



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

VERSIÓN CORTA N° 02-2022

RIFAPENTINA 150MG TABLETA

TERAPIA PREVENTIVA DE PERSONAS EN LAS QUE SE HA
DESCARTADO ENFERMEDAD DE TUBERCULOSIS ACTIVA QUE
INCLUYE PERSONAS VIVIENDO CON VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para
el tratamiento de la Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR), resistente a
Rifampicina (RR) y manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional
Único de Medicamentos Esenciales - PNUME

Lima, noviembre de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***
*Equipo de uso racional de medicamentos - **EURM***



Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Ether Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DGIESP - DPCTB), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

© DIGEMID, noviembre 2022

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Digemid

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 - Urbanización Pando, San Miguel 32-Perú

Telf.: (51-1) 631-4300

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Rifapentina 150mg tableta para la Terapia preventiva de personas en las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa que incluye personas viviendo con VIH. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Versión Corta N° 02-2022; Lima, Perú. Noviembre de 2022.



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	5
1.2. Descripción de la tecnología de interés	7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
2. PREGUNTA CLINICA	10
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	10
3.1. Estrategia de búsqueda	10
3.2. Criterios de inclusión	11
3.3. Criterios de exclusión	11
3.4. Estudios identificados y seleccionados	11
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA	11
4.1 SUMARIOS	11
4.2 Guías de Práctica Clínica	12
5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	18
5.1 Revisiones Sistemáticas	18
5.2 Ensayos Clínicos Controlados	19
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	21
6.1 Ensayos Clínicos Controlados	21
6.2 Estudios observacionales	
6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	
6.4 VigiAccess	21
6.5 Eudrovigilancia	23



7. DATOS DE CONSUMO	25
8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	25
9. RESUMEN	25
10. CONCLUSIONES	

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor del proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR), resistente a Rifampicina (RR) y el manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

La Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis solicita la inclusión de Rifapentina 150mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis MDR, RR y latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, como terapia preventiva de personas en las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa que incluye personas viviendo con VIH, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

En la solicitud no se reporta casos anuales para la indicación solicitada.

Denominación Común Internacional:	Rifapentina
Formulación solicitada	Rifapentina 150mg tableta
Registro Sanitario¹:	No existe registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Isoniazida 100mg tableta

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La tuberculosis (TB) es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) y afecta con mayor frecuencia a los pulmones. La TB se transmite por el aire cuando las personas con TB pulmonar tosen, estornudan o escupen. Una persona necesita inhalar solo unos pocos gérmenes para infectarse.³

Se estima que alrededor de una cuarta parte de la población mundial está infectada por la bacteria de la TB; sin embargo, solo el 5 - 15% de estas personas presentaran la enfermedad de TB activa. El resto tiene infección de TB o tuberculosis latente, pero no se consideran enfermos, por lo que no presentan síntomas y no pueden transmitir la enfermedad. No obstante, puede convertirse en enfermedad de TB activa si su sistema inmunológico se debilita.

La tuberculosis afecta principalmente a los adultos en sus años más productivos. Sin embargo, todos los grupos de edad están en riesgo. Las personas que están infectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar TB activa. El riesgo de TB activa también es mayor en personas que padecen otras afecciones que deterioran el sistema inmunitario. Las personas con desnutrición tienen 3 veces más riesgo. A nivel mundial, en 2020, hubo 1,9 millones de nuevos casos de tuberculosis atribuibles a la desnutrición.

El trastorno por consumo de alcohol y el tabaquismo aumentan el riesgo de enfermedad de tuberculosis en un factor de 3,3 y 1,6, respectivamente. En 2020, 0,74 millones de nuevos casos de TB en todo el mundo fueron atribuibles al trastorno por consumo de alcohol y 0,73 millones fueron atribuibles al tabaquismo.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Oct 2022.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Oct 2022.

³ World Health Organization. Newsroom Tuberculosis. [Internet] [publicado 14 oct 2021, citado 13 oct 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news>



Los síntomas comunes de la enfermedad de TB incluyen tos prolongada, dolor de pecho, debilidad o fatiga, pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos. A menudo, estos síntomas serán leves durante muchos meses, lo que provocará retrasos en la búsqueda de atención y aumentará el riesgo de propagar la infección a otras personas.

En el caso de sospecha de enfermedad de tuberculosis pulmonar, se pedirá a los pacientes que proporcionen una muestra de esputo para analizar la bacteria de la tuberculosis. Para la enfermedad de tuberculosis no pulmonar, se pueden analizar muestras de fluidos corporales y tejidos afectados.

En 2022⁴, la OMS publicó directrices actualizadas y un nuevo manual operativo sobre las pruebas para el diagnóstico de la infección por TB. La guía actualizada incluye, por primera vez, recomendaciones sobre una nueva clase de pruebas cutáneas basadas en antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* (TBST, por sus siglas en inglés) y consolida todas las recomendaciones existentes actualizadas para el diagnóstico de la infección de TB, incluida la tradicional prueba cutánea de tuberculina (PPD o TST, por sus siglas en inglés) y ensayos de liberación interferón-gamma (IGRA). Otras herramientas de diagnóstico pueden incluir microscopía de frotis de esputo y radiografías de tórax.

La OMS emite como una recomendación fuerte que las pruebas IGRA y TST no deben usarse en países de ingresos bajos y medianos para el diagnóstico de TB pulmonar o extrapulmonar, o para el estudio diagnóstico de adultos (incluidas las personas que viven con el VIH) con sospecha de TB activa en estos entornos.

En 2018, en nuestro país se publicó la Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que recomienda que se debe descartar tuberculosis pulmonar activa a toda persona con VIH antes de iniciar tratamiento antirretroviral (TARV), mediante evaluación médica y exámenes auxiliares, que debe incluir por lo menos: dos baciloscopías, rayos X y prueba de tuberculina (PPD); y, si presentan síntomas respiratorios compatibles con TB o se detecta lesión en placa de pulmones se debe solicitar prueba molecular de diagnóstico de TB (PCR en tiempo real automatizado, Xpert) y/o cultivo en medio líquido (MODS o sistema BACTEC).⁵

1.1.2. Datos epidemiológicos

Cada año, 10 millones de personas enferman de tuberculosis (TB), quienes en su mayoría viven en países de bajos y medianos ingresos, pero la TB está presente en todo el mundo. Aproximadamente la mitad de todas las personas con TB se pueden encontrar en 8 países: Bangladesh, China, India, Indonesia, Nigeria, Pakistán, Filipinas y Sudáfrica. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1,5 millones de personas mueren de TB cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo.³

La TB es la principal causa de muerte de las personas con VIH y también un importante contribuyente a la resistencia a los antimicrobianos. En nuestro país, la tasa de incidencia de TB al 2020 fue de 7.3 por 100 000 personas; mientras que la tasa de mortalidad por TB en personas VIH positivos fue de 1.5 por 100 000 personas.

⁴ World Health Organization. News WHO announces updates to its guidelines on tests for the diagnosis of TB infection. [Internet] [publicado 30 sep 2022, citado 13 oct 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news>

⁵ MINSa. Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/2018/DGIESP-V.03 (R.M. 215-2018/MINSA) Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). 2018. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>



La mayoría de las personas que recibieron tratamiento preventivo contra la TB hasta la fecha han sido personas que viven con el VIH. A nivel mundial, el número anual aumentó de menos de 30 000 en 2005 a 2,3 millones en 2020. Esta cifra incluyó 7,2 millones en los años 2018-2020, lo que significa que el subobjetivo mundial de brindar tratamiento preventivo contra la TB a 6 millones de personas que viven con el VIH entre 2018 y 2022 se logró mucho antes de lo previsto, a pesar de una reducción (del 23%) de 3,0 millones en 2019 a 2,3 millones en 2020. Seis países (India, Mozambique, Nigeria, Sudáfrica, Uganda y Zambia) representaron colectivamente el 74% de los que comenzaron el tratamiento en 2020. En 20 países que informaron resultados, la tasa de finalización para quienes comenzaron el tratamiento en 2019 fue del 84%.⁶

En nuestro país, la tasa de incidencia de TB en personas que viven con VIH al 2020 fue de 7.3 por 100 000 personas; mientras que la tasa de mortalidad por TB en personas que viven con VIH fue de 1.5 por 100 mil personas. No se reporta información sobre el porcentaje de personas VIH-positivas (que inician la atención) que reciben tratamiento preventivo.⁷

1.1.3. Tratamiento

La enfermedad de tuberculosis es curable. Se trata con un curso estándar de 6 meses de 4 antibióticos. Los medicamentos comunes incluyen rifampicina e isoniazida. El curso de medicamentos contra la TB se brinda al paciente con información, supervisión y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado. Sin ese apoyo, la adherencia al tratamiento puede ser difícil. Si el tratamiento no se completa correctamente, la enfermedad puede volverse resistente a los medicamentos y propagarse.

En el caso de infección de TB (cuando el paciente está infectado con TB, pero no está enfermo), se puede administrar un tratamiento preventivo de la TB para detener la aparición de la enfermedad. Este tratamiento usa los mismos medicamentos por menos tiempo. Las opciones de tratamiento recientes han acortado la duración del tratamiento a solo 1 o 3 meses, en comparación con los 6 meses del pasado.

La guía de la OMS recomienda el tratamiento preventivo de la TB para las personas que viven con el VIH, los contactos domésticos de casos de TB pulmonar confirmados bacteriológicamente y los grupos de riesgo clínico (por ejemplo, los que reciben diálisis).⁶

En 2018, en nuestro país según la Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), si se descarta tuberculosis activa, el paciente debe iniciar terapia preventiva para tuberculosis (TP TB) inmediatamente después de realizado el diagnóstico de infección por VIH, independiente de su CD4, y el antecedente de haber padecido tuberculosis.⁵

Así mismo, se recomienda que todas las personas viviendo con VIH deben recibir consejería sobre TB, que incluye información sobre los riesgos de adquirir TB, estrategias para reducir la exposición y transmisión, y manifestaciones clínicas de la TB.⁵

⁶ World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet] [publicado 14 oct 2021, citado 13 oct 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

⁷ WHO. Perfil de tuberculosis: Perú. Version 2.1. [Internet] [publicado 2020, citado 13 oct 2022]. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada⁸

Rifapentina 150mg tableta

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos para uso sistémico / Antimicobacterias / Drogas para el tratamiento de la tuberculosis.

Código ATC: J04AB05

1.2.2. Farmacodinamia ⁹

Mecanismo de acción:

La rifapentina, una ciclopentil rifamicina, inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis*, pero no afecta a las células de mamíferos en concentraciones que son activas contra estas bacterias. A niveles terapéuticos, la rifapentina inhibe la transcripción del ARN al impedir el inicio de la formación de cadenas de ARN. Forma un complejo estable con la polimerasa de ARN dependiente del ADN bacteriano, lo que conduce a la represión de la síntesis de ARN y la muerte celular. La rifapentina y su metabolito 25-desacetilo se acumulan en los macrófagos derivados de monocitos humanos y son bactericidas para los bacilos *M. tuberculosis* tanto intracelulares como extracelulares.

1.2.3. Farmacocinética

Cuando se administraron dosis orales de rifapentina una vez al día o una vez cada 72 horas a voluntarios sanos durante 10 días, el AUC_(0-∞) de la dosis única de rifapentina fue similar a su estado estacionario.

Las condiciones de estado estacionario se lograron el día 10 después de la administración diaria de rifapentina 600 mg. No se espera acumulación plasmática de rifapentina y 25-desacetil rifapentina (metabolito activo) después de la administración semanal de rifapentina.

Absorción

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de rifapentina. La biodisponibilidad relativa (con una solución oral como referencia) de rifapentina después de una dosis única de 600 mg en voluntarios adultos sanos fue del 70%. Las concentraciones máximas (C_{max}) se alcanzaron de 5 a 6 horas después de la administración de rifapentina 600mg.

La administración de rifapentina con una comida rica en grasas aumentó la C_{max} y el AUC de la rifapentina en un 40% a 50% con respecto a lo observado cuando rifapentina se administró en ayunas.

La administración de rifapentina (dosis única de 900 mg) e isoniazida (dosis única de 900 mg) con un desayuno bajo en grasas y rico en carbohidratos produjo un aumento del 47% y el 51% en la C_{max} y el AUC de la rifapentina, respectivamente. Por el contrario, la ingestión de la misma comida disminuyó la C_{max} y el AUC de isoniazida en un 46% y un 23 %, respectivamente.

⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Internet]. [citado 15 oct 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

⁹ Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. PRIFTIN (rifapentine) tablets, for oral use. Ref ID 4620529, [Internet]. [actualizado jun 2020, citado 12 oct 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Distribución

En un análisis farmacocinético poblacional en 351 pacientes con tuberculosis que recibieron rifapentina 600 mg en combinación con isoniazida, pirazinamida y etambutol, el volumen de distribución aparente estimado fue de $70,2 \pm 9,1$ L. En voluntarios sanos, la rifapentina y la 25-desacetil rifapentina fueron del 97,7% y 93,2% unido a proteínas plasmáticas, respectivamente. La rifapentina se unió principalmente a la albúmina. Se observó un grado similar de unión a proteínas en voluntarios sanos, sujetos infectados por el VIH asintomáticos y sujetos con insuficiencia hepática.

Metabolismo/Excreción

Después de una dosis oral única de rifapentina 600 mg radiomarcada a voluntarios sanos (n=4), el 8% de la 14C-rifapentina total se recuperó en la orina (17%) y las heces (70%). Más del 80% de la dosis total de 14C-rifapentina se excretó del cuerpo en 7 días. La rifapentina fue hidrolizada por una enzima esterasa para formar una 25-desacetil rifapentina microbiológicamente activa. La rifapentina y la 25-desacetil rifapentina representaron el 99% de la radiactividad total en plasma.

1.2.4. Indicaciones autorizadas de Rifapentina 150mg tableta por las agencias reguladoras.

INDICACIONES APROBADAS	
EMA ¹⁰	FDA ⁹
Medicamentos huérfano para el tratamiento de la tuberculosis. ⁸	<ul style="list-style-type: none">Indicado en pacientes de 12 años de edad y mayores para el tratamiento de la tuberculosis (TB) pulmonar activa causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en combinación con uno o más fármacos antituberculosos (anti-TB) a los que el aislado es sensible.Indicado para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (LTBI) causada por <i>M. tuberculosis</i> en combinación con isoniazida en pacientes de 2 años de edad y mayores con alto riesgo de progresión a la enfermedad de TB (incluidos aquellos en estrecho contacto con pacientes con TB activa, conversión reciente a una prueba cutánea de tuberculina positiva, pacientes infectados por el VIH o aquellos con fibrosis pulmonar en la radiografía). <p><u>Limitaciones de uso</u></p> <ul style="list-style-type: none">Debe descartarse la enfermedad de TB activa antes de iniciar el tratamiento de la LTBI.Rifapentin siempre debe usarse en combinación con isoniazida como un régimen de una vez/semana por 12 semanas para el tratamiento de la LTBI.Rifapentin en combinación con isoniazida no se recomienda para personas que se presume que están expuestas a <i>M. tuberculosis</i> resistente a la rifamicina o resistente a la isoniazida.

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, no se identificó registros sanitarios vigentes de Rifapentina 150mg tableta.

¹⁰ European Medicines Agency. EU/3/10/750: Public summary of opinion on orphan designation for Rifapentine for the treatment of tuberculosis [Internet]. [publicado 23 jun 2010, actualizado 9 abr 2013, citado 12 oct 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310750#key-facts-section>

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)

Rifapentina 150mg tableta se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.¹¹

En 2015¹², El Comité consideró que el tratamiento preventivo de la tuberculosis reduce el riesgo de progresión de la infección tuberculosa a la enfermedad tuberculosa en aproximadamente un 60%, pero esta reducción puede llegar al 90% en determinados grupos de alto riesgo. Actualmente, la OMS recomienda el tratamiento preventivo sistemático de la tuberculosis para las poblaciones objetivo de alto riesgo. Además, con los compromisos de los gobiernos y los donantes, se espera que la disponibilidad de regímenes más cortos facilite la aceptación del tratamiento preventivo de la tuberculosis.

El Comité de expertos considero la evidencia de un metaanálisis en red que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento para la infección tuberculosa latente en la prevención del desarrollo de la enfermedad activa en personas identificadas con alto riesgo de progresión, incluidas personas con VIH. Los resultados demostraron la eficacia del régimen 3HP, administrada una vez por semana para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en adultos en comparación con el régimen de isoniazida de 6 o 9 meses, considerado estándar para esta indicación. También se consideró un ensayo clínico aleatorizado que exploró la efectividad de la rifapentina en combinación con isoniazida para personas con infección por VIH. La combinación de rifapentina más isoniazida no fue inferior en términos de eficacia y tuvo una adherencia al tratamiento y una tasa de finalización del régimen 3HP significativamente mejores en comparación con la isoniazida sola.

En cuanto a la seguridad, se demostró que el régimen 3HP se tolera bien cuando se usa para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, incluso en niños y adultos con infección por el VIH. También se asoció con menos hepatotoxicidad y más posibles reacciones de hipersensibilidad que la terapia estándar de isoniazida de 6 o 9 meses.

Teniendo en cuenta la necesidad de salud pública de prácticas estandarizadas en el manejo de LTBI y las recomendaciones en las directrices recientes de la OMS, además de dar respuesta a la pregunta PICO de la presente ETS, el Comité recomendó la inclusión de rifapentina de 150 mg en la lista principal de la LME para la TB desde 2015, como parte de los regímenes de tratamiento preventivo de la TB más cortos preferidos de rifapentina en combinación con isoniazida como dosis semanal durante 3 meses (3HP) en pacientes con VIH.

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²

Rifapentina 150mg tableta no se encuentra incluido en el PNUME para la terapia preventiva de personas en las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa que incluye personas viviendo con VIH, ni alguna otra indicación.

¹¹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [citado 14 set 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹² World Health Organization (WHO). The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2015 (including the 19th WHO Model List of Essential Medicines and the 5th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Technical Report Series, N° 994. [citado 14 oct 2022]. Disponible en: <https://list.essentialmeds.org/files/trs/NYoeKtIFYadb2H1fdNfOyiluryY0W3EHufAfotP.pdf>

2. PREGUNTA CLINICA

¿En la terapia preventiva de personas en las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa que incluye personas viviendo con VIH, el régimen Rifapentina en combinación con Isoniazida por 3 meses es más eficaz y seguro en comparación con solo Isoniazida por 6 meses?

Formulación PICO 1:	
Población	Personas viviendo con VIH
Intervención	Régimen de Isoniacida + Rifapentina por 3 meses (12 semanas)
Comparador	Régimen de Isoniacida diaria por 06 meses
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none">• Eficacia:<ul style="list-style-type: none">– Progresión a enfermedad activa– Tasa de termino de terapia• Seguridad:<ul style="list-style-type: none">– Mortalidad– Efectos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

¹³Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DynaMed
 - DynaMed. Latent Tuberculosis Infection in Patients With HIV

Guías de práctica clínica

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- 2020 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment.
- 2020 NTCA/CDC Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection
- 2022 CTS Chapter 6: Tuberculosis preventive treatment in adults
- 2022 British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2022 interim update)
- 2017 OPS. Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017
- 2018 MINSA Norma Técnica de Salud para la Prevención y Control de la Coinfección Tuberculosis y Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el Perú

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Se encontró 02 revisiones sistemáticas que respondieron a la pregunta PICO.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Se encontró 02 ensayos clínicos que respondieron a la pregunta PICO.

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED¹⁴

Se recomienda tratar a los pacientes con VIH para la infección tuberculosa latente (LTBI) cuando:

- El paciente tiene una prueba diagnóstica positiva para LTBI, sin evidencia de enfermedad de tuberculosis (TB) y sin antecedentes de tratamiento para TB activa o latente (Recomendación fuerte)

¹⁴ DynaMed. Latent Tuberculosis Infection in Patients With HIV. [Internet]. [citado el 20 oct 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com>

- El paciente es un contacto cercano de personas con TB pulmonar infecciosa, independientemente del estado de LTBI (Recomendación fuerte)

Los regímenes de tratamiento recomendados son:

- El régimen preferido es isoniazida 300 mg por vía oral una vez/día por vía oral una vez/día durante 9 meses (9H, Recomendación fuerte).
 - Recomendación basada de una revisión sistemática (RS) que demostró que la terapia con INH reduce el riesgo de TB activa en adultos con VIH, particularmente aquellos con TST positiva. (Nivel DynaMed 2, nivel medio)
- Los regímenes alternativos incluyen:
 - Rifapentina (según peso, máx. 900 mg) más isoniazida 15 mg/kg semanales (máx. 900 mg) semanales por vía oral durante 12 semanas para pacientes que reciben regímenes de terapia antiretroviral (TARV) que contienen efavirenz o raltegravir (3HP; Recomendación fuerte)
 - Recomendación basada de ensayos clínicos sin cegamiento que demostraron similar incidencia de TB con una mayor tasa de finalización del tratamiento comparado con la monoterapia con isoniazida en pacientes con VIH.
 - Dosificación de rifapentina: Para pacientes de 32,1 a 49,9 kg: 750 mg; para pacientes \geq 50 kg: 900 mg.
 - Rifampicina 600 mg/día por vía oral durante 4 meses (Recomendación débil)
 - Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la proteasa, nevirapina, tenofovir alafenamida y ajustar la dosis con el uso combinado de efavirenz, maraviroc, raltegravir, dolutegravir.
 - Los CDC emiten una guía sobre el uso de rifampicina y rifapentina para el tratamiento de la infección de TB activa y latente luego de que algunos fabricantes detectaran impurezas de nitrosamina en sus productos.
 - Continuar el tratamiento con rifampicina o rifapentina oral.
 - Cambiar al régimen isoniazida por vía oral una vez/día durante 6-9 meses (6H o 9H); si el paciente lo prefiere, reconocer que la isoniazida se asocia con una adherencia reducida y una mayor toxicidad.
- Se puede considerar cursos más largos de terapia preventiva en entornos donde las tasas de TB son altas y existe el riesgo de transmisión continua y reinfección con *M. tuberculosis*.

Teniendo como evidencia un limitado número de estudios con buena calidad metodológica, este sumario considera como enfoque de práctica clínica, que el régimen de INH más rifapentina (3HP) no se recomiende en pacientes con VIH debido a interacciones farmacológicas potencialmente significativas entre la rifapentina y algunos medicamentos ART.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de Organización Mundial de la Salud en el tratamiento preventivo de la tuberculosis en pacientes que viven con VIH¹⁵

Los adultos y adolescentes que viven con el VIH y que es poco probable que tengan TB activa deben recibir tratamiento preventivo de la TB como parte de un paquete integral de atención del VIH. (Recomendación fuerte, certeza alta en las estimaciones del efecto)

- También se debe administrar tratamiento a las personas que reciben tratamiento antirretroviral (TARV), a las mujeres embarazadas y a las que han recibido tratamiento

¹⁵ World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. [Internet]. [publicado 24 mar 2020, citado 26 oct 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>

previo para la TB, independientemente del grado de inmunosupresión e incluso si no se dispone de pruebas de LTBI.

En entornos con alta transmisión de TB, los adultos y adolescentes que viven con el VIH que tienen una prueba de LTBI desconocida o positiva y es poco probable que tengan la enfermedad de TB activa deben recibir al menos 36 meses de tratamiento preventivo diario con isoniazida (TPI). (Recomendación condicional, baja certeza en las estimaciones de efecto)

- Se debe administrar TPI diaria durante 36 meses ya sea que la persona esté o no en TARV, e independientemente del grado de inmunosupresión, los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y el embarazo en este entorno.

Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la LTBI independientemente del estado serológico de VIH (Recomendación fuerte, certeza moderada a alta en las estimaciones del efecto):

- Isoniazida diaria durante 6 o 9 meses (6H o 9H)
 - La reducción del riesgo de TB activa de la monoterapia diaria con isoniazida durante seis meses (6H) o más en pacientes con VIH se ha demostrado en una revisión sistemática.
- Rifapentina más isoniazida semanal durante 3 meses (3HP).
 - Recomendación basada en una revisión sistemática (RS) que comparó la efectividad del régimen 3HP con la monoterapia con isoniazida. La RS solo incluyó 4 ECA que analizaron tres subgrupos de pacientes: adultos con o sin infección por VIH y niños y adolescentes. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de TB activa entre los participantes que recibieron 3HP y 6H o 9H. Además, el riesgo de hepatotoxicidad fue significativamente menor con 3HP en pacientes con VIH. El régimen 3HP también se asoció con una mayor tasa de finalización en todos los subgrupos, incluidos PVVIH.
 - Existe limitada evidencia sobre el rendimiento y la farmacología de la rifapentina en niños < 2 años; por lo que el régimen 3HP solo se recomienda para uso en niños de 2 años o más.
 - Existe poca evidencia adicional sobre la autoadministración de este régimen, por lo que se sugiere el tratamiento directamente observado, siendo este requisito una barrera importante en la implementación de este régimen.
 - En entornos de alta prevalencia de TB, los estudios de eficacia, seguridad y conveniencia del tratamiento repetido con regímenes de rifapentina más cortos en PVVIH continúan en curso.
- Isoniazida más rifampicina diaria durante 3 meses (3HR).
 - Recomendación basada en 2 RS que demostró similar eficacia y perfil de seguridad con el régimen 3HR comparado con la monoterapia con isoniazida en pacientes adultos y pediátricos con o sin infección por VIH.

Dosis recomendadas de medicamentos para el Tratamiento Preventivo de TB

Regimen	Dose by weight band					
6 or 9 months of daily isoniazid monotherapy (6H, 9H)	Age 10 years & older: 5 mg/kg/day Age <10 years: 10 mg/kg/day (range, 7–15 mg)					
Four months of daily rifampicin (4R)	Age 10 years & older: 10 mg/kg/day Age <10 years: 15 mg/kg/day (range, 10–20 mg)					
Three months of daily rifampicin plus isoniazid (3HR)	Isoniazid: Age 10 years & older: 5 mg/kg/day Age <10 years: 10 mg/kg/day (range, 7–15 mg) Rifampicin: Age 10 years & older: 10 mg/kg/day Age <10 years: 15 mg/kg/day (range, 10–20 mg)					
Three months of rifapentine plus isoniazid weekly (12 doses) (3HP)	Age 2–14 years					
	<i>Medicine, formulation</i>	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
	Isoniazid, 100 mg*	3	5	6	7	7
	Rifapentine, 150 mg	2	3	4	5	5
	Age >14 years					
	<i>Medicine, formulation</i>	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	>70 kg
Isoniazid, 300 mg	3	3	3	3	3	
Rifapentine, 150 mg	6	6	6	6	6	
* 300mg formulation can be used to reduce pill burden						
One month of rifapentine plus isoniazid daily (28 doses) (1HP)	Age ≥13 years (regardless of weight band) Isoniazid, 300 mg/day Rifapentine, 600 mg/day					

Los regímenes que contienen rifamicinas, especialmente rifampicina, se deben prescribir con precaución a las PVVIH que reciben TARV debido a las posibles interacciones farmacológicas. Sin embargo, el Grupo de Desarrollo de esta guía (GDG) recalcó la necesidad de estudios que evalúen la farmacocinética de 3HP de forma concomitante con otros medicamentos, en particular el TARV.

Cabe resaltar que la OMS consideró en el tratamiento de LTBI dos regímenes alternativos, que no responden a la pregunta PICO de la presente evaluación (4R y 1HP). Sin embargo, el GDG consideró que todos los regímenes podrían usarse en cualquier entorno, incluidos en PVVIH, independientemente de la carga de TB, siempre que la infraestructura de salud pueda garantizar que el tratamiento se administre correctamente sin crear inequidades, y que la TB activa pueda excluirse de manera confiable antes del inicio de tratamiento.

Recomendaciones de la National Tuberculosis Controllers Association y Centers for Disease Control and Prevention (NTCA/CDC) de los EEUU ¹⁶

Los regímenes preferidos debido a su eficacia, seguridad y altas tasas de finalización del tratamiento para las personas con LTBI, son los tres regímenes basados en rifamicina (rifampicina o rifapentina):

- 3HP: 3 meses de isoniazida más rifapentina una vez a la semana (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
 - Régimen aprobado para adultos y niños mayores de 2 años de edad, incluidas las personas con VIH (según lo permitan las interacciones farmacológicas). En

¹⁶ Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020 Feb 14;69(1):1-11. doi: 10.15585/mmwr.rr6901a1. PMID: 32053584.

- personas con VIH, la evidencia estuvo basada en 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que no encontraron diferencias significativas en términos de seguridad y eficacia comparado con regímenes de 6 o 9 meses de isoniazida (6H o 9H).
- Las desventajas potenciales del régimen 3HP es el costo de los medicamentos que son mayores que la mayoría de las alternativas, los posibles costos adicionales si se proporcionan mediante DOT, la necesidad de tomar numerosas píldoras simultáneamente, y la asociación con una reacción sistémica a medicamentos o un síndrome similar a la influenza.
 - 3HR: 3 meses de isoniazida más rifampicina diaria (Recomendación condicional, evidencia de calidad baja)
 - Régimen aprobado para adultos y niños de todas las edades, y para personas con VIH (según lo permitan las interacciones farmacológicas), con eficacia similar, menor hepatotoxicidad, pero mayor interrupción del tratamiento por efectos adversos comparado con la monoterapia con INH.

Los dos regímenes alternativos de monoterapia con isoniazida diaria son:

- 6H: Isoniazida diaria durante 6 meses para PVVIH (Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada)
- 9H: Isoniazida diaria durante 9 meses (Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada)
- La monoterapia con isoniazida es eficaz, pero tiene un mayor riesgo de toxicidad y tasas más bajas de finalización del tratamiento que los regímenes más cortos basados en rifamicina (4R o 3HR), aunque estos efectos son más comunes en adultos que en niños.
 - En PVVIH que tienen una TST negativa, anergia o una TST desconocida, el beneficio de la isoniazida es incierto en entornos con baja incidencia de TB.
 - Entre las PVVIH en entornos con alta incidencia de TB, la isoniazida es un complemento del TARV para prevenir la enfermedad de TB. Las posibles desventajas del régimen incluyen su larga duración, hepatotoxicidad y bajas tasas de finalización del tratamiento (principalmente debido a los dos primeros factores).

Entre las limitaciones de esta GPC que se debe tomar en consideración es que las recomendaciones no incluyeron una evaluación de la rentabilidad de los regímenes, no hubo una evaluación de la evidencia sobre cómo implementar los regímenes programáticamente; además que, a diferencia de nuestro país, las recomendaciones estuvieron enfocadas en personas con LTBI que viven en países con baja incidencia de enfermedad de TB.

Recomendaciones de Canadian Thoracic Society (CTS) en el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) en pacientes que viven con VIH ¹⁷

La elección entre regímenes debe adaptarse a las circunstancias específicas del paciente, teniendo en cuenta la preferencia del paciente, la cantidad de píldoras/número de dosis, la posibilidad de efectos adversos y el costo. Los recursos sanitarios locales y la capacidad para garantizar una alta probabilidad de completar el tratamiento también deben tenerse en cuenta al decidir qué régimen utilizar.

- En PVVIH, se recomienda como regímenes de primera línea rifapentina e isoniazida una vez a la semana durante 3 meses (3HP). (buena evidencia).
 - El régimen 3HP mediante DOT ha sido evaluado en diferentes ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis en red, donde se confirman la eficacia similar, la

¹⁷ Gonzalo G. Alvarez, Christopher Pease & Dick Menzies (2022) Chapter 6: Tuberculosis preventive treatment in adults, Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 6:sup1, 77-86. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/24745332.2022.2039498?needAccess=true>

- hepatotoxicidad reducida y la finalización mejorada en comparación con los regímenes más prolongados basados en INH.
- En el contexto canadiense, cuando se analizó en un entorno ártico, 3HP fue más efectivo y económico en comparación con el estándar de atención anterior (DOT con 9H dos veces por semana).
 - Las desventajas potenciales de 3HP incluyen una gran cantidad de píldoras, el riesgo de interacciones farmacológicas y el síndrome similar a la influenza.
 - Se debe administrar 50 mg de piridoxina (vitamina B6) en cada dosis para minimizar el riesgo de neuropatía con el régimen 3HP.
 - Cuando los regímenes basados en rifamicina no se pueden utilizar porque no se toleran, no son factibles o están contraindicados, el régimen de isoniazida diario de 9 meses (9H) es la opción preferida. (buena evidencia).
 - La eficacia de la INH se ha establecido en una variedad de poblaciones, incluidos PVVIH y entornos.
 - Las desventajas de este régimen incluyen: la mayor duración, con menor tasa de finalización del tratamiento en comparación con 3HP, y mayores efectos adversos, particularmente hepatotoxicidad, que en raras circunstancias (<0,1%) puede resultar en un trasplante de hígado o muerte. El riesgo de hepatotoxicidad asociada a la INH aumenta con la edad.
 - Se sugiere piridoxina (vitamina B6) 25 mg diarios administrados en cada dosis para minimizar el riesgo de neuropatía.
 - Cuando no se puede usar el régimen 9H, se recomienda el régimen diario de isoniazida (6H) de seis meses. (buena evidencia).
 - Este régimen ha demostrado modesta eficacia en la prevención de la TB activa en comparación con el placebo en ECA y metanálisis en red. Sin embargo, 6H probablemente conlleva un menor riesgo de hepatotoxicidad en comparación con duraciones más prolongadas de la monoterapia con INH, dando como resultado mejores tasas de finalización.

Esta GPC sugiere que un especialista en VIH tome la decisión del TPT óptimo en esta población dada su dependencia al TARV. Los inhibidores de proteasa o nevirapina, están sujetos a interacciones farmacológicas significativas con regímenes de rifamicinas.

Cabe mencionar que, en la actualidad Health Canada no ha aprobado el uso de rifapentina. Sin embargo, el gobierno federal ha emitido una regulación de necesidad de salud pública urgente que permite a los médicos de primera línea acceder a rifapentina para TPT en cualquier lugar de Canadá. A diferencia de nuestro país, Canadá tiene disponibilidad de tabletas de rifapentina de 300 mg, lo que reduce la cantidad de píldoras que se deben tomar semanalmente.

Recomendaciones de la British HIV Association (BHIVA) en el tratamiento preventivo de tuberculosis latente en pacientes que viven con el VIH¹⁸

Se recomienda tratamiento de LTBI para todas las PVVIH que son contactos cercanos de personas con TB infecciosa, según las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE). (Grado 1B, recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)

- Recomendamos tratamiento para LTBI con: 6 meses de isoniazida más piridoxina; o 3 meses de isoniazida más rifampicina más piridoxina. (Grado 1A, recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

¹⁸ BHIVA. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2022 interim update)a [publicado 2022, citado 22 oct 2022]. Disponible en: <https://www.bhiva.org/TB-guidelines>

- Se ha demostrado que ambos regímenes son equivalentes en términos de supervivencia libre de TB y en la prevención de incidentes de TB después del tratamiento y hepatotoxicidad de grado 3 o superior.
- Al elegir el régimen, se debe considerar las posibles interacciones farmacológicas con TARV.

Actualmente, rifapentina no está disponible en el Reino Unido por lo que no se recomienda el régimen 3HP. Sin embargo, esta GPC menciona que este último régimen ha demostrado similar eficacia y mayor tasa de finalización de tratamiento comparado con el régimen 6H. Cabe mencionar que, a diferencia de otras GPC, no se recomienda regímenes a largo plazo porque esta guía está enfocada en entornos de baja incidencia de TB.

Recomendaciones de la Guía Clínica Regional de la Organización Panamericana de la Salud en el tratamiento preventivo de tuberculosis en PVVIH.¹⁹

Toda persona con VIH en quien se ha descartado TB activa o en quien se ha identificado infección latente de TB debe recibir terapia preventiva, de preferencia con isoniacida (TPI) durante al menos seis meses. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).

- La reducción del riesgo de desarrollar TB activa en personas con VIH es todavía más significativa cuando la TPI se acompaña de TAR.
- Aunque la TPI puede ser autoadministrada, las personas que la reciben deben ser evaluadas periódicamente durante todo ese tiempo para documentar la adherencia al tratamiento, la ausencia de toxicidad por el medicamento o la aparición de síntomas compatibles con TB activa.

En países de ingresos medio altos o altos, donde la incidencia de TB es < 100/100 000 habitantes, existen las siguientes opciones recomendadas para tratar la LTBI:

- Isoniacida durante 9 meses.
- Rifapentina más isoniacida semanal durante 3 meses.
- Isoniacida más rifampicina durante 3 o 4 meses.
- Rifampicina durante 3 o 4 meses.

Considerando las posibles interacciones farmacológicas entre la rifampicina, la rifapentina y los medicamentos antirretrovirales, la opción de tratamiento de la LTBI con isoniacida es la preferente.

Recomendaciones del Ministerio de Salud del Perú en el tratamiento preventivo de tuberculosis en PVVIH²⁰

La Terapia Preventiva para Tuberculosis (TPTB) en personas con diagnóstico reciente de VIH en niños y adultos debe indicarse inmediatamente, si cumplen todo lo siguiente:

- No tener TB activa o su sospecha.
- No tener contraindicación absoluta de los medicamentos empleados para TPTB.
- No tener antecedente de TB tratada (curado o tratamiento completo) en los últimos 6 meses.
- Ante la exposición a un caso de TB activa y habiéndole descartado enfermedad TB deberá indicarse TPTB.

¹⁹ Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017. [publicado 2018, citado 22 oct 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34855>

²⁰ MINSA. NTS N° 143-MINSA/2018/DGIESP. Norma Técnica de Salud para la Prevención y Control de la Coinfección Tuberculosis y Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el Perú (NTS N° 143-MINSA/2018/DGIESP, aprobada por R.M. N° 895-2018/MINSA) [publicado ene 2019, citado el 5 nov 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4661.pdf>

Los esquemas aprobados para el tratamiento de LTBI en pacientes con VIH, debido a su efectividad, tolerabilidad y menos efectos adversos son:

- Esquema de 1era elección: Isoniacida diaria durante 9 meses (adultos: 5mg/Kg, niños: 10mg/Kg, dosis máx. 300mg)
 - Autoadministrado y bajo seguimiento periódico. Se indica adicionalmente piridoxina 50 mg/día por vía oral.
- Esquemas alternativos:
 - Isoniacida más Rifampicina diario durante 3 meses (adultos: Isoniazida 5mg/Kg + Rifampicina 10mg/Kg, niños: Isoniazida 10mg/Kg + Rifampicina 10mg/Kg; dosis máx: Isoniacida 300mg, Rifampicina 600mg)
- La elección del esquema de terapia preventiva dependerá de su disponibilidad por parte del Ministerio de Salud.
- Los esquemas que incluyan Rifampicina no podrán ser administrados conjuntamente con un inhibidor de proteasa.

Cabe mencionar que estas recomendaciones son emitidas como disposiciones de una norma técnica, sin especificar el sistema de graduación ni la metodología empleada en el desarrollo de las recomendaciones.

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

No se encontró evaluaciones de tecnología sanitaria de rifapentina en la terapia preventiva de personas viviendo con VIH, a las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa, que respondan a la pregunta PICO de la presente ETS.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

Nije y cols (2018)²¹ realizaron un metanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de 3HP en la prevención de la TB activa entre adultos, adolescentes, niños mayores de 2 años y personas que viven con VIH/SIDA (PVVS).

En total, se incluyeron en el metanálisis 19 artículos que representaron 15 estudios únicos. La mayoría de los estudios incluyeron personas de ≥ 12 años (mediana de 36,9 años), con 2 ECA incluyeron exclusivamente en PVVS. El tratamiento fue administrado con mayor frecuencia por DOT (17 estudios). El régimen comparador más frecuente con 3HP fue el régimen 9H seguido de muchos otros regímenes de LTBI (incluido 6H). Seis estudios no incluyeron un grupo de comparación concurrente. La mayoría de los participantes (36,0%) eran contactos conocidos de pacientes con TB activa o estaban inmunodeprimidos (34,0%).

Los resultados primarios obtenidos al evaluar el régimen de 3HP comparado con otros regímenes fueron:

- En el análisis de 5 estudios (10122 pacientes) no se encontró diferencias significativas en términos de aparición de TB activa (OR 0,89; IC 95% 0,46-1,7; $p = 0,24$; $I^2 = 28\%$)
 - En el análisis de subgrupos, en PVVS se obtuvo una eficacia similar entre los regímenes de prevención de LTBI (OR 0,74; IC 95% = 0,23 - 2,43)

²¹ Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, et al. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018 Aug;55(2):244-252. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29910114

- En el análisis de 7 estudios (10647 pacientes), se encontró mayor tasa de finalización del tratamiento a favor del régimen 3HP (OR 2,97; IC 95% 2,1 – 4,21; $p=0,01$; $I^2=63\%$)
 - En el análisis de subgrupos, el 93% de las personas que viven con VIH completaron el tratamiento con 3HP (no se especificó IC 95%).

Como resultados secundarios se consideró la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos (EA), la incidencia de EA, y el riesgo de muerte. En la población general del estudio, no se demostró diferencias significativas entre el régimen 3HP comparado con otros regímenes de LTBI en estos resultados.

Los autores concluyeron que el régimen de 3HP es tan eficaz como otros regímenes recomendados para infecciones tuberculosas latentes y logra tasas de finalización del tratamiento significativamente más altas.

Entre las limitaciones de este metanálisis, es el número limitado de estudios que considero la población de interés de nuestra pregunta PICO, considerándose de carácter exploratorio los resultados del análisis de subgrupo en la PVVS, lo que genera cierta incertidumbre en relación al beneficio del régimen 3HP. Así mismo, solo un estudio del metanálisis comparó el régimen 3HP, con el régimen 9H, régimen sugerido en la práctica clínica de nuestro país.

5.2 Ensayos Clínicos Controlados

Sterling et al (2016)²² realizaron un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, sin cegamiento, multicéntrico, que comparó 3 meses de terapia una vez por semana con DOT de rifapentina (900 mg) más isoniazida (900 mg) (3HP) con 9 meses de isoniazida diaria autoadministrada (300 mg) (9H) en personas infectadas por el VIH que dieron positivo en la prueba cutánea de la tuberculina o contactos cercanos de casos de tuberculosis.

La mediana de los recuentos iniciales de CD4+ fue de 495 y 538 células/mL en los brazos 3HP y 9H, respectivamente ($p=0,09$). Un total de 399 participantes (mediana de edad 36 años) fueron incluidos en el estudio con una duración de seguimiento de 33 meses desde la inscripción y evaluados mensualmente durante el tratamiento.

El criterio principal de valoración fue la tuberculosis confirmada, y el margen de no inferioridad fue del 0,75%. Los resultados obtenidos en el análisis por intención de tratar modificado fueron:

- Se desarrolló TB en 2/206 sujetos en el grupo de 3HP (0,39 por 100 personas-año) y en 6/193 sujetos en el grupo de 9H (1,25 por 100 personas-año)
 - Las tasas acumuladas de tuberculosis fueron del 1,01% frente al 3,5% en los brazos 3HP y 9H, respectivamente (diferencia de tasa acumulada de TB; -2,49%, IC 95% superior de 0,6%; siendo el régimen 3HP no inferior a 9H.
- Las tasas de finalización del tratamiento fueron del 89% en el régimen 3HP y del 64,0% en el grupo de isoniazida sola ($p < 0,001$)

Los autores concluyeron que entre las personas infectadas por el VIH con una mediana de recuento de CD4+ de aproximadamente 500 células/mL, el régimen 3HP fue tan eficaz

²² Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875. PMID: 22150035.

y seguro para el tratamiento de la infección latente por *M. tuberculosis* como el régimen 9H.

Cabe mencionar que este estudio reclutó pacientes que no planeaban recibir TARV dentro de los 90 días posteriores a la inscripción porque en el momento en que se diseñó el estudio no había datos sobre las interacciones farmacológicas entre la rifapentina y los inhibidores de la proteasa del VIH-1 o los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; siendo necesario la incorporación de estudios que evalúen el régimen 3HP con la monoterapia con INH en pacientes que reciben TARV.

Otra limitación del estudio es el diseño abierto, los diferentes métodos de administración de ambos regímenes, el cual puede generar sesgos en los resultados publicados. Además, se debe precisar que como grupo comparador se empleó el régimen 9H, por lo que responde indirectamente la pregunta PICO de la presente ETS, siendo necesario tomar con cautela estos resultados.

Martinson et al (2011)²³ realizaron un ensayo clínico controlado sin cegamiento, con el objetivo de evaluar la supervivencia libre de tuberculosis o muerte en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que recibieron nuevos regímenes para la tuberculosis latente en comparación con la monoterapia con isoniazida (INH).

Un total de 1148 adultos sudafricanos con infección por VIH (recuento de células T CD4 < 484 células/mL) y con una prueba de tuberculina positiva (TST con induración \geq 5 mm), en quienes se descartó TB activa; fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos:

- Rifapentina 900 mg más INH 900 mg una vez/semana durante 12 semanas (n=328)
- Rifampicina 600 mg más INH 900 mg dos veces/semana durante 12 semanas (n=329)
- INH 300 mg/día durante la duración del estudio (max. 6 años, n= 164)
- INH 300 mg/día durante 6 meses (grupo control, n=327)

Durante el periodo de seguimiento del estudio (mediana de 4 años) el 18,7% de pacientes iniciaron tratamiento antirretroviral. Además, se observó que el 95,7% de pacientes que recibieron el régimen 3HP tomaron más del 90% de las dosis asignadas, a diferencia del 83,8% del grupo control.

Los resultados primarios en respuesta a la pregunta PICO de la presente ETS fueron:

- No hubo diferencias significativas en las incidencias de tuberculosis entre el régimen 3HP versus 6H (2,0 vs 1,9 por 100 personas-año, $p > 0,05$. Razón bruta de incidencia 1,05; IC 95% 0,56-1,97; $p= 0,87$)
- No hubo diferencias significativas en las incidencias de tuberculosis o muerte entre el régimen 3HP versus 6H (3,1 vs 3,6 por 100 personas-año, $p > 0,05$. Razón bruta de incidencia 0,87; IC 95% 0,54-1,39; $p= 0,54$)

Los autores concluyeron que la adición de rifapentina a la isoniazida (INH) durante 12 semanas puede ser tan eficaz como la INH durante 6 meses para prevenir la TB activa en adultos con infección por VIH y LTBI.

Entre las limitaciones del presente estudio, se puede mencionar que fue un estudio que incluyó pacientes de solo una comunidad de África, así mismo fue un estudio abierto, lo cual puede generar cierta incertidumbre en la publicación de resultados.

²³ Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, McIntyre JA, Gray GE, Chaisson RE. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011 Jul 7;365(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1005136. PMID: 21732833; PMCID: PMC3407678.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

Hamada et al (2018)²⁴ realizaron una revisión sistemática para evaluar los efectos de 3HP en comparación con la monoterapia diaria con INH de 6 o 9 meses. Se incluyeron un total de 4 estudios. De los cuales, dos estudios compararon el régimen 3HP mediante DOT con INH diaria de 6 o 9 meses (6H o 9H) en un total de 1054 adultos con coinfección por VIH.

- En adultos con VIH, el metanálisis no demostró diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre los pacientes que recibieron 3HP y 6H o 9H (RR 0,75; IC 95%: 0,44 – 1,27).
- En PVVIH, se encontró un riesgo significativamente menor de hepatotoxicidad en los participantes que recibieron 3HP que en los que recibieron 6H o 9H (RR 0,26; IC 95%: 0,12 – 0,55).
- En PVVIH, el riesgo de eventos adversos de grado 3 o 4 fue significativamente menor en los pacientes que recibieron 3HP que en los que recibieron 6H o 9H (RR 0,63; IC 95%: 0,43 – 0,92).
- 3HP se asoció con una tasa de finalización más alta que los regímenes 6H o 9H (RR 1,25; IC 95%: 1,01 - 1,55; I²: 91%, p= 0,001)
 - Ambos estudios mostraron tasas de finalización más altas en el grupo 3HP; sin embargo, esta diferencia fue mayor en el estudio que utilizó 9H como grupo de control que en el que utilizó 6H.

Los autores concluyeron que el régimen 3HP demostró tener menos eventos adversos en comparación con la monoterapia de INH. 3HP puede contribuir significativamente a la ampliación del tratamiento preventivo.

Entre las limitaciones de la RS, podemos definir el número limitado de estudios en la población de interés de nuestra pregunta PICO, así como la variación en la duración del tratamiento con INH, usado como grupo control en todos los estudios, debiéndose con tomar con cautela los resultados obtenidos.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados

Sterling et al (2016)²² realizaron un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, sin cegamiento, multicéntrico, que comparó 3 meses de terapia una vez por semana con DOT de rifapentina (900 mg) más isoniazida (900 mg) (3HP) con 9 meses de isoniazida diaria autoadministrada (300 mg) (9H) en personas infectadas por el VIH que dieron positivo en la prueba cutánea de la tuberculina o contactos cercanos de casos de tuberculosis.

La mediana de los recuentos iniciales de CD4+ fue de 495 y 538 células/mL en los brazos 3HP y 9H, respectivamente (p=0,09). Un total de 403 participantes (mediana de edad 36 años) fueron incluidos en el estudio con una duración de seguimiento de 33 meses desde la inscripción y evaluados mensualmente durante el tratamiento

- La interrupción del tratamiento debido a RAM fue similar en ambos brazos del estudio (p=0,79).

²⁴ Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Dec 1;22(12):1422-1428. doi: 10.5588/ijtld.18.0168. PMID: 30606313.

- Las tasas de interrupción del fármaco debido a reacciones adversas al fármaco de grado 3 o superior fueron bajas y similares en los dos brazos.
- La interrupción del fármaco debido a hepatotoxicidad fue significativamente mayor en el brazo 9H que en el brazo 3HP (4% vs 1%; $p = 0,05$).
- Se produjeron reacciones farmacológicas sistémicas/similares a la gripe en dos pacientes en el brazo 3HP y en ninguno en el brazo 9H. (1% vs 0%; $p = 0,5$)
- Once pacientes fallecieron: cinco en el brazo 3HP y seis en el brazo 9H. Ninguna de las muertes fue atribuible a la tuberculosis y solo dos estuvieron relacionadas con el SIDA.

Los autores concluyeron que entre las personas infectadas por el VIH con una mediana de recuento de CD4+ de aproximadamente 500 células/mL, el régimen 3HP fue tan eficaz y seguro para el tratamiento de la infección latente por M. tuberculosis como el régimen 9H, y se toleró mejor.

Cabe mencionar que este estudio reclutó pacientes que no planeaban recibir TARV dentro de los 90 días posteriores a la inscripción porque en el momento en que se diseñó el estudio no había datos sobre las interacciones farmacológicas entre la rifapentina y los inhibidores de la proteasa del VIH-1 o los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; siendo necesario la incorporación de estudios que evalúen el régimen 3HP con la monoterapia con INH en pacientes que reciben TARV.

Otra limitación del estudio es el diseño abierto, los diferentes métodos de administración de ambos regímenes, el cual puede generar sesgos en los resultados publicados. Además, se debe precisar que como grupo comparador se empleó el régimen 9H, por lo que responde indirectamente la pregunta PICO de la presente ETS, siendo necesario tomar con cautela estos resultados

Martinson et al (2011)²³ realizaron un ensayo clínico controlado sin cegamiento, con el objetivo de evaluar la seguridad en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que recibieron nuevos regímenes para la tuberculosis latente en comparación con la monoterapia con isoniazida (INH).

Un total de 1148 adultos sudafricanos con infección por VIH (recuento de células T CD4 < 484 células/mL) y con una prueba de tuberculina positiva (TST con induración ≥ 5 mm), en quienes se descartó TB activa; fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos:

- Rifapentina 900 mg más INH 900 mg una vez a la semana durante 12 semanas
- Rifampicina 600 mg más INH 900 mg dos veces por semana durante 12 semanas
- INH 300 mg/día durante la duración del estudio (max. 6 años)
- INH 300 mg/día durante 6 meses (grupo control)

Casi todos los eventos adversos ocurrieron después de la finalización del tratamiento.

- No hubo diferencia significativa entre las tasas de eventos adversos graves (grado 3 o 4, muerte y TB activa) en el grupo del régimen 3HP vs el grupo control. (8,7 vs 15,4 por 100 años-persona; $p > 0,05$).
- No hubo muertes atribuidas a un fármaco del estudio.
- Se produjo menor incidencia de elevación de los niveles de aspartato o alanina aminotransferasa grado 3 o 4 durante la fase de tratamiento a favor del régimen 3HP vs el grupo control (1,5% vs 5,5%).
 - La mediana de tiempo desde la aleatorización hasta la primera elevación de grado 3 o 4 detectada en el nivel de aminotransferasa fue de 47 días para el régimen 3HP vs 175 días para 6H.

No se identificaron problemas de seguridad clínicamente significativos con el régimen semanal de rifampicina e isoniazida en el presente estudio.

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁵

El CENAFyT, al 28 de octubre de 2022, no cuenta con registros que reportaron reacciones adversas asociadas al principio activo rifampicina 150mg tableta.

6.4 VigiAccess²⁶

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1999 hasta el 2022 se recuperó un total de 1483 registros que reportaron 2186 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento Rifampicina.

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	Cantidad
1	SOC: Infecciones e infestaciones	12
2	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	29
3	SOC: Problemas relativos a productos	1
4	SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos	2
5	SOC: Trastornos cardiacos	12
6	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	250
7	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	80
8	SOC: Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2
9	SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	69
10	SOC: Trastornos del oído y del laberinto	3
11	SOC: Trastornos del sistema inmunológico	28
12	SOC: Trastornos del sistema nervioso	104
13	SOC: Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	1
14	SOC: Trastornos gastrointestinales	204
15	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	316
16	SOC: Trastornos hepato biliares	607
17	SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	34
18	SOC: Trastornos oculares	17
19	SOC: Trastornos psiquiátricos	15
20	SOC: Trastornos renales y urinarios	40
21	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	49
22	SOC: Trastornos vasculares	66
23	SCO: Investigaciones	242
24	SOC: Circunstancias sociales	3
	TOTAL	2186

²⁵ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: jun 2022]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

²⁶ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Lenalidomide. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 21 jun 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

6.5 LEXICOMP ²⁷

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario. La frecuencia puede variar según la fase de tratamiento; los datos de reacciones adversas se basan en la terapia de combinación de rifapentina.

- >10 %: hematológicos y oncológicos: anemia ($\leq 11\%$), linfocitopenia (3% a 11%)
- 1% a 10%:
 - Dermatológico: Diaforesis (2% a 5%), erupción maculopapular (2%), prurito ($\leq 3\%$), erupción cutánea (3% a 4%)
 - Gastrointestinales: dolor abdominal ($\leq 1\%$), anorexia (3% a 4%), diarrea ($\leq 1\%$), dispepsia ($\leq 2\%$), náuseas ($\leq 2\%$), vómitos ($\leq 2\%$)
 - Genitourinario: Uremia (1% a 3%)
 - Hematológicos y oncológicos: leucocitosis (2%), linfadenopatía ($\leq 1\%$), neutropenia ($\leq 9\%$), trombocitemia ($\leq 6\%$), trombocitopenia (1% a 2%)
 - Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (2 % a 5 %), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (2 % a 4 %)
 - Hipersensibilidad: Reacción de hipersensibilidad (4%)
 - Sistema nervioso: Mareos ($\leq 1\%$), dolor de cabeza ($\leq 3\%$)
 - Neuromuscular y esquelético: artralgia ($\leq 4\%$), dolor de espalda ($\leq 4\%$)
 - Oftálmica: Conjuntivitis ($\leq 2\%$)
 - Respiratorio: Tos (3% a 6%), hemoptisis (2% a 8%)
 - Varios: Fiebre ($\leq 1\%$)
- <1%:
 - Cardiovascular: dolor torácico, edema facial, hipotensión ortostática, palpitaciones, pericarditis, síncope, taquicardia, trombosis
 - Dermatológico: decoloración de la piel, urticaria
 - Endocrino y metabólico: gota, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperlipidemia
 - Gastrointestinales: estreñimiento, disminución del apetito, agrandamiento de las glándulas salivales, esofagitis, gastritis, pancreatitis, xerostomía
 - Genitourinario: azotemia, leucorrea, hemorragia vaginal, vaginitis, candidiasis vulvovaginal, prurito vulvovaginal
 - Hematológicos y oncológicos: hematoma, leucopenia, linfocitosis, enfermedad purpúrica
 - Hepático: hepatitis, hepatomegalia, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, ictericia
 - Infección: infección por hongos, infección viral
 - Sistema nervioso: Ansiedad, escalofríos, confusión, depresión, desorientación, somnolencia, fatiga, nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, convulsiones, ideación suicida, trastorno de la voz
 - Neuromuscular y esquelético: astenia, mialgia, miositis, rabdomiolisis
 - Respiratorio: asma, broncoespasmo, disnea, epistaxis, edema laríngeo, laringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, neumonitis, fibrosis pulmonar
- Poscomercialización:
 - Dermatológico: síndrome de Stevens-Johnson
 - Gastrointestinal: diarrea asociada a Clostridioides difficile

²⁷ Lexicomp. Drug information. [Internet]. [citado 9 oct 2022]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>

- Hipersensibilidad: anafilaxia
- Inmunológico: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos

7. DATOS DE CONSUMO

No se encontró consumos de Rifapentina 150mg tableta reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021 fue:
 La disponibilidad de Rifapentina 150mg tableta reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED²⁸, actualizada al 7 de noviembre de 2022, reporta que hay disponibilidad de este producto farmacéutico en 2 establecimientos farmacéuticos públicos del MINSa

MONITOREO DIARIO DE STOCK Y DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS											
Buscador de EE.SS.		Buscador de Productos					Uso exclusivo institucional				
Search		rifapenti					Fecha de reporte más reciente: 07/11/2022				
Filtros		Resumen		2 3		Stocks		Cumplimiento		E.E.S.S. / A.E.M.	
BERESA / IIS	COD. IPRESS	E.E.S.S. / A.E.M.	COD. PRODUCTO	PRODUCTOS FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO	TIPO SUM.	STOCK	CPMA (12m)	MED (12m)	INDICADOR	FECHA REPORTE	PRECIO MES ANTERIOR
ORTE	039502	AEM ESTRATEGICO - LIMA NORTE	05689	RIFAPENTINA 150 mg TABLETA	D	0	0,00	0,0	-	04/11/2022	S/0,00
ORTE	039502	AEM ESTRATEGICO - LIMA NORTE	05689	RIFAPENTINA 150 mg TABLETA	S	0	0,00	0,0	-	04/11/2022	S/0,00
ORTE	05742	C.S. MEXICO	05689	RIFAPENTINA 150 mg TABLETA	D	2.160	0,00	0,0	Sin_Rotación	07/11/2022	S/2,63
ORTE	05821	C.S. LOS SUREÑOS	05689	RIFAPENTINA 150 mg TABLETA	D	2.056	0,00	0,0	Sin_Rotación	07/11/2022	S/1,00

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos de rifapentina 150mg tableta e isoniazida 100mg tableta reportados por los establecimientos del Ministerio de Salud.

Reporte de Precio de Medicamento

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Precio promedio por unidad (MINSa)
Rifapentina 150mg tableta	Tableta	s/. 1.00
Isoniazida 100mg tableta	Tableta	s/. 0.01

Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis titulable	Costo unitario por dosis (MINSa)	Cantidad por tratamiento	Costo tratamiento/paciente/año
Rifapentina 150mg tableta + Isoniazida 100mg tableta	Rifapentina 900mg (6tab) + Isoniazida 900mg (9tab): 1v/semana x 3meses	s/. 6.00 + s/. 0.09 = s/. 6.09	12 dosis	s/. 73.84
Isoniazida 100mg tableta	300mg/día x 6 meses	s/. 0.03	180 dosis	s/. 5.4

²⁸ MINSa. SISMED. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización:10 oct 2022; Fecha de consulta: 11 oct 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

9. RESUMEN

- Se estima que alrededor de una cuarta parte de la población mundial está infectada por la bacteria de la tuberculosis (TB); sin embargo, solo el 5 - 15% de estas personas presentaran la enfermedad de TB activa. El resto tiene infección de TB o tuberculosis latente (LTBI), pero no se consideran enfermos, por lo que no presentan síntomas y no pueden transmitir la enfermedad. Las personas que están infectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar TB activa. Se puede administrar un tratamiento preventivo de la TB para detener la aparición de la enfermedad. Este tratamiento usa los mismos medicamentos para el tratamiento de la TB activa por menos tiempo.
- A niveles terapéuticos, la rifapentina inhibe la transcripción del ARN en cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis*, al impedir el inicio de la formación de cadenas de ARN. Forma un complejo estable con la polimerasa de ARN dependiente del ADN bacteriano, lo que conduce a la represión de la síntesis de ARN y la muerte celular. La rifapentina y su metabolito 25-desacetilo se acumulan en los macrófagos derivados de monocitos humanos y son bactericidas para los bacilos *M. tuberculosis* tanto intracelulares como extracelulares.
- Rifapentina 150mg tableta se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
 - En 2015, el Comité considero la inclusión de rifapentina de 150 mg en la lista principal de la LME para la TB, como parte de los regímenes de tratamiento preventivo de la TB más cortos preferidos de rifapentina en combinación con isoniazida en dosis semanal durante 3 meses (3HP).
 - Esta recomendación se basó en la evidencia de un metanálisis en red y ECA que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento para LTBI en la prevención del desarrollo de la enfermedad activa en personas identificadas con alto riesgo de progresión (incluidas personas con VIH) en comparación con el régimen de isoniazida de 6 o 9 meses, considerado estándar para esta indicación. La combinación de rifapentina más isoniazida no fue inferior en términos de eficacia y tuvo una adherencia al tratamiento y una tasa de finalización del régimen 3HP significativamente mejores en comparación con la isoniazida sola.
 - En cuanto a la seguridad, se demostró que el régimen 3HP se tolera bien cuando se usa para esta indicación, incluso en niños y adultos con infección por el VIH. También se asoció con menos hepatotoxicidad y más posibles reacciones de hipersensibilidad que la terapia estándar de isoniazida de 6 o 9 meses.
- Se identificó 01 publicación de 1 sumario y 6 Guía de práctica clínica. Dynamed y la GPC de BHIVA recomiendan para el tratamiento de LTBI en personas que viven con VIH como régimen preferido la monoterapia con isoniazida por 9 meses (9H) y como régimen alternativo el régimen combinado de Rifapentina + Isoniazida una vez/semana durante 12 semanas (3HP) mediante DOT. La GPC de la OMS sugiere el régimen de monoterapia por 6 o 9 meses (6H o 9H) y el régimen 3HP, sin dar preferencia entre un régimen sobre otro para el tratamiento de la LTBI independientemente del estado serológico de VIH. La OPS recomienda el régimen 3HP en países de ingresos medioaltos y altos con baja incidencia de TB. La GPC de NTCA/CDC, la CTS recomienda para el tratamiento de LTBI en PVVIH, un régimen basado en rifamicina (3HP) y como alternativa aceptable recomiendan monoterapia con isoniazida (INH).
 - Cabe mencionar, que las GPC refieren que los regímenes pueden usarse en cualquier entorno, incluidos en PVVIH, independientemente de la carga de TB, siempre que la infraestructura de salud pueda garantizar que el tratamiento se administre correctamente sin crear inequidades, considerando las potenciales

interacciones farmacológicas con el TARV, y que la TB activa pueda excluirse de manera confiable antes del inicio de tratamiento.

- No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria de rifapentina en la terapia preventiva de personas viviendo con VIH, a las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa, que respondan a la pregunta PICO de la presente ETS.
- Se encontró 2 revisiones sistemáticas que evaluaron indirectamente la eficacia y seguridad del régimen 3HP en la prevención de la TB activa en PVVIH.
 - Nije y cols (2018), en su metanálisis no encontraron diferencias significativas en términos de aparición de TB activa, interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, incidencia de EA ni riesgo de muerte entre el régimen 3HP y la monoterapia con isoniazida, incluidos el subgrupo de pacientes que viven con VIH. También demostraron mejores tasas de finalización del tratamiento a favor del régimen 3HP.
 - Hamada et al (2018), en su metanálisis concluyeron que el régimen 3HP demostró tener menos eventos adversos de grado 3 o 4, y hepatotoxicidad en comparación con la monoterapia de INH en pacientes que viven con VIH.
 - Entre las limitaciones de la RS, podemos definir el número limitado de estudios que incluyeron la población de interés de nuestra pregunta PICO, así como la variación en la duración del tratamiento con INH, usado como grupo control en todos los estudios, debiéndose con tomar con cautela los resultados obtenidos.
- Se encontraron 2 ensayos clínicos controlados que demostraron la no inferioridad o eficacia similar del régimen 3HP mediante DOT comparado con el régimen 6H o 9H, en términos de incidencia de TB en personas infectadas por el VIH con una mediana de recuento de CD4+ de aproximadamente 500 células/mL. En términos de seguridad la interrupción del tratamiento debido a RAM fue similar en ambos regímenes. La interrupción del fármaco debido a hepatotoxicidad fue significativamente mayor en el régimen 9H comparado con el régimen 3HP en PVVIH.
 - Entre las limitaciones de los ECA, podemos definir el diseño abierto de los estudios, los diferentes métodos de administración de ambos regímenes, el cual puede generar sesgos en los resultados publicados.
- El CENAFyT, al 28 de octubre de 2022, no cuenta con registros que reportaron reacciones adversas asociadas al principio activo rifapentina 150mg tableta.
- El costo anual del tratamiento con el régimen 3HP superan más de 10 veces el costo anual del tratamiento con el régimen de 6 meses de isoniazida diaria.

10. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la solicitud presentada respecto al medicamento Rifapentina 150mg tableta para la Terapia preventiva de personas que viven con VIH en las que se ha descartado enfermedad de tuberculosis activa, el Equipo Técnico acuerda incluir este medicamento en Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de tuberculosis MDR, RR y latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para su uso bajo norma técnica correspondiente.

**ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados	2 MA 2 ECA
	(((("Latent Tuberculosis"[Mesh]) AND ("rifapentine" [Supplementary Concept])) AND ("Isoniazid"[Mesh])) AND HIV Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 23 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 4</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 1</i>	
ACCESSSS	<i>latent tuberculosis HIV</i> Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 103 Sumarios: 91 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 7</i> <i>Estudios Originales: 5</i>	1 DYNAMED 0 RS
TRIPDATABASE	<i>latent tuberculosis treatment</i> Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 1787 <i>Guidelines: 124</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 10</i>	1 OMS 1 NTCA/CDC (EEUU) 1 CTS (CANADA) 1 BHIVA (REINO UNIDO)
BVS	latent tuberculosis hiv Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 1070 Guías de Practica Clínica: 237	1 OPS
INHATA	latent tuberculosis Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 3 Evaluacion de tecnologia sanitaria: 0	0 ETS