

Los tratamientos provisionales a base de bedaquilina y delamanid se han llevado a cabo con éxito y no han conllevado riesgos a la salud.

Análisis provisional de endTB

Julio de 2018

Socios del consorcio:

Partners In Health

Médecins Sans Frontières (Médicos sin Fronteras)

Interactive Research and Development

Agradacimientos

Este análisis provisional del estudio observacional de endTB se realizó en un esfuerzo de colaboración por parte del equipo de endTB, que incluye Sidney Atwood¹, Nana Avagyan², Mathieu Bastard³, Meredith Cain⁴, Sandra Collin², Sylvine Coutisson², Clare Flanagan⁴, Molly Franke⁵, Catherine Hewison², Helena Huerga³, Aamir Khan⁶, Palwasha Khan⁶, Uzma Khan⁶, Naira Khachatryan², Tinatin Kotrikadze², Nathalie Lachenal², Sarah McAnaw⁴, Nara Melikyan³, Carole Mitnick⁵, Nataliya Morozova⁴, Ye Yint Naing², Elna Osso⁵, Michael Rich^{1,4,5}, Nazgul Samieva², K.J. Seung^{1,4,5,7}, Megan Striplin⁴, Yoseph Tassew², Francis Varaine², Stephen Wanjala², y Askar Yedilbayev⁴.

1. Hospital de Brigham and Women (Brigham & Women's Hospital)
2. Médicos Sin Fronteras (Médecins Sans Frontières)
3. Epicentro (Epicentre)
4. Socios en Salud (Partners In Health)
5. La Escuela Médico de Harvard (Harvard Medical School)
6. Investigación Interactiva y Desarrollo (Interactive Research 7 Development)
7. La Fundación de Eugene Bell (Eugene Bell Foundation)

Nos gustaría agradecer al Programa Nacional de la Tuberculosis y al equipo local en los países siguientes:

- Armenia
- Bangladesh
- Bielorrusia
- República Popular Democrática de Corea
- Etiopía
- Georgia
- Haití
- Indonesia
- Kazajstán
- Kenia
- Kirguizstán
- Lesoto
- Myanmar
- Pakistán
- Perú
- Vietnam
- Sudáfrica

Índi

Resumen del informe	3
Introducción	5
Procedimiento:	8
Estudio observacional de endTB	8
Calidad y limpieza de datos	10
Definiciones de variables dependientes e independientes	10
Inclusiones y exclusiones de los tres análisis	12
Análisis	13
Análisis de seguridad	14
Análisis de delamanida:	14
Análisis inyectable	15
Resultados	15
Resultados del análisis de seguridad	15
Análisis de Resultados de Delamanida:	18
Resultados del análisis de los fármacos inyectables	21
Debate	24
Análisis de seguridad	24
Análisis de delamanida	26
Análisis de inyectables	27
Conclusión	27
Figura 1. países endTB y periodod de inscripción	7
Figura 2. Inclusiones y exclusiones de los tres análisis.....	11
Tabla 1. Definición de grado de EA de relevancia clínica*	12
Tabla 2. Las características de 1244 pacientes de tuberculosis multirresistente que iniciaron con bedaquilina o delamanida desde 1 de abril 2015 a 30 junio 2017.	15
Tabla 3. Incidencia general de EA clínicamente relevante	17
Tabla 4. Incidencia general de EA clínicamente relevante	18
Tabla 5. Características de los pacientes que inician un tratamiento que contiene delamanida con un cultivo de esputo basal positivo	18
Tabla 6. La conversión del cultivo en un periodo de seis meses entre pacientes que reciben delamanida, global y en subgrupos.....	20
Tabla 7. Probabilidad relativa de conversión en un periodo de seis meses con un tratamiento inicial con delamanida comparado con un tratamiento con bedaquilina	21
Tabla 8. Características de los pacientes con tratamientos iniciales de bedaquilina o delamanida con un cultivo positivo al comienzo del estudio y pruebas de susceptibilidad a los ISL	21
Tabla 9. Porcentaje de pacientes cuyo cultivo se convirtió en seis meses estratificado por resistencia a un ISL al inicio del estudio	23
Tabla 10. Asociación de tratar con un ISL en el momento de iniciar bedaquilina o delamanida con la conversión del cultivo en seis meses estratificado por susceptibilidad farmacológica a un ISL al inicio del estudio.....	24
Tabla 11. Conversión de cultivos en endTB y otras cohortes	26

Resumen del informe

Cada año se diagnostican aproximadamente 600.000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (TB-MR), también conocida como tuberculosis con resistencia a la rifampicina (TB-RR). La tasa de curación de esta enfermedad a nivel mundial es solo de un 54 %. En 2012 se aprobó el uso de la bedaquilina para los pacientes con tuberculosis multirresistente; en 2013 se aprobó el de delamanid. Estos fármacos son los más novedosos que se han desarrollado en los últimos 50 años para el tratamiento de la tuberculosis. Pese a la imperiosa necesidad de contar con un tratamiento más eficaz para la TB-MR, la demanda global de delamanid y bedaquilina es escasa. Los objetivos de endTB son facilitar el acceso a estos dos medicamentos, aumentar el número de países que dispongan de ellos, luchar por que tengan un precio más asequible y apostar por la formación del personal sanitario en este ámbito y la actualización e implantación del Programa Nacional contra la Tuberculosis. Financiado por Unitaaid, endTB está conformado por tres ONG: Partners In Health (PIH), Médicos Sin Fronteras (MSF) e Interactive Research and Development (IRD), que colaboran con los Programas Nacionales contra la Tuberculosis de todo el mundo.

Una de las contribuciones más importantes de endTB es la realización de un estudio observacional multicéntrico sobre la eficacia e inocuidad de la bedaquilina y de delamanid. Este estudio se centra en pacientes de 17 países pertenecientes a cuatro continentes cuyos tratamientos contenían delamanid o bedaquilina. Es la primera vez que se investiga exhaustivamente a un grupo tan numeroso de pacientes que han tomado bedaquilina o delamanid. Este estudio empezó en abril de 2015 y hoy en día sigue registrando nuevos pacientes.

Este estudio temporal expone los resultados de tres análisis diferentes:

1. **Análisis de inocuidad:** ¿Qué efectos adversos sufren los pacientes con tratamientos que incluyen bedaquilina o delamanid?
2. **Análisis de delamanid:** ¿Cuáles son los pros y los contras que justifican el uso de delamanid en tratamientos contra la tuberculosis multirresistente?
3. **Análisis de medicamentos inyectables:** ¿Se recomienda o desaconseja el uso de tratamientos con inyectables esporádicamente para los pacientes de TB-MR cuando la bedaquilina o delamanid están disponibles?

Todo el grupo principal de pacientes (1.244 pacientes de tuberculosis multirresistente con un tratamiento de bedaquilina o delamanid) se incluyó en el **Análisis de inocuidad**. Si bien es cierto que la prolongación del intervalo QT es un motivo de preocupación, en el estudio observacional de endTB se ha observado que la prolongación del intervalo QT de interés clínico es bastante menos frecuente que otros efectos adversos relacionados con fármacos convencionales de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis. Solo el 2,7 % de los pacientes percibió un intervalo QTcF > 500 ms, mientras que los efectos adversos asociados a inyectables o linezolid son mucho más frecuentes. El 35,6 % de los pacientes a los que se les administró inyectables esperaban sufrir al menos uno de los siguientes efectos adversos: pérdida de la audición, insuficiencia renal aguda, hipopotasemia o hipomagnesemia. Al 19,9 % de los pacientes a los que se les administró un inyectable percibieron pérdida de la capacidad auditiva por primera vez, o bien se empeoró su audición aún más. El 11,0 % de los pacientes que tomaron linezolid sufrieron una de las siguientes patologías a causa del fármaco: neuropatía periférica, neuritis óptica o mielosupresión.

En el **Análisis de delamanid** participaron 658 pacientes. Por lo general, los pacientes a los que se les administró delamanid contaban con una tasa elevada de comorbilidades, incluido el VIH (18 %), la

diabetes (18 %) y la hepatitis C (21 %). La mayoría padecían enfermedades bilaterales y cavitarias, que se evidenciaron en la radiografía torácica. Además, un tercio de los pacientes estaban diagnosticados de tuberculosis extremadamente resistente. Un 79 % (95 % IC: 0,73 - 0,85) de los pacientes experimentó conversión del cultivo a los seis meses. La probabilidad de conversión fue similar para los pacientes VIH negativo, aquellos con tuberculosis extremadamente resistente o aquellos cercanos a esta con resistencia a las fluoroquinolonas y aquellos a los que se les administraron cinco fármacos probablemente eficaces, pero fue considerablemente más baja para 32 pacientes con VIH (0,63; 95% IC: 0,31 - 0,82).

El **Análisis de Inyectables** incluyó a 633 pacientes, de los cuales 353 tenían un inyectable de segunda línea en la fase inicial del tratamiento con bedaquilina o delamanid. Comparado con aquellos pacientes a los que no se les administró un inyectable, los pacientes a los que sí se les proporcionó un medicamento inyectable y contaban con cepas sensibles a los inyectables vieron un incremento en su conversión de cultivo a los seis meses. Por el contrario, los pacientes con cepas resistentes a los medicamentos inyectables no notaron ninguna mejoría en este aspecto.

Se puede afirmar que no hay pruebas de que los tratamientos con delamanid o bedaquilina supongan un riesgo para la salud. A ambos fármacos se les acusa de la prolongación del intervalo QT, pero en el estudio de endTB no se ha observado una prolongación de interés clínico con demasiada frecuencia. La unidad PV de Médicos sin Fronteras evaluó las muertes y los efectos adversos graves: a día de hoy no se han advertido riesgos a la salud de tal gravedad. Está claro que el electrocardiograma juega un papel importante en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, sin embargo, también es cierto que se deberían emplear más recursos y esfuerzos en investigar efectos adversos más frecuentes e incluso potencialmente mortales que están relacionados con otros medicamentos.

Los datos de endTB coinciden con estudios anteriores que demuestran que delamanid es un fármaco efectivo en el tratamiento contra la TB-MR. La conversión de cultivo a los seis meses que experimentaron los pacientes que incluyen delamanid en su tratamiento es un buen dato en este grupo de pacientes crónicos y muy resistentes a otros fármacos. Este medicamento no provoca casi ningún problema de salud ni de tolerancia, por lo que debería considerarse muy positivamente como un fármaco eficaz y seguro al planificar el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.

Los profesionales sanitarios y los pacientes tienen que sopesar los pros y los contras a la hora de decidir si reemplazar los medicamentos inyectables. En el estudio de endTB se ha demostrado que los pacientes con cepas no resistentes a los inyectables se han visto beneficiados por un tratamiento que incluya medicamentos inyectables, ya que se observó una conversión de cultivo a los seis meses. El estudio también demuestra claramente que los efectos adversos asociados a los inyectables y linezolid son más frecuentes que los asociados a la bedaquilina o a delamanid.

La eficacia y seguridad de los fármacos que se observa en este estudio respalda la decisión de que aumente la importancia de la bedaquilina y delamanid como fármacos para el tratamiento de la TB-MR. La gran tasa de conversión de cultivo a los seis meses evidencia la eficacia de delamanid como medicamento contra la tuberculosis multirresistente. Delamanid y la bedaquilina parecen ser más seguros que otros medicamentos de uso más frecuente, como los inyectables o linezolid. Los resultados de este estudio apuntan a que la bedaquilina y delamanid serán los principales responsables de que el tratamiento contra la tuberculosis multirresistente sea más eficaz.

Introducción

Cada año se diagnostican aproximadamente 600.000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (TB-MR), también conocida como tuberculosis con resistencia a la rifampicina (TB-RR). La tasa de curación de esta enfermedad a nivel mundial es solo de un 54 %. En 2016 fallecieron 240.000 personas a causa de la tuberculosis multirresistente.¹ La tuberculosis multirresistente no solo es una enfermedad mortal, sino que también es altamente contagiosa, de diagnóstico tardío, con un tratamiento largo que provoca efectos secundarios molestos e incluso, a veces, permanentes y con un resultado de tratamiento contraproducente, lo cual contribuye a la alta tasa de contagio. La falta de acceso a un tratamiento eficaz es una de las principales razones por las cuales la incidencia de TB-MR está aumentando en todo el mundo.

Cuando se aprobó el uso de dos nuevos fármacos, la bedaquilina y delamanid, en 2012 y 2013 respectivamente, para los pacientes con tuberculosis multirresistente, se abrió un camino esperanzador en la lucha contra la enfermedad. Aún así, pese a la imperiosa necesidad de contar con un tratamiento más eficaz para la TB-MR, la demanda global de delamanid y bedaquilina es escasa. Los objetivos de endTB son facilitar el acceso de estos dos medicamentos, aumentar el número de países que dispongan de ellos, luchar por que tengan un precio más asequible y apostar por la formación del personal sanitario en este ámbito y la actualización e implantación del Programa Nacional contra la Tuberculosis.² Financiado por Unitaid, endTB está conformado por tres ONG: Partners In Health (PIH), Médicos Sin Fronteras (MSF) e Interactive Research and Development (IRD), que colaboran con los Programas Nacionales contra la Tuberculosis de todo el mundo.

Una de las contribuciones más importantes de endTB es la realización de un estudio observacional multicéntrico que se ha elaborado empleando un protocolo común, recopilando y analizando datos, para averiguar cómo de eficaces e inocuos son la bedaquilina y delamanid. Hay muchas preguntas de importancia sustancial que merecen ser respondidas sobre el uso de la bedaquilina y delamanid en tratamientos que también contienen los siguientes fármacos reposicionados: linezolid y clofazimina. Este informe pretende abordar las siguientes tres cuestiones:

Análisis de inocuidad: ¿Qué efectos adversos sufren los pacientes con tratamientos que incluyen bedaquilina o delamanid?

Los posibles efectos adversos de la bedaquilina y delamanid, sobre todo la cardiotoxicidad, siguen siendo motivo de preocupación a nivel nacional. La segunda fase de los ensayos de ambos medicamentos reflejó un riesgo de la prolongación del intervalo QT.^{3,4} El exceso de mortandad en el seguimiento posterior al tratamiento con bedaquilina en la tercera fase del ensayo provocó que se incluyese una advertencia en un cuadro negro en el prospecto del medicamento. Los resultados de la tercera fase de la bedaquilina aún no se han publicado (ensayos clínicos NCT02409290), pero este fármaco se ha usado extensamente en grupos específicos de población sin causar ningún riesgo a la salud adicional, con lo que la preocupación con respecto al exceso de mortandad que se observó en la segunda fase del ensayo ha disminuido.

¹ Organización Mundial de la Salud. Informe global de tuberculosis de 2016. (Organización Mundial de la Salud, 2017).

² Cox V, Brigden G, Crespo RH, et al. Global programmatic use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22(4): 407-412.

³ Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 564-74.

⁴ Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1393-1400.

Aunque la tercera fase del ensayo de delamanid ha concluido, aún no se han publicado los resultados. El perfil de seguridad es excelente: el riesgo de prolongación del intervalo QT es menos pronunciado que el que causan otros medicamentos contra la tuberculosis y también ha disminuido la preocupación inicial con respecto a las anomalías en los niveles de albúmina. No obstante, el seguimiento sistemático y los informes de toxicidad son escasos fuera del entorno del ensayo clínico, por lo que ambos fármacos aún causan incertidumbre.

Es la primera vez que se investiga exhaustivamente a un grupo tan numeroso de pacientes que tomaban bedaquilina o delamanid. Los datos referentes a los efectos adversos se recabaron de manera uniforme, lo que supuso una excelente oportunidad para determinar la frecuencia de efectos adversos en pacientes fuera del ensayo clínico.

Análisis de delamanid: ¿Cuáles son los pros y los contras que justifican el uso de delamanid en tratamientos contra la tuberculosis multirresistente?

En la segunda fase del ensayo se descubrió que delamanid seguía activo a los dos meses y de estos en adelante, así que recibió la estricta aprobación de las autoridades reguladoras.⁵ En la tercera fase del ensayo se advirtió una tasa de éxito del 80 % a los seis meses entre los pacientes a los que se les administró delamanid. Aunque se observaron diferencias significativas en los análisis secundarios de conversión de cultivo de esputo, la superioridad de delamanid no se estableció formalmente en la variable principal de evaluación de conversión a los seis meses. En los estudios en la segunda y tercera fase se dejó de administrar bedaquilina y delamanid antes de la finalización del tratamiento, así pues, esto probablemente redujo los beneficios que podrían haber supuesto su administración. Al no haberse publicado los resultados sobre la eficacia de delamanid de la tercera fase y al haber arrojado resultados alentadores con respecto a su seguridad, se duda sobre el papel que pueda jugar delamanid de cara a tratamientos que incluyan más fármacos contra la tuberculosis multirresistente.

La inclusión de delamanid en los tratamientos de esta enfermedad a nivel mundial ha sido extremadamente lenta, aun comparándola con el uso de bedaquilina. El estudio observacional de endTB ha contado con el mayor grupo de pacientes bajo régimen de delamanid hasta la fecha, por lo tanto, está orientado específicamente a averiguar si delamanid es un fármaco eficaz para el tratamiento contra la TB-MR. Aunque los resultados definitivos de la mayoría de los pacientes de endTB no están disponibles, este análisis ofrece resultados provisionales para los pacientes con tratamientos que incluyen delamanid en el estudio observacional de endTB.

Análisis de medicamentos inyectables: ¿Se recomienda o desaconseja el uso de tratamientos con inyectables esporádicamente para los pacientes de TB-MR cuando la bedaquilina o delamanid están disponibles?

La toxicidad de los inyectables es extremadamente frecuente y puede provocar discapacidad permanente (por ejemplo, pérdida de audición) o la muerte. A raíz de esta problemática se han empezado a sustituir cada vez más los inyectables; en muchos casos por bedaquilina o delamanid, con o sin otros medicamentos adicionales. Hoy en día la OMS recomienda los medicamentos inyectables para los tratamientos de tuberculosis multirresistente, por lo que sustituir los inyectables en los tratamientos contra la TB-MR es una decisión trascendental que afecta a todos los pacientes que padecen esta enfermedad. Pese a que profesionales y programas sanitarios están poniendo esto en práctica cada vez más, hay muy poca información sobre cómo llevar este

⁵ Gler M, Skrponoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366(23): 2151–6.

tratamiento a cabo en pacientes con regímenes de TB-MR convencionales, de 20 meses, o de nueve, más cortos. ¿Se puede sustituir el inyectable por un solo fármaco o se necesitan varios medicamentos? Y en caso de que la sustitución sea posible: ¿qué medicamento o combinación de estos es la mejor opción?

En los casos que se han estudiado en endTB se han encontrado una gran variedad de razones por las cuales no se le pueda administrar un inyectable a un paciente en concreto. Puede que haya pacientes con cepas de tuberculosis resistentes a uno de los inyectables y que tengan que empezar a tomar bedaquilina o delamanid para reforzar el tratamiento. También se puede dar el caso de que un inyectable provoque toxicidad a un paciente y que este se sustituya por bedaquilina o delamanid. Estas decisiones clínicas se han tomado de acuerdo con las circunstancias individuales de cada paciente. En este análisis se compara la conversión de cultivo a los seis meses de pacientes a los que no se les administró un inyectable con aquellos a los que sí se les administró ese tipo de medicamento.

Procedimiento:

Estudio observacional de endTB

Este estudio observacional, parte de un proyecto de endTB, fundado por Unitaid, se centra en pacientes cuyos tratamientos contenían delamanid o bedaquilina. Los pacientes fueron tratados bajo condiciones programáticas rutinarias de acuerdo con las pautas nacionales y las de la OMS en 17 países en cuatro continentes (Haití y Vietnam comenzaron después de la fecha límite de inclusión para este análisis provisional). Un protocolo de estudio estándar que guió la recolección de datos, pero no el tratamiento, fue aprobado por las juntas de revisión de ética/institucional (E/IRB) que supervisan la investigación realizada por los tres socios del consorcio, así como por los E/IRB en cada país del proyecto endTB.

Los pacientes son elegibles para su inclusión en la cohorte observacional de endTB si reciben bedaquilina o delamanida en uno de los emplazamientos de endTB mientras dure el proyecto endTB en ese lugar (Figura 1). Los pacientes consintieron la inclusión de sus datos clínicos en el análisis del estudio observacional. Para un pequeño subconjunto de pacientes que habían iniciado y suspendido el tratamiento antes de que se aprobara localmente el componente de investigación del proyecto, los E/IRB prescindieron de su consentimiento y los datos se capturaron retrospectivamente para el estudio. El estudio observacional de endTB está registrado en www.clinicaltrials.gov (Ensayo clínico NCT02754765).

Figura 1. países endTB y periodos de inscripción

País	2015				2016				2017				2018			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Armenia																
Georgia																
Bielorrusia																
Lesoto																
Kenia																
Kazajistán																
Perú																
Myanmar																
Bangladesh																
Pakistán																
Etiopía																
RPDC																
Indonesia																
Kirguistán																
Sudáfrica																

Todos los datos se recopilan en tiempo real mediante formularios de recopilación de datos estándar, con pautas de realización, y luego se ingresan en el EMR de endTB (Bahmni v.2.2.0, creada en la plataforma de OpenMRS v.2.0.4). El EMR proporciona herramientas de seguimiento al paciente, herramientas de monitoreo programático y exportaciones anónimas. Las exportaciones se envían de cada país a la central para depurar y asegurar la calidad de los datos e integrarlos para poder

analizarlos.

La recopilación completa de datos incluye las características básicas del paciente (edad, sexo, estado civil), comorbilidades (VIH, hepatitis B y C, enfermedades no infecciosas como la enfermedad renal, hepática y cardíaca), antecedentes de tratamiento de la TB e indicación para un tratamiento de bedaquilina o delamanida. Los datos longitudinales recopilados a lo largo de la participación en el estudio incluyen: la adherencia al tratamiento y los resultados bioquímicos, microbiológicos, del examen clínico, del ECG y de la prueba audiométrica.

Los datos sobre los EA se registran de forma rutinaria para ser analizados. Un conjunto de nueve EA son registrados independientemente de su gravedad (

Tabla 1). Otros EA clínicamente importantes se definen como aquellos que conllevan la interrupción permanente de un medicamento para la TB o cualquier otra cosa de interés clínico, según determinen los médicos tratantes. Todos los EA registrados son calificados por el médico informante de acuerdo con la Escala de gravedad de MSF (<http://endtb.org/resources/pharmacovigilance>) diseñada específicamente para evaluar los EA informados en los proyectos de la TB MDR. Se basa principalmente en la tabla de toxicidad estandarizada y de uso común para enfermedades infecciosas y el sistema de clasificación de la División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (DMID), complementado con una selección de términos de la escala de Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer. Los EA graves también se informan a la unidad de farmacovigilancia (FV) de MSF en Ginebra en las primeras 24 horas y se almacenan en una base de datos separada. Los datos de la base de datos FV se concilian con la HCE de cada país regularmente. Para los fines de este informe, cualquier EA registrado en la HCE de endTB o en la base de datos de la unidad FV que cumpla con la definición de "clínicamente relevante" se incluyó en el Análisis de Seguridad.

Calidad y limpieza de datos

El control de calidad y la limpieza de datos se realizan tanto a nivel nacional como a nivel central. Los sitios de prueba y los socios del consorcio envían conjuntos de datos al administrador central de datos en Boston mensualmente y se verifica su calidad. Se envía un informe de calidad de los datos con una lista de consultas específicas a cada sitio de prueba del proyecto para que hagan aclaraciones. Cuando es necesario, se documentan y realizan las correcciones en el HCE.

Definiciones de variables dependientes e independientes

Inicio se refiere a la primera fecha de administración de bedaquilina o delamanida durante el proyecto endTB.

El resultado del cultivo y frotis inicial se define como el resultado del cultivo (frotis) de una muestra de esputo recolectada dentro de los 90 días anteriores (y más cercanos) al inicio de la toma de bedaquilina o delamanida. Si no hay cultivo (frotis) disponible en los 90 días anteriores a la toma de los medicamentos, se toman en cuenta los resultados de hasta 15 días después de iniciar el tratamiento de bedaquilina o delamanida.

Se fijó una **conversión del cultivo dentro de los seis meses siguientes** para los pacientes con un cultivo de esputo inicial positivo y se definió como dos cultivos consecutivos negativos recolectados con al menos 15 días de diferencia. Debido a que el estado del cultivo de referencia se determinó hasta 15 días después de empezar a tomar delamanida o bedaquilina, se podría hacer la conversión tan pronto como el día 16 de tratamiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta 210 días después de empezar a tomar bedaquilina o delamanida para el segundo resultado de cultivo negativo consecutivo. Los pacientes que no tenían cultivos de seguimiento o que murieron o que se perdieron durante el seguimiento antes de la conversión durante los primeros 180 días de tratamiento se consideran no convertidos.

La fecha de conversión del cultivo se determinó como la fecha del primer cultivo negativo de dos consecutivos dentro de los 180 días de empezar a tomar bedaquilina o delamanida.

El perfil de resistencia inicial se realizó de acuerdo con los estándares locales y, por lo general, incluyó pruebas de resistencia como mínimo a isoniazida, rifampicina, inyectables y

fluoroquinolonas. La resistencia inicial a la bedaquilina o delamanida se define como cualquier resistencia documentada de muestras de esputo recolectadas en cualquier momento antes de iniciar el tratamiento de bedaquilina o delamanida y hasta 15 días después del iniciar el tratamiento. Las pruebas de resistencia incluyeron: pruebas fenotípicas de susceptibilidad a medicamentos, prueba de sonda de lineal Hain (MTBDRplus y MTBDRsl) y Xpert. La resistencia en cualquiera de estas pruebas es suficiente para clasificar una cepa como resistente al medicamento probado; la susceptibilidad sólo se pudo establecer si todas las pruebas dieron resultados susceptibles. Los patrones de resistencia de los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos exhaustivos y mutuamente exclusivos: TB RR/MDR sin resistencia inyectable o a la fluoroquinolona, TB RR/MDR con resistencia inyectable, TB RR/MDR con resistencia a la fluoroquinolona y TB RR/MDR con resistencia inyectable y a la fluoroquinolona (TB XDR), o falta.

Medicamento probablemente efectivo: Un medicamento se consideró como probablemente efectivo si (1) todas las pruebas informadas para ese fármaco confirmaron su susceptibilidad, o (2) no se informó ninguna resistencia al medicamento y el paciente no había recibido previamente el fármaco durante un mes o más. Si no, el fármaco no se consideraba probablemente efectivo.

EA de relevancia clínica: Se identificó el grado de gravedad de todos los EA incluidos en este análisis para determinar su relevancia clínica. Para la mayoría de los EA, el grado clínicamente relevante es el grado en el cual la Escala de gravedad de MSF recomienda un cambio de medicamentos para tratar la TB; si el grado informado cumplía o superaba el umbral para un cambio de tratamiento, se consideraba clínicamente relevante. Para el hipotiroidismo y la hipopotasemia/hipomagnesemia, el grado clínicamente relevante fue el grado que requiere suplementación.

Tabla 1. Definición de grado de EA de relevancia clínica*

(Cuadro 1) Discutimos internamente sobre el Cuadro 1 e hicimos algunos cambios (el título puede continuar igual).

Nombre del EA	Umbral de grado para EAs clínicamente relevantes y comentarios [†]	
	Grado(s)	Comentario
Prolongación de intervalo QT	3 o 4	QTcF \geq 501 msec, sin síntomas.
Neuropatía periférica	2, 3 o 4	Moderate discomfort; BPNS sensory score 4-6 or worse.
Neuritis óptica	1, 2, 3 o 4	Cualquier diagnóstico clínico, independientemente de la agudeza visual.
Mielosupresión*	Anemia: 3, 4	Hemoglobina \leq 7.9 g/dL.
	Disminución de plaquetas: 3, 4	Recuento de plaquetas $<$ 50,000/mm ³ .
	Disminución del recuento de leucocitos: 3, 4	Recuento de leucocitos $<$ 2000/mm ³ .
	Disminución del recuento de linfocitos: 3, 4	Recuento de linfocitos $<$ 500/mm ³ .
	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos: 2, 3, 4	Recuento absoluto de neutrófilos $<$ 750/mm ³ .
Perdida auditiva	1, 2, 3 o 4	Cambio en el umbral de \geq 15-25 dB en 2 o más pruebas contiguas de frecuencias.
Insuficiencia renal aguda	2, 3 o 4	Creatinina en suero \geq 2-3 veces sobre el nivel de base.
Hipocalaemia/ Hipomagnesemia	1, 2, 3 o 4	K $<$ 3.4 mmol/L en suero o Mg $<$ 1.4 mmol/L en suero.
Hepatotoxicidad	3 o 4	ALT o AST $>$ 5 veces el límite máximo normal.
Hipotiroidismo	2, 3 o 4	Sintomático; requiere terapia de reemplazo de hormona tiroidea.

[†] Escala para asignación de grados de severidad MSF se encuentra disponible en:

<http://www.endtb.org/resources/pharmacovigilance>

*También incluye pancitopenia, definida como cualquier combinación de las medidas específicas de la mielosupresión.

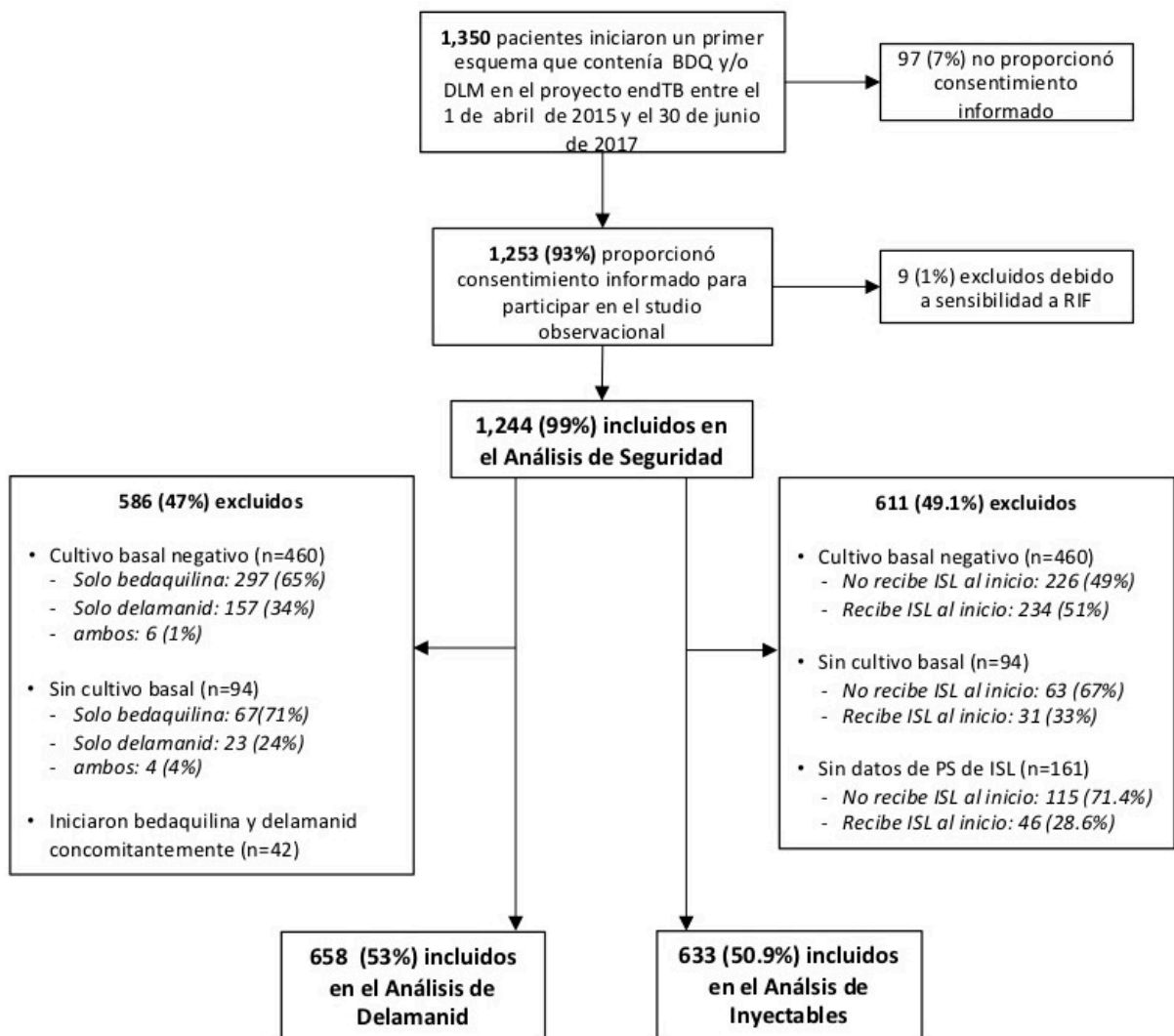
Inclusiones y exclusiones de los tres análisis.

La cohorte de investigación primaria estaba formada por 1,244 pacientes con TB que aceptaron participar en el estudio observacional de endTB y comenzaron con bedaquilina o delamanida, o ambos, dentro de un tratamiento de múltiples fármacos entre el 1 de abril del 2015 y el 30 de junio del 2017. Se excluyeron los pacientes con cepas susceptibles a la rifampicina (n = 9). Sólo se tomó en cuenta el primer tratamiento registrado para los pacientes que tenían más de un tratamiento registrado en el proyecto endTB durante el período de estudio. Durante el período de estudio, ocho pacientes iniciaron un segundo tratamiento con endTB que contenía bedaquilina o delamanida; estos segundos tratamientos fueron excluidos de los análisis.

Se incluyó a toda la cohorte de investigación primaria para el Análisis de seguridad. Para el Análisis de delamanida, se excluyeron de la cohorte de investigación primaria 586 pacientes (un 47%) que no tuvieron un cultivo inicial positivo y aquellos que empezaron un tratamiento inicial que contenía tanto bedaquilina como delamanida. Para el Análisis inyectable, se excluyeron de la cohorte de investigación primaria 611 pacientes (un 49,1%) que no tuvieron un cultivo de inicial positivo o sobre los que faltaban datos acerca de la susceptibilidad inicial del fármaco a los inyectables. Se muestran más detalles sobre las exclusiones en

Figura 2.

Figura 2. Inclusiones y exclusiones de los tres análisis.



Análisis

Los análisis se realizaron utilizando el software Stata 15.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, EEUU) y el software SAS v. 9.4 (Cary, Carolina del Norte, EEUU).

Análisis de seguridad

Para cada uno de los EA identificados con un grado de gravedad específico, calculamos la frecuencia de los pacientes con al menos una aparición del evento, la media de tiempo [intervalo intercuartil, IQR] hasta la primera aparición del EA en meses y la incidencia del EA/100 personas-meses de tratamiento y su intervalo de confianza del 95%. En el caso de que un solo tipo de EA ocurriera más de una vez en un solo paciente, sólo se contó el primer evento clínicamente relevante. Sin embargo, un solo paciente podría experimentar múltiples EA diferentes y se contó la primera instancia de cada evento clínicamente relevante, independientemente de cuándo ocurrió. Sin embargo, un solo paciente podría experimentar múltiples EA diferentes y se contó la primera instancia de cada evento clínicamente relevante, independientemente de cuándo ocurrió.

Para calcular la incidencia general de EA, el período de exposición fueron los días con cualquier exposición a los medicamentos para la TB a partir del primer día de la nueva prescripción de medicamentos (delamanida, bedaquilina o ambos) hasta el evento o hasta el resultado del tratamiento o la fecha de censura para aquellos que no experimentaron un evento. Para calcular la incidencia relativa de EA, el período de exposición se calculó desde la fecha de inicio del régimen inicial que contenía el medicamento en cuestión hasta el primer evento o hasta el primer cambio de tratamiento del medicamento en cuestión, lo que ocurriera primero. Solo los eventos que ocurrieron en este período (+2 días) fueron considerados para el cálculo de la incidencia específica.

Análisis de delamanida:

El objetivo principal fue proporcionar estimaciones de la conversión de esputo en seis meses y los intervalos de confianza del 95% entre los pacientes que empezaron un tratamiento con delamanida al inicio del estudio. Para explicar la agrupación a nivel de país, realizamos varios análisis de regresión logística de efectos mixtos con un modelo de sólo intercepción y una intercepción aleatoria para cada país y obtuvimos probabilidades previstas e intervalos de confianza del 95% correspondientes. Además de la proporción general que ha tenido una conversión de cultivos, proporcionamos estimaciones de conversión para los siguientes subgrupos: pacientes con y sin infección por VIH; pacientes con TB XDR o TB RR/MDR con resistencia a fluoroquinolonas al inicio del estudio; y pacientes que reciben al menos cinco medicamentos probablemente efectivos como parte de su tratamiento inicial.

Como objetivo secundario, comparamos las probabilidades relativas de conversión entre los pacientes que iniciaron un tratamiento que contenía delamanida con los que iniciaron uno que contenía bedaquilina. Utilizamos un modelo de regresión logística de efectos mixtos con una intercepción aleatoria para explicar la agrupación a nivel nacional en cada país. Ajustamos para los factores de confusión biológicamente plausibles (Tabla 5) que se asociaron con la recepción de delamanida (frente a bedaquilina) y con la conversión de cultivos de esputo de seis meses a un valor de $p < 0,20$. Sólo dos covariables incluidas en el modelo multivariable final tenían datos faltantes: estado serológico e historial de encarcelamiento. Optamos por utilizar el método del indicador faltante para explicar la falta de datos covariables por dos razones. En primer lugar, <3% de los pacientes carecía de datos sobre su estado serológico y, por lo tanto, es probable que la confusión residual por esta variable sea mínima. En segundo lugar, el historial de encarcelamiento no se recopiló en todos los lugares dónde se realizó el estudio y, por lo tanto, no se pudo imputar de manera fiable para esos países.

Los medicamentos contra la tuberculosis que requieren de un régimen pueden variar a lo largo del tratamiento. Estos cambios pueden darse como resultado (o falta) de conversión de cultivos de esputo. Por lo que, tanto para los objetivos primarios como para los secundarios, realizamos análisis

de sensibilidad para los pacientes que, dentro de los primeros 180 días de tratamiento, cambiaron de delamanida a bedaquilina (o viceversa) o a quienes se les agregó el otro medicamento a su régimen. Para los pacientes que experimentaron estos cambios, evaluamos su estado de conversión en el momento del cambio.

Análisis inyectable

La relación de las características de base con el uso inyectable se examinó mediante la prueba de chi cuadrado. La relación de factores de confusión potenciales con la conversión de cultivos dentro de los seis meses se examinó mediante regresión logística univariable con efectos aleatorios para ajustar la agrupación a nivel nacional. Cualquier variable con evidencia de una relación ($p < 0.2$) con el resultado se exploró más a fondo en el modelo multivariable.

Comparamos las probabilidades relativas de conversión de cultivos dentro de los seis meses entre los pacientes que recibieron un régimen con inyectables y aquellos que recibieron un régimen con ahorro de inyecciones, estratificado por la resistencia inicial al inyectable de segunda línea (SLI). Utilizamos un modelo de regresión logística de efectos mixtos con una interceptación aleatoria para que cada país tenga en cuenta la agrupación a nivel nacional. Hicimos ajustes *a priori* para covariables de edad y sexo, y luego se introdujeron de manera iterativa los factores de confusión biológicamente plausibles (mostrados en Tabla 8) para evaluar la relación, tanto con la recepción del inyectable como con la conversión del cultivo dentro de los seis meses, reflejada por un cambio en el índice de probabilidad $\geq 10\%$. Cada factor de confusión se ajustó como una variable continua y luego como variable categórica cuando fuese apropiado para establecer qué enfoque alteró el índice de probabilidad de los no ajustados en mayor grado y, por lo tanto, se controló de manera más eficiente por sus efectos de confusión.

Resultados

Resultados del análisis de seguridad

Todo el grupo principal de pacientes fue incluido en el análisis de seguridad. Las características de estos pacientes, separados por el uso de bedaquilina o delamanida, se muestran en Tabla 2.

Tabla 2. Las características de 1244 pacientes de tuberculosis multirresistente que iniciaron con bedaquilina o delamanida desde 1 de abril 2015 a 30 junio 2017.

CARACTERÍSTICAS	Total n (%) ^a	solo bedaquilina (BDQ, por sus siglas en inglés) n (%) ^a	solo delamanida (DLM, por sus siglas en inglés) n (%) ^a	BDQ & DLM n (%) ^a
Demografía	N=1244	N=848	N=354	N=42
Edad media al inicio del tratamiento (rango RIQ)	35 (27-46; 14-82)	35 (27-45; 15-71)	37 (29-48; 14-82)	37 (29-45; 17-67)
Mujeres	415 (33,4)	298 (35,1)	30,2	10 (23,8)
País				
Armenia	106 (8,5)	47 (5,5)	50 (14,1)	9 (21,4)
Bangladesh	113 (9,1)	77 (9,1)	33 (9,3)	3 (7,1)
Bielorrusia	51 (4,1)	30 (3,5)	19 (5,4)	2 (4,8)
Etiopía	31 (2,5)	18 (2,1)	11 (3,1)	2 (4,8)

Georgia	290 (23,3)	213 (25,1)	77 (21,8)	0
Indonesia	7 (0,6)	7 (0,8)	0	0
Kazajistán	275 (22,1)	177 (20,9)	75 (21,2)	23 (54,8)
Kenia	5 (0,4)	3 (0,3) 2 (0,2) 3 (0,3) 4 (0,4)	3 (0,8)	0
Kirguistán	6 (0,5)	6 (0,7)	0	0
Lesoto	96 (7,7)	46 (5,4)	49 (13,8)	1 (2,4)
Myanmar	20 (1,6)	13 (1,5)	7 (2,0)	0
Corea del Norte	17 (1,4)	17 (2,0)	0	0
Pakistán	141 (11,3)	109 (12,8)	30 (8,5)	2 (4,8)
Perú	82 (6,6)	82 (9,7)	0	0
Sudáfrica	4 (0,3)	4 (0,5)	0	0
Casado o vive con su pareja (N=1232)	690 (56,0)	473 (56,4)	193 (55,0)	24 (57,1)
Antecedente de encarcelamiento (pasado o presente)(N=1034) ^b	170 (16,4)	101 (15,0)	63 (19,7)	6 (15,0)
Comorbilidades				
Diabetes mellitus (N=1187)	135 (11,4)	85 (10,5)	43 (12,8)	7 (17,7)
Infección del VIH (N=1223)	143 (11,7)	69 (8,3)	72 (20,4)	2 (4,8)
Serología de hepatitis B positiva (N=1227)	49 (4,0)	31 (3,7)	16 (4,6)	2 (4,8)
Serología de hepatitis C positiva (N=1231)	167 (13,6)	95 (11,3)	61 (17,4)	11 (26,2)
Por lo menos otra comorbilidad ^c	136 (10,9)	83 (9,8)	48 (13,6)	5 (11,9)
Relacionado a la tuberculosis				
Indicación para la bedaquilina o delamanida (N=1241)				
No se pudo construir un tratamiento con cuatro posibles fármacos de segunda línea eficaces	1194 (96,2)	829 (98,0)	323 (91,5)	42 (100)
<i>Si es así, la razón de que este tratamiento no pudo generarse no se debió solamente a la toxicidad</i>	210 (17,6)	94 (11,3)	115 (35,6)	1 (2,4)
Otro resultado desfavorable de alto riesgo	47 (3,8)	17 (2,0)	30 (8,5)	0
Previo al tratamiento de TB (N=1063)				
Ningún tratamiento previo	148 (11,9)	90 (10,6)	57 (16,1)	1 (2,4)
Tratamiento previo solo con fármacos de primera línea	132 (10,6)	64 (7,5)	68 (19,2)	0
Tratamiento previo solo con fármacos de segunda línea	964 (77,5)	694 (81,8)	229 (64,7)	41 (97,6)
Enfermedad extrapulmonar	13 (1,0)	12 (1,4)	1 (0,3)	0
Conclusiones radiográficas				
Enfermedad bilateral (N=1111)	733 (66,0)	489 (64,9)	210 (66,5)	34 (82,9)
Enfermedad cavitaria (N=1061)	622 (58,6)	410 (57,1)	177 (58,6)	35 (85,4)
Infección tuberculosa confirmada de manera bacteriológica	1237 (99,5)	843 (99,5)	352 (99,4)	42 (100)
Cultura de punto de referencia positiva (N=1150) ^d	690 (60,0)	484 (62,0)	174 (52,6)	32 (84,2)
Muestra de punto de referencia positiva (N=1195) ^d	557 (46,6)	394 (48,6)	135 (39,4)	28 (68,3)
Perfil de resistencia				
TB-RR/MR sin resistencia a ningún inyectable ni resistencia a la fluoroquinolona	313 (25,2)	163 (19,2)	147 (41,5)	3 (7,1)
TB-RR/MR con resistencia a cualquier inyectable	161 (12,9)	100 (11,8)	60 (16,9)	1 (2,4)
TB RR/MR con resistencia a cualquier fluoroquinolona	316 (25,4)	255 (30,1)	58 (16,4)	3 (7,1)

TB-Extremadamente resistente ^e	419 (33,7)	310 (36,6)	79 (22,3)	30 (71,4)
Sin resultados para TB-RR/MR	35 (2,8)	20 (2,4)	10 (2,8)	5 (11,9)
Índice de masa corporal <18.5 (N=968)	283 (29,2)	188 (29,5)	80 (27,6)	15 (37,5)
Características del tratamiento en la línea base				
Fármacos incluidos en el tratamiento de la línea base				
Moxifloxacina o levofloxacina	778 (62,5)	491 (57,9)	278 (78,5)	9 (21,4)
Amicacina	156 (12,5)	130 (15,3)	25 (7,1)	1 (2,4)
Kanamicina	90 (7,2)	66 (7,8)	24 (6,8)	0
Capreomicina	397 (31,9)	295 (34,8)	96 (27,1)	6 (14,3)
Linezolid	1020 (82,0)	728 (85,8)	251 (70,9)	41 (97,6)
Clofazimina	839 (67,4)	601 (70,9)	200 (56,5)	38 (90,5)
Imipenem/cilastatin o meropenem/cilastatin	232 (18,6)	154 (18,2)	58 (16,4)	20 (47,6)
Prothionamida / ethionamida	446 (35,8)	292 (34,4)	153 (43,2)	1 (2,4)
Cycloserina	851 (68,4)	569 (67,1)	270 (76,3)	12 (28,6)
Ácido P-Aminosalicílico	462 (37,1)	340 (40,1)	116 (32,8)	6 (14,3)
Pirazinamida	690 (55,5)	486 (57,3)	191 (53,9)	13 (30,9)
La media de fármacos incluidos en el tratamiento en la línea base (rango RIQ)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-6)	5 (5-6)
Media de fármacos de posible eficacia incluidos en el tratamiento al inicio del estudio (rango RIQ) ^f	4 (4-5)	4 (4-5)	5 (3-5)	4 (3-5)

- a. Salvo que se indique lo contrario
- b. Esta variable no fue recogida rutinariamente en todos los países.
- c. Otras comorbilidades incluyen cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad cardíaca, convulsiones, depresión o ataques convulsivos.
- d. Basado en el resultado más reciente dentro de los 90 días previos al inicio de bedaquilina or delamanida. Si no hubiera resultados en los 90 días previos al inicio, se consideraron los resultados hasta 15 días después del inicio de bedaquilina o delamanida.
- e. Resistencia a cualquier fluoroquinolona y cualquier inyectable.
- f. Pueden incluir bedaquilina or delamanida.

La proporción de pacientes con al menos una aparición de un EA clínicamente relevante, el tiempo hasta la aparición de EA y la incidencia se muestra en Tabla 3. La hipopotasemia / hipomagnesemia clínicamente relevante fue la más frecuente, seguida de pérdida de la audición, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y mielosupresión. La prolongación del intervalo QTcF no se asoció con el estado serológico del VIH (VIH negativo: 30/180 [2,8%]; VIH positivo: 4/143 [2,8%]; $p = 0,67$) ni con el uso de bedaquilina o delamanida (bedaquilina: 21/848 [2.5%]; delamanida: 12/354 [3.4%]; bedaquilina y delamanida: 1/42 [2.4%]; $p = 0.67$).

Tabla 3. Incidencia general de EA clínicamente relevante

EA	Pacientes con al menos una aparición de EA con grado específico. N (%)	Tiempo hasta la primera aparición de EA con grado específico en meses Mediana (RIQ)	Incidencia de EA con grado específico / 100 personas-meses (IC del 95%)
Prolongación del intervalo QT	34 (2,7)	2,0 (0,7-0,64)	Cmin ↓ 0,18 (0,13-0,26)
Neuropatía periférica	107 (8,6)	4,1 (2,0-7,5)	0,60 (0,50-0,73)
Neuritis óptica	30 (2,4)	7,2 (3,6-13-1)	0,16 (0,11-0,23)
Mielodepresión	49 (3,9)	1,9 (0,6-4,9)	0,27 (0,20-0,35)
Pérdida de audición	211 (17,0)	3,7 (2,0-6,9)	1,29 (1,13-1,47)

Insuficiencia renal aguda	52 (4,2)	1,9 [0,9-5,2]	0,28 (0,22-0,37)
Hipopotasemia	327(26,3)	3,0 (1,0-8,0)	2,15 (1,93-2,40)
Hepatotoxicidad	71 (5,7)	2,1 [1,0-7,0]	0,38 (0,30-0,49)
Hipotiroidismo	59 (4,7)	4,0 [2,9-7,3]	Cmin 0,32 (0,25-0,42)

Tabla 4 muestra la incidencia relativa de EA o grupos de EA entre pacientes que toman medicamentos específicos que comúnmente causan esos EA. Entre los pacientes que recibieron inyectables, la incidencia de pérdida auditiva fue de 3,36 (IC 95%: 2,83-4,00) casos por cada 100 personas-meses de tratamiento con inyectables. Además, la incidencia de cualquier aparición de pérdida de audición, la insuficiencia renal aguda e hipopotasemia/hipomagnesemia fue de 6,16 / 100 personas / mes (IC de 95%: 5,46 a 6,93). Entre los que recibieron linezolid en la línea base, la incidencia de cualquier aparición de neuropatía periférica, neuritis óptica y mielosupresión fue de 0,94 / 100 personas / mes (IC del 95%: 0,78 a 1,13).

Tabla 4. Incidencia general de EA clínicamente relevante

EA	Pacientes con al menos una aparición de EA con grado específico. N (%)	Incidencia de EA con grado específico / 100 personas-meses (IC del 95%)
Pérdida de audición a todo nivel <i>Entre los que reciben un inyectable.</i>	128/643 (19,9)	3,36 (2,83-4,00)
Pérdida de audición o Insuficiencia renal aguda o Hipopotasemia/ hipomagnesemia <i>Entre los que reciben un inyectable.</i>	229/643 (35,6)	6,16 (5,46-6,93) ^a
Neuropatía periférica o Neuritis óptica o mielosupresión o <i>Entre los que reciben linezolid</i>	112/1020 (11,0)	1.94 (0,78-1,13) ^b

a. Número total de eventos n = 261; persona-meses de tratamiento en inyectables PM = 4235,93

b. Número total de eventos n = 120; persona-meses de tratamiento en linezolid PM = 12715,5

Análisis de Resultados de Delamanida:

De los 658 pacientes con un cultivo de referencia positivo, 174 (26%) iniciaron un tratamiento que contenía delamanida y se incluyeron en los análisis de los objetivos primarios de la conversión del cultivo de esputo. Tabla 5 proporciona las características de estos pacientes. Setenta y cinco por ciento de los pacientes que recibieron delamanida residían en cuatro países: Georgia (27%), Kazajistán (20%), Armenia (17%) y Lesoto (11%). Por lo general, los pacientes a los que se les administró delamanida contaban con una tasa elevada de comorbilidades, incluido el VIH (18%), la diabetes (18%) y la hepatitis C (21%). La mayoría padecía una enfermedad bilateral y cavitaria aparente en su radiografía de tórax basal y un tercio padecía XDR-TB.

Tabla 5. Características de los pacientes que inician un tratamiento que contiene delamanida con un cultivo de esputo basal positivo

CARACTERÍSTICAS	n (%) ^a
Demografía	N=174
Edad media al inicio del tratamiento (rango RIQ)	40 (30 - 52; 16 - 84)
Mujeres	42 (24,1)

País	
Armenia	29 (16,7)
Bangladesh	11 (6,3)
Bielorrusia	13 (7,5)
Etiopía	4 (2,3)
Georgia	47 (27,0)
Kazajistán	34 (19,5)
Kenia	1 (0,6)
Lesoto	20 (11,5)
Myanmar	1 (0,6)
Pakistán	14 (8,0)
Casado o vive con su pareja (N=173)	97 (56,1)
Antecedente de encarcelamiento (pasado o presente)(N=159) ^b	39 (24,5)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus (N=164)	30 (18,3)
Infección por VIH (N=173)	32 (18,5)
Serología de Hepatitis B positiva (N = 173)	6 (3,5)
Serología positiva de la hepatitis C (N=173)	37 (21,4)
Por lo menos otra comorbilidad ^c	26 (14,9)
Relacionado a la tuberculosis	
Indicación de bedaquilina o delamanida.	
No se pudo construir un tratamiento con cuatro posibles fármacos de segunda línea eficaces	155 (89,6)
<i>Si es así, la razón de que este tratamiento no pudo generarse no se debió solamente a la toxicidad (N=155)</i>	23 (14,8)
Otro resultado desfavorable de alto riesgo	19 (10,9)
Tratamiento previo de TB	
Ningún tratamiento previo	25 (14,4)
Tratamiento previo solo con fármacos de primera línea	24 (13,8)
Tratamiento previo solo con fármacos de segunda línea	125 (71,8)
Enfermedad extrapulmonar	6 (3,4)
Conclusiones radiográficas	
Enfermedad bilateral (N=158)	110 (69,6)
Enfermedad cavitaria (N=152)	101 (66,4)
Infección tuberculosa confirmada de manera bacteriológica	174 (100)
Muestra de línea base positiva ^d	105 (60,3)
Perfil de resistencia	
TB-RR/MR sin resistencia a ningún inyectable ni resistencia a la fluoroquinolona	53 (30,5)
TB-RR/MR con resistencia a cualquier inyectable	24 (13,8)
TB RR/MR con resistencia a cualquier fluoroquinolona	38 (21,8)
TB-Extremadamente resistente ^e	57 (32,8)
Sin resultados para TB-RR/MR	2 (1,1)
Índice de masa corporal <18.5 (N=172)	67 (39,0)
Características del tratamiento en la línea base	
Fármacos incluidos en el tratamiento de la línea base	
Moxifloxacina o levofloxacina	118 (67,8)
Amicacina	14 (8,0)
Kanamicina	11 (6,3)
Capreomicina	49 (28,2)
Linezolid	132 (75,9)
Clofazimina	117 (67,2)
Imipenem/cilastatin o meropenem/cilastatin	48 (27,6)
Prothionamida / ethionamida	68 (39,1)
Cycloserina	125 (71,8)

Ácido P-Aminosalicílico	52 (29,9)
La media de fármacos incluidos en el tratamiento al inicio del estudio (rango RIQ)	6 (5-6; 2-9)
Media de fármacos de posible eficacia incluidos en el tratamiento al inicio del estudio (rango RIQ) ^f	5 (4-5; 2-7)

- Salvo que se indique lo contrario
- Esta variable no fue recogida rutinariamente en todos los países.
- Otras comorbilidades incluyen cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad cardíaca, convulsiones, depresión o ataques convulsivos.
- Basado en el resultado más reciente dentro de los 90 días previos al inicio de bedaquilina or delamanida. Si no hubiera resultados en los 90 días previos al inicio, se consideraron los resultados hasta 15 días después del inicio de bedaquilina o delamanida.
- Resistencia a cualquier fluoroquinolona y cualquier inyectable.
- Pueden incluir bedaquilina or delamanida.

Análisis de los objetivos primarios. La conversión del cultivo de esputo dentro de los seis meses, en general y en subgrupos, se muestra en Tabla 6. Diez de 174 pacientes (6%) carecían de un cultivo de seguimiento y, por lo tanto, se presumió que no se habían convertido. Al ajustar la agrupación a nivel de país, la probabilidad de conversión para un sitio determinado fue de 0,82 [IC del 95%: 0,68 a 0,91]. Las probabilidades de conversión fueron similares para los pacientes con VIH negativos, aquellos con XDR-TB, aquellos con XDR-TB o RR / MDR-TB con resistencia a las fluoroquinolonas y los que recibieron cinco fármacos probablemente eficaces, pero fueron notablemente más bajos para los 32 pacientes con VIH (0,63; IC del 95%: 0,31 a 0,82). De los pacientes con VIH que no experimentaron conversión de esputo dentro de los seis meses, 7 murieron durante este período y las muertes ocurrieron típicamente en los primeros meses de tratamiento (media de 61 días; rango de 8 a 101 días). Once de los 174 (6%) pacientes que recibían delamanida cambiaron a bedaquilina o les fue agregada la bedaquilina durante los seis primeros meses del tratamiento. De estos, siete ya habían experimentado la conversión en el momento del cambio y de los cuatro restantes, posteriormente sólo dos la experimentaron después del cambio. Por lo tanto, los resultados del análisis de sensibilidad en los cuales se consideraron el estado de conversión al momento del cambio fueron similares a los hallazgos (probabilidad pronosticada, ajustada por agrupaciones geográficas: 0,80; IC del 95%: 0,65 - 0,90).

Tabla 6. La conversión del cultivo en un periodo de seis meses entre pacientes que reciben delamanida, global y en subgrupos

Población	Número de conversiones	Proporciones aproximadas, sin ajuste en agrupaciones geográficas [IC del 95%]	Probabilidades pronosticadas, ajustadas en agrupaciones geográficas [IC del 95%]
Global (N = 174)	138	0,79 [0,73 - 0,85]	0,82 [0,68 - 0,91]
Pacientes VIH-positivos (N=32)	20	0,63 [0,46 - 0,79]	0,63 [0,31 - 0,82]
Pacientes VIH-negativos (N=141)	117	0,83 [0,77 - 0,89]	0,83 [0,70 - 0,91]
TB XDR o TB RR/MDR con resistencia a cualquier fluoroquinolona (N=95)	76	0,80 [0,72 - 0,88]	0,80 [0,67 - 0,88]
TB XDR (N=57)	45	0,79 [0,68 - 0,90]	0,77 [0,50 - 0,92]
Por lo menos cinco fármacos de posible efectividad (N=89)	68	0,76 [0,68 - 0,85]	0,77 [0,64 - 0,86]

Análisis de los objetivos secundarios. 658 pacientes, 174 recibían un tratamiento inicial que contenía delamanida y 484 que recibían bedaquilina fueron analizados para comparar la conversión del cultivo de esputo en seis meses en estos dos grupos (Tabla 7). En los análisis univariados, el tratamiento inicial que contenía delamanida comparado con un tratamiento que contenía bedaquilina no estuvo asociado de manera significativa con la conversión del cultivo de esputo en un

periodo de seis meses (OR: 0,72; IC del 95%: 0,44 - 1,16). Los resultados fueron similares en el modelo final de variables múltiples adaptado para la TB XDR, antecedentes de encarcelamiento, infección por VIH, tratamiento inicial con linezolid, tratamiento inicial con amikacina o kanamicina y tratamiento inicial con clofazimina (OR: 0,76; IC del 95%: 0,44 - 1,31). Veintisiete de 658 (4%) pacientes se cambiaron a otro fármaco o se les agregó el otro fármaco al tratamiento. De estos, 14 ya habían experimentado la conversión en el momento del cambio y de los 13 restantes, ocho posteriormente experimentaron la conversión después del cambio. Los resultados ajustados provenientes de los análisis de sensibilidad en los cuales se consideró el nivel de conversión en el momento del cambio fueron similares a los primeros hallazgos (0,77; IC del 95%: 0,46 - 1,30).

Tabla 7. Probabilidad relativa de conversión en un periodo de seis meses con un tratamiento inicial con delamanida comparado con un tratamiento con bedaquilina

Análisis	Delamanida (N=174) n conversiones (%)	Bedaquilina (N=484) n conversiones (%)	Ajustado por agrupaciones geográficas (sin covariables)	Ajustado por agrupaciones geográficas y covariables ^a
Análisis principal	138 (79)	418 (86)	0,72 [0,44, 1,16]	0,76 [0,44, 1,31]
Análisis de sensibilidad ^b	136 (78)	412 (85)	0,74 [0,46, 1,18]	0,77 [0,46, 1,30]

a. Las siguientes covariables de base fueron incluidas: TB XDR, antecedentes de encarcelamiento, infección por VIH, tratamiento que incluye linezolid, tratamiento que incluye amikacina o kanamicina, tratamiento que incluye clofazimina.

b. Los análisis de sensibilidad consideraron el nivel del cultivo cuando el paciente experimentó el cambio al "nuevo" fármaco para TB o se le agregó al tratamiento este "nuevo" fármaco, si fuese el caso.

Resultados del análisis de los fármacos inyectables

De los 633 pacientes incluidos en el análisis de los fármacos inyectables, 280 no se trataban con un ISL al iniciar la bedaquilina o delamanida; de éstos, 23 pacientes (8,2 %) iniciaron posteriormente con un ISL durante el tratamiento. La media del inicio de un ISL en este grupo fue de 58 días (RIQ 8 – 204).

De los 353 pacientes que se encontraban recibiendo un ISL cuando iniciaron bedaquilina o delamanida: 92 (26,1 %) había dejado el ISL después de dos meses de tratamiento; 132 (37,4 %) había dejado el ISL después de tres meses de tratamiento; 171 (48,4 %) había dejado el ISL después de cuatro meses de tratamiento; y 221 (62,6 %) lo había dejado después de seis meses de tratamiento. En este grupo, la media en el momento de retirar el ISL fue de 124 días (RIQ 59 – 237).

Las características de los pacientes estratificados por uso de inyectables y resistencia a los ISL al comienzo del tratamiento se muestran en Tabla 8. Cabe notar que el, 81,9 % (227/277) que no mostraron evidencia de resistencia a un ISL en las pruebas de susceptibilidad a fármacos al inicio del estudio habían tenido tratamientos anteriores con fármacos de segunda línea. De aquellos con evidencia de resistencia a un ISL al comenzar el estudio, 88,2% (314/356) había tenido tratamientos anteriores con fármacos de segunda línea.

Tabla 8. Características de los pacientes con tratamientos iniciales de bedaquilina o delamanida con un cultivo positivo al comienzo del estudio y pruebas de susceptibilidad a los ISL

CARACTERÍSTICAS	Sin resistencia a por lo menos un ISL (N=277)		Resistencia a por lo menos un ISL (N=356)	
	Sin ISL al	Recibieron	Sin ISL al	Recibieron

	inicio (N=66)	ISL al inicio (N=211)	inicio (N=214)	ISL al inicio (N=142)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Aspectos demográficos				
La edad media al inicio del tratamiento (rango RIQ)	36 (28 – 51; 15 – 82)	35 (26 – 47; 15 – 71)	38 (29 – 47; 17 – 70)	34 (28 – 45; 16 – 68)
Mujeres	19 (28,8)	66 (31,3)	99 (31,7)	67 (30,7)
País				
Armenia	4 (6,1)	25 (11,9)	31 (14,5)	8 (5,6)
Bangladesh	22 (33,3)	12 (5,7)	4 (1,9)	5 (3,5)
Bielorrusia	0 (0)	2 (1,0)	28 (13,1)	7 (4,9)
Etiopía	2 (3,0)	6 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Georgia	9 (13,6)	55 (26,1)	51 (23,8)	45 (31,7)
Indonesia	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Kazajistán	5 (7,6)	25 (11,9)	69 (32,2)	32 (22,5)
Kenia	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,4)
Kirguistán	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,4)
Lesoto	12 (18,2)	9 (4,3)	5 (2,3)	2 (1,4)
Myanmar	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,7)
Corea del Norte	0 (0)	4 (1,9)	1 (0,5)	7 (4,9)
Pakistán	10 (15,2)	64 (30,3)	10 (4,7)	9 (6,3)
Perú	0 (0)	7 (3,3)	13 (6,1)	22 (15,5)
Sudáfrica	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Casados o viviendo en pareja (Sin resistencia a ISL: N=273; con resistencia a ISL: N=356)	39 (60,0)	114 (54,8)	110 (51,4)	83 (58,5)
Antecedente de encarcelamiento (pasado o presente) (sin resistencia a ISL: N=191; resistencia a ISL: N=319) ^b	5 (10,0)	30 (21,3)	48 (24,5)	25 (20,3)
Comorbilidad				
Diabetes mellitus (Sin resistencia a ISL: N=264; resistencia a ISL: N=342)	12 (20,0)	25 (12,3)	26 (12,5)	8 (6,0)
Infección por VIH (Sin resistencia a ISL: N=273; resistencia a ISL: N=346)	10 (15,2)	14 (6,8)	15 (7,0)	9 (6,8)
Serología positiva para Hepatitis B (Sin resistencia a ISL: N=273; resistencia a ISL: N=353)	2 (3,1)	4 (1,9)	9 (4,2)	2 (1,4)
Serología positiva para Hepatitis C (Sin resistencia a ISL: N=274; resistencia a ISL: N=355)	4 (6,3)	28 (13,3)	46 (21,5)	25 (17,7)
Por lo menos otra comorbilidad ^c	5 (7,6)	22 (10,4)	33 (15,4)	13 (9,2)
Relacionado con la tuberculosis				
Condiciones exigidas para bedaquilina o delamanida				
Imposibilidad de generar un tratamiento de cuatro fármacos de segunda línea que fueran efectivos	62 (93,9)	203 (96,2)	214 (100)	141 (99,3)
<i>Si es así, la razón de que este tratamiento no se generara se debió solamente a la toxicidad (sin resistencia a ISL: N=37; resistencia a ISL: N=6)</i>	23 (62,2)	14 (37,8)	4 (66,7)	2 (33,3)
Otro resultado desfavorable de alto riesgo	4 (6,1)	8 (3,8)	0 (0)	1 (0,7)
Anterior tratamiento de TB				
Ningún tratamiento previo	9 (13,6)	19 (9,0)	11 (5,1)	19 (13,4)
Anterior tratamiento sólo con fármacos de primera línea	9 (13,6)	13 (6,2)	6 (2,8)	6 (4,2)
Anterior tratamiento sólo con fármacos de segunda línea	48 (72,7)	179 (84,8)	197 (92,1)	117 (82,4)
Enfermedad extrapulmonar	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,7)
Conclusiones radiográficas				
Enfermedad bilateral (Sin resistencia a ISL: N=253;	37 (61,7)	133 (68,9)	157 (78,1)	77 (60,6)

resistencia a ISL: N=328)				
Enfermedad cavitaria (Sin resistencia a ISL: N=421; resistencia a ISL: N=315)	32 (57,1)	113 (61,1)	147 (76,2)	77 (63,1)
Infección por tuberculosis confirmada bacteriológicamente	66 (100)	211 (100)	214 (100)	142 (100)
Muestra positiva al inicio del tratamiento (Sin resistencia a ISL: N=273; resistencia a ISL: N=352) ^d	32 (48,5)	146 (69,2)	145 (69,1)	102 (71,8)
Perfil de resistencia				
TB RR/MDR sin resistencia a ningún inyectable ni a la fluoroquinolona	31 (47,0)	40 (19,0)	0 (0)	0 (0)
TB RR/MDR con resistencia a cualquier inyectable	0 (0)	0 (0)	42 (19,6)	27 (19,0)
TB RR/MDR con resistencia a cualquier fluoroquinolona	33 (50,0)	164 (77,7)	0 (0)	0 (0)
TB XDR ^e	0 (0)	0 (0)	170 (79,4)	115 (81,0)
Sin resultados para TB RR/MDR	2 (3,0)	7 (3,3)	2 (0,9)	0 (0)
Índice de masa corporal <18,5 (Sin resistencia a ISL: N=276; resistencia a ISL: N=353)	28 (42,4)	97 (46,2)	77 (36,2)	49 (35,0)
Características al inicio del tratamiento				
Fármacos incluidos al inicio del tratamiento				
Solo bedaquilina	65 (48,5)	262 (74,4)	135 (63,1)	122 (85,9)
Solo delamanida	67 (50,0)	85 (24,2)	54 (25,2)	18 (12,7)
Bedaquilina y delamanida	2 (1,5)	5 (1,4)	25 (11,7)	2 (1,4)
Moxifloxacina o levofloxacina	110 (82,1)	221 (62,8)	108 (50,5)	61 (43,0)
Linezolid	46 (69,7)	181 (85,8)	202 (94,4)	134 (94,4)
Clofazimina	36 (54,6)	128 (60,7)	193 (90,2)	121 (85,2)
Imipenem/cilastatina o meropenem/cilastatina	8 (12,1)	18 (8,5)	121 (56,5)	30 (21,1)
Protionamida / etionamida	91 (67,9)	134 (38,1)	25 (11,7)	28 (19,7)
Cicloserina	53 (80,3)	158 (74,4)	105 (49,1)	83 (58,5)
Ácido P-Aminosalicílico	39 (29,1)	132 (37,5)	80 (37,4)	53 (37,3)
Media de fármacos incluidos en el tratamiento al inicio del estudio (rango RIQ)	6 (5 – 6; 2 – 8)	6 (6 – 7; 4 – 9)	5 (5 – 6; 2 – 9)	6 (6 – 7; 3 – 10)
Media de fármacos de posible efectividad incluidos al inicio del tratamiento (rango RIQ) ^f	4 (3 – 5; 2 – 7)	5 (4 – 6; 2 – 8)	4 (3 – 5; 1 – 7)	4 (4 – 5; 1 – 8)

a. Salvo que se indique lo contrario

b. Esta variable no fue recogida rutinariamente en todos los países.

c. Otras comorbilidades incluyen cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad cardíaca, convulsiones, depresión o ataques convulsivos.

d. Basado en el resultado más reciente 90 días previos al inicio de bedaquilina o delamanida. Si no hubiera resultados 90 días previos al inicio, se considerarían los resultados hasta 15 días después del inicio de bedaquilina o delamanida.

e. Resistencia a cualquier fluoroquinolona y cualquier inyectable.

f. Pueden incluir bedaquilina o delamanida.

En términos generales, en el 83,9% (531-633) de los pacientes el cultivo se convirtió en seis meses. En el 88% (244/277) de los pacientes sin evidencia de resistencia a ISL, el cultivo se convirtió en seis meses y en el 80,6% (287/356) de aquellos con evidencia de resistencia de por lo menos a un ISL, el cultivo se convirtió en seis meses. Tabla 9 muestra el porcentaje de pacientes cuyo cultivo se convirtió en seis meses estratificado por resistencia a un ISL al inicio del estudio, con un 95% de intervalos de confianza ajustado por grupos a nivel de país.

Tabla 9. Porcentaje de pacientes cuyo cultivo se convirtió en seis meses estratificado por resistencia a un ISL al inicio del estudio

	Sin resistencia a por lo menos un ISL (N=277)		Resistencia a por lo menos un ISL (N=356)	
	n/N	Porcentaje (IC del 95%)*	n/N	Porcentaje (IC del 95%)*
Sin uso de ISL	54/66	81.8% (48.3 – 95.6)	170/214	79.4% (65.4 – 88.8)
Uso de ISL	190/211	90.1% (82.8 – 94.5)	117/142	82.4% (70.7 – 90.1)

En pacientes sin resistencia a por lo menos un ISL, aquellos que recibieron un ISL al iniciar bedaquilina o delamanida tuvieron un aumento del 2,8 de probabilidad de la conversión del cultivo en comparación con aquellos pacientes que recibieron un tratamiento sin inyectables (IC del 95%: 1,13-7,01) de acuerdo a un análisis sin ajustes. Después de ajustar la edad, sexo, perfil de resistencia al inicio del tratamiento, uso de bedaquilina, de delamanida y uso combinado de bedaquilina o delamanida al inicio del tratamiento, la fuerza de la asociación redujo el índice de probabilidad al 2,31 (IC del 95%: 0,85 – 6,27) con el 95 % de intervalo de confianza que incluía un índice de probabilidad del 1,0. En pacientes con resistencia a por lo menos un ISL, parecía no haber asociación si se recibía o no un inyectable y la probabilidad de conversión del cultivo en seis meses según los análisis con y sin ajustes.

Tabla 10. Asociación de tratar con un ISL en el momento de iniciar bedaquilina o delamanida con la conversión del cultivo en seis meses estratificado por susceptibilidad farmacológica a un ISL al inicio del estudio.

Sin resistencia a por lo menos un ISL (N=277)						Resistencia a por lo menos un ISL (N=356)					
Índice de probabilidad aproximado ^a			Índice de probabilidad ajustado ^b			Índice de probabilidad aproximado ^a			Índice de probabilidad ajustado ^c		
OR	IC del 95%	valor de p	OR	IC del 95%	valor de p	OR	IC del 95%	valor de p	OR	IC del 95%	valor de p
2,82	1,13 – 7,01	0,026	2,31	0,85 – 6,27	0,11	1,10	0,61 – 1,98	0,75	0,98	0,53 – 1,8	0,94

a. ajustado con respecto a agrupaciones geográficas

b. ajustado con respecto a edad, sexo, perfil de resistencia al inicio del tratamiento, uso de bedaquilina, uso de delamanida, uso combinado de bedaquilina, delamanida y agrupación geográfica

c. ajustado con respecto a edad, sexo, régimen de por lo menos cinco fármacos de efectividad, tratamiento anterior de TB y agrupación geográfica

Debate

Análisis de seguridad

En este análisis de los pacientes de este estudio observacional endTB, la relevancia clínica de la prolongación del intervalo QTcF no fue común. Se sabe que la prolongación del intervalo QT está asociada con los nuevos fármacos para la tuberculosis, la bedaquilina y la delamanida, y ha sido una causa importante de preocupación a nivel mundial; la OMS recomienda la monitorización regular del ECG, realizada en la mayoría de los pacientes de la cohorte de endTB. Pero se encontró que la prolongación del intervalo QTcF clínicamente relevante era mucho menos frecuente que otros EA asociados con los fármacos convencionales de segunda línea para la TB, como los inyectables. Sólo el 2,7% de los pacientes experimentaron un QTcF > 500 ms (Grado 3 o 4). La prolongación del intervalo QTcF no se asoció con el estado serológico del VIH, ni con el uso de delamanida o bedaquilina.

Estos hallazgos son consistentes con los datos no publicados del ensayo de fase III de delamanida, también se encontró una baja incidencia de prolongación del intervalo QT. Se esperaría que la incidencia de la prolongación del intervalo QT fuera mayor en la cohorte observacional de la endTB debido a que los pacientes se encontraban generalmente en malas condiciones clínicas y casi todos ellos estaban tomando múltiples fármacos para prolongar el intervalo QT, como la clofazimina y las fluoroquinolonas. El intervalo QT no fue monitorizado tan intensamente como en un ensayo clínico, ni por cardiólogos, pero se revisó el ECG al menos una vez al mes en la mayoría de los países durante todo el tratamiento con bedaquilina o delamanida. Los médicos y las enfermeras responsables de medir los intervalos QT han recibido formación práctica específica en sus países.

QTcF > 500 ms es clínicamente relevante, pero sólo una proporción muy pequeña de estos pacientes experimentará una arritmia cardíaca grave como torsade de pointes. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados con seguridad suspendiendo uno o más medicamentos que prolonguen el intervalo QT. En análisis posteriores, será importante determinar cuántos de estos pacientes fueron incapaces de tolerar la bedaquilina o la delamanida.

Los EAs, posiblemente causados por el inyectable, fueron extremadamente comunes en la cohorte de endTB. Se estimó que el 35,6% de los pacientes que recibieron un inyectable experimentaron al menos una toxicidad relacionada con el inyectable (pérdida de audición, insuficiencia renal aguda o hipopotasemia/hipomagnesemia), con una incidencia estimada de 6,16 por cada 100 personas-mes de inyectables. Esto es mucho mayor que la incidencia de la prolongación del intervalo QTcF de 0,18 por cada 100 personas-mes de tratamiento. La pérdida de audición era bastante común en la cohorte de endTB, lo que es particularmente preocupante porque es irreversible. Los inyectables son los únicos medicamentos contra la TB que se sabe que causan pérdida de audición y fueron responsables de la pérdida de audición nueva o de su empeoramiento en el 19,9% de los pacientes que recibieron un inyectable. La mayoría de los centros de endTB realizaban la prueba de detección de pérdida de audición a los pacientes mensualmente con algún tipo de audiometría. La audiometría portátil puede ser realizada en entornos de recursos limitados por médicos y enfermeras; no es tan precisa como una evaluación realizada por un audiólogo, pero es mucho más sensible a la pérdida de audición de alta frecuencia que confiar únicamente en el informe del paciente o en la impresión del médico. Si el inyectable no se suspende, la pérdida de audición de alta frecuencia casi siempre va seguida de una pérdida de audición de baja frecuencia clínicamente evidente. Los estudios prospectivos realizados en el sur de África muestran unas tasas de pérdida de audición aún más elevadas que las encontradas en endTB; se puede decir que esta región está infrarrepresentada en la cohorte de endTB.⁶

La hipopotasemia/hipomagnesemia y la insuficiencia renal aguda son otras toxicidades importantes, a menudo relacionadas con el inyectable, que se observan con frecuencia en esta cohorte. Sin embargo, a diferencia de la pérdida de audición, existen otras causas de hipopotasemia/hipomagnesemia e insuficiencia renal aguda, lo que significa que las tasas de incidencia de las que se informa aquí deben considerarse una sobreestimación de la toxicidad causada por el inyectable. Aún así, estas son toxicidades importantes que complican enormemente el tratamiento de la TB MDR y ambas eran más frecuentes que la prolongación del intervalo QT.

Los EA relacionados con linezolida como la neuropatía periférica, la mielosupresión y la neuritis óptica también fueron frecuentes en la cohorte de endTB. Tanto la neuropatía periférica como la mielosupresión pueden ser causadas por otros fármacos o factores, pero es casi seguro que la neuritis óptica es causada por la linezolida en la cohorte de endTB. La neuropatía periférica inducida por linezolida fue en realidad más baja en la cohorte de endTB en comparación con la reportada en ensayos clínicos previos.⁷ La mielosupresión inducida por linezolida es generalmente reversible, pero puede ser difícil de detectar en entornos con recursos limitados. La neuritis óptica inducida por linezolida no fue frecuente en la cohorte de endTB, pero no se puede subestimar su impacto clínico, ya que puede provocar ceguera permanente si no se detiene la linezolida a tiempo. En general, la alta tasa de incidencia de los EA asociados con linezolida pone de relieve la importancia de una estrecha vigilancia al utilizar este importante fármaco.

La incidencia de hepatotoxicidad clínicamente relevante también fue alta, pero podría estar

⁶ Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, et al. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 542.

⁷ Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1508-18.

relacionada con la inesperadamente alta tasa de coinfección por hepatitis B y C. Casi cualquier fármaco puede causar potencialmente hepatotoxicidad inducida por fármacos; la pirazinamida, por ejemplo, fue utilizada por el 55,5% de los pacientes de esta cohorte. Sin embargo, otro factor de hepatotoxicidad posible fue la alta tasa de hepatitis B y C. En el 13,6% se encontró un anticuerpo positivo para la hepatitis C; en general, el 17,0% tenía hepatitis B, C o ambas. La hepatitis B o C crónica activa podría dar lugar a un aumento de las enzimas hepáticas, pero también podría ser un factor de riesgo de hepatotoxicidad inducida por medicamentos. El análisis futuro en esta cohorte debería permitir la cuantificación de estos factores de riesgo relacionados con el paciente.

Análisis de delamanida

En la cohorte de endTB, el 79% de los pacientes que recibieron delamanida como parte de un régimen multimedicamentoso cambiaron su cultivo de esputo en un plazo de seis meses. Esta tasa de transformación de cultivos no sólo fue consistente con el ensayo de fase III, sino también con otras cohortes observacionales (Tabla 11). Destaca la heterogeneidad de la población, tratada en 10 países. Un porcentaje significativo de la cohorte de endTB presentaba comorbilidades o factores de riesgo social para una respuesta comprometida al tratamiento.

Tabla 11. Conversión de cultivos en endTB y otras cohortes

Cohorte	Número de pacientes	Conversión del cultivo
Ensayo clínico de delamanida en Fase III (no publicado)	226	88%
Análisis parcial de endTB	174	79%
Uso compasivo ⁸	78	80%
MSF ⁹	53	68%
Corea del Sur ¹⁰	32	94%

La conversión del cultivo dentro de los seis meses con tratamientos que contienen delamanida también fue buena en los subgrupos con patrones de resistencia más altos. Por ejemplo, la conversión del cultivo dentro de los seis meses fue del 80% (IC del 95%: 72% - 88%) en pacientes con cepas resistentes a la fluoroquinolona, casi exactamente igual que en la cohorte completa. Se utilizó delamanida como parte de un régimen multimedicamentoso, lo que dificulta la determinación de la contribución relativa de otros fármacos como linezolid, clofazimina e imipenem/cilastatina. Sin embargo, en general, los hallazgos sugieren que la delamanida puede contribuir a lograr una mejor respuesta al tratamiento en la TB MDR.

El análisis secundario no revela diferencias estadísticamente significativas en la conversión del cultivo dentro de los seis meses entre aquellos que recibieron tratamientos que contienen delamanida y bedaquilina. Sin embargo, las estimaciones del efecto fueron sistemáticamente inferiores a uno. El control del factor de confusión siempre llevó la estimación del efecto hacia la nulidad, lo que aumenta la posibilidad de que persista la confusión residual no medida. Los pacientes que recibieron delamanida a menudo tenían comorbilidades o incompatibilidades médicas a la bedaquilina. Es probable que la determinación de la eficacia relativa de la delamanida y la bedaquilina esté fuera del alcance del estudio observacional de endTB; es más probable que los

⁸ Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J* 2017; 50(1).

⁹ Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10).

¹⁰ Mok J, Kang H, Hwang SH, Park JS, Kang B, et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(2): 503-508.

ensayos clínicos en curso (incluido el ensayo clínico de endTB) proporcionen datos útiles a este respecto.

Análisis de inyectables

En la cohorte de endTB, los pacientes con cepas susceptibles a los inyectables tuvieron una mayor conversión del cultivo a los seis meses cuando recibieron un inyectable en comparación con los que no lo recibieron. Por el contrario, los pacientes con cepas resistentes a los inyectables no notaron ninguna mejoría en este aspecto. Actualmente hay mucho interés en la efectividad relativa dentro de la clase inyectable (kanamicina, amikacina, capreomicina). Está previsto realizar un análisis estratificado de los datos de endTB por aminoglucósidos/polipéptidos específicos. Sin embargo, existen una serie de limitaciones que deben considerarse antes de sacar conclusiones firmes. Se trata de una cohorte de pacientes altamente selectiva: más del 80 % había recibido tratamiento previo de TB MDR. Además, el control del factor de confusión llevó la estimación del efecto hacia la nulidad, lo que aumenta la posibilidad de confusión residual por parte de los factores de confusión no medidos o complejos.

Conclusión

Podemos decir que no hay pruebas de que los tratamientos con delamanida o bedaquilina supongan un riesgo para la salud. A ambos fármacos se les asocia con la prolongación del intervalo QT, pero en la cohorte de endTB no se ha observado una prolongación de interés clínico con demasiada frecuencia. La unidad FV de MSF evaluó las muertes y los EA graves: a día de hoy no se han advertido riesgos a la salud de tal gravedad. Está claro que el electrocardiograma juega un papel importante en el tratamiento de la TB MDR, sin embargo, también es cierto que se deberían emplear más recursos y esfuerzos en investigar los EA más frecuentes e incluso potencialmente mortales que están relacionados con otros medicamentos.

Los datos de endTB coinciden con estudios anteriores que demuestran que la delamanida es un fármaco efectivo en el tratamiento contra la TB MDR. La conversión de cultivo a los seis meses que experimentaron los pacientes que incluyen delamanida en su tratamiento es un buen dato en este grupo de pacientes crónicos y muy resistentes a otros fármacos. Este medicamento no provoca casi ningún problema de salud ni de tolerancia, por lo que debería considerarse muy positivamente como un fármaco eficaz y seguro al planificar el tratamiento de la TB MDR.

Los profesionales sanitarios y los pacientes tienen que sopesar los pros y los contras a la hora de decidir si reemplazar los medicamentos inyectables. En el estudio de endTB se ha demostrado que los pacientes con cepas no resistentes a los inyectables se han visto beneficiados por un tratamiento que incluya medicamentos inyectables, ya que se observó una conversión de cultivo a los seis meses. El estudio también demuestra claramente que las toxicidades asociadas a los inyectables y linezolid son más frecuentes que las asociadas a los nuevos fármacos para la TB, la bedaquilina o la delamanida.

La eficacia y seguridad de los fármacos que se observa en este estudio respalda el aumento de la importancia de la bedaquilina y la delamanida como fármacos para el tratamiento de la TB MDR. La gran tasa de conversión de cultivo a los seis meses evidencia la eficacia de delamanida como medicamento contra la TB MDR. La delamanida y la bedaquilina parecen ser más seguras que otros medicamentos de uso más frecuente, como los inyectables o la linezolid. Los resultados de este estudio apuntan a que la bedaquilina y delamanida serán los principales responsables de que el tratamiento contra la TB MDR sea más eficaz.