento	Categoría	Causa de muerte
<i>Muertes durante el seguimiento en el estudio</i>			
208-4041	BDQ	No respondedor; convirtió; discontinuó	Intoxicación alcohólica
208-4153	BDQ	No respondedor; recaída	Enfermedad relacionada con TB
208-4224	BDQ	No respondedor; recaída	Enfermedad relacionada con TB
208-5069	BDQ	No respondedor; convirtió; discontinuó	Cirrosis, hepatitis, anemia
208-4399	BDQ	Respondedor; convirtió	Accidente cerebrovascular
208-5067	BDQ	Respondedor; convirtió	Peritonitis y shock séptico
208-4120	Placebo	No respondedor; fracaso	Hemoptisis (TB)
<i>Muertes durante el seguimiento de sobrevida a largo plazo de los sujetos retirados prematuramente</i>			
208-4127	BDQ	No respondedor; fracaso	Enfermedad relacionada con TB
208-4145	BDQ	No respondedor; recaída	Enfermedad relacionada con TB
208-4378	BDQ	No respondedor; recaída	Accidente de tránsito
208-4464	BDQ	No respondedor; fracaso	Enfermedad relacionada con TB
208-4155	Placebo	No respondedor; fracaso	Enfermedad relacionada con TB

4.3. Costo-efectividad

Un consultor independiente contratado por la OMS para evaluación del GE realizó el modelamiento de la relación incremental costo-efectividad del agregado de bedaquilina a los regímenes para TB-MDR recomendados por la OMS. El modelo asumía que se agregaría bedaquilina a los tratamientos de todos los pacientes que iniciaban el tratamiento para la TB-MDR. Se contó con datos de la OMS sobre los costos actuales del tratamiento de la TB-MDR (sin incluir los costos del programa) y la efectividad en varios contextos de carga elevada de TB. Se examinaron diversos escenarios para evaluar la relación costo-efectividad de la bedaquilina en estos contextos. En virtud de las presunciones del modelo, los regímenes que contenían bedaquilina fueron evaluados como relativamente costo-efectivos en la mayoría de los contextos, pero los resultados fueron ambiguos en contextos de bajos ingresos y altamente dependientes de las presunciones de generalizar los resultados del estudio a contextos de rutina. El GE observó que se necesitarían más análisis para evaluar la solidez de las presunciones en diversos contextos y para determinar la accesibilidad por separado. Debido a que la recomendación del GE fue usar bedaquilina

solo para subgrupos seleccionados de la población total de pacientes con TB-MDR, (en contraposición a todos los pacientes con TB-MDR que se consideraron en el análisis de costo-efectividad), es necesario un mayor ajuste del modelo de costo-efectividad para disponer de resultados específicamente para estos subgrupos.

5. Recomendaciones del Grupo de Expertos

5.1. Resumen de las evidencias para la recomendación

Sobre la base del proceso GRADE, el GE tuvo un bajo nivel de confianza en el uso de los datos disponibles para la toma de decisiones a nivel mundial, dado que la evidencia disponible era limitada. Hubo preocupaciones acerca de la imprecisión y el carácter indirecto debido al tamaño pequeño de la muestra, el uso del análisis mITT (es decir, no ITT) y la baja calidad de la evidencia para los regímenes de tratamiento de base para la TB-MDR usados en el estudio. En particular, el GE se mostró preocupado por la baja tasa de curación a las 120 semanas observada en el grupo con placebo cuando se la comparó con las informadas en revisiones publicadas recientes.^{18,19,20} Esto podría indicar que los pacientes incluidos en el estudio no eran representativos de la población con TB-MDR en general y que los efectos observados en el grupo de bedaquilina pueden no ser reproducibles en condiciones de programa.

El GE también discutió el potencial de sacar conclusiones para las diferentes subcategorías de pacientes con TB-MDR, como por ejemplo los pacientes con cepas resistentes a las fluoroquinolonas o a los fármacos inyectables. No hubo evidencias de uso del fármaco en pacientes con TB-XDR, debido a que estos pacientes fueron excluidos del análisis mITT. Aparte del estado de TB-MDR, no hubo información disponible sobre las pruebas de sensibilidad a los fármacos al momento del diagnóstico. Sin embargo, los miembros del GE consideraron que el uso de bedaquilina en pacientes con TB-XDR o en aquellos con resistencia o contraindicaciones a las fluoroquinolonas o los inyectables puede ofrecer un beneficio agregado, dado que las opciones de tratamiento para estos pacientes son severamente restringidas.

El GE también concluyó de que solo podían brindarse recomendaciones sobre el uso de bedaquilina agregada a los regímenes recomendados por la OMS. La bedaquilina no deberá reemplazar los fármacos generalmente recomendados para el tratamiento de la TB-MDR a menos que estos se consideren ineficaces.²¹

Hubo consenso moderado en que la calidad de las evidencias de beneficio era “baja” debido a la imprecisión y al carácter indirecto, y un alto consenso en que la calidad de las evidencias de daño era “baja” o “muy baja” debido a la imprecisión, al carácter indirecto y al riesgo de sesgo. El GE expresó una particular preocupación sobre el riesgo de mortalidad, con un alto grado de incertidumbre acerca de las evidencias.

¹⁸Ahuja SD et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Medicine* 2012;9(8):e1001300.

¹⁹Orenstein EW et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2009 Mar;9(3):153–61.

²⁰Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M and Fitzgerald JM. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2009 Sep 9;4(9):e6914.

²¹WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update*. (WHO/HTM/TB/2011.6). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011.

Tabla 6. Fármacos anti-TB para el tratamiento de la TB sensible y resistente a los fármacos

Grupo 1 – Fármacos orales de primera línea	isoniacida (H); rifampicina (R); etambutol (E); pirazinamida (Z); rifabutina (Rfb) ^a
Grupo 2 – Fármacos inyectables	kanamicina (Km); amikacina (Am); capreomicina (Cm); viomicina (Vm); estreptomycin (S)
Grupo 3 – Fluoroquinolonas	moxifloxacina (Mfx); levofloxacina (Lfx); ofloxacina (Ofx)
Grupo 4 – Bacteriostáticos orales de segunda línea	etionamida (Eto); protionamida (Pto); cicloserina (Cs); terizidona (Trd); ácido <i>p</i> -aminosalicílico (PAS)
Grupo 5 – Fármacos con papel incierto en el tratamiento de la TB-DR (no recomendados por la OMS para el uso de rutina en pacientes con TB-DR)	clofazimina (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv); tioacetazona (Thz); imipenem/cilastatina (Ipm/Cln); isoniacida en dosis altas (H en dosis altas); ^b claritromicina (Clr)

^a La rifabutina no está en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se la agregó aquí porque se usa habitualmente en muchos contextos, en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa.

^b H en dosis altas se define como 16–20 mg/kg/día.

Se hizo hincapié en la necesidad de cautela al recetar bedaquilina, así como también en la importancia de una comunicación clara y comprensible con los pacientes antes de recetar la medicación. Se hizo mención de la necesidad de respaldarla mediante un consentimiento informado, idealmente por escrito.

El GE no logró consenso en el balance general de daños y beneficios y procedió a votar (se excluyó a observadores y consultores de recursos técnicos). Los resultados fueron los siguientes: 10 votos de que los beneficios superan los daños; 4 votos de que los daños superan los beneficios; y 2 abstenciones (incluido el presidente).

El GE consideró que había variaciones potencialmente amplias en los valores y las preferencias de los pacientes para cada resultado. La mayoría de los miembros consideró que los pacientes conferirían un elevado valor a la sobrevida pero fue menos claro que los pacientes valorarían la conversión del cultivo microbiológico de la misma manera. Los miembros del GE opinaron que la aceptación de la bedaquilina en los pacientes dependería de la gravedad de su enfermedad y de la posibilidad de diseñar un régimen de base efectivo – por ej. los grupos de pacientes con TB-XDR serían más propensos a aceptar el riesgo de recibir un fármaco nuevo con un aumento aparente del riesgo de muerte que los pacientes con TB-MDR no complicada sin resistencia adicional a fármacos.

El GE tuvo dificultad para lograr el consenso sobre los requerimientos de recursos de la recomendación propuesta. Si bien el modelamiento de costo-efectividad reveló un beneficio general, hubo preocupaciones acerca de las presunciones simplificadas que se utilizaron (por ej., no contemplar la diferencia en los eventos adversos graves, no contemplar el efecto sobre la transmisión, incertidumbre sobre la aplicación de los

resultados de los estudios – incluidas las muertes – a las condiciones programáticas de rutina, etc.). El GE también consideró que la relación costo-efectividad no necesariamente se traduciría en accesibilidad o la disposición de un país al pago dado el costo potencialmente alto de la bedaquilina. Las implicancias de recursos relacionados con los costos del programa, la capacitación del personal médico, y el establecimiento de sistemas de farmacovigilancia activa no se discutieron específicamente debido a limitaciones de tiempo. No obstante, el GE llegó a la conclusión de que las implicancias de los recursos de la introducción de la bedaquilina probablemente involucrarían “un costo pequeño en relación con los beneficios netos”.

Por último, el GE consideró que era difícil evaluar los efectos sobre la equidad el agregar bedaquilina al tratamiento recomendado por la OMS para la TB-MDR debido a la incertidumbre de la accesibilidad y la disposición de los países al pago, así como también la diferencia de opinión en el balance de beneficios y daños descripta precedentemente.

5.2. Recomendaciones del grupo de expertos

El GE sugirió, como recomendación provisional, que puede agregarse bedaquilina a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR en las siguientes condiciones (recomendación condicional, muy baja confianza en los estimados de los efectos):

- Cuando no pueda diseñarse un régimen de tratamiento efectivo que contenga cuatro fármacos de segunda línea además de pirazinamida de acuerdo con las recomendaciones de la OMS;
- Cuando existan evidencias documentadas de resistencia a cualquier fluoroquinolona además de multidrogorresistencia.

Asimismo, el GE recomendó que:

- Deberá seguirse un proceso de toma de decisiones debidamente informado por parte de los pacientes;
- La bedaquilina deberá usarse con cautela en personas con VIH, así como también en pacientes con comorbilidades (por ej. diabetes) o personas que informan consumo de alcohol o de sustancias adictivas, debido a la escasa o ninguna información;
- La bedaquilina deberá usarse como máximo durante 6 meses y a la dosis sugerida (400 mg diarios durante las primeras 2 semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana durante las 22 semanas restantes);
- No debe agregarse bedaquilina sola a un régimen que está fracasando;
- Es imperativo realizar pruebas basales y monitoreo de prolongación del QT y desarrollo de arritmia;
- Deberá implementarse monitoreo clínico y manejo de las comorbilidades (especialmente enfermedad cardíaca y hepática);
- Se refuerza la notificación espontánea de reacciones adversas al fármaco a nivel nacional y se establece farmacovigilancia activa entre los grupos de pacientes tratados con el fármaco;²²

²² Para más detalles ver: *A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/pharmacovigilance_tb/

- En ausencia de una prueba específica de sensibilidad a los fármacos, se deberá monitorear la resistencia a la bedaquilina a través de la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM);
- Se deberá monitorear la resistencia a otros fármacos anti-TB siguiendo las recomendaciones de la OMS.

El GE también aconsejó que se reevalúen estas recomendaciones provisionales en 2015, o antes si surgen datos adicionales significativos que incrementen los conocimientos sobre seguridad, toxicidad y eficacia de la bedaquilina (por ej., estudios post-comercialización, estudios en curso y otros estudios).

5.3. Implicancias de las investigaciones

El GE avaló firmemente la necesidad de acelerar los estudios de fase III para ampliar el conocimiento sobre la seguridad y la eficacia de la bedaquilina, con particular atención a la mortalidad (incluidas las causas de muerte), en el tratamiento de la TB-MDR. El GE identificó brechas de investigación adicionales, las cuales incluyen:

- Desarrollo de una prueba de sensibilidad a fármacos confiable para la bedaquilina;
- Estudios farmacocinéticos, de seguridad y eficacia en poblaciones específicas (lactantes y niños, pacientes con VIH – especialmente los que reciben tratamiento antirretroviral (TAR), consumidores de alcohol y sustancias adictivas, ancianos, mujeres embarazadas o en período de lactancia, personas con TB extrapulmonar, personas con diabetes);
- Estudios de seguridad que incluyan tipo, frecuencia y gravedad de los eventos adversos (a corto y a largo plazo), y mortalidad (incluyendo la causa de muerte);
- Interacciones farmacológicas, que incluyan otros fármacos para la TB existentes y de desarrollo reciente y TAR;
- Adquisición de resistencia a la bedaquilina y a otros fármacos para la TB;
- Identificación de la combinación óptima de fármacos que incluyan a la bedaquilina y determinación de la duración y posología óptimas del tratamiento;
- Aceptación de los pacientes;
- Estudios apropiados de la relación costo-efectividad.

6. Recomendaciones de políticas provisionales de la OMS

En vista de la evaluación de la evidencia mencionada precedentemente y el asesoramiento brindado por el GE, la OMS recomienda *que podría agregarse bedaquilina a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR pulmonar (recomendación condicional, confianza muy baja en los estimados de los efectos)*.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la bedaquilina y su uso en las diversas situaciones que pudieran hallarse en diferentes contextos clínicos, deben implementarse las disposiciones adecuadas para el uso seguro y efectivo del fármaco. Por consiguiente, se recomienda a los países seguir un enfoque en fases para la implementación de la bedaquilina, idealmente a través de cohortes observacionales, donde se implementen las siguientes medidas. La recomendación de la OMS para la inclusión de la bedaquilina en el régimen de tratamiento de la TB-MDR en adultos está sujeta al cumplimiento de las siguientes cinco condiciones:

1. **El tratamiento se administra en condiciones de monitoreo estricto**, que cumplan con las mejores prácticas en la administración de tratamiento, para permitir la efectividad y la seguridad óptimas del fármaco. Dado que los resultados del estudio de fase IIb demostraron un exceso en la mortalidad en el grupo de bedaquilina versus el grupo con placebo, y que los resultados de los estudios de fase III recién se esperan para dentro de unos años, es particularmente importante que se monitoree estrictamente la seguridad de la introducción de bedaquilina. Por lo tanto, se recomienda que las siguientes medidas deban estar implementadas:
 - a. Protocolos de tratamiento y control válidos, que incluyan criterios claros de elegibilidad de los pacientes, procedimientos para el consentimiento informado y las funciones y responsabilidades definidas de todos los profesionales involucrados. Los protocolos de tratamiento deberán permitir la recolección prospectiva de datos de variables esenciales tanto de eficacia como de seguridad. La mejor manera de abordar situaciones de seguridad es utilizando un método de monitoreo de eventos en cohortes empleado para la farmacovigilancia activa.²³ Los sistemas electrónicos facilitarán el manejo eficiente de los datos y la generación de indicadores clave.²⁴
 - b. Los protocolos de tratamiento preferentemente se presentan para su aprobación ante la autoridad ética nacional pertinente del país antes de la incorporación del paciente al tratamiento.
 - c. Preferentemente, un grupo de expertos en gestión clínica y salud pública independiente supervisará los programas de tratamiento y control – por ejemplo, un grupo asesor en TB-MDR nacional.
2. **Inclusión adecuada de pacientes.** La recomendación actual para el uso de bedaquilina se aplica a adultos (≥ 18 años) con enfermedad pulmonar. Se requiere especial cautela cuando se usa bedaquilina en personas de 65 años de edad y más, y en adultos con VIH,

²³ *A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/pharmacovigilance_tb/

²⁴ *Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control* (WHO/HTM/TB/2011.22). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012

ya que los datos de eficacia y seguridad son extremadamente limitados. No se recomienda el uso del fármaco en mujeres embarazadas y en niños debido a la falta de evidencias de seguridad y eficacia. Aunque en el estudio de bedaquilina no se incluyeron pacientes con enfermedad extrapulmonar exclusiva, podría considerarse el uso del fármaco en pacientes con TB extrapulmonar, realizando una extrapolación de los datos en pacientes con TB pulmonar.

3. Obtención del consentimiento informado del paciente. Los profesionales de la salud deberán asegurarse de que el paciente: (i) sepa que la bedaquilina es un fármaco nuevo; (ii) comprenda la razón por la cual se propone incluir el fármaco en el régimen; y (iii) reconozca los potenciales beneficios y riesgos. Además, los trabajadores de la salud deberán obtener la aceptación del paciente sobre la inclusión de la bedaquilina en el régimen de tratamiento indicado. Este proceso de consentimiento informado debe estar documentado y firmado por el paciente, y se aplica a todas las situaciones en las cuales se emplea bedaquilina, incluso en programas de uso compasivo.

4. Adherencia a los principios de diseño de un régimen para TB-MDR recomendado por la OMS. Debido a que continúan existiendo incertidumbres acerca de los beneficios y daños relativos de usar bedaquilina, se recomienda cautela cuando aún existan otras opciones para conformar un régimen efectivo para la TB-MDR utilizando medicamentos convencionales de segunda línea. Además, deben tenerse en cuenta las desventajas de las pruebas convencionales de sensibilidad a fármacos (PSD) de medicamentos anti-TB de segunda línea: las PSD de fármacos de segunda línea solo se consideran exactas y reproducibles para fluoroquinolonas, aminoglucósidos (kanamicina, amikacina) y capreomicina (un polipéptido).²⁵ La evidencia de exactitud y reproducibilidad de las PSD para otros fármacos de segunda línea es muy limitada y su valor en la toma de decisiones clínica es incierto. Aún no se han estandarizado las PSD para bedaquilina. Los análisis de laboratorio de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la bedaquilina parecen indicar un punto crítico de sensibilidad a $<0,5 \mu\text{g/ml}$ en medio agar; sin embargo, hasta que se desarrolle un ensayo de PSD específico para la bedaquilina, los clínicos no podrán orientarse por los valores de CIM ni por los resultados de las PSD al armar un régimen. Asimismo, los pacientes con TB-MDR pueden responder escasamente al tratamiento por otras razones diferentes a la resistencia. Por lo tanto, un cambio en la medicación puede tener que basarse en la persistencia del cultivo de esputo positivo, o la reversión a positivo después de la conversión inicial del cultivo.

a. El régimen de tratamiento para la TB-MDR recomendado por la OMS típicamente se compone de, como mínimo, pirazinamida y cuatro fármacos de segunda línea considerados efectivos (sobre la base de las PSD y/o el uso previo y/o los datos de vigilancia de resistencia a fármacos): una fluoroquinolona (preferentemente de última generación), un inyectable de segunda línea, y dos bacteriostáticos, preferentemente protionamida o etionamida más cicloserina o ácido p-aminosalicílico.²⁶ La bedaquilina puede indicarse si dicho régimen no es factible debido a:

²⁵ *Policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of second-line anti-tuberculosis drugs.* Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.392). Disponible en: whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf

²⁶ *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update.* (WHO/

- i) resistencia in vitro a un fármaco (ver b. y c. más adelante);
 - ii) reacciones adversas conocidas al fármaco, intolerancia, o contraindicación para algún componente del régimen combinado; o
 - iii) falta de disponibilidad o de suministro garantizado de uno o más fármacos.
- b. Los pacientes con TB-MDR con cepas resistentes ya sea a las fluoroquinolonas o a los fármacos inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina) representan una preocupación particular dado que éstas son las dos clases de fármacos de segunda línea más efectivos. En dichos casos, la bedaquilina puede tener un papel crucial para fortalecer un régimen, llevando el número de fármacos con probabilidad de ser efectivos a un mínimo de cuatro, y evitando la adquisición de resistencia adicional y progresión a TB-XDR.
- c. Si bien la experiencia en el uso de bedaquilina en el control de la TB-XDR es limitada, puede tener una indicación en dichos pacientes dadas las limitaciones en el diseño de un régimen efectivo basado en las recomendaciones existentes en muchas situaciones.²⁷ En pacientes resistentes tanto a ambas clases de fármacos inyectables como a las fluoroquinolonas (es decir, TB-XDR), la bedaquilina podría reducir la necesidad de incluir fármacos que pertenecen al Grupo 5, algunos de los cuales no tienen actividad demostrada contra la TB, elevado costo, y/o elevada toxicidad. Por lo tanto, la bedaquilina podría utilizarse con o en lugar de un fármaco del Grupo 5. En estos casos, se recomienda especial cautela sobre el potencial aumento de reacciones adversas al fármaco debido a posibles interacciones farmacológicas, particularmente el efecto cardiotoxico sinérgico sobre la prolongación del QT, que requiere riguroso monitoreo ECG.
- d. De acuerdo con los principios generales del tratamiento de la TB, no deberá introducirse bedaquilina en un régimen en el cual se sabe o se cree que los otros fármacos no son efectivos o están fracasando en mostrar efectividad. Esto implica que no deberá agregarse bedaquilina sola a un régimen que está fracasando, y deberá introducirse mucho antes de que el régimen fracase por completo.
- e. La bedaquilina deberá usarse estrictamente a la dosis recomendada por el fabricante, es decir 400 mg diarios durante las primeras dos semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana con una diferencia de por lo menos 48 horas para una duración máxima total de 24 semanas. Los datos disponibles indican que la bedaquilina se absorbe mejor cuando se administra con las comidas.

5. Farmacovigilancia y control correcto de las reacciones adversas al fármaco y prevención de las interacciones farmacológicas.

- a. Es necesario implementar medidas especiales para asegurar la detección temprana y la notificación oportuna de los eventos adversos utilizando métodos de farmacovigilancia activa, como por ejemplo ‘monitoreo de eventos en cohortes’. Cualquier reacción adversa al fármaco atribuida a la bedaquilina también deberá informarse al centro nacional de farmacovigilancia como parte del mecanismo de notificación espontánea en el país. Al igual que para cualquier otro fármaco en el régimen para TB-MDR, se deberá alentar al paciente a que informe al profesional de la salud tratante cualquier evento adverso que ocurra durante el uso del

HTM/TB/2011.6). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2011

²⁷*Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008.* (WHO/HTM/TB/2008.402). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2008

medicamento. Dichos eventos deberán activar una respuesta rápida para controlar estos efectos no deseados en el paciente.

- b. Cuando se introduzca bedaquilina a un régimen, también existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados en forma simultánea, con efectos adversos aditivos o sinérgicos. Otros fármacos de segunda línea con probabilidad de ser administrados con bedaquilina, particularmente clofazimina y moxifloxacina, pueden aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. Por lo tanto, si se introduce el fármaco en el régimen de tratamiento para TB-MDR, es obligatorio el monitoreo de los pacientes para detectar disritmias cardíacas o prolongación del QT (es decir, utilizando ECG), disfunción hepática, trastornos renales, y otros efectos mencionados en el prospecto del producto.²⁸
- c. Se deberá proceder con cautela cuando se administre bedaquilina junto con otros fármacos que puedan inhibir la función hepática (por ej., el efecto del ketoconazol o del lopinavir/ritonavir sobre la enzima CYP3A4), ya que estos podrían aumentar las concentraciones de bedaquilina y causar toxicidad, o con otros fármacos que puedan inducir la función hepática (por ej., el efecto de la rifampicina sobre la enzima CYP3A4), ya que estos podrían dar lugar a concentraciones subterapéuticas de bedaquilina y reducir su eficacia. Cabe destacar que hay muy pocos datos disponibles sobre interacciones farmacológicas con antirretrovirales, y estos se basan en estudios de dosis únicas realizados en voluntarios normales sanos. Por lo tanto, en las personas con VIH que recibirán bedaquilina como parte del tratamiento para la TB-MDR, los regímenes de tratamiento antirretroviral (TAR) deberán diseñarse en estrecha consulta con los clínicos de VIH y los especialistas en TAR.
- d. Por último, se recomienda cautela en pacientes con enfermedades preexistentes que puedan exacerbarse o empeorar con la bedaquilina. Actualmente no existen datos sobre la eficacia y la seguridad de la bedaquilina en pacientes con comorbilidades como diabetes, disfunción hepática y renal, neoplasias malignas, consumo de alcohol y de sustancias adictivas, y por lo tanto se requieren cuidadosas pruebas de detección de estas enfermedades antes del inicio del tratamiento.

La OMS recomienda firmemente la aceleración de los estudios de fase III para generar una base de evidencia más cabal para informar la futura guía de políticas sobre la bedaquilina.

La OMS insta firmemente al desarrollo de métodos de PSD exactos y reproducibles para la bedaquilina y otros fármacos de segunda línea.

7. Difusión e implementación

La guía de políticas provisional de la OMS, así como también los informes de revisiones sistemáticas y el informe de la reunión del GE se publicarán en Internet (www.who.int/tb/en) y se difundirán a través de servidores de listas de correo de OMS/STB a todas las Oficinas regionales y de los países de la OMS, Estados miembro,

²⁸Deberá observarse que la bedaquilina tiene un volumen aparente de distribución muy amplio y una vida media terminal marcadamente prolongada (alrededor de 5,5 meses), lo cual refleja la liberación lenta del compuesto de los compartimientos tisulares periféricos. Ver: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf>

Asociación Alto a la TB, donantes, agencias técnicas y otras partes interesadas. Como ya se mencionó, esta guía provisional será evaluada nuevamente en 2015, o antes si surgen datos adicionales significativos que incrementen los conocimientos sobre la seguridad, toxicidad y la eficacia de la bedaquilina (por ej. estudios post-comercialización, ensayos y estudios en curso). En este sentido, se observa que la FDA de los EE.UU. realizó las siguientes solicitudes a la compañía:

“- Un estudio de fase III en casos de TB-MDR con evaluación de los resultados a largo plazo de fracaso o recaída por lo menos 6 meses después de completar todo el tratamiento para la TB-MDR (que se presentará en marzo de 2022).

- Establecimiento de un registro de pacientes para todos los pacientes tratados con bedaquilina para determinar la incidencia de temas de seguridad (con notificación anual hasta 2018).

- Estudios para definir los métodos de CIM para bedaquilina (en 2014), y evaluación de las CIM reales en uso clínico (en 2019).

- Un estudio *in-vitro* para evaluar el potencial de la bedaquilina y su metabolito como sustrato, inductores o inhibidores de los transportadores de fármacos OATP1B1 y OATP1B3 (para diciembre de 2013).”

Para facilitar la implementación de la presente guía, se desarrollará un producto derivado (es decir, un documento de ‘procedimientos’ operativos). La OMS proporcionará orientación a los programas en aspectos de monitoreo y evaluación así como también sobre los datos esenciales que deberán obtenerse.

Tabla 7. Resumen del perfil de evidencias GRADE

Autor(es): Grupo de Expertos de la OMS sobre bedaquilina para la TB-MDR

Fecha: 30-01-2013

Pregunta: En pacientes con TB-MDR ¿el agregado de bedaquilina a un RB recomendado por la OMS mejora los resultados de los pacientes en forma segura?

Bibliografía: 1. Janssen Pharmaceutical Companies, 2012. TMC207 (bedaquiline) treatment of patients with MDR-TB (NdA 204–384). Briefing document to the Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, 28 November 2012 (document available for public disclosure without redaction). 2. US-FDA AIDAC Meeting 28 Nov 2012. Presentación de diapositivas de Janssen R&D; Presentación de diapositivas de US-FDA.

(<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>).

Definiciones de la población del estudio:

ITT = población con intención de tratar (todos los sujetos aleatorizados que habían recibido por lo menos una dosis de tratamiento); convencionalmente se usaba para evaluar parámetros de seguridad en estudios de medicamentos;

mITT = población con intención de tratar modificada (todos los sujetos perdidos en el seguimiento se consideran fracasos); convencionalmente se usaba para evaluar parámetros de eficacia en estudios de medicamentos.

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Bedaquilina agregada al RB	RB solo	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
Sujetos curados al final del estudio: 120 semanas (C208 Etapa 2: mITT) ^{1,2}												
1 ³	estudios aleatorizados	sin riesgo grave de sesgo ⁴	sin inconsistencia grave	grave ⁵	grave ⁵	ninguna	38/66 ¹ (57,6%)	21/66 ¹ (31,8%)	RR 1,81 (1,26 a 2,31) ^{3,6}	26 más cada 100 (de 8 más a 42 más)	++OO Baja	Crítica
Eventos adversos graves durante la fase de tratamiento en investigación de 24 semanas (C208 Etapas 1 y 2: ITT) 7 (evaluados a través de los resultados clínicos y de laboratorio)												
2 ⁸	estudios aleatorizados	sin riesgo grave de sesgo	sin inconsistencia grave	grave ⁹	muygrave ⁵	ninguna	7/102 ¹⁰ (6,9%)	2/105 (1,9%)	RR 3,6 (0,77 a 14,00)	5 más cada 100 (de 0 a 25 más)	+OOO Muy baja	Crítica
Mortalidad hasta el final del estudio a las 120 semanas (C208 Etapa 2: ITT) (muertes informadas)												
1 ¹¹	estudios aleatorizados	sin riesgo grave de sesgo	sin inconsistencia grave	grave ¹²	muy grave	ninguna	9/79 ¹¹ (12,7%)	1/81 ¹¹ (2,5%)	RR 9,23 (1,20 a 72,95) ^{13,14}	10 más cada 100 (de 0 más a 53 más)	+OOO Muy baja	Crítica
Tiempo hasta la conversión durante 24 semanas (C208 Etapa 2: mITT1) (medido con criterios de valoración microbiológicos - MGIT960)												
1 ¹⁵	estudios aleatorizados	riesgo no grave de sesgo ⁴	sin inconsistencia grave	grave ¹⁶	grave ⁵	ninguna	n=66 ¹ mediana= 83 días	n=66 ¹ mediana= 125 días		mediana 42 días menor ¹⁷	++OO Baja	Crítica

¹La población con intención de tratar modificada mITT en el estudio C208 estaba compuesta de 66 sujetos en cada grupo de aleatorización después de excluir a 13 sujetos (16,5%) tratados con bedaquilina y 15 sujetos (18,5%) con placebo que no tenían TB-MDR o TB-XDR previa al inicio o para los cuales los resultados de MGIT se consideraron no evaluables.

²Curación definida como 5 cultivos negativos consecutivos de muestras obtenidas con una diferencia de por lo menos 30 días en los 12 meses finales de tratamiento, O si solo se informa 1 cultivo positivo durante ese período, luego otros 3 cultivos negativos consecutivos de muestras tomadas con una diferencia de por lo menos 30 días.

³Diapositiva de los datos de fin del estudio suministrada por Janssen después de la reunión de la FDA de los EE.UU. En esta diapositiva, se hace mención a ‘éxito terapéutico’, pero la compañía luego aclaró que se estaba usando la definición estricta de la OMS para ‘curación’.

⁴Representatividad de la población mITT (presunciones efectuadas para la población ITT).

⁵Tamaño pequeño de la muestra y precisión de los límites del intervalo de confianza resultante amplio: pocas (= grave) o muy pocas (= muy grave) observaciones.

⁶Esta diferencia es estadísticamente significativa (Fisher p=0,005; Pearson p=0,003).

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Bedaquilina agregada al RB	RB solo	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
Conversión del cultivo a las 24 semanas (C208 Etapa 2: mITT¹) (evaluada con criterio de valoración microbiológico - MGIT960)												
1 ¹⁸	estudios aleatorizados	sin riesgo grave de sesgo ⁴	sin inconsistencia grave	grave ¹⁶	grave ⁵	ninguna	52/66 ¹ (78,8%)	38/66 ¹ (57,6%)	RR 1,37 (1,1 a 1,77) ¹⁹	21 más cada 100 (de 6 más a 44 más)	++OO Baja	Crítica
Resistencia adquirida a las fluoroquinolonas, a los aminoglucósidos o a la capreomicina a las 72 semanas (C208 Etapa 2: mITT) 20 (determinada con: Criterios de valoración microbiológicos)												
1 ²¹	estudios aleatorizados	grave ²²	sin inconsistencia grave	grave ¹⁶	muy grave ⁵	ninguna	2/10 ²⁰ (20%)	14/27 ²⁰ (51,9%) 7/27 (25,9%) ²⁴	RR 0,39 (0,11 a 1,40) ²³	32 menos cada 100 (de 46 menos a 21 más) 6 menos (22 menos a 34 más) ²⁴	+OOO Muy baja	Crítica

⁷Análisis en la población ITT, C208 Etapas 1 y 2 combinadas (n=102 en el grupo de bedaquilina, 105 en el grupo con placebo).

⁸Ver: Janssen, Documento informativo de la Reunión del Comité Consultivo de Antiinfecciosos, 28 de noviembre de 2012 (NdA 204–384), (denominado ‘BD’). BD Tabla 2 Página 14, Tabla 51, Página 184; y serie de diapositivas preparadas por Janssen y presentadas en la Reunión del Comité Consultivo de Antiinfecciosos de la FDA de los EE.UU., 28 de noviembre de 2012 (denominado ‘JRd’), JRd Diapositiva 71 – Ver: <http://workspace.who.int/sites/stb/Expert-GroupMeetingBedaquiline/default.aspx>

⁹El riesgo de efectos colaterales (por ej. QT prolongado) podría ser mayor si se usara clofazimina; preocupación de que el seguimiento fuera breve a pesar de la vida media prolongada de la BDQ.

¹⁰Ver JRd Diapositiva 63.

¹¹Ver BD Tabla 45, Apéndice 4; Análisis en la población ITT, Estudio C208 Etapa 2 solamente (n=79 en el grupo de bedaquilina, 81 en el grupo con placebo); Mortalidad en todos los sujetos expuestos a BDQ en el estudio C208 Fase 2, independientemente de cuándo se produjeron las muertes (es decir, incluidas las muertes ocurridas después de 120 semanas), recuento de 10 muertes en el grupo de BDQ y 2 muertes en el grupo con Placebo. El recuento de las muertes estrictamente al punto límite de 120 semanas revela 9 en el grupo BDQ y 1 en el grupo con placebo.

¹²Preocupación de que se administró tratamiento ARV, en pacientes con VIH, podrían haber existido interacciones farmacológicas que afectaran los EAS y la mortalidad.

¹³Prueba exacta de Fisher, p=0,017; Pearson p=0,014.

¹⁴La diferencia en las muertes es incierta, factores clínicos (como estado del VIH o severidad de la enfermedad) y resultado clínico (mejoría o no de la enfermedad) no parecen estar asociados con el mayor/menor riesgo de muerte.

¹⁵Ver BD Figura 22.

¹⁶Preocupación sobre la re-extrapolación a la población general, el régimen del tratamiento de base se consideró subóptimo y no ajustado a los regímenes recomendados por la OMS (PZA más 4 fármacos de segunda línea activos).

¹⁷Modelo de riesgos proporcional de Cox: HR 2,44 [IC del 95% 1,57; 3,80] p<0,0001 (BD p106).

¹⁸Ver JRd diapositiva EF-142.

¹⁹Prueba exacta de Fisher p=0,015; Pearson p=0,009.

²⁰Análisis en pruebas pareadas, población mITT (n=10 en el grupo de bedaquilina, 27 en el grupo con placebo).

²¹Ver JRd Diapositiva 52;

²² Determinación seleccionada y diferencial de resistencia adquirida a la bedaquilina. Hubiera sido útil contrastar el último cultivo positivo disponible con la línea de base en todos los pacientes; también debería indicarse la resistencia adquirida a la bedaquilina observada en no respondedores del grupo de bedaquilina (utilizando el punto crítico indicativo para sensibilidad).

²³Prueba exacta de Fisher p=0,14; Pearson p=0,08.

²⁴El Grupo de Expertos asumió que el riesgo basal real de desarrollar resistencia sería sustancialmente menor, es decir aproximadamente un 25%, si todas las muestras se hubieran evaluado en la última muestra positiva disponible.

Tabla 8. Evidencia GRADE para la recomendación

En pacientes con TB-MDR ¿ el agregado de bedaquilina a un régimen de base recomendado por la OMS mejora los resultados de los pacientes en forma segura?

Población: Pacientes con TB-MDR

Intervención: bedaquilina + tratamiento de base para TB-MDR

Comparación: tratamiento de base para la TB-MDR solo

Contexto: clínica MR global

DOMINIO		APRECIACIÓN	DETALLES DE LA APRECIACIÓN					EVIDENCIA/EXPLICACIÓN	
CALIDAD	<p>¿Cuál es la confianza general en los estimados de los efectos? ¿Hay evidencia alta o moderada de calidad? Cuanto mayor es la calidad de la evidencia, mayor es la probabilidad de una recomendación firme</p>	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baja <input checked="" type="checkbox"/> Muy baja	<p><i>Resultados críticos:</i></p> <p>1. Curación a las 120 semanas <input type="checkbox"/></p> <p>2. Eventos adversos graves a las 24 semanas <input type="checkbox"/></p> <p>3. Mortalidad <input type="checkbox"/></p> <p>4. Tiempo hasta la conversión del cultivo <input type="checkbox"/></p> <p>5. Conversión del cultivo a las 24 semanas <input type="checkbox"/></p> <p>6. Resistencia adquirida a las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables <input type="checkbox"/></p>	<p><i>Alta</i></p> <input type="checkbox"/>	<p><i>Moderada</i></p> <input type="checkbox"/>	<p><i>Baja</i></p> <input checked="" type="checkbox"/>	<p><i>Muy baja</i></p> <input type="checkbox"/>	<p><i>Todos los resultados críticos medidos</i></p> <p><i>Hubo preocupaciones sobre la imprecisión (debido al tamaño pequeño de la muestra y los pocos eventos) y el carácter indirecto (debido a (1) el tratamiento de base para la TB-MDR no coincidió con los regímenes actualmente recomendados y (2) uso de un resultado indirecto, es decir, conversión del cultivo). También hubo preocupaciones sobre el riesgo de sesgo (debido a la exclusión inadecuada de 19 pacientes aleatorizados con TB-MDR no confirmada por análisis mITT).</i></p>	
	<p>Acuerdo <input type="checkbox"/></p> <p>Algo de acuerdo <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Incierto <input type="checkbox"/></p> <p>Algo de desacuerdo <input type="checkbox"/></p> <p>Desacuerdo <input type="checkbox"/></p>	<p>Elevada confianza en los valores típicos <input type="checkbox"/></p>							
BENEFICIOS Y DAÑOS	<p>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/carga? ¿Tiene usted confianza en que los beneficios superan los daños y la carga o viceversa? Cuanto mayor es la diferencia entre los beneficios y los daños, mayor es la probabilidad de una recomendación firme.</p>	<input type="checkbox"/> Los beneficios superan los daños/la carga <input checked="" type="checkbox"/> Los beneficios superan ligeramente los daños/la carga <input type="checkbox"/> Los beneficios y los daños/la carga están balanceados <input type="checkbox"/> Los daños/la carga superan ligeramente los beneficios <input type="checkbox"/> Los daños/la carga superan los beneficios	<p><i>Resultados críticos:</i></p> <p>1. Curación a las 120 semanas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2. Eventos adversos graves a las 24 semanas <input type="checkbox"/></p> <p>3. Mortalidad <input type="checkbox"/></p> <p>4. Tiempo hasta la conversión <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>5. Conversión del cultivo a las 24 semanas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>6. Resistencia adquirida a las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><i>Beneficio Amplio/Moderado</i></p> <input checked="" type="checkbox"/>	<p><i>Poco Beneficio</i></p> <input type="checkbox"/>	<p><i>Sin efecto</i></p> <input type="checkbox"/>	<p><i>Poco daño/Carga</i></p> <input type="checkbox"/>	<p><i>Modesto/Grande</i></p> <input type="checkbox"/>	<p>Ver el perfil de evidencias</p> <p><i>Calidad de la evidencia para beneficios: Baja por imprecisión y carácter indirecto.</i></p> <p><i>Calidad de la evidencia para daños: Baja o muy baja (resistencia a BDQ) por imprecisión y carácter indirecto (y riesgo de sesgo)</i></p> <p><i>No se logró consenso en el balance de daños y beneficios respectivos sobre el agregado de bedaquilina al tratamiento para la TB-MDR. Por</i></p>
	<p>Beneficio <input type="checkbox"/></p> <p>Poco <input type="checkbox"/></p> <p>Sin efecto <input type="checkbox"/></p> <p>Poco <input type="checkbox"/></p> <p>Modesto/G <input type="checkbox"/></p>	<p>Beneficio <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Poco <input type="checkbox"/></p> <p>Sin efecto <input type="checkbox"/></p> <p>Poco <input type="checkbox"/></p> <p>Modesto/G <input type="checkbox"/></p>							

	<p>Cuanto menor es el beneficio neto o el daño neto y menor es la incertidumbre para ese efecto neto, mayor es la probabilidad de una recomendación condicional/débil.</p>		<p><i>El tema es balancear un aumento del 23% de éxito (baja confianza) vs. un aumento del 5% en los eventos adversos graves (muy baja confianza) y un aumento del 10% en las muertes (muy baja confianza)</i></p>	<p><i>lo tanto, se realizó una votación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 expertos evaluaron que los beneficios superaban los daños - 4 expertos evaluaron que los daños superaban los beneficios - 2 se abstuvieron (incluido el presidente) 	
<p>VALORES Y PREFERENCIAS</p>	<p>¿Cuáles son los valores y las preferencias del paciente?</p> <p>¿Son los valores relativos asumidos o identificados similares en toda la población objetivo? Cuanto mayor es la similitud en los valores y las preferencias, mayor es la probabilidad de una recomendación firme.</p>	<p><input type="checkbox"/> Valores similares</p> <p><input type="checkbox"/> Alguna variación</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Amplia variación</p>	<p>Valores y preferencias probablemente similares</p>	<p style="text-align: center;"> <i>Acuerdo</i> <i>Algo de acuerdo</i> <i>Incierto</i> <i>Algo de desacuerdo</i> <i>Desacuerdo</i> </p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </p>	<p><i>El éxito terapéutico, los eventos adversos graves y la mortalidad se consideraron importantes para los pacientes mientras que el tiempo hasta la conversión del cultivo y la resistencia no tanto.</i></p> <p><i>La probabilidad de que los pacientes acepten un régimen de tratamiento efectivo dependería de los subgrupos de la población con TB-MDR –por ej., pacientes con TB-MDR más resistencia adicional a las fluoroquinolonas y/o los fármacos inyectables pueden ser más propensos a aceptar el riesgo de recibir un nuevo fármaco con potencial aumento de la mortalidad que los pacientes con TB-MDR de diagnóstico reciente y confirmada. Existe mínima variación para muerte, mayor variación para otros resultados.</i></p>

RECURSOS	<p>¿Es el costo (o el uso de recursos) incremental pequeño en relación con los beneficios?</p> <p>¿Valen los recursos el beneficio neto esperado de seguir las recomendaciones?</p> <p>Cuanto menor es el costo de una intervención en comparación con la alternativa, y otros costos relacionados con la decisión – es decir, cuanto menor sean los recursos consumidos – más probable es una firme recomendación a favor de esa intervención.</p>	<input type="checkbox"/> El costo es muy pequeño en relación con los beneficios netos <input checked="" type="checkbox"/> El costo es pequeño en relación con los beneficios netos <input type="checkbox"/> El costo es incierto en relación con los beneficios netos <input type="checkbox"/> El costo es alto en relación con los beneficios netos <input type="checkbox"/> El costo es muy alto en relación con los beneficios netos	<p><i>No se contaron los eventos adversos graves</i></p>	<p><i>Existen variaciones en la relación costo-efectividad según el contexto sobre la base de los datos y las presunciones usadas en el modelo – que pueden no reflejar situaciones de la vida real. Además, hubo una serie de limitaciones en el modelo usado para el análisis de la relación costo-efectividad (por ej., no se contaron los eventos adversos graves, no se contó el efecto sobre la transmisión, etc.)</i></p>
EQUIDAD	<p>¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en materia de salud?</p>	<input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Muy bajo <input checked="" type="checkbox"/> Incierto		<p><i>Dificultad para evaluar si la intervención reducirá las inequidades debido a la incertidumbre de accesibilidad.</i></p>

Recomendación						
<i>En pacientes con TB-MDR ¿el agregado de bedaquilina a un régimen de base recomendado por la OMS mejora los resultados de los pacientes en forma segura?</i>						
Balance general de consecuencias	<i>Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseables</i>	<i>Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseables</i>	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es demasiado incierto*	El balance de consecuencias deseables e indeseables indica que son muy similares*	<i>Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables</i>	<i>Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables</i>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<i>Nuestra recomendación es contra la opción o usar la alternativa</i>	<i>Sugerimos no usar la opción o usar la alternativa</i>	<i>Ninguna recomendación</i>	<i>Sugerimos usar la opción</i>	<i>Recomendamos la opción</i>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Decisiones del panel	<i>No hubo consenso en el panel cuanto al ‘balance de daños y beneficios’, por lo tanto se realizó una votación: 10 expertos evaluaron que los beneficios superaban los daños, 4 expertos evaluaron que los daños superaban los beneficios y 2 (incluido el presidente) se abstuvieron.</i>				
Recomendación	<i>El Panel del Grupo de Expertos sugiere que puede agregarse bedaquilina a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR en las siguientes condiciones (recomendación condicional, muy baja confianza en los estimados del efecto)</i>				
Observaciones y justificaciones	<p>Condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando no pueda diseñarse un régimen de tratamiento efectivo que contenga 4 fármacos de segunda línea además de pirazinamida de acuerdo con las recomendaciones de la OMS; • Cuando existan evidencias documentadas de resistencia a cualquier fluoroquinolona además de MDR. • Deberá seguirse un proceso de toma de decisiones debidamente informado por parte de los pacientes; • La bedaquilina deberá usarse con cautela en personas con VIH, así como también en pacientes con comorbilidades (por ej. diabetes) o consumidores de alcohol o sustancias adictivas, debido a la escasa o ninguna información; • La bedaquilina deberá usarse como máximo durante 6 meses y a la dosis sugerida (400 mg diarios durante las primeras 2 semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana durante las 22 semanas restantes); • No debe agregarse bedaquilina sola a un régimen que no es efectivo; • Es imperativo realizar pruebas basales y monitoreo de prolongación del QT y desarrollo de arritmia; • Deberá implementarse monitoreo y control clínico de las comorbilidades (especialmente enfermedad cardíaca y hepática); • Se refuerza la notificación espontánea de reacciones adversas al fármaco a nivel nacional y se establece farmacovigilancia activa en los grupos de pacientes tratados con el fármaco;²⁹ • En ausencia de un ensayo específico PSD para bedaquilina, se deberá monitorear la resistencia a la bedaquilina a través de la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM); • Se deberá monitorear la resistencia a otros fármacos anti-TB siguiendo las recomendaciones de la OMS. 				

²⁹Para más detalles ver: A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/pharmacovigilance_tb/

Recomendación	
<i>En pacientes con TB-MDR ¿el agregado de bedaquilina a un régimen de base recomendado por la OMS mejora los resultados de los pacientes en forma segura?</i>	
Explicación	El grupo de expertos consideró que el impacto sobre la conversión del cultivo era suficientemente amplio para compensar los daños en la mayoría de los pacientes
Implementación y viabilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear la resistencia a la bedaquilina a través de la evaluación de la CIM en ausencia de una PSD específica para la bedaquilina • Monitorear la resistencia a otros fármacos anti-TB • Manejo de las comorbilidades (enfermedades cardíacas, etc.) • Monitoreo clínico • Preocupación sobre un aumento de la escala debido a los costos y/o limitaciones regulatorias locales
Deficiencias de la investigación	<ul style="list-style-type: none"> • Se deberán acelerar los estudios clínicos de fase 3 de seguridad y eficacia de la bedaquilina, con particular atención a la mortalidad (incluidas las causas de muerte) en el tratamiento de la TB-MDR • Desarrollo de una prueba confiable de resistencia a la bedaquilina • Estudios de farmacocinética, seguridad y eficacia en poblaciones específicas (niños, pacientes con VIH, consumidores de alcohol y de drogas, ancianos, mujeres embarazadas, TB extrapulmonar; personas con diabetes) • Estudios de seguridad que incluyan tipo, frecuencia y severidad de los eventos adversos (a corto y a largo plazo); • Interacciones farmacológicas, que incluyan otros fármacos para la TB existentes y de desarrollo reciente y ARV; • Mortalidad (incluidas las causas de muerte); • Adquisición de resistencia a la bedaquilina y a otros fármacos para la TB; • Duración y posología del tratamiento; • Aceptación de los pacientes; • Más investigación sobre la validez de la conversión del cultivo como marcador indirecto del resultado del tratamiento.
Revisión planificada	Para 2015 o antes si surgen datos sustanciales que incrementan el conocimiento sobre la seguridad, la toxicidad y la eficacia (por ej., estudios post-comercialización, ensayos y estudios en curso).

* En esta situación no sería razonable ninguna recomendación



Anexos

Anexo 1: Miembros del Grupo Directivo de Lineamientos de la OMS

Anexo 2: Miembros del Grupo de Expertos

Anexo 3: Objetivos y programa de la reunión del Grupo de Expertos

Anexo 4: Declaraciones de interés

Anexo 5: Glosario de términos GRADE

Anexo 6: Miembros del Panel de Revisión Externo



Anexo 1

Miembros del Grupo Directivo de Lineamientos de la OMS

Departamento Alto a la Tuberculosis (STB)

Dennis Falzon

Katherine Floyd

Haileyesus Getahun

Malgosia Grzemska

Ernesto Jaramillo

Christian Lienhardt

Mario Raviglione

Fraser Wares

Diana Weil

Karin Weyer



Anexo 2

Miembros del Grupo de Expertos

Presidencia:

Dr. Holger Schünemann

Presidente, Departamento de
Epidemiología Clínica y Bioestadística
McMaster University
1280 Main St W., HSC 2C16
L8S 4K1 – Hamilton, ON
Canadá

Miembros:

Dr. Elie Akl

Profesor Adjunto de Medicina y
Director de la
Unidad de Epidemiología Clínica
Departamento de Medicina Interna
American University of Beirut Medical
Center P.O. Box: 11-0236
Riad-El-Solh
Beirut 1107 2020
Líbano

Dr. Adekunle Victor Babawale

Programa nacional de control de la TB,
la lepra y la úlcera de Buruli,
Akwa Ibom House
Plot 540, Constitution Avenue
Central Bussiness District, 900211
Federal Capital Territory-Abuja
Nigeria

Dr. Mauricio L. Barreto

Profesor de Epidemiología en Salud Pública
Instituto de Salud Colectiva
Universidade Federal da Bahia
Rua Basílio da Gama s/n – Canela
40110-040 Salvador Bahía
Brasil

Dr. Martien W. Borgdorff

Director
Profesor de Epidemiología
Servicio de Salud Pública Ámsterdam
Departamento de Enfermedades Infecciosas
Nieuwe Achtergracht 100
1018 WT Ámsterdam
Holanda

Dra. Erlina Burhan

Departamento de Neumología y
Medicina Respiratoria
Facultad de Medicina, Universidad de
Indonesia
Persahabatan Hospital
Jl. Persahabatan Raya No.1, Rawamangun
Jakarta 13230
Indonesia

Dr. Richard E. Chaisson

Profesor de Medicina, Epidemiología y Salud
Internacional
Centro para Investigación de la TB
Johns Hopkins University
1503 E. Jefferson Street
21231-1003 – Baltimore, Maryland
EE.UU.

Sra. Lucy Chesire

Directora Ejecutiva
Defensa de la TB
Ambassador Court, Block A5
P.O. BOX 50358 – 00100
Nairobi
Kenia

Sra. Erica Lessem

Subdirectora, Proyecto TB/VIH
Grupo de Acción para Tratamiento
261 Fifth Avenue, Suite 2110
New York, NY 10016
EE.UU.

Dr. Norbert Ndjeka

Director
TB resistente a los fármacos, TB & VIH
Grupo nacional de control y tratamiento de la TB
Office N709, North Tower Civitas
Building
Corner Andries&Struben Streets
Pretoria
SudÁfrica

Dr. Viet Nhung Nguyen

Vicedirector del National Lung Hospital
Director Adjunto Permanente de Vietnam
NTP
Vicepresidente Permanente, Asociación Alto
a la TB
Vicepresidente, VATLD
Miembro GLC de OMS / WPRO
463 Hoang HoaTham, Ba Dinh
Hanoi
Vietnam

Dr. Michael L. Rich

Partners in Health
Harvard Medical School
641 Huntington Avenue
Boston
EE.UU.

Dr. Simon Schaaf

Departamento de Pediatría y Salud Infantil
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Cape Town
Sud África

Dra. Susan van den Hof

Epidemióloga senior
KNCV Tuberculosis Foundation
PO Box 146, 2501 CC The Hague
Parkstraat 17, 2514 JD The Hague
Holanda

Dr. Francis Varaine

Médicos sin Fronteras – Francia
8 rue St Sabin 75444
Paris Cedex 11
Francia

Dr. Andrew A. Vernon

Director
Investigación de sistemas clínicos y de salud
Rama DTBE/NCHHSTP
Centros para el Control y la Prevención de las
Enfermedades
MS E-10
1600 Clifton Rd NE
30333 – Atlanta, GA
EE.UU.

Dr. Piret Viiklepp

Director del Registro de Tuberculosis de
Estonia
Coordinador del Programa Nacional de TB
Instituto Nacional para el Desarrollo de la
Salud Hiiu 42 Tallinn, 11619
Estonia

Observadores

Dr. Xiumin Huo

Farmacéutico en jefe
Office of Pharmacy Evaluation I
Center for Drug Evaluation
State Food and Drug Administration
Beijing
China

Dr. YaDiulMukadi

Global Health Bureau
Agencia de los Estados Unidos para el
Desarrollo Internacional (USAID)
1300 Pennsylvania Ave NW
Office 5.7-40
Washington D.C. 20523
EE.UU.

Consultores de recursos técnicos

Dr. Bernard Fourie

Profesor extraordinario
Microbiología Médica
Universidad de Pretoria
PO Box 749, La Montagne
Pretoria
SudÁfrica, 0184

Dra. Ekaterina Kurbatova – *participó a través de videoconferencia*

Catedrática Principal de Servicio
Equipo MDR, Rama Internacional de
Investigación y Programas
División Erradicación de la TB /NCHHSTP
Centros para el Control y la Prevención de
las Enfermedades de los EE.UU.(CDC)
Mailstop E-10
1600 Clifton Road, NE
Atlanta, Georgia, 30333
EE.UU.

Dr Charles Peloquin – *participó a través de videoconferencia*

Director
Infectious Disease Pharmacokinetics
Laboratory
College of Pharmacy, and Emerging
Pathogens Institute
University of Florida
1600 SW Archer Rd., Rm P4-33
Gainesville, FL 32610-0486
EE.UU.

Dra. Anna Vassall – *participó a través de videoconferencia*

London School of Hygiene and Tropical
Medicine
Keppel Street
London WC1E 7HT
Reino Unido

Oficina Central de la OMS

Secretaría STB

Dennis Falzon
HaileyesusGetahun
MalgosiaGrzemska
Ernesto Jaramillo
Christian Lienhardt
Mario Raviglione
Fraser Wares
Diana Weil
Karin Weyer
JoëlKeravec, WHO/TBP/GDF
Lisa Hedman, WHO/EMP
Kris Weerasuriya, WHO/EMP
PieroOlliaro, WHO/TDR
Brenda Waning, UNITAID

GRC (observadores)

Charles Penn, WHO/AIP
SusanNorris

Anexo 3

Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

29–30 de enero de 2013, Ginebra

Objetivos y programa de la reunión

Antecedentes:

La aparición de tuberculosis resistente a los fármacos es una amenaza importante para la atención y el control de la tuberculosis a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2011 se produjeron alrededor de 310.000 casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) (es decir, resistente a la rifampicina y a la isoniacida) en pacientes con TB notificados. Solo el 19% de estos pacientes fueron informados a la OMS, en gran medida como consecuencia de brechas críticas en la capacidad de diagnóstico y tratamiento de la mayoría de los países. Asimismo, 85 países han informado ahora por lo menos un caso de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR), una forma de TB que es resistente a por los menos cuatro de los medicamentos anti-TB más importantes, y está asociada con elevada mortalidad en las personas con VIH.³⁰

Se espera que el despliegue mundial de pruebas diagnósticas nuevas y rápidas de resistencia a los medicamentos, como el análisis con Xpert MTB/RIF, aumente la demanda de tratamiento de los pacientes con TB-MDR. Los regímenes terapéuticos actuales para la TB resistente a los fármacos distan de ser satisfactorios. Mientras que la mayoría de los pacientes con TB sensible a los fármacos usualmente pueden ser tratados con éxito con un curso de tratamiento de 6 meses, en la mayoría de los casos de TB-MDR se usa un tratamiento de 20 meses de duración o más, que requiere la administración diaria de fármacos arcaicos que son más tóxicos y menos efectivos que los usados para tratar la TB sensible a los fármacos. Entre los pacientes con TB-MDR que iniciaron tratamiento a nivel mundial en 2009, solo el 48% logró el éxito terapéutico, en gran medida como consecuencia de una elevada frecuencia de muerte (15%) y de pérdida en el seguimiento (28%), comúnmente asociado con reacciones adversas a los medicamentos. En un subgrupo de 200 pacientes (TB-XDR) en 14 países, el éxito terapéutico alcanzó solo el 33% en general, y el 26% de los pacientes fallecieron.³¹

El panorama de desarrollo de fármacos para la TB ha evolucionado extraordinariamente en los últimos diez años, y hay actualmente, o habrá muy pronto, fármacos nuevos ingresando en estudios de fase III para el tratamiento de la TB-MDR. La OMS tiene la intención de convocar a un Comité de Expertos (CE) para evaluar las evidencias disponibles sobre la eficacia, la seguridad y la efectividad de un nuevo fármaco, la bedaquilina, para el tratamiento de la TB-MDR, y recomendar si los lineamientos de la OMS sobre el tratamiento de la TB-MDR deberán complementarse con una guía provisional sobre el uso

³⁰ *Global tuberculosis control: WHO report 2010* (WHO/HTM/TB/2010.7). Geneva, World Health Organization. 2010.

³¹ *Global tuberculosis control: WHO report 2010* (WHO/HTM/TB/2010.7). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2010.

de este medicamento. Cabe destacar que se presentaron expedientes antes varias autoridades regulatorias y actualmente se encuentran en evaluación con procedimientos de aprobación ‘acelerada’ y ‘condicional’.

Objetivo general:

El GE evaluará el beneficio agregado de la bedaquilina, un nuevo agente desarrollado para el tratamiento de la TB-MDR, una forma de TB potencialmente mortal, y proporcionará recomendaciones a la OMS para que proporcione una guía provisional a los países sobre su uso junto con otros fármacos de segunda línea usados en el tratamiento de la TB-MDR, si corresponde.

Objetivos específicos:

1. Evaluar los daños/beneficios de la bedaquilina en combinación con fármacos actualmente recomendados para la TB-MDR de acuerdo con los siguientes criterios:
 - 1.1 De eficacia, a través de la evaluación del desempeño del nuevo fármaco versus placebo agregado al tratamiento de base optimizado, utilizando los marcadores indirectos de ‘conversión del cultivo a los 6 meses’ y ‘tiempo hasta la conversión del cultivo’ y otros resultados.
 - 1.2 De seguridad, a través de la evaluación del tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el nuevo medicamento y la mortalidad.
 - 1.3 De accesibilidad, incluso a través del costo estimado y la relación costo-efectividad del tratamiento de la TB-MDR con el nuevo fármaco sobre la base de estudios de modelamiento.
2. En función de esta evaluación proporcionar, según corresponda, una guía provisional sobre el uso del fármaco como parte de regímenes terapéuticos para la TB-MDR recomendados por la OMS, que incluya la atención a todas las preocupaciones relevantes para el uso de un nuevo fármaco para el cual aún no hay datos de estudios clínicos de fase III disponibles. Esto incluirá describir los datos adicionales que se deberán obtener y los parámetros mínimos que se deberán implementar cuando se usen nuevos regímenes en los programas.

La *guía provisional* estará dirigida a formuladores de políticas, programas nacionales de TB, profesionales de la salud, académicos, donantes y asociados técnicos.

Resultados esperados

1. Redactar una recomendación preliminar sobre la base de la calidad de las evidencias, el impacto en la salud, la viabilidad, la relación costo-efectividad, los valores de los pacientes, así como también valoraciones sobre las compensaciones entre beneficios y daños, que incluya la descripción de parámetros que deberán implementarse a nivel de los programas para monitorear y evaluar la introducción y el uso del fármaco en los regímenes recomendados para la TB-MDR;
2. Identificar otras necesidades en términos de los datos y de futuras investigaciones durante el período provisional hasta que estén disponibles los datos finales de fase III.

DÍA 1 – 29 de enero de 2012		<i>Presidente: HolgerSchünemann</i>
9:00 – 9:15	Bienvenida e introducción	Mario Raviglione
9:15 – 9:45	Objetivos de la reunión Presentación de los participantes Manifestaciones de la Declaración de Interés	Christian Lienhardt
<i>Sesión 1: Antecedentes y procedimientos</i>		
9:45 – 10:00	Requisitos de la OMS para los lineamientos basados en las evidencias	Mary LynGaffield
10:00 – 10:30	Enfoque GRADE para los lineamientos de la OMS	HolgerSchünemann
10:30 – 10:45	Revisión de los lineamientos de tratamiento para la TB-MDR	Dennis Falzon
10:45 – 11:00	La pregunta PICO para la guía provisional sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR	HolgerSchünemann
11:00 – 11:30	<i>Receso</i>	
<i>Sesión 2: Revisión de los datos disponibles sobre la bedaquilina</i>		
11:30 -11:50	Revisión de los datos preclínicos, toxicológicos y farmacocinéticos	Bernard Fourie
11:50 – 12:30	Discusión	Todos
12:30 –13:30	<i>Almuerzo</i>	
13:30 – 14:15	Revisión de los principales resultados de eficacia y seguridad	Bernard Fourie
<i>Sesión 3: Aspectos de eficacia</i>		
14:15 – 14:30	Conversión del cultivo como resultado indirecto del tratamiento	Katya Kurbatova (en forma remota)
14:30 – 15:45	Discusión	Participante (Andrew Vernon) Todos
15:45 – 16:15	<i>Receso</i>	
<i>Sesión 4: Aspectos de seguridad y mortalidad</i>		
16:15 – 17:30	Discusión	Participante (Michael Rich) Todos
17:30 – 18:00	Síntesis y puntos clave	HolgerSchünemann
18:00	<i>Fin del Día 1</i>	

DÍA 2 – 30 de enero de 2012		<i>Presidente: HolgerSchünemann</i>
Sesión 5: Aspectos de la relación costo-efectividad		
8:00 – 8:20	Presentación del análisis de modelamiento del EC	Anna Vassall (en forma remota)
8:20 – 9:00	Discusión	Todos
Sesión 6: Recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR		
9:00 – 10:15	Establecer recomendaciones preliminares basadas en la calidad de las evidencias, el balance entre efectos deseados y no deseados, recursos, viabilidad, valores y preferencias.	Todos
10:15 – 10:45	<i>Receso</i>	
Sesión 6: Recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR (cont)		
10:45 – 12:30	Establecer recomendaciones preliminares basadas en la calidad de la evidencia, el balance entre efectos deseados y no deseados, recursos, viabilidad, valores y preferencias.	Todos
12:30 -13:30	<i>Almuerzo</i>	
Sesión 6: Recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina(cont)		
13:30 – 15:30	Evaluar las recomendaciones en general (cont), incluidas las condiciones asociadas con las recomendaciones potenciales. Completar la grilla de decisión y determinar la fuerza de la recomendación.	Todos
15:30 – 16:00	<i>Receso</i>	
16:00 – 16:30	Recomendación para futuros datos y futuras investigaciones, que incluya diversas poblaciones (pacientes con VIH, niños)	Todos
16:30 – 17:30	Síntesis y revisión de las recomendaciones finales	Todos
17:30 – 18:00	Próximos pasos, implementación y conclusión	Karin Weyer/Diana Weil/Mario Raviglione
18:00	<i>Clausura</i>	



Anexo 4

Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

Declaraciones de interés

Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR		
Ninguno declarado		
Elie Akl AdekunleVictorBabawele Mauricio Baretto Dr Martien W. Borgdorff Erlina Burhan	Richard E. Chaisson Ms Lucy Chesire NorbertNdjeka NguyenVietNhung	Michael L. Rich Simon Schaaf HolgerSchünemann Francis Varaine Susan Van Den Hof PiretViiklepp
1		 Organización Mundial de la Salud

Declaraciones de interés

Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR	
Declarados: no significativos	
Andrew Vernon	Supervisa una división de los CDC que financia un consorcio que realiza estudios clínicos en TB que recibe financiación moderada (por ej., suministros de fármacos para estudios) de varios fabricantes. Un laboratorio, Sanofi-Aventis, proporcionó US\$1,7 millones a la CDC Foundation para financiar el trabajo sobre rifapentina. Ni mi personal ni yo hemos recibido beneficio personal alguno por estos fondos.
2	 Organización Mundial de la Salud

Declaraciones de interés

<p>Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR</p> <p>Declarados: no significativos</p>	
<p>Erica Lessem</p>	<p>1. El Proyecto TB/VIH del TAG recibe financiación de la Fundación Bill & Melinda Gates para realizar actividades de difusión para acelerar la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas para combatir la TB y la coinfección TB/VIH, y promover el acceso universal a herramientas y servicios efectivos. Las actividades apoyadas por estos fondos incluyen operaciones del equipo del Proyecto TB/HIV, participación en reuniones con investigadores y formuladores de políticas clave, asistencia a conferencias científicas, redacción de publicaciones tales como el Informe de Medicamentos en Desarrollo, que proporciona una reseña de todos los nuevos fármacos, pruebas diagnósticas y vacunas en desarrollo para la TB y otras enfermedades, y coordinación de una junta consultora global de TB para la comunidad que proporciona información sobre el desarrollo y la implementación de nuevas herramientas para combatir la TB.</p> <p>2. Además, el programa de Hepatitis C del TAG recibió de JanssenTherapeutics/TibotecTherapeuticsUS\$10.000/año en 2011 y 2012 (no por ningún trabajo mío ni por el proyecto TB/VIH)</p>
 <p>Organización Mundial de la Salud</p>	
<p>3 </p>	

Declaraciones de interés

<p>Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR</p> <p>Personal de recursos técnicos – Ninguno declarado</p>		
<p>Bernard Fourie</p> <p>Ekaterina Kurbatova</p>	<p>Charles Peloquin</p>	<p>Anna Vassall</p>
 <p>Organización Mundial de la Salud</p>		
<p>4 </p>		

Declaraciones de interés

Reunión del Grupo de Expertos sobre recomendaciones provisionales para el uso de bedaquilina en el tratamiento de la TB-MDR	
Observadores	
XiuminHuo	Farmacéutico jefe, State Food and Drug Administration, Beijing, China
Mukadi Ya-Diul	Trabaja para una organización de financiación que respalda la investigación y el desarrollo de medicamentos
5	 Organización Mundial de la Salud

Anexo 5

Glosario GRADE

Calidad de las evidencias

Se refiere a un cuerpo de evidencias y no a estudios individuales (es decir, significa más que riesgo de sesgo de los estudios). Incluye la consideración del riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia, carácter indirecto, y sesgo de publicación, así como también la magnitud del efecto terapéutico y la presencia de un gradiente dosis-respuesta. En el contexto de una revisión sistemática, las valoraciones de la calidad de las evidencias reflejan el grado de nuestra confianza en que los estimados del efecto son correctos. En el contexto de proporcionar recomendaciones, las valoraciones de la calidad reflejan el grado de nuestra confianza en que los estimados de un efecto son adecuados para respaldar una decisión o recomendación particular.

Carácter indirecto

Se refiere a si la evidencia responde directamente la cuestión de la atención de la salud. El carácter indirecto puede ocurrir cuando no contamos con comparaciones directas o frente a frente entre dos o más intervenciones de interés; también puede ocurrir cuando la cuestión abordada por el panel de pautas o por los autores de una revisión sistemática difiere de la evidencia disponible con respecto a la población, a la intervención, al comparador o a un resultado.

Efecto absoluto

La medida absoluta de los efectos de la intervención es la diferencia entre el riesgo inicial de un resultado (por ejemplo, en pacientes que reciben intervenciones de control o estimado en los estudios observacionales) y el riesgo del resultado después de aplicar la intervención; es decir, el riesgo de un resultado en personas que estuvieron expuestas o recibieron una intervención. El efecto absoluto se basa en la magnitud relativa de un efecto y el riesgo inicial.

Efecto relativo

El efecto relativo para un resultado dicotómico de un solo estudio o un metaanálisis será típicamente una relación de riesgo (riesgo relativo), cociente de posibilidades u, ocasionalmente, un índice de riesgo.

Estudio aleatorizado controlado

Estudio experimental en el cual se comparan dos o más intervenciones asignadas aleatoriamente a los participantes. En la mayoría de los estudios, se asigna una intervención a cada individuo pero a veces la asignación es para grupos definidos de individuos (por ejemplo, en una vivienda) o se asignan intervenciones entre individuos (por ejemplo, en diferentes órdenes o para diferentes partes del cuerpo).

Evidencia de alta calidad

Tenemos mucha confianza en que el efecto real está cerca del estimado del efecto.

Evidencia de baja calidad

Nuestra confianza en el estimado del efecto es limitada: el efecto real puede diferir sustancialmente del estimado del efecto.

Evidencia de calidad moderada

Tenemos moderada confianza en el estimado del efecto: es probable que el efecto real esté cerca del estimado del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Evidencias de calidad muy baja

Tenemos muy poca confianza en el estimado del efecto: es probable que el efecto real difiera sustancialmente del estimado del efecto.

Fuerza de una recomendación

Grado de confianza de que los efectos deseados de adherencia a una recomendación superan los efectos no deseados, ya sea firme o débil/condicional.

Gradiente dosis-respuesta

Relación entre la cantidad de tratamiento administrado y su efecto sobre el resultado. Este factor puede aumentar la confianza en los resultados.

Imprecisión

Se refiere a si los resultados son suficientemente precisos. Cuando se evalúa la imprecisión, los paneles de lineamientos deben considerar el contexto de una recomendación y otros resultados, mientras que los autores de revisiones sistemáticas solo deben considerar la imprecisión para un resultado específico. Los autores deben considerar la amplitud de los intervalos de confianza, el número de pacientes (tamaño óptimo de la información) y el número de eventos.

Inconsistencia

Se refiere a una amplia diferencia en los estimados del efecto terapéutico (es decir, heterogeneidad o variabilidad en los resultados) en los estudios que sugiere verdaderas diferencias en el efecto terapéutico subyacente. Cuando la magnitud de los efectos de la intervención difiere, las explicaciones son responsabilidad de los pacientes (por ej., gravedad de la enfermedad), las intervenciones (por ej. dosis, intervenciones simultáneas, intervenciones comparadas), los resultados (por ej. duración del seguimiento) o los métodos del estudio (por ej. estudios aleatorizados con riesgo de sesgo de mayor y menor calidad).

Limitaciones del estudio (riesgo de sesgo)

El riesgo de resultados engañosos es consecuencia de defectos en el diseño o la realización de estudios aleatorizados u observacionales. Es una de las cinco categorías de razones para reducir el grado de calidad de las evidencias. Incluye ausencia de ocultamiento de la asignación; la ausencia de ciego; recuento incompleto de pacientes y eventos de resultado; sesgo selectivo de notificación de resultados; y otras limitaciones, como interrupción temprana para beneficiar, uso de medidas de resultados no validados, efectos remanentes en estudios cruzados, y sesgo de reclutamiento en estudios aleatorizados en *clusters*.

Perfil de evidencia

Tabla que resume la calidad de las evidencias disponibles, las apreciaciones que inciden en la valoración de la calidad y los efectos de las estrategias de manejo alternativas sobre los resultados de interés. Incluye una apreciación explícita de cada factor que determina la calidad de la evidencia para cada resultado. Los paneles de lineamientos deberán utilizarlo para asegurarse de que coinciden en las apreciaciones subyacentes a las evaluaciones de calidad y para establecer las apreciaciones.

Recomendación débil/condicional

La mayoría de los pacientes desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no. Los clínicos deberán reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente, y que deben ayudar a que cada paciente tome una decisión de tratamiento que coincida con sus valores y preferencias. La formulación de políticas requerirá debate sustancial y el compromiso de varias partes interesadas.

Recomendación firme

La mayoría de los pacientes desearía el curso de acción recomendado, y solo una pequeña proporción no; por lo tanto, los clínicos deberán ofrecer la intervención. En la mayoría de las situaciones, la recomendación puede adoptarse como política.

Resultado crítico

Resultado cuya importancia se ha evaluado como 7–9 en una escala de 1–9 cuando se toman decisiones respecto de la estrategia óptima de manejo.

Resultado importante

Resultado cuya importancia se ha evaluado como 4–6 en una escala de 1–9 cuando se toman decisiones respecto de la estrategia óptima de manejo. Es importante pero no crítico.

Resultado indirecto

Medida de resultado que no tiene importancia práctica directa pero se cree que refleja un resultado que es importante; por ejemplo, la presión arterial no es directamente importante para los pacientes pero se usa con frecuencia como resultado en los estudios clínicos porque es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular y ataques cardíacos. Los resultados indirectos suelen ser marcadores fisiológicos o bioquímicos que pueden medirse

de manera relativamente rápida y sencilla, y que se consideran predictores de resultados clínicos importantes. Con frecuencia se usan cuando la observación de los resultados clínicos requiere seguimiento prolongado. También se denominan resultados intermedios o criterios de valoración indirectos.

Sesgo

Error o desvío sistemático en los resultados o las inferencias respecto de la verdad. En estudios de los efectos de atención de la salud, los principales tipos de sesgo provienen de diferencias sistemáticas en los grupos que se comparan (sesgo de selección), la atención que se proporciona, la exposición a otros factores aparte de la intervención de interés (sesgo de desempeño), retiro o exclusión de personas que ingresaron a un estudio (sesgo de deserción) o cómo se evalúan los resultados (sesgo de detección). Las revisiones sistemáticas de los estudios también pueden verse particularmente afectadas por el sesgo de notificación, donde está disponible un subgrupo sesgado de todos los datos relevantes.

Anexo 6

Lista de miembros del Panel de Revisión Externo

(área de especialización entre paréntesis)

Jose A. Caminero, University General Hospital of Gran Canaria, Las Palmas, Spain and MDR-TB Unit Coordinator, The UNION, Paris, France – (Práctica clínica, representante de gGLC).

Gavin Churchyard, Chief Executive Officer, Aurum Institute for Health Research, Johannesburg, SouthAfrica – (Miembro de STAG-TB, práctica clínica, TB, TB/VIH, investigación, desarrollo de fármacos y vacunas).

Anna Marie Celina Garfin, Department of Health – National Center for Disease Prevention and Control, Philippines – (Gestión de programas, usuario final).

Giovanni Battista Migliori, Director, WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy – (Miembro de STAG-TB, neumólogo/especialista en TB-MDR-XR y asesor técnico en TB).

Ashok Kumar, Deputy Director General, Head Central TB Division & Project Director RNTCP, Directorate General Of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi, India –(Gestión de programas, usuario final).

Helen McIlleron, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town– (Farmacóloga clínica).

Richard Menzies, Director Respiratory Division, MUHC and McGill University, Montreal, Canada –(Investigación epidemiológica y clínica en TB).

RohitSarin, Director, LRS Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi, India and Chairman – (Consultor clínico en TB y enfermedades respiratorias, miembro de rGLC SEAR, usuario final).

Alena Skrahina, Scientific Director, Republican Research and Practical Centre forPulmonology and TB,Minsk, Belarus – (Gestión e investigación clínica, TB, TB-MDR/TBXR, VIH/TB, usuario final).

Maarten van Cleeff, KNCV Tuberculosis Foundation, TheHague, Holanda – (TB, TB/VIH,pobreza y ética, diagnóstico, fortalecimiento de sistemas de salud, investigación operativa, monitoreo y evaluación de programas).



**Organización Mundial
de la Salud**

ISBN 978 92 4 150548 2



9 789241 505482