

# UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE BEDAQUILINA



## Actualización de septiembre 2018

Escrita por Vivian Cox, Jennifer Furin, Mike Frick y Erica Lessem

Esta guía -actualización de la original publicada por Treatment Action Group en 2013- resume información actualizada sobre eficacia, seguridad y acceso sobre bedaquilina, un medicamento esencial para el tratamiento de la **TB multirresistente (TB-MDR)**. Escribimos esta guía para proveer información sobre bedaquilina y su importante papel en el tratamiento de la TB-MDR, sus proveedores de cuidados y sus activistas para que puedan tomar decisiones de manera informada y reclamar que bedaquilina esté disponible y sea accesible y asequible para todas las personas que la necesiten.

## I. CONTEXTO

En 2012, la Administración de Alimentación y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) **aprobó de forma condicional** la bedaquilina para el tratamiento de la TB-MDR<sup>1</sup>, convirtiéndola en el primer nuevo fármaco de una nueva clase aprobado en más de 40 años. En junio de 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la bedaquilina para el tratamiento de la TB-MDR en los casos que haya resistencia o intolerancia a otros medicamentos de TB<sup>2,3</sup>. En los siguientes cinco años, casi 25.000 personas, dos tercios de los cuales viven en Sudáfrica, han recibido bedaquilina<sup>4</sup>. Aunque hubo algunas dudas iniciales sobre la seguridad de bedaquilina, un creciente cuerpo de evidencias ha demostrado que bedaquilina es segura y efectiva -mucho más que otros medicamentos para la TB-MDR- llevando a la OMS a recomendarla en 2018 como un agente principal para el tratamiento de la TB-MDR, y retirar los inyectables como agentes principales<sup>5</sup>. Los medicamentos inyectables para la TB son dolorosos, causan efectos secundarios severos, incluyendo la pérdida irreversible de audición, y falta evidencia sobre su eficacia contra la TB resistente a fármacos (de hecho, la kanamicina y la capreomicina están relacionadas a un riesgo aumentado de fracaso de tratamiento y muerte). La bedaquilina es el medicamento principal del primer régimen totalmente oral recomendado contra la TB-MDR, marcando un importante cambio de rumbo hacia la consecución de tratamientos para la TB-MDR más efectivos y aceptables para los pacientes<sup>6</sup>.

## II. LA EFICACIA DE BEDAQUILINA

El seguimiento riguroso y el uso programático han demostrado que bedaquilina es un fármaco fuerte en el tratamiento de la TB-MDR. Las evidencias clave sobre la **eficacia** de la bedaquilina incluyen:

- En el ensayo de fase IIb que llevó a la aprobación de bedaquilina, incluyendo bedaquilina en lugar de un placebo en los regímenes de tratamiento de la TB-MDR, los tiempos de **conversión de cultivos** fueron significativamente más rápidos, hubo tasas más altas de conversión de cultivos y tasas más altas de curación<sup>7</sup>.

## DEFINICIONES CLAVE Y ACRÓNIMOS

**TB-MDR** o la tuberculosis multirresistente, es resistente al menos a la isoniazida y la rifampicina, los dos medicamentos existentes más potentes contra la tuberculosis, que se utilizan como parte de la terapia de primera línea con cuatro medicamentos. Debido a que las pruebas rápidas sólo están disponibles para la resistencia a la rifampicina, es posible que las personas usen la TB resistente a la rifampicina (RR-TB) y la TB-MDR de manera intercambiable.

**APROBACIÓN ACELERADA O CONDICIONAL**, permite que un fármaco llegue al mercado basándose en datos de un Fase II (resultados finales sustitutorios), pero requiere que el sponsor lleve a cabo un ensayo de Fase III y presente los datos (con resultados finales clínicos) en un periodo de tiempo determinado para mantener la aprobación del medicamento.

**EFICACIA** significa qué tan bien funciona un fármaco (u otra intervención) en un ensayo clínico, donde las afecciones generalmente están más controladas que en la atención habitual del paciente.

**CONVERSIÓN DE CULTIVO** significa que la mejor prueba para determinar si el tratamiento de la TB está funcionando, llamado cultivo, va de positivo (hay TB en crecimiento) a negativo (no se puede detectar la TB en crecimiento). La tasa de conversión de cultivo y el tiempo de conversión de cultivo son medidas para saber qué tan bien está funcionando un medicamento, y se pueden medir antes del éxito del tratamiento (terminar el tratamiento sin un fracaso del tratamiento o una recaída o muerte).

- El uso de bedaquilina en **programas de acceso pre-aprobación** demostró tasas de conversión de cultivo altas a los seis meses de tratamiento y altas tasas de éxito de tratamiento (70-90%) cuando se compararon con pacientes que no recibieron bedaquilina<sup>8,9,10</sup>.
- Un gran estudio con más de 12.000 personas que recibieron tratamiento de TB-MDR entre 2010 y 2015 de 25 países diferentes encontró que las personas que recibieron bedaquilina tuvieron tasas más elevadas de éxito de tratamiento y menores tasas de mortalidad en comparación con las personas que no recibieron bedaquilina<sup>11</sup>. Los datos de este estudio fueron la base para la recomendación de 2018 de la OMS sobre terapia basada en bedaquilina para todas las personas viviendo con TB-MDR. Los datos sobre el uso de bedaquilina en Sudáfrica fueron clave para la recomendación de la OMS (ver recuadro).

## EL AMBICIOSO PLAN DE SUDÁFRICA PARA LA DISTRIBUCIÓN DE BEDAQUILINA SALVA VIDAS Y GUÍA AL RESTO DEL MUNDO

Sudáfrica lidera en la implementación de bedaquilina en el mundo, contabilizando más del 66% del uso global de bedaquilina. Un estudio de referencia revisó los informes de 19.617 personas tratadas por TB-MDR en Sudáfrica entre 2014-2016 y comparó los resultados de las personas tratadas con regímenes con bedaquilina (1.016 personas) con los de personas tratadas sin bedaquilina. Las personas que recibieron bedaquilina tuvieron un aumento del 41% en éxito de tratamiento y fueron tres veces menos propensas a morir durante el tratamiento que las personas que no recibieron bedaquilina, aunque a menudo estaban más enfermas al inicio del tratamiento<sup>12</sup>. Estos resultados llevaron a Sudáfrica a declarar la bedaquilina como parte del régimen de tratamiento inicial para todas las personas con TB-MDR en Sudáfrica, reemplazando los agentes inyectables que son más tóxicos, menos efectivos y más dañinos<sup>13</sup>.

Sudáfrica también evaluó directamente si bedaquilina podía reemplazar los agentes inyectables. En otro estudio, se ofreció bedaquilina en lugar de inyectables a 146 personas que tuvieron pérdida de audición al inicio de tratamiento, o que desarrollaron pérdida auditiva durante el tratamiento de TB-MDR. El estudio encontró que, comparados con 141 pacientes similares pero que no recibieron bedaquilina, las personas que recibieron bedaquilina en lugar de inyectables tuvieron resultados significativamente mejores y menores tasas de que su tratamiento fracasara<sup>14</sup>.

## III. LA SEGURIDAD DE BEDAQUILINA

Como todos los medicamentos, la bedaquilina tiene algunos riesgos. Los beneficios de bedaquilina superan con creces los riesgos para una gran mayoría de personas con TB-MDR, así que la bedaquilina es ahora recomendada como agente principal para tratar la TB-MDR.

El principal efecto secundario preocupante de la bedaquilina es la **prolongación de QTc**. El intervalo QTc es un signo de que el corazón está preparado para recibir la señal de continuar latiendo. Contra más largo el intervalo, más tiempo necesita el corazón para volver a latir. Aunque no es un problema en sí mismo, un QTc prologando puede ser un riesgo para desarrollar **arritmias cardíacas**, que pueden asociarse con un mayor riesgo de muerte. Bedaquilina aumenta moderadamente el intervalo QTc. La prolongación de QTc se ve en cientos de fármacos, incluidos otros medicamentos de la TB (clofazimina, delamanida y moxifloxacina). La preocupación inicial sobre la seguridad de combinar bedaquilina con otros medicamentos que prolongan la QTc no parece ser tan seria como

### PROGRAMAS DE ACCESO PRE-APROBACIÓN

también llamados programas de uso compasivo o acceso ampliado. Permiten a los profesionales médicos acceder a nuevas opciones terapéuticas, como bedaquilina, para una persona o un grupo de pacientes antes de que su registro haya sido aprobado.

**PROLONGACIÓN QTc** es un cambio en el sistema eléctrico del corazón.

**ARRITMIA CARDÍACA** es cuando el latido del corazón es demasiado rápido, demasiado lento o irregular.

se pensaba<sup>15</sup>. Sin embargo, puede haber un riesgo aumentado de prolongación de QTc si se utilizan más de tres medicamentos con este efecto de forma conjunta. Como se han reportado algunas muertes con el uso de bedaquilina, los pacientes deberían tener un electrocardiograma basal y de seguimiento para asegurarse que sus intervalos QTc no se prolongan (más de 450 milisegundos en hombres; más de 470 milisegundos en mujeres). Siempre que una persona tome un medicamento que pueda prolongar el QTc, la monitorización de los niveles de potasio (y de ser bajos, recibir suplementos de potasio y magnesio) deberían ser rutinaria.

Inicialmente, el ensayo clínico de fase IIb que llevó a la aprobación de bedaquilina hace varios años provocó una preocupación sobre la seguridad<sup>16</sup>. Las tasas de éxito de tratamiento fueron más altas en aquellas personas que recibieron bedaquilina que en aquellas que recibieron placebo, pero la mortalidad fue cinco veces mayor en el grupo de bedaquilina (10 de 79 pacientes, 13%, que tomaron bedaquilina murieron, comparados con 2 de 81,2%, en el grupo placebo). Ninguna de las muertes fue causada directamente por bedaquilina. Sin embargo, esto llevó a ser cautelosos en el uso de bedaquilina y a una recomendación de seguimiento estricto del QTc<sup>17</sup>. Los datos programáticos de Sudáfrica más recientes que se describen más arriba muestran una asociación entre bedaquilina y tasas de mortalidad más bajas, contradiciendo las preocupaciones de seguridad iniciales. De hecho, efectos secundarios severos son mucho menos frecuentes con la bedaquilina que con otros medicamentos de la TB-MDR, como linezolid o los inyectables<sup>18</sup>.

Otros efectos secundarios reportados con el uso de bedaquilina son inflamación del hígado, problemas gastrointestinales, y dolor en articulaciones, aunque estos problemas son comunes del tratamiento de la TB-MDR, y es difícil saber qué medicamento es responsable de cada efecto secundario.

**¿Qué hay de las personas viviendo con VIH?** Miles de personas viviendo con VIH han tomado bedaquilina con una efectividad y seguridad similar a la observada en personas VIH-negativas. La bedaquilina no puede administrarse con algunos antirretrovirales, sobre todo efavirenz: efavirenz no puede utilizarse con bedaquilina ya que reduce significativamente los niveles de bedaquilina. Las personas recibiendo efavirenz deberían ser cambiadas a nevirapina o, idealmente, un inhibidor de la integrasa mientras reciban bedaquilina<sup>19</sup>. Tomar lopinavir/ ritonavir aumenta los niveles de bedaquilina, aunque no está claro lo que esto significa para los pacientes -no se han observado más efectos adversos en pacientes que han recibido bedaquilina con lopinavir/ ritonavir<sup>20</sup>. Debido a que los inhibidores de la proteasa son utilizados habitualmente como terapia antirretroviral de segunda línea, se podría utilizar lopinavir/ ritonavir con bedaquilina con un monitoreo apropiado de electrocardiogramas. Es esencial que las personas recibiendo antirretrovirales que vayan a iniciar la toma de bedaquilina reciban un test de carga viral antes de realizar ningún cambio en sus regímenes

## DOSIFICACIÓN DE BEDAQUILINA

La bedaquilina está disponible en comprimidos de 100 mg. La dosis recomendada de bedaquilina es de 400 mg una vez al día durante los primeros 14, seguidos de 200 mg tres veces por semana. La dosificación es así porque se adhiere al tejido graso del cuerpo y, por tanto, toma tiempo alcanzar los niveles adecuados. Una vez se alcanza este nivel, la bedaquilina se mantiene en el cuerpo por un largo periodo (i.e. tiene una vida-media larga, de unos seis meses), por lo que puede utilizarse una dosis más baja durante el resto del tratamiento.

Se desconoce cuál es el mejor periodo para dar bedaquilina con otros fármacos efectivos; los estudios se están llevando a cabo. La OMS recomienda bedaquilina durante 24 semanas basándose en los datos actuales. Sin embargo, bedaquilina ha sido administrada durante más tiempo con buenos resultados y sin aumento de los efectos adversos<sup>21</sup>. Muchos pacientes necesitan bedaquilina durante más de seis meses, lo que la experiencia clínica muestra que es seguro.

antirretrovirales, ya que una carga viral elevada puede ser señal de fallo terapéutico y, por tanto, de seleccionar un nuevo régimen cuidadosamente. El ketoconazol, un antimicótico que se toma habitualmente como parte del tratamiento de VIH, aumenta la cantidad de bedaquilina en el cuerpo y puede aumentar la prolongación de QT en las personas tomando bedaquilina. El ketoconazol y la bedaquilina no deberían tomarse juntos más de dos semanas a no ser que el beneficio potencial sea más grande que el riesgo<sup>22</sup>.

**¿Qué hay de las personas recibiendo tratamiento para el virus de la hepatitis C (VHC)?** La experiencia sugiere que bedaquilina puede tomarse de forma segura con los antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la seguridad de dar bedaquilina con el tratamiento de la VHC.

**¿Qué hay de los niños?** Hay cada vez más experiencia en el uso de bedaquilina en adolescentes y niños<sup>23</sup>. Los adolescentes, que metabolizan procesan) los medicamentos de forma similar a los adultos, pueden recibir bedaquilina. Aunque se necesita y se está llevando a cabo investigación en niños más jóvenes<sup>24</sup>, la evidencia hasta ahora apoya el uso de bedaquilina en niños con la mitad de la dosis para adultos (200 mg diarios durante 14 días seguido de 100 mg tres veces por semana). Un estudio reciente mostró que pulverizar los comprimidos de bedaquilina y mezclarlos con agua obtiene niveles de fármaco similares a todo el comprimido; los niños más jóvenes que no pueden tragar pastillas pueden recibir el medicamento de esta manera<sup>25</sup>. Aunque la investigación está en marcha y faltan las guías de la OMS, los beneficios de utilizar bedaquilina en niños son mayores que los riesgos. La edad no debería ser utilizada como un motivo para negar a una persona con TB- MDR, incluyendo a niños y adolescentes, acceso a bedaquilina.

**¿Qué hay de las personas embarazadas?** La bedaquilina puede utilizarse durante el embarazo, y los estudios en animales no muestran preocupación sobre la seguridad<sup>26</sup>. De hecho, la bedaquilina es probablemente uno de los fármacos más seguros para tratar la TB-MDR durante el embarazo. Aunque los datos de su uso durante el embarazo son limitados, es el medicamento preferido para tratar a personas con MDR-TB que están o se quedan embarazadas. La leche puede contener bedaquilina. Aunque la cantidad de fármaco que se pasa al niño durante la lactancia es muy pequeña, existe aún un riesgo de efectos secundarios para el bebé. En lugares donde no existen alternativas seguras a la lactancia o es necesario continuar con bedaquilina para asegurar un régimen efectivo para la TB-MDR, la lactancia puede continuar.

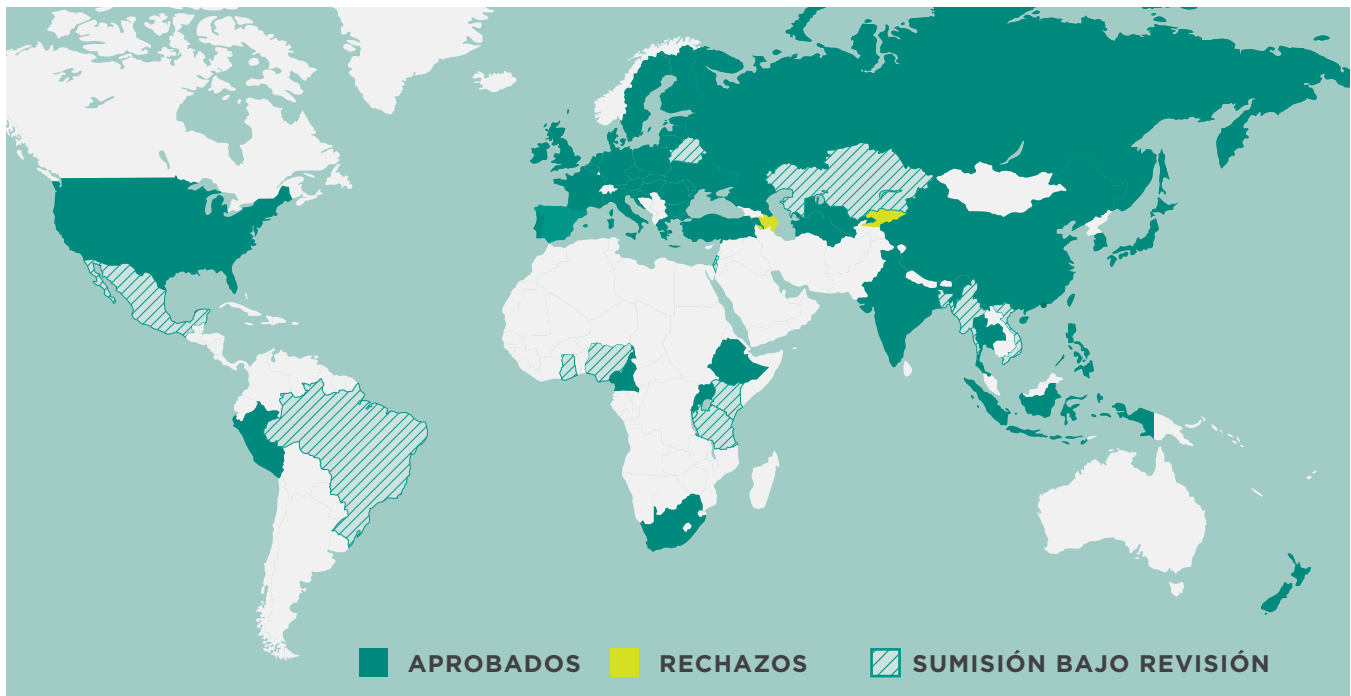
**¿Qué hay de las personas que usan drogas o alcohol?** Ya que la bedaquilina -cómo muchos otros medicamentos de la TB- pueden afectar al hígado, es mejor evitar beber alcohol mientras dure el tratamiento de la TB. La prolongación de QT causada por bedaquilina puede afectar especialmente a pacientes con cardiomiopatías (una condición del corazón que el abuso de alcohol puede causar). Sin embargo, beber alcohol -o utilizar drogas o terapia de sustitución de opioides- nunca debería ser una razón para denegar el acceso a bedaquilina. Se necesitan investigaciones para ver si la bedaquilina interactúa con la metadona y la buprenorfina (utilizadas para tratar a personas con dependencia a los opioides). La metadona también prolonga la QT así que, como se ha señalado, el uso conjunto de múltiples fármacos con prolongación de QT debe hacerse con cuidado.

#### IV. ACCESO

Bedaquilina es fabricada por Janssen, una subdivisión de la compañía Johnson & Johnson. La bedaquilina está disponible a través del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF, por sus siglas en inglés) de Stop TB Partnership y actualmente tiene una vida útil de tres años. Puede importarse a través de mecanismos de renuncia o emergencia en lugares donde aún no está registrada; El GDF puede ayudar en cumplimentar los requisitos de importación. A pesar de las fuentes de financiación, los programas de tratamiento pueden solicitar bedaquilina a través del GDF escribiendo a [bdq@stoptb.org](mailto:bdq@stoptb.org). Si eres una persona que busca acceso a la bedaquilina para ti, un paciente o una persona querida, por favor contacta con [communications@treatmentactiongroup.org](mailto:communications@treatmentactiongroup.org).

El mapa a continuación indica en qué países bedaquilina está registrado para uso, o dónde la aprobación está pendiente. La aprobación de la bedaquilina se basa en el ensayo de fase IIb que tuvo un pequeño número de participantes, así que la aprobación es condicional a la finalización de estudios adicionales, como estudios clínicos de fase III.

## MAPA: REGISTRO Y SUMISIÓN DE BEDAQUILINA



### ■ APROBADOS

Estados Unidos (2012)	Indonesia (2018)
Unión Europea (2014)	Corea del Sur (2014)
Japón (2018)	Turkmenistán (2014)
Rusia (2013)	Armenia (2015)
Filipinas (2014)	Nueva Zelanda (2016)
Sudáfrica (2014)	Hong Kong (2016)
Perú (2014)	Taiwán (2016)
India (2015)	Turquía (2017)
Uzbekistán (2015)	Ruanda (2017)
China (2016)	Uganda (2018)
Moldavia (2017)	Camerún (2018)
Tailandia (2017)	Ucrania (2018)
Etiopía (2018)	

### ■ RECHAZOS

Kirguistán (2015)	Azerbaiyán (2015)
-------------------	-------------------

### ▨ SUMISIÓN BAJO REVISIÓN

Bangladesh (2015)	Ghana (2016)
Bielorrusia (2018)	Kenia (2016)
México (2015)	Kazajistán (2018)
Nigeria (2016)	Myanmar (2018)
Brasil (2017)	Israel (2018)
Tanzania (2016)	Vietnam (2018)
Burundi (2016)	

### Precio

En 2015, la Agencia Internacional para el Desarrollo de EE.UU. (USAID, por sus siglas en inglés) en colaboración con Janssen anunció una donación al programa de 30.000 regímenes gratuitos de bedaquilina disponibles para la mayoría de países que cualifican para el apoyo del Fondo Mundial. A Julio de 2018, todos los 30.000 regímenes ya fueron solicitados, por lo que USAID anunció la disponibilidad adicional de 30.000 cursos más. Tras marzo de 2019 (o cuando se utilizan todos esos 30.000 regímenes, lo que ocurra antes), los programas pueden comprar bedaquilina del Servicio Mundial de Medicamentos por 400\$ por un tratamiento de seis meses (188 comprimidos, 67\$ al mes)<sup>27</sup>. Los investigadores calculan que bedaquilina podría ser producida y vendida con beneficios por solo 16\$ al mes (aunque a volúmenes más elevados que los actuales<sup>28</sup>). Los activistas han reclamado a Johnson & Johnson para bajar el precio de bedaquilina a 32\$ al mes para todos los países y comprometerse a una mayor transparencia, a objetivos basados en el volumen negociado con la comunidad mundial de respuesta de la TB<sup>29</sup>.



## V. ACTÚA: MENSAJES DE ACTIVISMO

- 1. Bedaquilina es un medicamento esencial y un fármaco clave para la TB-MDR.** La mayoría de personas con TB-MDR debería recibir bedaquilina desde el inicio de tratamiento. La bedaquilina debería administrarse en lugar de los inyectables; puede darse con otros medicamentos nuevos de TB-MDR como delamanida, linezolid y clofazimina; y puede darse de forma segura por más de 24 semanas. Bedaquilina puede darse a niños, personas embarazadas, y a personas con VIH con regímenes antirretrovirales compatibles. *Los activistas deberían asegurarse que las guías nacionales de tratamiento de TB incluyan bedaquilina como parte del régimen central de la TB-MDR, incluyendo niños, personas embarazadas, personas con VIH, personas recibiendo delamanida, y personas que necesitan bedaquilina durante más de seis meses.*
- 2. Monitoreo de seguridad.** Todas las personas recibiendo bedaquilina deberían recibir un electrocardiograma basal y otros a intervalos de forma rutinaria para monitorear la prolongación de QT. También deberían revisarse los niveles de potasio y corregido con suplementos si es necesario. La distribución a gran escala del uso de bedaquilina es una oportunidad única para fortalecer el cuidado y gestión de personas en tratamiento por MDR-TB. *Los activistas deberían ejercer una vigilancia constante para asegurar que el monitoreo regular y los suplementos son incluidos en las guías y disponibles de forma gratuita para todas las personas con TB-MDR.*
- 3. Pruebas de sensibilidad a fármacos.** Todas las personas que necesiten ser testadas por TB tienen el derecho a recibir una prueba de sensibilidad a fármacos a través del uso de GeneXpert MTB/RIF (o MTB/RIF Ultra), que testea la resistencia a rifampicina; la OMS recomienda que la resistencia a rifampicina sea siempre tratada como TB-MDR. Todas las personas diagnosticadas con resistencia a rifampicina o con TB-MDR deberían recibir pruebas adicionales de resistencia para fármacos de segunda línea a través de una prueba de sonda lineal y cultivo. Finalmente, personas tomando bedaquilina deberían tener acceso a diagnósticos de sensibilidad; es especialmente importante para aquellas personas que no están mejorando con el tratamiento. El nivel de bedaquilina necesitaría detener el crecimiento de TB (llamado una concentración crítica) se ha establecido tanto en cultivo sólido como el líquido<sup>30</sup>. Pero la mayoría de países no prueban la resistencia a bedaquilina. Los laboratorios deberían introducir testeo rutinario de bedaquilina en cultivo líquido rápido, tanto para el cuidado de los pacientes y para monitorear los niveles de resistencia a bedaquilina en la población. *Los activistas deberían demandar a sus programas nacionales de TB para asegurar la universalidad de los test de sensibilidad de a fármacos, el desarrollo de capacidad de laboratorio para las pruebas de susceptibilidad de bedaquilina y, mientras tanto, la recopilación y almacenaje de muestras para test posteriores.*
- 4. Se requiere más investigación.** Aún se necesita investigación adicional para optimizar el uso de bedaquilina en poblaciones vulnerables, evaluar el rol de bedaquilina en el acortamiento de tratamiento de la TB-MDR y determinar la mejor combinación de medicamentos.
- 5. El acceso accesible a bedaquilina es un imperativo de los derechos humanos.** La bedaquilina ahora está recomendada como un medicamento clave del tratamiento de la TB-MDR, pero muchos países y programas tratan solo una pequeña proporción de personas de las que podrían beneficiarse de esta medicación. Esto puede ser debido a la falta de registro y la dificultad de importación o los precios elevados para países que no pueden acceder al actual programa (y ahora finalizado) de donación de medicamentos. Además, son clave el liderazgo y voluntad políticos fuertes para promover el acceso a las innovaciones recientes y futuras en el tratamiento y diagnóstico de la TB. Para garantizar que no haya barreras para obtener y utilizar este medicamento que salva vidas, los activistas deben exigir que sus gobiernos proporcionen bedaquilina a todas las personas con TB-MDR. *Los activistas también deben demandar un precio justo y un registro de bedaquilina en todo el mundo por parte de Janssen. Si trabajan en un país donde el registro está pendiente o rechazado, los activistas deben exigir que la autoridad reguladora apruebe bedaquiline.*

- 6. La compartición de experiencias es clave para expandir el acceso.** A nivel internacional, el ritmo de distribución de bedaquilina no se corresponde con el de necesidades, y la experiencia sobre el uso de este medicamento se concentra en unos pocos países y organizaciones implementadoras. El uso óptimo del medicamento es necesario para garantizar los mejores resultados posibles para los pacientes y para los programas. La asistencia técnica para todos los países debe ser dirigida por proveedores que tengan experiencia en el uso de bedaquilina. *Los activistas deben solicitar a los proveedores de asistencia técnica y a las oficinas de la OMS que se aseguren de que los proveedores de bedaquilina con experiencia estén liderando las actividades de asistencia técnica y de apoyo en el país/ región.*
- 7. El paciente está siempre en el centro de nuestros esfuerzos.** La educación de pacientes y la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento de la TB y el uso de bedaquilina es esencial para defender los derechos humanos. La educación continuada y el apoyo durante todo el tratamiento para todos los pacientes y sus familias, ya sea reciban bedaquilina o no, mejoran los resultados y son tan o más importantes que los medicamentos que reciben los pacientes. *Los activistas deberían apoyar la educación comunitaria para sensibilizar en torno a la bedaquilina, asegurar que cada paciente está activo en el cuidado y tratamiento que recibe, y se prioriza la inclusión de estrategias de apoyo al tratamiento en la gestión programática de la TB-MDR.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Food and Drug Administration (U.S.). FDA approval letter for Sirturo (bedaquiline). 2012 December. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2012/204384Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/204384Orig1s000ltr.pdf).
- World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/>.
- World Health Organization. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. A review of available evidence. Geneva: World Health Organization; 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?ua=1>.
- 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 Apr 1;22(4):407-12. doi: 10.5588/ijtld.17.0706.
- World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: World Health Organization. 2018 August. [http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1).
- Reuter A, Furin J. Reducing harm in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*. 2018 Sep 8; 392(10150):797-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31670-2.
- Diacon A, Pym A, Grobusch M, et al.; TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
- Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, et al.; MDR-TB Management Group of the French National Reference Center for Mycobacteria and the Physicians of the French MDR-TB Cohort. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):188-94. doi: 10.1093/cid/ciu786.
- Ndjeka, N. Incorporation of bedaquiline in the South African National TB Programme (Abstract 754). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 February 22-25; Boston, MA.
- Guglielmetti L, Hewison C, Avaliani Z, et al. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Feb 1;21(2):167-74. doi: 10.5588/ijtld.16.0493.
- Ahmad N, Ahuja S, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):821-34. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
- Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Jul 9;6(9):699-706. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30235-2.
- Reuter A, Furin J. Bedaquiline use in South Africa reveals a lifesaving policy in action. *Lancet Respir Med*. 2018 Jul 9;6(9):653-5. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30280-7.
- Zhao Y, Fox T, Manning K, et al. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis:

- a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciy727.
15. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 May;18(5):536-44. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2
  16. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):394-402. doi: 10.1183/13993003.01891-2015.
  17. Belard S, Heuvelings CC, Janssen S, Grobusch MP. Bedaquiline for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Exp Rev Anti-Infect Ther*. 2015 May;13(5):535-53. doi: 10.1586/14787210.2015.1021785.
  18. endTB. Bedaquiline and delamanid containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis. 2018 Jul 13. <http://www.endtb.org/sites/default/files/2018-07/endTB%20interim%20analysis%20%2813%20July%202018%29.pdf>.
  19. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, et al. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2780-7. doi: 10.1128/AAC.00191-13.
  20. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1037-40. doi: 10.1093/jac/dkv447.
  21. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dú D, et al.; French MDR-TB Management Group. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017 Mar 22;49(3):1601799. doi: 10.1183/13993003.01799-2016.
  22. Food and Drug Administration (U.S.). Application Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s), Application Number: 204384Orig1s000. Center for Drug Evaluation and Research (U.S.), Food and Drug Administration. 2012 Dec 19. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/204384Orig1s000RiskR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000RiskR.pdf). Tadolini M, Garcia-Prats A, D'Ambrosio L, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively-drug resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):938-43. doi: 10.1183/13993003.00705-2016.
  23. Tadolini M, Garcia-Prats A, D'Ambrosio L, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):938-43. doi: 10.1183/13993003.00705-2016.
  24. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) Network. IMPAACT Protocols Snapshot: In Development through Closed to Follow Up. North Carolina: IMPAACT Network; 2018 Aug 28. <http://impaactnetwork.org/DocFiles/Index/StudyStatusTbl.pdf>.
  25. Svensson E, duBois J, Kitshoof R, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. *Br J Pharmacol*. 2018 Jun 27. doi: 10.1111/bcp.13696.
  26. Jaspard M, Elefant-Amoura E, Meolnio I, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in a pregnant woman. *Emerg Infect Dis*. 2017 Oct;23(10):1731-32. doi: 10.3201/eid2310.161398.
  27. Stop TB Partnership. South Africa ensures reduction of prices for bedaquiline to benefit the world [Internet]. 2018 Ju 23 (cited 2018 Jul 26). [http://www.stoptb.org/webadmin/cms/preview\\_n.asp?VID=179](http://www.stoptb.org/webadmin/cms/preview_n.asp?VID=179).
  28. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, Khoo S, Cooke G, Hill A. Target generic prices for mass production of novel treatments for tuberculosis (Abstract PS2/4). Paper presented at: 15th European AIDS Conference; 2015; Barcelona, Spain.
  29. TB Online. Global TB CAB responds to new bedaquiline price [Internet]. Global Tuberculosis Community Advisory Board; 2018 Jul 24. <http://www.tbonline.info/posts/2018/7/24/global-tb-cab-responds-new-bedaquiline-price/>.
  30. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018. [http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_report\\_concentrations\\_TB\\_drug\\_susceptibility/en/](http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/).