MATERIAL SUPLEMENTARIO

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

Autores: Nápoles-Zaldivar Y, Nodarse-Palacios IM, Silva-Velasco E, Báster-Moro JC, Alonso-Betancourt LA

Fecha: 29/03/2026

Tabla S1 - Estrategia de búsqueda.

BASE DE DATOS	RESULTADOS
PUBMED	-
((("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[MeSH] OR "tuberculosis, pulmonary"[MeSH]) AND (pulmonary[tiab] OR lung[tiab] OR respiratory[tiab])) OR ("multidrug-resistant tuberculosis"[tiab] OR "MDR-TB"[tiab] OR "MDR TB"[tiab] OR "XDR-TB"[tiab] OR "extensively drug-resistant tuberculosis"[tiab]) AND ((bedaquiline[tiab] OR Sirturo[tiab] OR "TMC207"[tiab] OR "TMC-207"[tiab]) AND (regimen[tiab] OR regimens[tiab] OR therapy[tiab] OR treatment[tiab] OR containing[tiab] OR based[tiab])) AND (("Antitubercular Agents"[MeSH] OR "tuberculosis"[MeSH])) OR ("non-bedaquiline"[tiab] OR "bedaquiline-free"[tiab] OR "standard regimen"[tiab] OR "conventional regimen"[tiab] OR "background regimen"[tiab] OR "individualized regimen"[tiab]) AND (("treatment outcome"[MeSH] OR "mortality"[MeSH] OR "sputum conversion"[tiab] OR "culture conversion"[tiab]) OR ("treatment success"[tiab] OR "treatment failure"[tiab] OR "all-cause mortality"[tiab] OR "survival"[tiab] OR "cure rate"[tiab]))	1 594
Filtros applicados: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans, Adult: 19+ years, Exclude preprints, from 2020/1/1 - 2025/12/31	107
SCIELO	-
((tuberculosis multidrogorresistente OR tuberculosis multirresistente OR mdr-tb OR multidrug-resistant tuberculosis) AND (bedaquilina OR bedaquiline OR sirturo) AND (regimen OR treatment OR terapia))	20

Filtros applicados: Artículos, 2020 - 2025	6
LILACS	-
(tuberculosis pulmonar OR tuberculosis resistente OR mdr-tb OR tb mdr OR multidrug-resistant tuberculosis) AND (bedaquilina OR bedaquiline OR sirturo) AND (regimen OR treatment OR containing)	45
Filtros aplicados: Ensayo clínico controlado, Estudio observacional, Idioma Inglés, Español y Portugués, 2020-2025	7
SCIENCEDIRECT	-
TITLE-ABS-KEY("multidrug-resistant tuberculosis" OR "MDR-TB") AND (bedaquiline) AND (regimen OR treatment) AND (success OR mortality OR conversion)	68
Filtros aplicados: Research articles, 2020-2025	36
EUROPE PMC	-
("multidrug-resistant tuberculosis" OR "MDR-TB") AND (bedaquiline) AND (regimen OR treatment) AND (success OR mortality OR conversion)	2 661
Filtros aplicados: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, 2020-2025	127
BIOMED CENTRAL	-
("multidrug-resistant tuberculosis" OR "MDR-TB") AND (bedaquiline) AND (regimen OR treatment) AND (success OR mortality OR conversion)	745
Filtros aplicados: Research article, English, Tuberculosis, Antibacterial drug resistance, Antimicrobial resistance, Multidrug-resistant tuberculosis management and treatment strategies, Drug therapy, Combination drug therapy, Antibiotics, Drug resistance mechanisms in mycobacterium tuberculosis, 2020-2025	219
GLOBAL INDEX MEDICUS	
(tuberculosis pulmonar OR tuberculosis resistente OR mdr-tb OR tb mdr OR multidrug-resistant tuberculosis) AND (bedaquilina OR bedaquiline OR sirturo) AND (regimen OR treatment OR containing)	50
Filtros aplicados: WPRIM (Pacífico Occidental), English, Spanish, Portuguese, 2020-2025	8

Tabla S2 – Desglose de otras reacciones adversas identificadas.

Estudio	Neuropatía		Ototoxicidad		Nefrotoxicidad	
	BDQ	**Ctrl**	**BDQ**	**Ctrl**	**BDQ**	**Ctrl**
Kempker RR y otros[13]	NR	NR	NR	NR	15	5
Pai H y otros[14]	619	159	542	421	NR	NR
Zhang SJ y otros[15]	3	1	2	8	12	3
Esmail A y otros[16]	9	0	0	27	NR	NR
Fu L y otros[17]	6	11	NR	NR	NR	NR
Kim JH y otros[18]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Afifi M y otros[19]	9	1	NR	NR	NR	NR
Santos AP y otros[20]	3	7	0	7	0	5
Jing W y otros[21]	26	10	2	3	1	0
Mvungi HC y otros[22]	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Leyenda: NR: no referido

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO EXITOSO Y MORTALIDAD

1.1 Desenlace Tratamiento exitoso

Fig. S1. Según regímenes terapéuticos

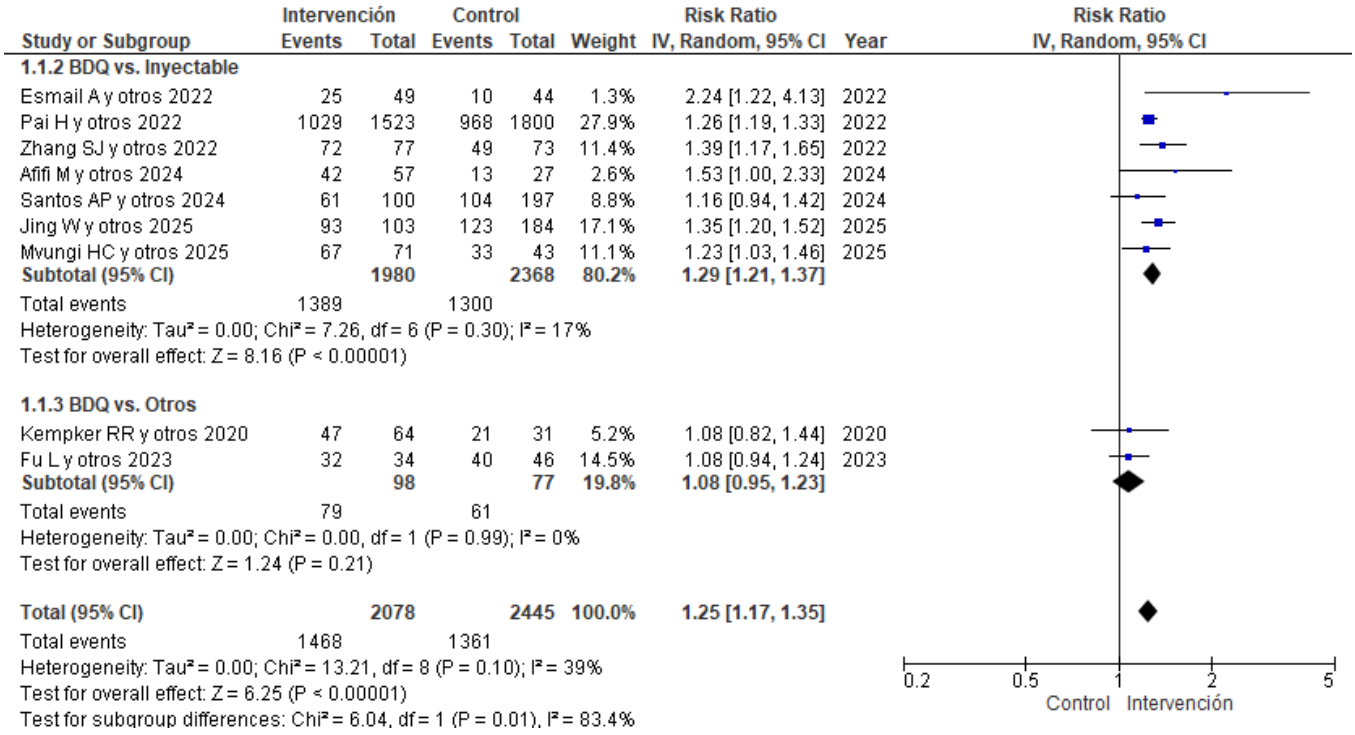
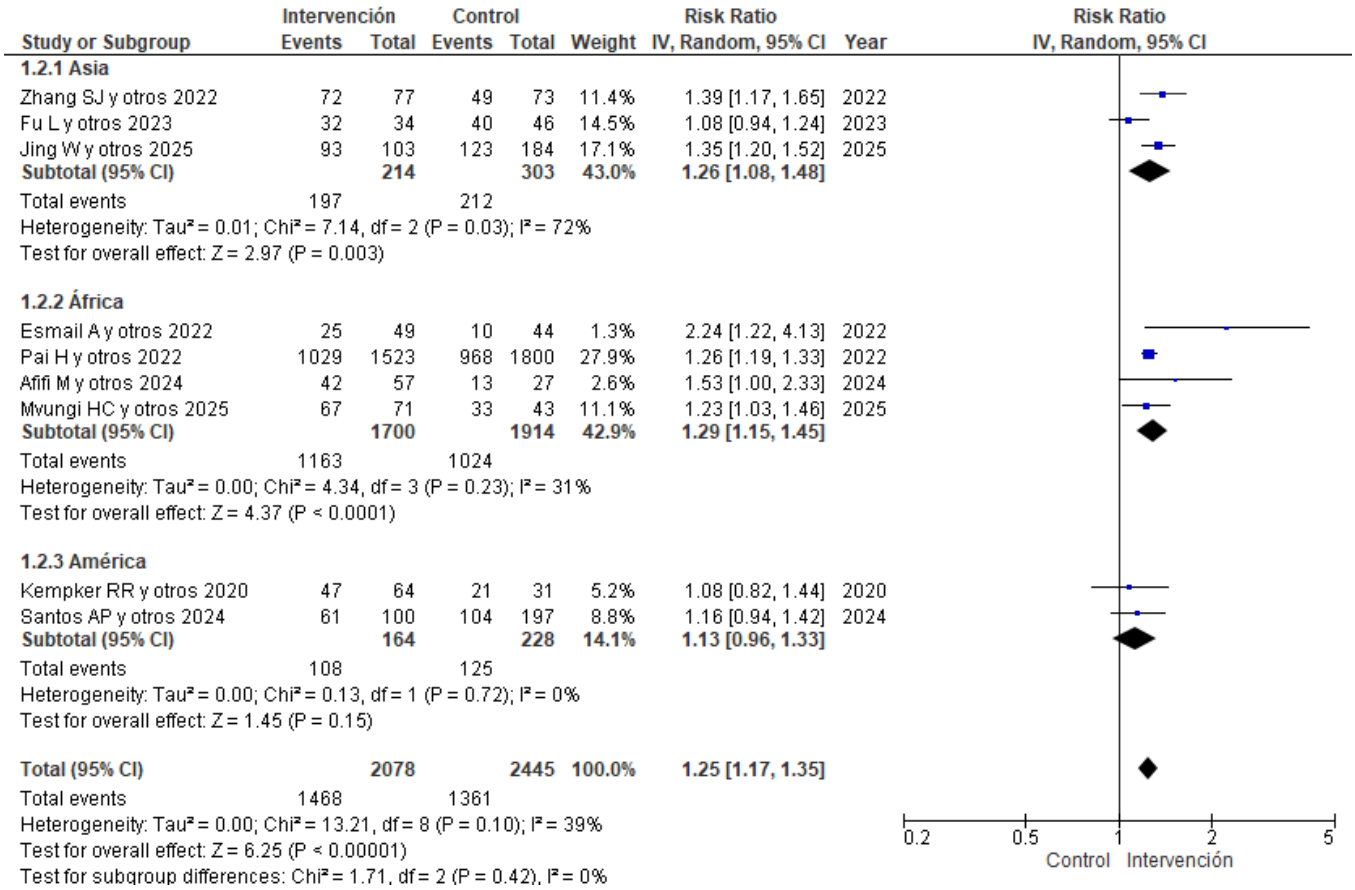
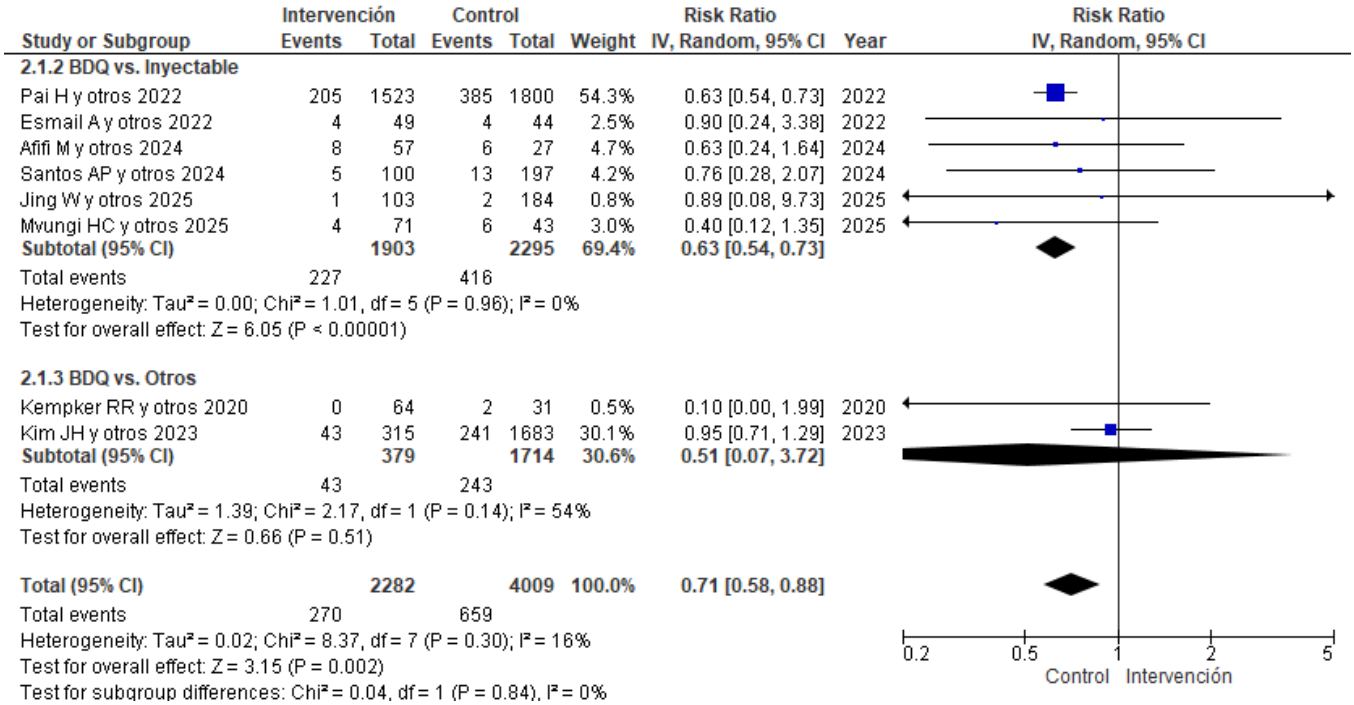


Fig. S2. Según regiones



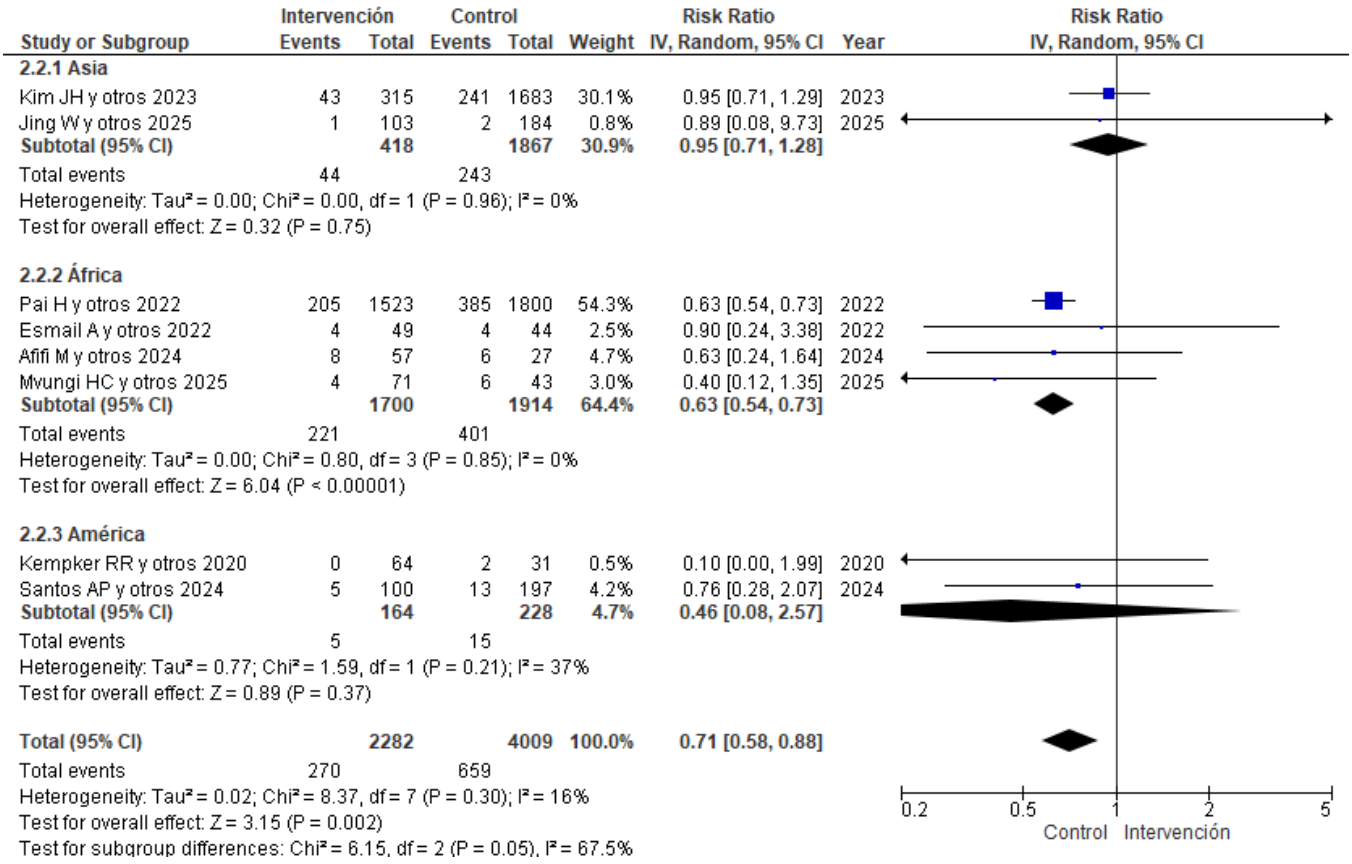
1.2 Desenlace Mortalidad

Fig. S3. Según regímenes terapéuticos



Leyenda: El subgrupo BDQ vs. Otros incluye sólo dos estudios y su estimación es extremadamente imprecisa (IC 95%: 0,07–3,72), por lo que no permite extraer conclusiones fiables para esta comparación.

Fig. S4. Según regiones



Leyenda: El subgrupo América incluye sólo dos estudios y su estimación es extremadamente imprecisa (IC 95%: 0,08–2,57), por lo que no permite extraer conclusiones fiables para esta comparación.

CÓDIGO EJECUTADO EN RSTUDIO 2025.09.2+418 "CUCUMBERLEAF SUNFLOWER"

 # Análisis de sensibilidad para Tratamiento exitoso

```
install.packages(c("meta", "metafor"))

library(meta)

library(metafor)

estudios_tratamiento <- c("Kempker RR y otros (2020)",

                          "Pai H y otros (2022)",

                          "Zhang SJ y otros (2022)",

                          "Esmail A y otros (2022)",

                          "Fu L y otros (2023)",

                          "Afifi M y otros (2024)",

                          "Santos AP y otros (2024)",

                          "Jing W y otros (2025)",

                          "Mvungi HC y otros (2025)")

                        eventos_BDQ <- c(47, 1029, 72, 25, 32, 42, 61, 93, 67)

                        n_BDQ <- c(64, 1523, 77, 49, 34, 57, 100, 103, 71)

                        eventos_control <- c(21, 968, 49, 10, 40, 13, 104, 123, 33)

                        n_control <- c(31, 1800, 73, 44, 46, 27, 197, 184, 43)

                        meta_tratamiento <- metabin(event.e = eventos_BDQ, n.e = n_BDQ,

                                                    event.c = eventos_control, n.c = n_control,

                                                    studlab = estudios_tratamiento,

                                                    sm = "RR",

                                                    method = "Inverse",
```

```
                                method.tau = "DL",
                                random = TRUE)
print(meta_tratamiento)
sensibilidad_tratamiento <- metainf(meta_tratamiento, pooled = "random")
print(sensibilidad_tratamiento)
png("Forest_Plot_Sensibilidad_Tratamiento_exitoso.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)
forest(sensibilidad_tratamiento,
     xlim = c(0.5, 1.5),
     col.bg = "steelblue",
     col.diamond = "darkred",
     col.diamond.lines = "black",
     col.inside = "black",
     main = "Análisis de Sensibilidad - Tratamiento exitoso (Leave-one-out)",
     xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",
     fontsize = 12,
     label.left = "Control",
     label.right = "Intervención")
dev.off()
```

 # Análisis de sensibilidad para Mortalidad

```
# Se asume que los paquetes meta y metafor ya están instalados.
library(meta)
library(metafor)
```

```
estudios_mort <- c("Kempker RR y otros (2020)",
                   "Pai H y otros (2022)",
                   "Esmail A y otros (2022)",
                   "Kim JH y otros (2023)",
                   "Afifi M y otros (2024)",
                   "Santos AP y otros (2024)",
                   "Jing W y otros (2025)",
                   "Mvungi HC y otros (2025)")
                   eventos_BDQ_mort <- c(0, 205, 4, 43, 8, 5, 1, 4)
                   n_BDQ_mort <- c(64, 1523, 49, 315, 57, 100, 103, 71)
                   eventos_control_mort <- c(2, 385, 4, 241, 6, 13, 2, 6)
                   n_control_mort <- c(31, 1800, 44, 1683, 27, 197, 184, 43)
                   meta_mortalidad <- metabin(event.e = eventos_BDQ_mort, n.e = n_BDQ_mort,
                                              event.c = eventos_control_mort, n.c = n_control_mort,
                                              studlab = estudios_mort,
                                              sm = "RR",
                                              method = "Inverse",
                                              method.tau = "DL",
                                              random = TRUE)
print(meta_mortalidad)
sensibilidad_mortalidad <- metainf(meta_mortalidad, pooled = "random")
print(sensibilidad_mortalidad)
```

```
png("Forest_Plot_Sensibilidad_Mortalidad.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)
forest(sensibilidad_mortalidad,
       xlim = c(0.5, 1.5),
       col.bg = "steelblue",
       col.diamond = "darkred",
       col.diamond.lines = "black",
       col.inside = "black",
       col.border = "black",
       main = "Análisis de Sensibilidad - Mortalidad (Leave-one-out)",
       xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",
       fontsize = 12,
       label.left = "Control",
       label.right = "Intervención")
dev.off()
```

 # Análisis de sensibilidad para Prolongación del QT

```
# Se asume que los paquetes meta y metafor ya están instalados.
library(meta)
library(metafor)
estudios_prolong_qt <- c("Kempker RR y otros (2020)",
                         "Pai H y otros (2022)",
                         "Zhang SJ y otros (2022)",
```

```
            "Esmail A y otros (2022)",
            "Kim JH y otros (2023)",
            "Fu L y otros (2023)",
            "Afifi M y otros (2024)",
            "Jing W y otros (2025)")
eventos_BDQ_prolong_qt <- c(1, 109, 3, 0, 5, 1, 0, 25)
n_BDQ_prolong_qt <- c(64, 1523, 77, 49, 315, 34, 57, 103)
eventos_control_prolong_qt <- c(2, 3, 2, 1, 22, 4, 0, 14)
n_control_prolong_qt <- c(31, 1800, 73, 44, 1683, 46, 27, 184)
meta_prolong_qt <- metabin(event.e = eventos_BDQ_prolong_qt, n.e = n_BDQ_prolong_qt,
                           event.c = eventos_control_prolong_qt, n.c = n_control_prolong_qt,
                           studlab = estudios_prolong_qt,
                           sm = "RR",
                           method = "Inverse",
                           method.tau = "DL",
                           random = TRUE)
print(meta_prolong_qt)
sensibilidad_prolong_qt <- metainf(meta_prolong_qt, pooled = "random")
print(sensibilidad_prolong_qt)
png("Forest_Plot_Prolongacion_QT.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)
forest(sensibilidad_prolong_qt,
       xlim = c(0.3, 8.3),
       col.bg = "steelblue",
```

```
    col.diamond = "darkred",
    col.diamond.lines = "black",
    col.inside = "black",
    col.border = "black",
    main = "Análisis de Sensibilidad - Prolongación del QT (Leave-one-out)",
    xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",
    fontsize = 12,
    label.left = "Control",
    label.right = "Intervención")
dev.off()
```

 # Análisis de sensibilidad para Hepatotoxicidad

```
# Se asume que los paquetes meta y metafor ya están instalados.
library(meta)
library(metafor)
estudios_hepatox <- c("Kempker RR y otros (2020)",
                      "Pai H y otros (2022)",
                      "Zhang SJ y otros (2022)",
                      "Kim JH y otros (2023)",
                      "Fu L y otros (2023)",
                      "Santos AP y otros (2024)",
                      "Jing W y otros (2025)")
eventos_BDQ_hepatox <- c(4, 75, 9, 63, 4, 0, 12)
```

```
n_BDQ_hepatox <- c(64, 1523, 77, 315, 34, 100, 103)
eventos_control_hepatox <- c(2, 35, 2, 195, 3, 3, 39)
n_control_hepatox <- c(31, 1800, 73, 1683, 46, 197, 184)
meta_hepatox <- metabin(event.e = eventos_BDQ_hepatox, n.e = n_BDQ_hepatox,
                        event.c = eventos_control_hepatox, n.c = n_control_hepatox,
                        studlab = estudios_hepatox,
                        sm = "RR",
                        method = "Inverse",
                        method.tau = "DL",
                        random = TRUE)
print(meta_hepatox)
sensibilidad_hepatox <- metainf(meta_hepatox, pooled = "random")
print(sensibilidad_hepatox)
png("Forest_Plot_Hepatotoxicidad.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)
forest(sensibilidad_hepatox,
       xlim = c(0.5, 3.5),
       col.bg = "steelblue",
       col.diamond = "darkred",
       col.diamond.lines = "black",
       col.inside = "black",
       col.border = "black",
       main = "Análisis de Sensibilidad - Hepatotoxicidad (Leave-one-out)",
```

```
      xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",
      fontsize = 12,
      label.left = "Control",
      label.right = "Intervención")
dev.off()
```

 # Análisis de sensibilidad para Otras RAM Neuropatía

```
# Se asume que los paquetes meta y metafor ya están instalados.
library(meta)
library(metafor)
estudios_neuro <- c("Pai H y otros (2022)",
                    "Zhang SJ y otros (2022)",
                    "Esmail A y otros (2022)",
                    "Fu L y otros (2023)",
                    "Santos AP y otros (2024)",
                    "Afifi M y otros (2024)",
                    "Jing W y otros (2025)")
eventos_BDQ_neuro <- c(619, 3, 9, 6, 3, 9, 26)
n_BDQ_neuro <- c(1523, 77, 49, 34, 100, 57, 103)
eventos_control_neuro <- c(159, 1, 0, 11, 7, 1, 10)
n_control_neuro <- c(1800, 73, 44, 46, 197, 27, 184)
meta_neuro <- metabin(event.e = eventos_BDQ_neuro, n.e = n_BDQ_neuro,
                      event.c = eventos_control_neuro, n.c = n_control_neuro,
```

```
                studlab = estudios_neuro,
                sm = "RR",
                method = "Inverse",
                method.tau = "DL",
                random = TRUE)
print(meta_neuro)
sensibilidad_neuro <- metainf(meta_neuro, pooled = "random")
print(sensibilidad_neuro)
png("Forest_Plot_Neuropatia.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)
forest(sensibilidad_neuro,
     xlim = c(0.5, 6),
     col.bg = "steelblue",
     col.diamond = "darkred",
     col.diamond.lines = "black",
     col.inside = "black",
     col.border = "black",
     main = "Análisis de Sensibilidad - Neuropatía (Leave-one-out)",
     xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",
     fontsize = 12,
     label.left = "Control",
     label.right = "Intervención")
dev.off()
```

 # Análisis de sensibilidad para Otras RAM Ototoxicidad

```
# Se asume que los paquetes meta y metafor ya están instalados.
library(meta)
library(metafor)
estudios_oto <- c("Esmail A y otros (2022)",
                  "Pai H y otros (2022)",
                  "Zhang SJ y otros (2022)",
                  "Santos AP y otros (2024)",
                  "Jing W y otros (2025)")
eventos_BDQ_oto <- c(0, 542, 2, 0, 2)
n_BDQ_oto <- c(49, 1523, 77, 100, 103)
eventos_control_oto <- c(27, 421, 8, 7 ,3)
n_control_oto <- c(44, 1800, 73, 197, 184)
meta_oto <- metabin(event.e = eventos_BDQ_oto, n.e = n_BDQ_oto,
                    event.c = eventos_control_oto, n.c = n_control_oto,
                    studlab = estudios_oto,
                    sm = "RR",
                    method = "Inverse",
                    method.tau = "DL",
                    random = TRUE)
print(meta_oto)
sensibilidad_oto <- metainf(meta_oto, pooled = "random")
```

```
print(sensibilidad_oto)

png("Forest_Plot_Ototoxicidad.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)

forest(sensibilidad_oto,

       xlim = c(0.1, 2.4),

       col.bg = "steelblue",

       col.diamond = "darkred",

       col.diamond.lines = "black",

       col.inside = "black",

       col.border = "black",

       main = "Análisis de Sensibilidad - Ototoxicidad (Leave-one-out)",

       xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",

       fontsize = 12,

       label.left = "Control",

       label.right = "Intervención")

dev.off()
```

 # Análisis de sensibilidad para Otras RAM Nefrotoxicidad

```
# Se asume que los paquetes meta y metafor ya están instalados.

library(meta)

library(metafor)

estudios_nefro <- c("Kempker RR y otros (2020)",

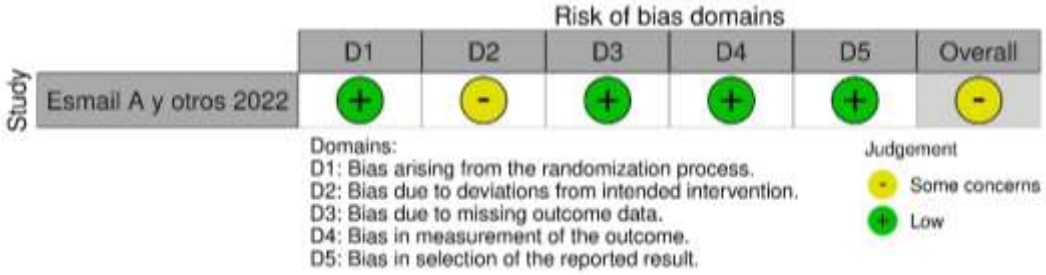
                    "Zhang SJ y otros (2022)",

                    "Santos AP y otros (2024)",
```

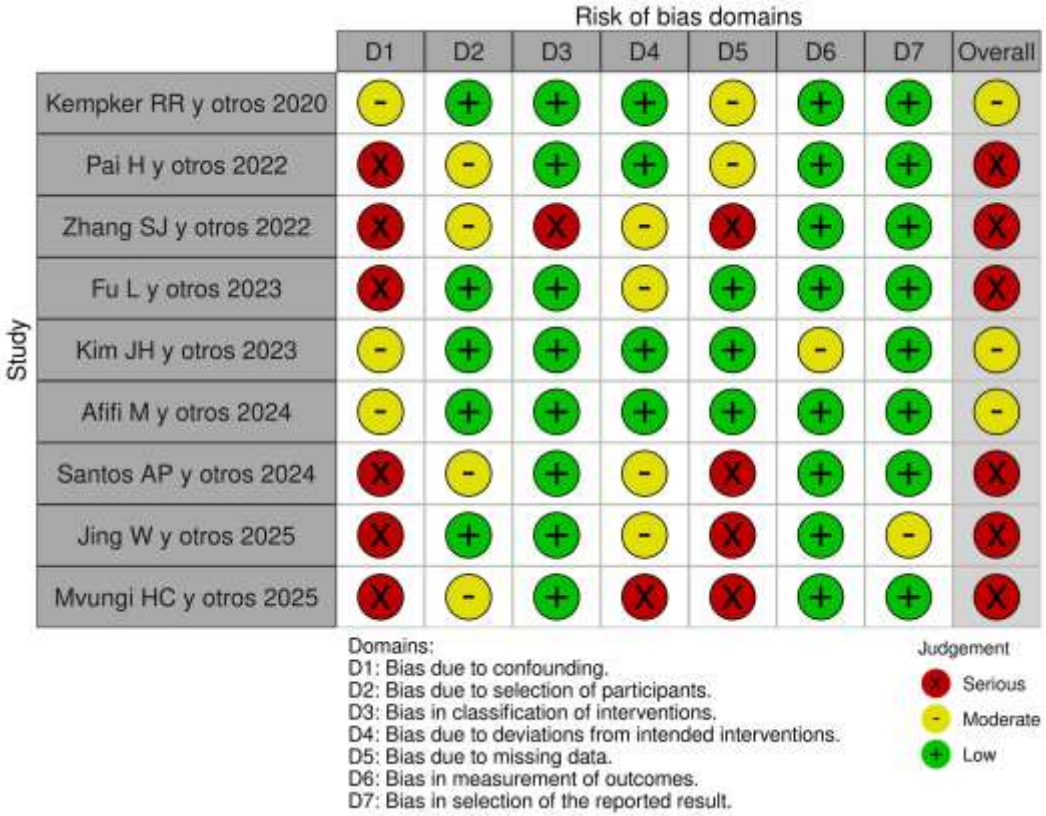
```
                "Jing W y otros (2025)")
eventos_BDQ_nefro <- c(15, 12, 0, 1)
n_BDQ_nefro <- c(64, 77, 100, 103)
eventos_control_nefro <- c(5, 3, 5 ,0)
n_control_nefro <- c(31, 73, 197, 184)
meta_nefro <- metabin(event.e = eventos_BDQ_nefro, n.e = n_BDQ_nefro,
                event.c = eventos_control_nefro, n.c = n_control_nefro,
                studlab = estudios_nefro,
                sm = "RR",
                method = "Inverse",
                method.tau = "DL",
                random = TRUE)
print(meta_nefro)
sensibilidad_nefro <- metainf(meta_nefro, pooled = "random")
print(sensibilidad_nefro)
png("Forest_Plot_Nefrotoxicidad.png", width = 4000, height = 2800, res = 300)
forest(sensibilidad_nefro,
      xlim = c(0.2, 5.5),
      col.bg = "steelblue",
      col.diamond = "darkred",
      col.diamond.lines = "black",
      col.inside = "black",
      col.border = "black",
```

```
    main = "Análisis de Sensibilidad - Nefrotoxicidad (Leave-one-out)",
    xlab = "Risk Ratio (IC 95%)",
    fontsize = 12,
    label.left = "Control",
    label.right = "Intervención")
dev.off()
```

Fig. S5 - Riesgo de sesgo en los estudios incluidos



a) Herramienta Rob2



b) Herramienta ROBINS-I V2

Tabla S3 - Certeza global de la evidencia evaluada con GRADE.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Esquemas con BDQ**	**Esquemas sin BDQ**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
Tratamiento exitoso												
9	estudios observacionales	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	no evaluado	1468/2078 (70,6 %)	1361/2445 (55,7 %)	**RR 1,25** (1,17 a 1,35)	**139 más por 1 000** (de 95 más a 195 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado[a]	CRÍTICO
Mortalidad												
8	estudios observacionales	serio[b]	no es serio	no es serio	serio[c]	no evaluado	270/2282 (11,8 %)	659/4009 (16,4 %)	**RR 0,71** (0,58 a 0,88)	**48 menos por 1 000** (de 69 menos a 20 menos)	⊕⊕◯◯ Baja[b,c]	CRÍTICO
Prolongación del Intervalo QT												
8	estudios observacionales	serio[b]	muy serio [d]	no es serio	serio[e]	no evaluado	144/2222 (6,5 %)	48/3888 (1,2 %)	**RR 1,70** (0,49 a 5,96)	**9 más por 1 000** (de 6 menos a 61 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[b,d,e]	IMPORTANTE

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esquemas con BDQ	Esquemas sin BDQ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hepatotoxicidad												
7	estudios observacionales	serio[f]	muy serio [g]	no es serio	muy serio [h]	no evaluado	167/2216 (7,5 %)	279/4014 (7 %)	**RR 1,47** (0,87 a 2,50)	**33 más por 1 000** (de 9 menos a 104 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[f,g,h]	IMPORTANTE
Nefrotoxicidad, Ototoxicidad y Neuropatía												
7	estudios observacionales	serio[i]	muy serio [j]	no es serio	muy serio [k]	no evaluado	631/1973 (32 %)	394/2356 (16,7 %)	**RR 1,31** (0,53 a 3,26)	**52 más por 1 000** (de 79 menos a 378 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[i,j,k]	IMPORTANTE

Explicaciones

a. La evaluación con ROBINS-I V2 y Rob2 concluyen: 6 estudios con sesgo serio y 3 con sesgo moderado.
b. La evaluación con ROBINS-I V2 y Rob2 concluyen: 4 estudios con sesgo serio y 4 con sesgo moderado.
c. El análisis de sensibilidad reveló que al excluir el estudio de Pai H y otros, el estimado de mortalidad pierde significación estadística, pasando a un RR de 0,86 (IC 95 %: 0,66-1,11).
d. Valor de heterogeneidad estimado en 83 %.
e. Variabilidad extrema en las tasas de eventos.
f. La evaluación con ROBINS-I V2 y Rob2 concluyen: 5 estudios con sesgo serio y 2 con sesgo moderado.
g. Valor de heterogeneidad estimado en 71 %.
h. Definiciones no estandarizadas de "hepatotoxicidad".
i. La evaluación con ROBINS-I V2 y Rob2 concluyen: 4 estudios con sesgo serio y 3 con sesgo moderado.
j. Valor de heterogeneidad estimado de 34-85 %.
k. Definiciones no estandarizadas de "nefrotoxicidad", "ototoxicidad" y "neuropatía".