

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio STREAM: Beneficios y daños de un régimen corto (10 meses) de tratamiento frente al actual régimen largo (20 meses) en pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina.

Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C, on behalf of the STREAM Study Collaborators. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019 Mar 13. doi: 10.1056/NEJMoa1811867. [Epub ahead of print]

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **DE:** desviación estándar; **ECA:** estudio controlado y aleatorizado; **HR:** hazard ratio; **IC 95%:** intervalo con un nivel de confianza del 95%; **ITT:** análisis de la población por intención de tratar; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más con la intervención que con el control; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **LSN:** límite superior a la normalidad; **MDR TB = Multi-Drug Resistant Tuberculosis** (tuberculosis resistente a isoniazida y rifampicina); **MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities** (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias, para la graduación de efectos adversos); **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **PP:** análisis de la población por protocolo; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **QTcF:** intervalo QT del ECG corregido para la frecuencia cardíaca por la fórmula de Fridericia; **TB:** tuberculosis; **VIH:** virus de inmunodeficiencia humana.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), tanto por "incidencias crudas acumuladas" como a partir de los HR que proporcionan los investigadores. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes con sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

Según la Red de Vigilancia de TB en Europa (EuroTB) de 32 países (los 28 de la Unión Europea más 3 países del Este), la tasa media de notificación en 2005 fue de 18/100.000.

En España y Extremadura, según los datos casos declarados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), las tasas de tuberculosis pulmonar descienden paulatinamente desde 2005 a 2016, como mostramos en la **tabla 1**.

Tabla 1: Tasas anuales de casos declarados de tuberculosis pulmonar por 100.000 en España y detalle de Extremadura, período 2005-2017

Año	Tasa TB pulmonar ESPAÑA	Tasa TB pulmonar EXTREMADURA
2005	15,57	12,71
2006	14,57	11,07
2007	14,42	12,01
2008	14,53	10,64
2009	13,15	9,13
2010	11,70	6,91
2011	10,90	7,89
2012	9,40	6,43
2013	9,20	5,99
2014	10,80	5,66
2015	10,70	5,13
2016	10,38	2,40

Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informes anuales. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-anuales.shtml> [Consultado 31-mar-2019]

Por su parte, la tuberculosis “multirresistente” es resistente a isoniacida y a rifampicina, medicamentos clave utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. Esta condición afecta a casi 500.000 nuevas personas cada año en todo el mundo, y es considerablemente más difícil de tratar que la tuberculosis sensible a estos dos medicamentos. A pesar de la magnitud del problema, no hay datos de ensayos aleatorios en fase 3 de los regímenes de fármacos combinados para la tuberculosis multirresistente. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (publicadas en 2011) se basaban en pruebas clasificadas como de “validez muy baja”, y se describían como condicionales (es decir, “los efectos deseables de la adhesión a la recomendación probablemente superen los efectos indeseables”). Las Guías de la OMS de 2011 recomendaron una fase de tratamiento intensivo de 8 meses y una duración total del tratamiento de 20 meses.

En vista de la falta de un régimen estandarizado efectivo que sea apropiado para entornos de escasos recursos, Van Deun y col habían realizado estudios de cohortes observacionales en Bangladesh para evaluar varios regímenes para la tuberculosis multirresistente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con una segunda línea de fármacos. El sexto régimen, administrado a 206 participantes durante 9 a 11 meses, produjo resultados alentadores, con una curación sin recaída en el 87,9% (IC 95%, 82,7% a 91,6%). Si bien un régimen de este tipo podría tener ventajas considerables con respecto al régimen más largo recomendado por la OMS, los investigadores diseñaron e implementaron el ECA STREAM para comprobar la reproducibilidad y la generalización de los resultados, en particular porque entre los participantes del estudio de Bangladesh era poco frecuente tanto la coinfección por el VIH, como la resistencia farmacológica de segunda línea.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO. En pacientes con tuberculosis mono-resistente a rifampicina, evaluar si el tratamiento con un régimen corto de tratamiento (9 a 11 meses) es no inferior al actual régimen largo (20 meses) en el porcentaje de cultivos negativos a las 132 semanas del inicio (es decir, 30 meses = 2,5 años).

B) TIPO DE ESTUDIO. Estudio controlado, aleatorizado (asignación 2:1) y multicéntrico, con un diseño de no inferioridad para la variable principal, **estatus favorable a las 132 semanas**. Esperando un estatus favorable del 70% de los pacientes del grupo de control (régimen largo) y estableciendo un Margen de No Inferioridad (MNI) del 10% absoluto (en el margen peor del IC de la RAR), bajo la asunción de un error alfa 0,025 (1 cola), una potencia estadística del 80% y un 20% de no pacientes no evaluables, los investigadores obtuvieron un tamaño de 266 y 133 pacientes para los regímenes corto (intervención) y largo (control) respectivamente.

Para las variables de beneficio, los investigadores estimaron las diferencias entre los grupos, con sus intervalos de confianza y el valor de p , mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con ajustes por los factores de estratificación.

Para el tiempo de intervalo QT, las diferencias entre los grupos las analizaron mediante el test de Log Rank (Wilcoxon) sin estratificación.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes de 18 o más años de edad, con tuberculosis pulmonar (confirmada mediante un frotis de esputo positivo o, si estaban coinfectados con VIH,

mediante una prueba de amplificación de ácido nucleico), con evidencia de resistencia a rifampicina¹.

2º Criterios de exclusión: Infección con una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a un fármaco inyectable de segunda línea o una fluoroquinolona.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias.

El resultado primario de eficacia fue un **estatus favorable a las 132 semanas**, que fue definido por cultivos negativos para *M. tuberculosis* a las 132 semanas después de la asignación al azar, y en una ocasión previa durante el período de prueba, y sin cultivo positivo o resultado desfavorable previo. El resultado primario de eficacia **desfavorable** se definió como el inicio de dos o más terapias farmacológicas que no se incluían en el régimen asignado, la extensión del tratamiento más allá de la duración permitida, la muerte por cualquier causa, un cultivo positivo de una de las dos muestras más recientes o ninguna visita a las 76 semanas o posterior. Se consideraron **no evaluables** y se excluyeron del análisis primario a los participantes que tuvieron reinfecciones con una cepa diferente, y aquellos cuyos dos últimos cultivos fueron negativos (incluido uno a las 76 semanas) pero que se perdieron durante el seguimiento a partir de ese momento.

El resultado primario de seguridad fue la aparición de un **evento adverso grave** de grado 3 o superior (según la clasificación de la División de SIDA, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas).

2º Variables secundarias.

Los resultados secundarios de eficacia fueron: tiempo para conversión del frotis y del cultivo²; resistencia adquirida a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y pirazinamida; y una interpretación bayesiana de los resultados.

Los resultados secundarios de seguridad fueron: muerte durante el tratamiento y períodos de seguimiento, análisis de los eventos adversos graves según la clasificación de MedDRA, análisis de la prolongación del intervalo QT, y cambios en los resultados de las pruebas de función hepática.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, en una proporción 2:1, y estratificada por estatus de VIH y por centro de implementación del estudio.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: No puede inferirse.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: 253 pacientes en el régimen de tratamiento corto.

b) Grupo de control: 130 pacientes en el régimen de tratamiento largo.

¹ En la práctica, el tratamiento de la tuberculosis monorresistente con rifampicina y el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (a rifampicina e isoniazida) son similares.

² La conversión del cultivo es un criterio de diagnóstico que indica el punto en el que las muestras tomadas de una persona infectada con tuberculosis ya no pueden producir cultivos de células de tuberculosis. La conversión del cultivo es un marcador de pronóstico positivo que indica que una persona se cura o se está recuperando de la tuberculosis.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el inicio, tal como mostramos en la **tabla 2**.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí. Hubo un comité independiente clasificó la causa probable de muerte relacionada con la tuberculosis, el tratamiento de la tuberculosis, el VIH o el tratamiento del VIH u otro tipo de inseguridad. También se mantuvo oculta para el personal de laboratorio.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados.

El régimen corto, o de tratamiento 10 meses (43,5 semanas) consistió la administración (según el peso) de moxifloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida, durante 40 semanas. La fase intensiva consistía en complementar en las primeras 16 semanas con kanamicina, isoniazida y protionamida. Esta fase intensiva podría extenderse a 20 o 24 semanas para los participantes que no hubieran tenido una conversión a frotis negativo a las 16 o 20 semanas, respectivamente.

El régimen largo, o de tratamiento 20 meses (87 semanas), siguió las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 2011, con un criterio análogo criterio de fase intensiva que el anterior.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 132 semanas (30,4 meses).

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Renunciaron al consentimiento para tratamiento, cambiaron de régimen de tratamiento o fueron pérdidas de seguimiento a partir de la semana 76: Sin diferencia estadísticamente significativa entre los 8/245 (3,27%) pacientes del grupo de régimen corto frente a los 4/124 (3,23%) del grupo de régimen largo, $p=0,984$.

5º Se efectuó análisis por protocolo y/o por intención de tratar: Sí, se realizó por protocolo para el criterio de No Inferioridad (227 vs 83 pacientes) y también por intención de tratar para el criterio de superioridad (245 vs 124 pacientes). La población por intención de tratar modificada incluía todos los participantes que se sometieron a la aleatorización y tuvieron un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en la selección o la posterior aleatorización, con la excepción de aquellos cuyos aislamientos obtenidos antes de la aleatorización resultaron ser sensibles a rifampicina o resistentes tanto a fluoroquinolonas como a los fármacos inyectables de segunda línea en las pruebas fenotípicas de susceptibilidad a los medicamentos. La población por protocolo incluía a los participantes en la población por intención de tratar modificada, con la excepción de aquellos que no completaron la adherencia al protocolo por razones distintas a la muerte o al fracaso del tratamiento.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primarias y secundarias:

Beneficios, según la población por protocolo, para el análisis de la no inferioridad

Resultado desfavorable por protocolo: Por incidencias acumuladas hubo 41/227 (18,06%) casos el grupo de régimen largo frente a 16/83 (19,28%) casos en el grupo de régimen corto; con una RAR 1,22% (-7,74% a 11,95%) en 132 semanas, que cumple el criterio

establecido de No Inferioridad porque el margen peor del IC no atraviesa el -10%, con un valor de $p=0,0128$ para la no inferioridad.

Beneficios, según la población por intención de tratar, para el análisis de la superioridad

Resultado desfavorable por intención de tratar: Por incidencias acumuladas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pues hubo 52/245 (21,22%) casos en el grupo de régimen largo frente a 25/124 (20,16%) casos en el grupo de régimen corto; RAR -1,06% (-9,32% a 8,11%) en 132 semanas. También cumple el criterio establecido de No Inferioridad porque el margen peor del IC no atraviesa el -10%, con un valor de $p=0,0222$ para la no inferioridad.

Efectos adversos, según la población de seguridad

Mortalidad por cualquier causa: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las 24/282 (8,51%) muertes en el grupo de régimen largo frente a las 9/141 (6,38%) muertes en el grupo de régimen corto; RAR -2,13% (-6,99% a 3,83%) en 132 meses.

Mortalidad relacionada con la tuberculosis, Mortalidad relacionada con el tratamiento de la tuberculosis, Mortalidad relacionada con el VIH o con su tratamiento, Efectos adversos graves, Efectos adversos grados 3 a 5, Que exceden los 500 milseg en el intervalo QT: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Mostramos todos estos resultados en detalle en la **tabla 3**.

2º Variables de laboratorio:

GPT (alanina aminotrasferasa) > 5 LSN: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 18/272 (6,62%) pacientes del régimen corto frente a los 2/139 (1,44%) del régimen largo, $p=0,021$. No se encontró en > 10 LSN.

GOT (aspartato aminotrasferasa) > 3 LSN: No se encontró diferencia entre los 11/272 (4,04%) y los 4/139 (2,88%) respectivamente, $p=0,551$. Tampoco se encontró en > 10 LSN.

3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Al ajustar por estatus de VIH los resultados no cambian, (cumpliendo incluso con no atravesar el -10% del Margen de No Inferioridad en la RAR).

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Después de revisar los resultados del estudio STREAM y de los estudios observacionales, la OMS publicó en diciembre de 2018 una actualización en la Guía para tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina que incluye el régimen corto como una opción para los pacientes “que no han recibido tratamiento previo más de un mes con medicamentos de segunda línea utilizados en el régimen más corto de tuberculosis multirresistente, o en los que se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas y los agentes inyectables de segunda línea”. Aunque los resultados de este ensayo son alentadores, las investigaciones adicionales siguen siendo esenciales para encontrar un régimen breve y simple para la tuberculosis multirresistente que ofrezca resultados de eficacia y seguridad que sean similares a los de la tuberculosis susceptible a todos los fármacos.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES:

Financiado por la Agencia para el Desarrollo Internacional de Estados Unidos, y otras instituciones públicas sin ánimo de lucro.

Todos los autores declaran haber recibido las becas para investigación de La Agencia para el Desarrollo Internacional de USA, y/o el Consejo de Investigación Médica de UK y el Departamento para el Desarrollo Internacional de UK, sin declarar ningún otro.

B) VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL ESTUDIO.

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: **Sí.**
¿Se efectúa una aleatorización correcta?: **Sí.**
¿Asignación oculta para los reclutadores?: **No puede inferirse.**
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: **Sí.**
¿Asignación oculta para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: **No y no (por el diseño).**
¿Y para los que asignan los eventos?: **Sí.**
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: **Sí.**
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: **Informan por ITT y por PP.**
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: **Sí.**
¿Los resultados son consistentes después de estos análisis de sensibilidad?: **Sí.**

Sistema GRADE: Validez de la evidencia **ALTA-MODERADA**. Justificamos la rebaja porque: a) es un diseño abierto para los pacientes y médicos que hacen el seguimiento (PROBE); y b) el número de pacientes no es lo suficientemente alto para una generalización.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Con una validez de evidencia ALTA-MODERADA (sistema GRADE), **para pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina** “que no han recibido tratamiento previo más de un mes con medicamentos de segunda línea utilizados en el régimen más corto de tuberculosis multirresistente, o en los que se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas y los agentes inyectables de segunda línea”, estimamos una recomendación fuerte a favor del régimen corto de tratamiento (10 meses) frente al actual régimen largo (20 meses).

Justificación:

Beneficios y Daños añadidos: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 132 semanas en el **resultado favorable** entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con tuberculosis (ni con su tratamiento), mortalidad relacionada con VIH (ni con su tratamiento), efectos adversos graves ni efectos adversos grados 3 a 5, pacientes ≥ 500 miliseq en el intervalo QT.

Inconvenientes y costes: Son además menores los inconvenientes y los costes del régimen corto frente al largo.

Tabla 2 : Características de los participantes en el inicio según la población por intención de tratar modificada*.

	Régimen Corto, n= 253	Régimen Largo, n= 130	Valor de p para la diferencia
Varones, nº / total (%)	151/253 (59,68%)	83/130 (63,85%)	0,429
Edad, nº / total (%)			
<25 años	56/253 (22,13%)	31/130 (23,85%)	0,705
25–34 años	88/253 (34,78%)	45/130 (34,62%)	0,974
35–44 años	58/253 (22,92%)	33/130 (25,38%)	0,592
≥45 años	51/253 (20,16%)	21/130 (16,15%)	0,342
Peso, nº / total (%)			
<33 kg	1/253 (0,4%)	0/130 (0%)	0,473
33–50 kg	116/253 (45,85%)	59/130 (45,38%)	0,931
>50 kg	136/253 (53,75%)	71/130 (54,62%)	0,873
VIH positivo, nº / total (%)	85/253 (33,6%)	40/130 (30,77%)	0,576
Mediana de recuento de células CD4 en participantes infectados por VIH (IQR)†	239 (139–394)	298 (166–532)	
Extensión radiográfica de la enfermedad, nº / total (%)‡			
Ninguna o mínima	28/239 (11,72%)	14/125 (11,2%)	0,884
Moderada	126/239 (52,72%)	72/125 (57,6%)	0,375
Avanzada	85/239 (35,56%)	39/125 (31,2%)	0,404
Extensión radiográfica de la cavitación, nº / total (%)‡			
Ninguna	55/239 (23,01%)	28/125 (22,4%)	0,895
Única	34/239 (14,23%)	13/125 (10,4%)	0,301
Múltiple	150/239 (62,76%)	84/125 (67,2%)	0,401
Intervalo QTcF, nº / total (%)			
<400 mseg	112/253 (44,27%)	58/130 (44,62%)	0,948
400–449 mseg	136/253 (53,75%)	71/130 (54,62%)	0,873
450–499 mseg	5/253 (1,98%)	1/130 (0,77%)	0,368

* La población por intención de tratar modificada se define en el texto.

† Se perdieron los recuentos de células CD4 de 52 participantes infectados por el VIH (13 en el grupo de régimen largo y 39 en el de régimen corto).

‡ Los resultados de la radiografía de tórax no se pudieron evaluar en 19 participantes (5 en el grupo de régimen largo y 14 en el de régimen corto).

Tabla 3: Resultados en salud del Régimen del tratamiento Largo vs uno Corto en pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina, calculados por incidencias acumuladas, tras un seguimiento de 132 semanas.

ECA STREAM, Seguimiento 132 semanas

Análisis de la población "por protocolo (PP)" y "por intención de tratar modificada (ITT)"	Régimen Corto, Nº event (%)	Régimen Largo, Nº event (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 132 semanas	Potencia
Con resultado desfavorable por protocolo	41/227 (18,06%)	16/83 (19,28%)	0,94 (0,56-1,58)	1,22% (-7,74% a 11,95%)	82 (-13 a 8)	4,31%
Con resultado desfavorable por intención de tratar	52/245 (21,22%)	25/124 (20,16%)	1,05 (0,69-1,61)	-1,06% (-9,32% a 8,11%)	-94 (-11 a 12)	4,25%

Análisis de la población de seguridad	Régimen Corto, Nº event (%), n= 282	Régimen Largo, Nº event (%), n= 141	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 132 semanas	Potencia
Mortalidad por cualquier causa	24/282 (8,51%)	9/141 (6,38%)	1,33 (0,64-2,79)	-2,13% (-6,99% a 3,83%)	-47 (-14 a 26)	11,69%
Mortalidad relacionada con la tuberculosis	7/282 (2,48%)	2/141 (1,42%)	1,75 (0,37-8,31)	-1,06% (-3,82% a 2,76%)	-94 (-26 a 36)	10,65%
Mortalidad relacionada con el tratamiento de la tuberculosis	1/282 (0,35%)	1/141 (0,71%)	0,5 (0,03-7,93)	0,35% (-1,37% a 3,57%)	282 (-73 a 28)	7,23%
Mortalidad relacionada con el VIH o con su tratamiento	6/282 (2,13%)	3/141 (2,13%)	1 (0,25-3,94)	0% (-2,81% a 4,1%)	Infinito (-35 a 24)	2,50%
Efectos adversos graves (<i>serious</i>)	91/282 (32,27%)	53/141 (37,59%)	0,86 (0,65-1,13)	5,32% (-4,13% a 15,04%)	19 (-24 a 7)	19,17%
Efectos adversos grados 3 a 5	136/282 (48,23%)	64/141 (45,39%)	1,06 (0,85-1,32)	-2,84% (-12,72% a 7,21%)	-35 (-8 a 14)	7,94%
Que exceden intervalo QT ≥ 500 milisegundos desde el inicio	31/282 (11%)	9/141 (6,4%)	1,72 (0,84-3,51)	-4,6% (-9,75% a 1,57%)	-22 (-10 a 64)	33,12%

Abreviaturas: ECA: estudio controlado y aleatorizado; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; ITT: análisis de la población por intención de tratar; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; PP: análisis de la población por protocolo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

El **resultado favorable** a las 132 semanas, se definió como cultivos negativos para M. tuberculosis a las 132 semanas después de la asignación al azar, y en una ocasión previa durante el período de prueba, y sin cultivo positivo o resultado desfavorable previo. El **resultado desfavorable** se definió como el inicio de dos o más terapias farmacológicas que no se incluían en el régimen asignado, la extensión del tratamiento más allá de la duración permitida, la muerte por cualquier causa, un cultivo positivo de una de las dos muestras más recientes o ninguna visita a las 76 semanas o posterior.