Revista Cubana de Medicina Militar
2026;55(4):e026077592

Revisión Sistemática

Efectividad de la terapéutica con bedaquilina en la tuberculosis multirresistente: revisión sistemática y metaanálisis

Effectiveness of bedaquiline-containing regimens in multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis

Yoander Nápoles-Zaldivar[1]* https://orcid.org/0000-0002-9827-6747
Ivonne María Nodarse-Palacios[1] https://orcid.org/0000-0002-4436-2041
Edilio Silva-Velasco[2] https://orcid.org/0000-0003-1151-6769
Juan Carlos Báster-Moro[3] https://orcid.org/0000-0002-5019-382X
Luis Aníbal Alonso-Betancourt[4] https://orcid.org/0000-0003-0989-746X

[1]Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital General "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Holguín, Cuba.
[2]Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital General "Vladimir Ilich Lenin". Holguín, Cuba.
[3]Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Holguín, Cuba.
[4]Universidad de Holguín. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yoandernap@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El control de la tuberculosis se obstaculiza por cepas con resistencia a isoniazida y rifampicina. Ante este panorama, se decide incluir la bedaquilina en regímenes orales con mejor tolerancia y adherencia por el paciente.

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

Objetivo: Determinar la efectividad de los regímenes terapéuticos con bedaquilina en pacientes adultos con tuberculosis multirresistente.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en PubMed, ScienceDirect, SciElo, LILACS, Europe PMC, Biomed Central y Global Index Medicus, entre 2020-2025. Se incluyeron estudios clínicos, comparativos, multicéntricos, observacionales y ensayos controlados aleatorizados que involucraran a adultos diagnosticados con tuberculosis multirresistente y resistente a rifampicina tratados con bedaquilina. Los desenlaces primarios fueron tratamiento exitoso y mortalidad; los secundarios incluyeron prolongación del QT, hepatotoxicidad, neuropatía, nefrotoxicidad y ototoxicidad. A través de un metaanálisis se consolidaron las razones de riesgo y fueron conducidos análisis por subgrupos para identificar fuentes de heterogeneidad.

Resultados: Se analizaron 10 estudios que involucraban 6521 pacientes; de ellos, 2393 tratados con bedaquilina. Los regímenes con bedaquilina mejoraron significativamente el éxito del tratamiento (RR= 1,25; IC95 %: 1,17-1,35; p< 0,001). Se redujo la mortalidad (RR= 0,71; IC95 %: 0,58-0,88; p= 0,002), pero dependiente del estudio de mayor peso. El análisis de subgrupos concluyó superioridad de la bedaquilina frente a inyectables (RR= 1,29; IC95 %: 1,21-1,37; p< 0,001).

Conclusiones: Los regímenes que incorporan bedaquilina sugieren una superioridad significativa en la probabilidad de tratamiento exitoso, comparado con esquemas convencionales. Se requiere mayor evidencia para confirmar el impacto sobre la mortalidad.

Palabras clave: antituberculosos; expectativas del tratamiento; metaanálisis; tuberculosis resistente a múltiples medicamentos, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis control is significantly hindered by the emergence of strains resistant to isoniazid and rifampicin, a condition defined as multidrug-resistant tuberculosis. In response to this challenge, bedaquiline is integrated into all-oral regimens with superior tolerance and patient adherence.

Bajo licencia Creative Commons

Revista Cubana de Medicina Militar
2026;55(4):e026077592

Objective: To determine the effectiveness of bedaquiline-containing therapeutic regimens in adult patients with multidrug-resistant tuberculosis.

Methods: A systematic review was conducted of articles published on PubMed, ScienceDirect, SciElo, LILACS, Europe PMC, Biomed Central and Global Index Medicus between 2020-2025. Clinical studies, comparative studies, multicenter studies, observational studies, and randomized controlled trials involving adults diagnosed with multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis treated with bedaquiline. Primary outcomes were treatment success and mortality; secondary were QT interval prolongation, hepatotoxicity, neuropathy, nephrotoxicity and ototoxicity. Risk ratios were pooled through a meta-analysis, and subgroup analyses were performed to identify sources of heterogeneity.

Results: Data from 10 studies involving 6,521 patients were pooled and 2,393 were treated with bedaquiline. Bedaquiline-containing regimens significantly improved treatment success (RR = 1.25; 95% CI: 1.17–1.35; $p < 0.001$). Mortality was reduced (RR = 0.71; 95% CI: 0.58-0.88; $p = 0.002$), although this effect was driven by the largest study. Subgroup analyses confirmed the superiority of bedaquiline over injectable agents, showing higher success rates (RR = 1.29; 95% CI: 1.21–1.37; $p < 0.001$).

Conclusions: Bedaquiline-containing regimens suggest significant improvement on treatment outcomes compared to conventional regimens. However, further evidence is required to confirm the impact on mortality.

Keywords: antitubercular agents; meta-analysis; treatment expectations; tuberculosis, multidrug-resistant; systematic review.

Recibido: 03/05/2026

Aprobado: 18/06/2026

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) se sitúa entre las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial, con un estimado de 1 230 000 defunciones en el año 2024.[1] Los perfiles de resistencia bacteriana, cada vez más complejos, obstaculizan el control de la enfermedad. Entre ellos destaca la resistencia a fármacos de primera línea, como la isoniacida y rifampicina; definida como tuberculosis multidrogorresistente (MDR-TB).[2]

Los esquemas tradicionales de tratamiento para MDR-TB se caracterizan por ser prolongados (hasta 20 meses), altamente tóxicos, dependientes de fármacos inyectables, como la amikacina y con limitado éxito.[3] Ante este panorama, se impuso la búsqueda de alternativas terapéuticas, como la bedaquilina (BDQ), nueva propuesta en más de 40 años, dirigida a inhibir la enzima ATP sintasa micobacteriana.[4]

Desde el año 2018, las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen la BDQ como fármaco prioritario en regímenes "todo oral", Grupo A; que acortan significativamente la duración del tratamiento a 6 meses y optimizan la adherencia del paciente.[5] No obstante, su implementación genera preocupaciones respecto al perfil de seguridad, relación con prolongación del intervalo QT y hepatotoxicidad.[6]

La presente revisión sistemática y metaanálisis tiene el objetivo de determinar la efectividad de los regímenes terapéuticos con BDQ en pacientes adultos con tuberculosis multirresistente.

MÉTODOS

Protocolo

Se siguieron las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) para revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se registró de forma prospectiva en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) con ID:

Bajo licencia Creative Commons


2026;55(4):e026077592

CRD420261354749; fecha 20/04/2026; actualizado 30/05/2026, para añadir desenlaces secundarios.[7,8]

Estrategia de búsqueda

Se accedió a PubMed, ScienceDirect, SciElo, LILACS, Europe PMC, Biomed Central y Global Index Medicus para localizar estudios publicados entre 2020-2025. La búsqueda incluyó artículos en inglés, portugués y español. Las referencias obtenidas se importaron a Zotero 7.0.15. Luego de eliminar duplicados, dos autores revisaron cada título y resumen de forma manual. Las diferencias se resolvieron con la mediación de un tercer autor. De los estudios que pasaron a la última fase se revisó el texto completo por dos autores. El diagrama de flujo se construyó según las recomendaciones PRISMA 2020.

Selección de artículos

Estrategia PICO. Población: adultos, > 18 años, con diagnóstico de MDR-TB y confirmación microbiológica. Se incluyen poblaciones mixtas de MDR-TB/RR-TB, siempre que se puedan extrapolar los datos de interés para ambas poblaciones. Intervención: esquemas de tratamiento que incorporan BDQ (grupo intervención). Comparación: esquemas de tratamiento sin BDQ (grupo control). Desenlaces primarios: tratamiento exitoso (negativización del cultivo y tratamiento completado) evaluado al finalizar la terapia o en puntos de corte interinos y mortalidad; desenlaces secundarios: prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, otras reacciones adversas (nefrotoxicidad, ototoxicidad y neuropatía periférica).

Diseño de estudios clínicos, comparativos, multicéntricos, observacionales y ensayos controlados aleatorizados (ECA).

Se excluyeron los *preprint* y artículos exclusivos en población pediátrica. Asimismo, estudios con población mixta, cuando la proporción de pacientes pediátricos superó 15 %, o consistieran exclusivamente en RR-TB, XDR-TB, o no pudieran extrapolarse los datos de interés.

Evaluación de sesgo

El estudio clasificado como ECA se evaluó con *Risk of Bias 2* (ROB2), mientras que el resto se analizaron con *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-IV2).[9,10] Los

Bajo licencia Creative Commons


2026;55(4):e026077592

datos se procesaron en Robvis, programado en R.[11] Dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo; en caso de conflictos, un tercer autor tomó la decisión final. La certeza de la evidencia se determinó con el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).[12] Las calificaciones se asignaron de la siguiente manera: alta (⊕⊕⊕⊕), moderada (⊕⊕⊕⊖), baja (⊕⊕⊖⊖) o muy baja (⊕⊖⊖⊖).

Extracción de datos

Se recopilaron datos por dos autores de forma independiente: autor, año, país, diseño, esquemas de tratamiento, seguimiento y características basales de los pacientes incluidos en cada estudio: población, sexo masculino, edad, infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), grupo y eventos en tratados con BDQ (intervención), grupo y eventos en no tratados con BDQ (control), desenlaces primarios y secundarios. Los datos se cargaron en el software Review Manager 5.4.1 (RevMan).

Análisis estadístico

Se construyeron tablas con las características de los estudios incluidos. Los desenlaces se estimaron con un análisis basado en efectos aleatorios (*DerSimonian-Laird*), al tener en cuenta la variabilidad entre estudios, incluso si no fuera estadísticamente significativa. Como modelo estadístico se empleó el método de varianza inversa.

Se construyeron *Forest plots* generales para cada desenlace y se calculó el *risk ratio* (RR) con IC 95 %, peso relativo y heterogeneidad (I^2). Los análisis de subgrupos fueron modelados para los desenlaces tratamiento exitoso y mortalidad, según tipo de control (inyectables, otros) y región geográfica (Asia, África, América). Los resultados estratificados se presentan en el material suplementario al artículo. Se consideró estadísticamente significativo $p< 0,05$ y heterogeneidad alta si $I^2> 50$ %. Valores de p inferiores a 0,001 se expresaron como $p< 0,001$ para garantizar la consistencia en el número de posiciones decimales.

A continuación, con análisis de sensibilidad se evaluó la robustez de los resultados mediante el método de exclusión secuencial (*leave-one-out*) en RStudio 2025.09.2+418 corrido en R 4.5.2, con empleo de los paquetes “meta” y “metafor”. En los estudios con eventos ausentes en alguno de los

Bajo licencia Creative Commons

brazos de tratamiento, los paquetes mencionados aplican una corrección de continuidad de 0,5 para permitir el cálculo del RR.

RESULTADOS

De 510 artículos se incluyeron 10 estudios (Figura 1). En conjunto, se analizaron 6521 pacientes, de ellos, 2393 tratados con esquemas que incluyen BDQ. La mayoría de las investigaciones fueron cohortes retrospectivas (n= 5). En 8 investigaciones se compararon los esquemas con BDQ vs. esquemas con fármacos inyectables. Las combinaciones de fármacos predominantes en el grupo intervención, incluyen BDQ + LZD + (LFX/MFX) + CFZ + CS ± PZA; aunque en otros estudios el régimen se ajustó de forma individualizada según pruebas de susceptibilidad basal. El periodo de seguimiento varió entre 9 y 30 meses. En la tabla 1 (ver al final del texto) se resumen las características de los estudios.

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

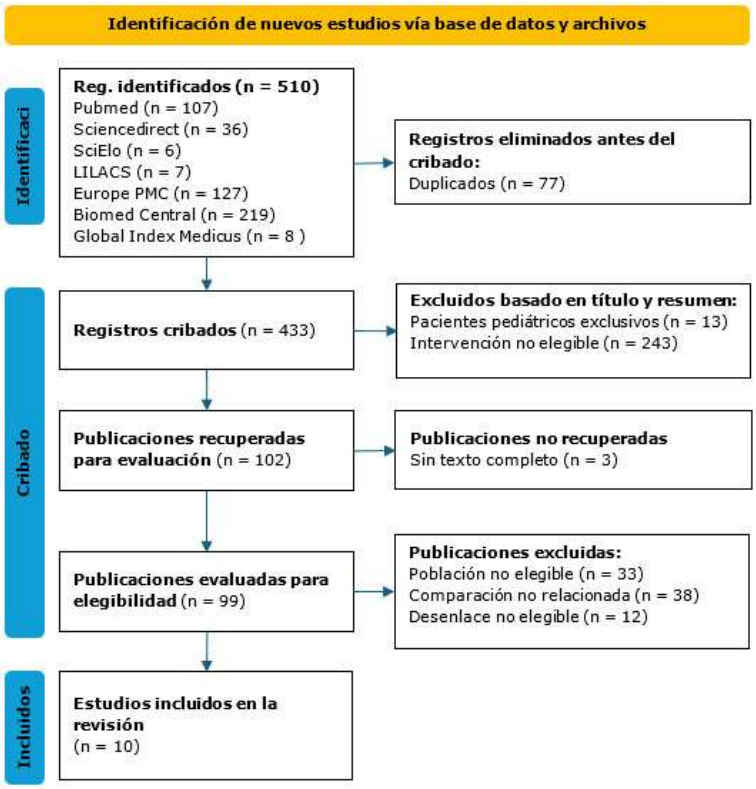


Fig. 1 - Diagrama de flujo PRISMA 2020.

De los 10 estudios incluidos en la revisión, *Kim JH* y otros[18] no reportaron datos sobre tratamiento exitoso, por lo que se excluyó del análisis para ese desenlace. De forma similar se procedió con los estudios que no aportaron datos para el resto de los desenlaces.

La tabla 2 (ver la final del texto) muestra una síntesis que revela predominio del sexo masculino (rango: 56,1 % a 82,1 %). Los pacientes tenían medianas y promedios etarios que oscilaron entre 35 y 53 años. La mayor prevalencia de coinfección VIH en los grupos intervención y control fue reportada por *Pai H* y otros[14] (73,5 % y 67,9 %, respectivamente). El grupo intervención mostró mayor número de tratamientos exitosos y menor mortalidad. En cuanto a reacciones adversas al tratamiento, la prolongación del intervalo QT fue más frecuente en *Jing W* y otros[21] (24,3 % en grupo intervención). De igual forma, la hepatotoxicidad alcanzó su máximo en el estudio de *Kim JH* y otros[18] (21,7 % en el grupo intervención).

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

Los datos (sintetizados en el archivo complementario) exponen que en los grupos control se presentó mayor ototoxicidad. Por el contrario, la nefrotoxicidad y la neuropatía periférica se reportaron con mayor frecuencia en los grupos intervención. Se hace notar, que precisamente los resultados sobre neuropatía periférica corresponden a los estudios de *Pai H* y otros[14] y *Zhang SJ* y otros,[15] que asociaron con regularidad el LZD.

La figura 2 (ver al final del texto) presenta el metaanálisis global. Los regímenes con BDQ se asociaron con mayores RR de tratamiento exitoso (RR= 1,25; IC95 %: 1,17-1,35; p< 0,001). Por otra parte, se observó reducción estadísticamente significativa en la mortalidad asociada a regímenes que contienen BDQ (RR= 0,71; IC95 %: 0,58-0,88; p= 0,002).

Mención aparte requieren los desenlaces secundarios, donde sólo la neuropatía periférica fue significativamente más frecuente en el grupo con BDQ (RR= 2,67; IC95 %: 1,30-5,47; p= 0,007); mientras que la prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad no mostraron diferencias significativas.

El análisis de subgrupos de los desenlaces tratamiento exitoso y mortalidad concluyó que los regímenes con BDQ fueron superior a los regímenes con inyectables (RR= 1,29; IC95 %: 1,21-1,37; p< 0,001). El resultado del test de interacción (p= 0,01) confirma que el efecto varía según el comparador. A su vez, por regiones; el efecto de la BDQ fue numéricamente mayor en África (RR= 1,29; IC95 %: 1,15-1,45; p< 0,001). Se señala que la estimación combinada en este subgrupo está fuertemente influenciada por el estudio de *Pai H* y otros,[14] que aporta la mayor ponderación. El test de diferencias entre regiones no fue significativo (p= 0,42; I^2= 0 %).

Para la mortalidad se obtuvo que regímenes con BDQ se asociaron a una reducción numéricamente mayor de la mortalidad en comparación con los que contenían inyectables (RR= 0,63; IC95 %: 0,54-0,73; p< 0,001); con un test de interacción (p= 0,84) que muestra que el efecto no varía según el comparador. Al analizar por regiones, la BDQ redujo la mortalidad en África (RR= 0,63; IC95 %: 0,54-0,73; p< 0,001). El test de diferencias entre regiones (p= 0,05) se ubica en valores limítrofes.

El análisis de sensibilidad en la figura 3 (ver al final del texto) señala que el efecto global de la BDQ sobre el tratamiento exitoso fue robusto y significativo en todas las exclusiones. Para la

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

mortalidad, al excluir el estudio de mayor peso, *Pai H* y otros;[14] la estimación pierde significación estadística (RR= 0,86; IC95 %: 0,66-1,11; p= 0,245). Dentro de los desenlaces secundarios, la prolongación del intervalo QT mostró un efecto inestable (RR= 1,14; IC95 %: 0,48-2,72; p= 0,766) al excluir a *Pai H* y otros.[14] *Jing W* y otros[21] influenció la estimación de hepatotoxicidad (RR= 1,97; IC95%: 1,48-2,62; p< 0,001). Para neuropatía periférica, ototoxicidad, nefrotoxicidad, las exclusiones individuales no lograron estabilizar las estimaciones.

En la evaluación del riesgo de sesgo con ROB2 y ROBINS-I V2. *Esmail A* y otros[16] (único ECA incluido) presenta "algunas preocupaciones" y del resto de los no ECA, 6 presentan riesgo de sesgo serio por falta de control de factores de confusión (D1), datos faltantes (D5), y desviaciones de la intervención (D4).

En los resultados de la evaluación con GRADE. El nivel de evidencia para el desenlace tratamiento exitoso se fijó en ⊕⊕⊕⊖ moderada, para mortalidad en ⊕⊕⊖⊖ baja, y en el resto de los desenlaces en ⊕⊖⊖⊖ muy baja. El riesgo de sesgo serio y la alta imprecisión (I^2> 50 %) causaron reducción considerable del nivel inicial.

DISCUSIÓN

El presente metaanálisis se circunscribió a la población con MDR/RR-TB. Si bien la estrategia de búsqueda en PubMed maximizó la sensibilidad al incluir tuberculosis extensamente resistente (*extensively drug-resistant tuberculosis*) (XDR-TB) para no omitir estudios con reporte combinado, se excluyeron rigurosamente las cohortes de XDR-TB aislada en la selección.

Durante la ejecución de la revisión se identificó que la mayoría de los estudios agrupan MDR-TB y RR-TB, lo cual es coherente con la recomendación de la OMS de incluirlos en regímenes de tratamiento comunes.[1,21] En la presente síntesis, la inclusión de BDQ se asoció con mayor éxito terapéutico y menor mortalidad, lo que mantiene posicionado al fármaco como parte de regímenes estándar totalmente orales para el tratamiento de pacientes con los perfiles de resistencia mencionados.[23]

Bajo licencia Creative Commons


2026;55(4):e026077592

Fekadu G y otros[24] (metaanálisis de 12 estudios; n= 1902) reportaron incremento del éxito terapéutico (RR= 1,22; IC95 %: 1,04–1,43; p= 0,01) y reducción de la mortalidad (RR= 0,73; IC95 %: 0,69-0,99; p= 0,03). Si bien es cierto que las estimaciones obtenidas en la presente investigación son consistentes, los investigadores hipotetizan que la magnitud, ligeramente superior, y la mayor precisión podrían explicarse por diferencias metodológicas: muestra mayor (n= 6521 vs. 1902), revisión limitada al periodo 2020–2025 (familiaridad y experiencia acumulada en monitoreo de BDQ) y heterogeneidad baja para ambos desenlaces, a pesar de la diversidad de los comparadores.

El resultado del test de diferencias de mortalidad entre regiones (p= 0,05) no logra sostener que el efecto protector de BDQ difiera según el área geográfica. Los autores opinan que en igual medida se deben tener en cuenta factores de confusión no controlados, como la disponibilidad de fármacos, acceso a servicios de salud, en regiones como África, infección por VIH y el patrón de resistencia de las cepas de TB. *Bisson G* y otros[25] sostienen que el uso de al menos un fármaco del grupo A y MFX, LFX, BDQ o LZD se asocian con una disminución significativa de las probabilidades de muerte entre personas con VIH. A pesar de lo cual, esta hipótesis no pudo ser contrastada por no contar con datos extrapolables a nivel de paciente con VIH.

Hasta la fecha de la presente revisión, la BDQ se incluye dentro del grupo A (alta prioridad). Pero el punto de inflexión va más allá de su inclusión como fármaco nuevo. La sustitución de inyectables reduce eventos adversos y mejora la adherencia del paciente. *Lan Z* y otros[26] en un metaanálisis de proporciones (35 estudios; n= 9178) identificaron una incidencia relativamente alta de eventos adversos que llevan a la interrupción permanente de la terapéutica (amikacina 10,2 %; capreomicina 8,2 % y kanamicina 7,5 %). A su vez, *Nyang'wa BT* y otros[27] informaron que los regímenes "todo oral", a las 24 semanas, tienen un perfil de seguridad no inferior al tratamiento estándar anterior.

El manejo del riesgo potencial de efectos adversos, especialmente cuando se usan inyectables, incluye: monitoreo estrecho de valores de creatinina, electrolitos y audiometría;[28] de igual forma, control estricto electrocardiográfico y de la función hepática para los pacientes tratados con BDQ. Por otro lado, el beneficio clínico de la BDQ observado en esta revisión se acompañó de un perfil

Bajo licencia Creative Commons


2026;55(4):e026077592

de hepatotoxicidad (0-21,7 %) y prolongación del intervalo QT variables (0-24,3 %), sin que pudiera establecerse una asociación clara entre estos eventos y la interrupción del tratamiento, debido a la falta de estandarización en el reporte de eventos adversos.

En cuanto a otras reacciones adversas se observó un patrón diferenciado entre grupos de tratamiento. Los regímenes sin BDQ se asociaron con mayor incidencia de ototoxicidad, coincidente con el perfil de los aminoglucósidos. Por el contrario, la nefrotoxicidad fue más frecuente en grupos que incluían BDQ (RR= 1,84; IC95 %: 0,68-4,97; p= 0,231). Pero al depender la estimación del estudio de *Santos AP* y otros,[20] su exclusión sugiere que los resultados no son robustos. Los autores son del criterio que la nefrotoxicidad pudiera no ser atribuible directamente al fármaco, sino a otras drogas acompañantes; especialmente en *Kempker RR* y otros[13] en el cual la Cs y aminoglucósidos se combinaron con BDQ.

Se destaca que la neuropatía periférica predominó en grupos que incluían LZD, con independencia de la presencia de BDQ. Este hallazgo coincide con lo reportado por *Hasan T* y otros,[29] quienes constataron mayor frecuencia de eventos adversos graves con dosis acumuladas de 1200 mg, comparadas con 600 mg diarios. Lo anterior denota que el perfil de toxicidad de los regímenes totalmente orales estaría determinado por las combinaciones de fármacos elegidas.

Los desenlaces secundarios mostraron una elevada heterogeneidad en cuanto a estandarización de definiciones y confianza en estimaciones informadas por los estudios incluidos. Lo anterior impide sostener conclusiones sobre la seguridad comparada de los regímenes con BDQ y se refleja en una evaluación GRADE “Muy baja”. Por lo tanto, es obligatorio interpretar con extrema precaución los resultados por los tomadores de decisiones y expertos de los programas de control de TB.

En Latinoamérica, la BDQ está disponible a través de la adquisición vía mecanismos internacionales (Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud y donaciones). *Bernal* O y otros[30] documentaron en 2019 que cinco países de la región (Colombia, México, Paraguay, República Dominicana y Venezuela) habían incorporado la BDQ en el tratamiento de pacientes con MDR-TB. A reserva de lo anterior se identifican barreras como el uso de inyectables hasta agotar existencias, la preferencia por reservar el fármaco solo para fracasos terapéuticos y el costo del fármaco en sí mismo.

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

Según el catálogo del *Global Drug Facility*, en mayo de 2026, la BDQ en blíster, con costo de 31-44 USD/100 tabletas, reduce el precio del tratamiento de 6 meses a 38-54 USD (no incluye transporte, seguros, aranceles u otros gastos de importación u operativos).[31] Esto reduce la barrera económica y podría esperarse un incremento en la adopción del fármaco por los programas nacionales de países con economías en desarrollo.

En el caso de Cuba se cuenta con un programa nacional de control de TB que protocoliza la asistencia médica[32] y entre sus resultados exhibe una reducción en casos incidentes de TB a 950 en el año 2024.[33] El acceso a la BDQ también se reserva para casos MDR/RR-TB del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y el Hospital Neumológico Benéfico Jurídico, ambos de La Habana, Cuba.

La síntesis en la presente investigación expone la necesidad de profundizar en futuros estudios sobre el perfil de seguridad a largo plazo de BDQ, con énfasis en la prolongación del intervalo QT más allá de los seis meses en que se administra el fármaco, o en su defecto, las combinaciones que mantengan un perfil de efectos adversos en su mínima expresión. Bajo semejantes consideraciones, es apremiante determinar la efectividad en grupos poblaciones especiales (por ejemplo, embarazadas, pacientes con VIH) y la viabilidad de esquemas terapéuticos más cortos (cuatro meses o menos) en pacientes con hepatopatías de base, que impidan su progresión a la vez que resulte efectivo en el tratamiento de la infección por MDR/RR-TB.

Los autores reconocen como limitaciones no haber realizado una metarregresión debido al número limitado de estudios incluidos en cada desenlace (n< 10); en su lugar se optó por un análisis de subgrupos para tratamiento exitoso y mortalidad. Con respecto al desenlace mortalidad para el subgrupo BDQ vs. otros y el área de América, se incluyeron solo dos estudios; uno de ellos sin eventos en el brazo de intervención. De forma semejante, la significación estadística del desenlace mortalidad depende en su totalidad de un solo estudio, lo que genera una estimación imprecisa, y debe interpretarse con cautela.

Seis estudios presentan un riesgo de sesgo “serio”, principalmente por confusión residual y manejo de datos faltantes, por lo cual, se recomienda interpretar con reserva las inferencias realizadas. Tampoco fue posible evaluar formalmente el sesgo de publicación, debido al número limitado de

Bajo licencia Creative Commons

estudios, por lo que no puede descartarse su existencia. *Kim JH* y otros[18] no reportan datos de tratamiento exitoso, mientras que *Zhang SJ* y otros[15] y *Fu L* y otros,[17] excluyen subgrupos con VIH y estadísticas de mortalidad. Dada estas eventualidades no puede descartarse un posible sesgo de selección.

Se concluye que la evidencia sintetizada sugiere que los regímenes que contienen BDQ ofrecen una ventaja clínica en el tratamiento de la MDR/RR-TB. Estas estimaciones respaldan las directrices actuales de la OMS que priorizan los regímenes totalmente orales, aunque se requiere mayor evidencia para confirmar el impacto sobre la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Switzerland. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025 [Internet]. Switzerland, Geneva; 2025. [acceso: 17/04/2026]. Disponible en: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e97dd6f4-b567-4396-8680-717bac6869a9/content

2. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [Internet]. Eur Respir J. 2017; 49(3):1602308. DOI: 10.1183/13993003.02308-2016

3. Ngoc NB, Vu Dinh H, Thuy NT, Quang DV, Huyen CTT, Hoa NM, et al. Active surveillance for adverse events in patients on longer treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis in Viet Nam [Internet]. PLOS ONE. 2021;16(9):e0255357. DOI: 10.1371/journal.pone.0255357

4. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis [Internet]. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(9):a017863. DOI: 10.1101/cshperspect.a017863

5. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) [Internet]. Geneva: WHO; 2018. [acceso: 17/04/2026]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.18

Bajo licencia Creative Commons


2026;55(4):e026077592

6. Al Omar MFS, Alchikhsuliman IEM, Awad SM, Rajab N, Alawi YM, Ibrahim LYM, et al. Hepatic Safety of Bedaquiline, Delamanid, and Pretomanid: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Int J Mycobacteriology. 2025;14(4):309. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_97_25

7. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffann T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas [Internet]. Rev Esp Cardiol. 2021;74(9):790-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016

8. Nápoles-Zaldivar Y, Nodarse-Palacios IM. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of bedaquiline-containing regimens in multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. PROSPERO. 2026. [acceso:24/04/2026]. Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261354749

9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [Internet]. BMJ. 2019;l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898

10. ROBINS-I V2 tool [Internet]. Risk of bias tool; 2022. [acceso: 04/04/2026]. Disponible en: https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2

11. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments [Internet]. Res Synth Methods. 2021;12(1):55-61. DOI: 10.1002/jrsm.1411

12. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2023. [acceso: 29/05/2026]. Disponible en: https://www.gradepro.org

13. Kempker RR, Mikiashvili L, Zhao Y, Benkeser D, Barbakadze K, Bablishvili N, et al. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens [Internet]. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. United States; 2020;71(9):2336-44. DOI: 10.1093/cid/ciz1107

14. Pai H, Ndjeka N, Mbuagbaw L, Kaniga K, Birmingham E, Mao G, et al. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant

Bajo licencia Creative Commons

tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis [Internet]. BMC Infect Dis. 2022;22(1):870. DOI: 10.1186/s12879-022-07861-x

15. Zhang S-J, Yang Y, Sun W-W, Zhang Z-S, Xiao H-P, Li Y-P, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment on patients with refractory RR/MDR/XDR-tuberculosis: a retrospective cohort study in East China [Internet]. BMC Infect Dis. 2022;22(1):715. DOI: 10.1186/s12879-022-07693-9

16. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study) [Internet]. Am J Respir Crit Care Med. England; 2022;205(10):1214-27. DOI: 10.1164/rccm.202107-1779OC

17. Fu L, Zhang X, Xiong J, Sun F, Weng T, Li Y, et al. Selecting an appropriate all-oral short-course regimen for patients with multidrug-resistant or pre-extensive drug-resistant tuberculosis in China: A multicenter prospective cohort study [Internet]. Int J Infect Dis. 2023;135:101-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.08.001

18. Kim JH, Lee H, Oh I-S, Jeong HE, Bea S, Jang SH, et al. Comparative safety of bedaquiline and delamanid in patients with multidrug resistant tuberculosis: A nationwide retrospective cohort study [Internet]. J Microbiol Immunol Infect. 2023;56(4):842-52. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.04.009

19. Afifi M, Amin W, Helal D, Ashmawy R, El-Maradny YA, Khalifa N, et al. Impact of bedaquiline regimen on the treatment success rates of multidrug-resistant tuberculosis patients in Egypt [Internet]. Sci Rep. 2024;14(1):16247. DOI: 10.1038/s41598-024-65063-8

20. Santos AP, Benace CJJ, de Medeiros Leung JA, Kritski AL, de Queiroz Mello FC. Bedaquiline versus injectable containing regimens for rifampicin-resistant and multidrug-resistant tuberculosis in a reference center in Brazil - a real-world evidence study using a retrospective design [Internet]. BMC Infect Dis. England; 2024;24(1):1112. DOI: 10.1186/s12879-024-09993-8

Bajo licencia Creative Commons

21. Jing W, Wang Q, Wang J, Ma L, Huang M, Wang J, et al. New All-Oral Short-term Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Semi-randomized Controlled Trial Conducted in China [Internet]. Open Forum Infect Dis. 2025;12(2):ofaf020. DOI: 10.1093/ofid/ofaf020
22. Mvungi HC, Mbelele PM, Msaji KS, Mpagama SG, Semvua HH. Comparative Treatment Outcomes of Shorter Regimen in Modified All Oral Regimen with Injectable in Patients Treated for Rifampicin-resistant/Multidrug-resistant Tuberculosis in Tanzania [Internet]. Int J Mycobacteriology. 2025;14(4):340-6. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_98_25
23. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, Winston CA, Mammen MJ, Abubakar I, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [Internet]. Am J Respir Crit Care Med. 2025;211(1):15-33. DOI: 10.1164/rccm.202410-2096ST
24. Fekadu G, Tolossa T, Bekele F, Chen X, He Y, Yu J, et al. Impact of all-oral bedaquiline-based shorter regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Internet]. BMJ Glob Health. 2025;10(4):e018220. DOI: 10.1136/bmjgh-2024-018220
25. Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, Bang D, Brust JC, Isaakidis P, et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis [Internet]. Lancet. 2020;396(10248):402-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31316-7
26. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis [Internet]. Lancet Respir Med. 2020;8(4):383-94. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3
27. Nyang'wa B-T, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis [Internet]. N Engl J Med. 2022;387(25):2331-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166
28. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline

Bajo licencia Creative Commons

[Internet]. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):e93-142. DOI: 10.1164/rccm.201909-1874ST

29. Hasan T, Medcalf E, Nyang'wa B-T, Egizi E, Berry C, Dodd M, et al. The Safety and Tolerability of Linezolid in Novel Short-Course Regimens Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid to Treat Rifampicin-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis [Internet]. Clin Infect Dis. 2023;78(3):730-41. DOI: 10.1093/cid/ciad653

30. Bernal O, Lopez R, Montoro E, Avedillo P, Westby K, Ghidinelli M. Introduction and scaling up of new drugs for drug-resistant TB: experiences from the Americas [Internet]. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(10):1058-62. DOI: 10.5588/ijtld.20.0111

31. Global Drug Facility. Medicines Catalog [Internet]. Geneva: Global Drug Facility; 2026. [acceso: 28/05/2026]. Disponible en: https://www.stoptb.org/sites/default/files/documents/GDF_Medicines_Catalog.pdf

32. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial 277/2014. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014 [acceso: 28/05/2026]. Disponible en http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf

33. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2024 [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2025 [acceso: 28/05/2026]. Informe Nro.: 53. Disponible en: https://temas.sld.cu/estadisticassalud/publicaciones-2/anuario-estadistico-de-salud/

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Información financiera

No se recibió financiamiento para realizar esta revisión.

Bajo licencia Creative Commons

2026;55(4):e026077592

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Yoander Nápoles-Zaldivar, Ivonne María Nodarse-Palacios.*

Curación de datos: *Yoander Nápoles-Zaldivar, Ivonne María Nodarse-Palacios, Edilio Silva-Velasco, Juan Carlos Báster-Moro, Luis Aníbal Alonso-Betancourt.*

Análisis Formal: Yoander Nápoles-Zaldivar, *Ivonne María Nodarse-Palacios.*

Investigación: *Yoander Nápoles-Zaldivar, Ivonne María Nodarse-Palacios, Edilio Silva-Velasco, Juan Carlos Báster-Moro, Luis Aníbal -Alonso-Betancourt.*

Metodología: *Yoander Nápoles-Zaldivar, Ivonne María Nodarse-Palacios.*

Administración de proyecto: *Yoander Nápoles-Zaldivar.*

Software: *Yoander Nápoles-Zaldivar.*

Validación: *Yoander Nápoles-Zaldivar, Ivonne María Nodarse-Palacios.*

Visualización: *Ivonne María Nodarse-Palacios, Edilio Silva-Velasco.*

Redacción - Elaboración del borrador original: *Juan Carlos Báster-Moro, Luis Aníbal Alonso-Betancourt.*

Redacción - Revisión y edición: *Yoander Nápoles-Zaldivar, Ivonne María Nodarse-Palacios, Edilio Silva-Velasco.*

Disponibilidad de datos

Archivo complementario: Estrategia de búsqueda, análisis estadístico adicional y códigos introducidos en RStudio (PDF). Disponible en:

https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/libraryFiles/downloadPublic/177

Bajo licencia Creative Commons



2026;55(4):e026077592

Tabla 1 - Estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis

Autor	Año	País	Diseño	Esquemas de tratamiento	Seguimiento (meses)
Kempker RR y otros[13]	2020	Georgia[a]	Observacional prospectivo	BDQ: individualizado + BDQ Ctrl: individualizado + DLM	~30[b]
Pai H y otros[14]	2022	Sudáfrica	Cohorte retrospectiva	BDQ: BDQ+PZA+TRD+LZD+CFZ+LFX Ctrl: PZA+TRD+MXF+ETO+KM	30
Zhang SJ y otros[15]		China	Cohorte retrospectiva con control histórico	BDQ: BDQ+PZA+LZD+CFZ+CS Ctrl: individualizado con inyectables (CM/AK)	24-26
Esmail A y otros[16]		Sudáfrica	Ensayo controlado aleatorizado	BDQ: BDQ+LZD+LFX+PZA+(TRD/ETO/INH) Ctrl: KM+MXF/LFX+CFZ+PZA+EMB+ (TRD /ETO/INH)	24
Fu L y otros[17]	2023	China	Cohorte prospectiva multicéntrica	BDQ: BDQ+LZD+(MFX/CFZ)+CS+PZA Ctrl: LZD+MFX+CS+CFZ+PZA	21-24
Kim JH y otros[18]		Corea del Sur	Cohorte retrospectiva	BDQ: individualizado + BDQ Ctrl: incluye inyectables y FQ	36
Afifi M y otros[19]	2024	Egipto	Cohorte prospectiva multicéntrica	BDQ: BDQ+CFZ+LZD+LFX+CS Ctrl: AK+LFX+CS+ETO	18[c]
Santos AP y otros[20]		Brasil	Cohorte retrospectiva	BDQ: BDQ+LNZ+LFX+TRD (+CFZ) Ctrl: AK/CM+LFX+TRZ+EMB+PZA	18
Jing W y otros[21]	2025	China	Ensayo controlado semialeatorizado	BDQ: BDQ+LZD+CFZ+MFX+CS Ctrl: AK o LZD+INH+EMB+PZA+PTO+CFZ	9-11[c]
Mvungi HC y otros[22]		Tanzania	Observacional retrospectivo	BDQ: BDQ+LFX+CFZ+CS+PZA+LZD Ctrl: MXF+CFZ+EMB+PZA+INH+ PTO+KM	21-23

Leyenda: AK: Amikacina; BDQ: Bedaquilina; CFZ: Clofazimina; CM: Capreomicina; CS: Cicloserina; DLM: Delamanida; EMB: Etambutol; ETO: Etionamida; FQ: Fluoroquinolonas; INH: Isoniazida; KM: Kanamicina; LFX: Levofloxacino; LZD: Linezolid; MFX: Moxifloxacino; PTO: Protionamida; PZA: Pirazinamida; TRD: Terizidona; a sólo emplea datos del centro regional; b expresado como mediana; c expresado como media.

Bajo licencia Creative Commons



2026;55(4):e026077592

Tabla 2 - Características basales de los pacientes incluidos en el metaanálisis

Autor	Población, n	Masculino, n (%)	Edad, Mediana (IQR)	Intervención n (%) / Control n (%)						
				Participantes	VIH+	Tratamiento exitoso	Mortalidad	Prolongación del QT	Hepatotoxicidad	Otras*
Kempker RR y otros[13]	95	78 (82,1)	BDQ: 37,3 (27,7–50,7) Ctrl: 38,3 (28,9–47,4)	64/31	2 (3) / 0 (0)	47 (73,4) / 21(67,7)	0 (0) / 2 (7)	1 (2) / 2 (7)	4 (6,25) / 2 (6,45)	2 (3,1) / 2 (6,5)[h]
Pai H y otros[14]	3323	3358 (56,1)[a]	36,3 ± 13[ab]	1523/1800	2754 (73,5) / 1517 (67,9)[e]	1029 (67,6) / 968 (53,8)	205 (13,5) / 385 (21,4)	109 (2,9) / 3 (0,1)[e]	75 (2,0) / 35 (1,6)[e]	1161 (76,2)/ 580 (32,2)[eh]
Zhang SJ y otros[15]	150	149 (73,8)[a]	BDQ: 37 (28–52)[a] Ctrl: 43,5 (29–54)[a]	77/73	Excluidos del estudio	72 (93,5) / 49 (67,1)	NR	3 (3) / 2 (2)[e]	9 (8,8) / 2 (2)[e]	17 (16,7) / 12 (12)[eh]
Esmail A y otros[16]	93	62 (67)	BDQ: 37 (31–43) Ctrl: 36 (29-46,5)	49/44	27 (55,1) / 24 (54,5)	25 (51) / 10 (22,7)	4 (8,2) / 4 (9)	0 (0) / 1 (2,3)	NR	9 (18,4) / 27 (61,4)[h]
Fu L y otros[17]	80	59 (73,8)	BDQ: 34,5 (27,2-54,8) Ctrl: 40 (30,2-54)	34/46	Excluidos del estudio	32 (94,1) / 40 (87)	NR	1 (2,9) / 4 (8,9)	4 (11,7) / 3 (6,5)	6 (17,6) / 11 (23,9)[h]
Kim JH y otros[18]	1998	1354 (67,8)	BDQ: 53,2 ± 17,2[b] Ctrl: 52,8 ± 48,4[b]	315/1683	1 (0,3) / 13 (0,8)	NR	43 (13,7) / 241 (14,3)	5 (1,7) / 22 (1,7)	63 (21,7) / 195 (15,3)[f]	NR
Afifi M y otros[19]	84	65 (77,4)	BDQ: 39 (32–52) Ctrl: 40 (32–51)	57/27	0 (0) / 1 (3,7)	42 (73,7) / 13 (48,1)	8 (14) / 6 (22,2)	0 (0) / 0 (0)	NR	9 (15,8) / 1 (3,7)[h]
Santos AP y otros[20]	297	188 (63,3)	BDQ: 26–50 años[d] Ctrl: 26–50 años[d]	100/197	7 (7) / 26 (13,2)	61 (61) / 104 (52,8)	5 (5) / 13 (6,6)	NR	0 (0) / 3 (1,5)	3 (3) / 19 (9,6)[h]
Jing W y otros[21]	287	191 (66,6)	BDQ: 37,5 (20–68)[c]	103/184	Excluidos del estudio	93 (90,3) / 123 (63,8)	1 (1) / 2 (1,1)	25 (24,3) / 14 (7,6)	12 (11,7) / 39 (21,2)	29 (28,2) / 13 (7,1)[h]
Mvungi HC y otros[22]	114	80 (70,2)	BDQ: 38 (29–48) Ctrl: 37 (29–48)	71/43	16 (22,5) / 12 (27,9)	67 (94,4) / 33 (76,7)	4 (5,6) / 6 (14)	NR[g]	NR[g]	NR[g]

Leyenda: a reporta dato de cohorte total que incluye pacientes no MDR-TB/RR-TB; pero los desenlaces se filtraron para grupo de interés;
b expresado como Media ± Desviación Estándar; c expresado como Mediana (Rango de edad); d se reporta como distribución por rangos de edad (<26, 26-50, >50 años); e Dato no extrapolable a población de interés, por tanto, se reporta para grupo de tratamiento (incluyendo pacientes no MDR-TB o XDR-TB); f Hepatotoxicidad y QT reportados para BDQ n=290 (no 315) y Control n=1272 (no 1683); g No se evaluó seguridad por datos faltantes; h El porcentaje representa la suma de eventos, pero un mismo paciente pudo tener más de un evento. NR: no referido. * Se informa el total de otras reacciones adversas (neuropatía periférica, ototoxicidad y nefrotoxicidad).

Bajo licencia Creative Commons

Revista Cubana de Medicina Militar

2026;55(4):e026077592

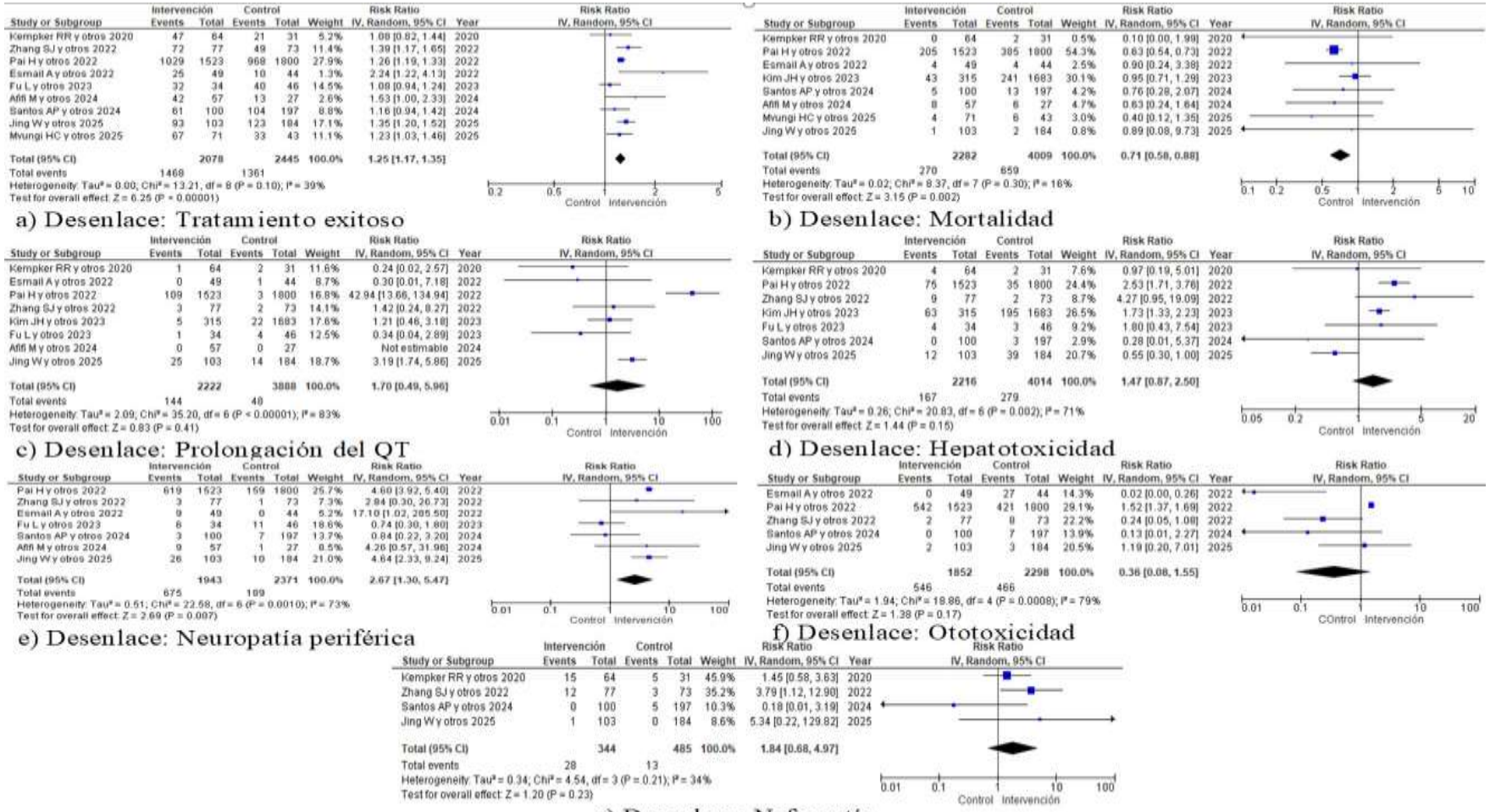


Fig. 2 – Reporte de desenlaces.

Bajo licencia Creative Commons

Revista Cubana de Medicina Militar

2026;55(4):e026077592

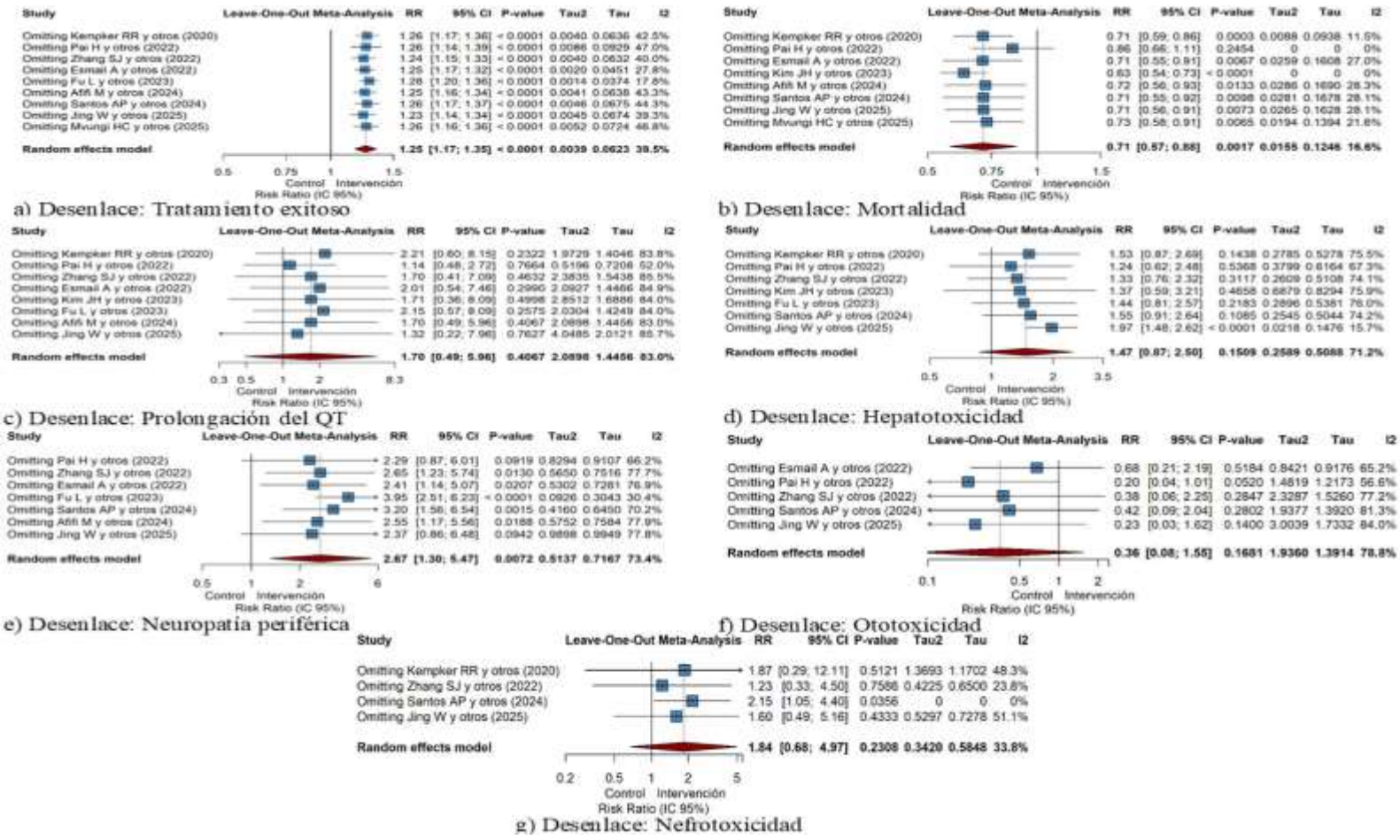


Fig. 3 – Sensibilidad de los desenlaces.

Bajo licencia Creative Commons