

Rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil

Ciudad de Lima / Perú / Enero de 2020

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 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 del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, enero 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 01-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	13
III. MÉTODO	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	19
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	19
VIII. FINANCIAMIENTO	20
IX. REFERENCIAS.....	21
X. ANEXOS	23

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.
- La tuberculosis es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, cuya presentación pulmonar es la forma más común e infecciosa. En Perú, se estima que un 10% del total de casos nuevos de tuberculosis al año se producen en menores de quince años.
- La tuberculosis latente se define como la presencia de respuesta inmune detectable a antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa. En ausencia de terapia preventiva, los niños tienen un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad después de la infección primaria y pueden desarrollar formas graves de tuberculosis.
- La combinación de isoniazida y rifapentina es utilizada como tratamiento para la tuberculosis latente en mayores de dos años. En Perú, isoniazida cuenta con cinco registros sanitarios vigentes, mientras que rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Niños de 0-18 años con tuberculosis pulmonar latente; **I:** isoniazida + rifapentina durante 3 meses; **C:** isoniazida durante 6-9 meses; **O:** progresión a tuberculosis activa, tasa de cumplimiento, mortalidad y eventos adversos.
- Se identificó una revisión sistemática (RS) y tres guías de práctica clínica (GPC).
- La terapia combinada con rifapentina e isoniazida en niños de 2-17 años mejoró significativamente las tasas de conclusión de tratamiento, sin incrementar el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en comparación al tratamiento convencional con isoniazida durante 9 meses.
- El perfil de seguridad de rifapentina e isoniazida fue similar a la monoterapia con isoniazida en relación a la presencia de eventos adversos y riesgo de muerte.
- La GPC de la OMS recomienda el uso de terapia combinada con rifapentina e isoniazida como una alternativa para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil. La GPC de NICE no la incluye dentro de sus recomendaciones al no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como recomendación el tratamiento con isoniazida.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y rigor de elaboración.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud. La pregunta PICO fue planteada de la siguiente manera, **P:** Niños de 0-18 años con tuberculosis pulmonar latente; **I:** isoniazida + rifapentina durante 3 meses; **C:** isoniazida durante 6-9 meses; **O:** progresión a tuberculosis activa, tasa de cumplimiento, mortalidad y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La tuberculosis es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, cuya forma de presentación pulmonar es la más común e infecciosa. A nivel mundial, se estima que anualmente se producen un millón de casos nuevos de tuberculosis en menores de 15 años, mientras que en Perú la proporción de casos en este grupo de edad alcanza un 10% del total de casos nuevos al año. La tuberculosis latente se define como la presencia de respuesta inmune detectable a antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa. En ausencia de terapia preventiva, los niños tienen un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad después de la infección primaria y pueden desarrollar formas graves de tuberculosis.

b. Tecnología sanitaria

La combinación de isoniazida y rifapentina durante tres meses es utilizada como tratamiento para la tuberculosis latente en personas mayores de dos años. Isoniazida es un agente antibacteriano que actúa mediante la inhibición de ácidos micólicos en la pared celular bacteriana, mientras que rifapentina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas susceptibles de *M. tuberculosis*. Los eventos adversos relacionados con el consumo de isoniazida son elevación de aminotransferasas, hepatitis sintomática y neuropatía periférica, mientras que rifapentina se ha relacionado con eventos de rash cutáneo, anormalidades hematológicas, síntomas similares al resfrío, elevación de aminotransferasas y coloración naranja de fluidos corporales. Isoniazida y rifapentina cuentan con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la tuberculosis latente desde el año 1973 y 2014, respectivamente. En Perú, isoniazida cuenta con cinco registros sanitarios vigentes en presentación de tabletas de 100 mg, mientras que rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente.

OBJETIVO

*Rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 33-2019*

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, EMBASE, The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó una revisión sistemática (RS) y tres guías de práctica clínica (GPC).

- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó el riesgo de desarrollar tuberculosis activa (riesgo relativo [RR]: 0,13; IC 95%: 0,01 a 2,54) en comparación con isoniazida durante nueve meses.
- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, rifapentina más isoniazida durante tres meses incrementó significativamente la tasa de conclusión del tratamiento, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 1,09; IC 95%: 1,03 a 1,15).
- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, el riesgo de sufrir eventos adversos fue similar entre el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses y el grupo tratado con isoniazida por 9 meses (RR: 0,88; IC 95%: 0,32 a 2,40).
- En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó significativamente el riesgo de mortalidad, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 0,18; IC 95%: 0,01 a 3,80).
- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, no se observó ningún caso de hepatotoxicidad en el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses, ni en el grupo tratado con isoniazida por 9 meses.
- La GPC de la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de rifapentina más isoniazida durante tres meses como alternativa de tratamiento para la infección latente por tuberculosis en países con alta incidencia (Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada) y baja incidencia (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). La GPC de NICE no

incluye rifapentina en sus recomendaciones por no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como esquema de tratamiento para la infección latente por tuberculosis a isoniazida durante 9 meses.

- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Se identificó como debilidad crítica la ausencia de un protocolo previo a la revisión, y como debilidades no críticas, la no justificación del tipo de diseño de estudios incluidos, ni la declaración del financiamiento de los estudios individuales incluidos en la revisión.
- Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y en el dominio de rigor de elaboración.

CONCLUSIONES

- La terapia combinada con rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil mejoró significativamente las tasas de conclusión de tratamiento, sin incrementar el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en comparación al tratamiento convencional con isoniazida.
- El perfil de seguridad de rifapentina e isoniazida fue similar a la monoterapia con isoniazida en relación a la presencia de eventos adversos y riesgo de muerte.
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil proviene de un único ensayo clínico.
- A la fecha de elaboración de la presente ETS, rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente en el Perú.
- La GPC de la OMS recomienda el uso de terapia combinada con rifapentina e isoniazida como una alternativa para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil. La GPC de NICE no la incluye dentro de sus recomendaciones al no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como recomendación el tratamiento con isoniazida.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y rigor de elaboración.

PALABRAS CLAVES: Rifapentina, tuberculosis latente, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

a. Cuadro clínico

La tuberculosis es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, siendo la tuberculosis pulmonar la forma de presentación más común e infecciosa (1).

La tuberculosis representa un importante contribuyente a la mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que durante el año 2017 se produjeron 10 millones de nuevos casos de tuberculosis, de los cuales un 10% correspondieron a menores de 15 años. En Perú, durante el año 2015 se reportaron 27 299 casos nuevos de tuberculosis, de los cuales un 5% correspondieron a menores de 15 años (1–3).

Asimismo, la tuberculosis latente (presencia de respuesta inmune detectable a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa), se estima que afecta a una cuarta parte de la población mundial, por lo cual su tratamiento representa un importante componente del control y eliminación de la tuberculosis (4).

Las pruebas de detección de tuberculosis latente están indicadas en personas con un alto riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa activa, dentro de los cuales se incluyen los contactos de casos confirmados de tuberculosis, en particular menores de cinco años de edad, y personas con VIH (4).

La tuberculosis infantil contribuye a una morbilidad y mortalidad significativa. En ausencia de terapia preventiva, los niños tienen un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad después de la infección primaria y pueden desarrollar formas graves de tuberculosis. Los signos y síntomas de tuberculosis en los niños a menudo son inespecíficos y en los niños muy pequeños pueden presentarse de manera aguda. Los principios del tratamiento de tuberculosis en niños son similares a los de los adultos, aunque los medicamentos generalmente se toleran mejor y los resultados son mejores (5).

Actualmente se encuentran disponibles cuatro regímenes antimicrobianos para el tratamiento de tuberculosis latente (**Tabla 1**). La monoterapia con isoniazida durante 6 meses a 12 meses se ha utilizado durante décadas y su eficacia para prevenir la progresión a tuberculosis activa es de aproximadamente el 90%. Sin embargo, su efectividad se ha visto limitada debido a su duración prolongada y riesgo de hepatotoxicidad. Los regímenes más cortos basados en rifamicinas (incluyendo rifampicina y rifapentina) han demostrado tener una eficacia similar con mejores tasas de adherencia y un menor riesgo de hepatotoxicidad en comparación con la monoterapia con isoniazida (4).

Tabla 1. Regímenes de tratamiento para tuberculosis latente

Régimen	Duración	Dosis	Frecuencia	Dosis totales
Isoniazida + rifapentina	3 meses	Isoniazida: 900 mg (15 mg/kg) Rifapentina: 300 mg (10-14 Kg), 450 mg (14,1-25 Kg), 600 mg (25,1-32 Kg); 750 mg (32-50 Kg); 900 mg (>50 Kg)	Una vez a la semana	12
Rifampicina	4 meses	600 mg (10 mg/kg)	Diario	120
Isoniazida + rifampicina	3-4 meses	Isoniazida: 300 mg (5 mg/kg) Rifampicina: 600 mg (10 mg/kg)	Diario	90-120
Isoniazida	6-9 meses	300 mg (5 mg/kg) 900 mg (15 mg/kg)	Diario Dos veces por semana	180-270 52-76

Fuente: Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection-An Update. Clin Chest Med. 2019;40(4):839-48.

b. Tecnología sanitaria

La combinación de isoniazida y rifapentina es una alternativa de tratamiento para la tuberculosis latente en pacientes mayores de dos años. Isoniazida es un agente antibacteriano que actúa mediante la inhibición de ácidos micólicos, un componente esencial de la pared celular bacteriana, mientras que rifapentina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis* (6,7).

Los potenciales eventos adversos relacionados con el consumo de isoniazida son elevación de aminotransferasas, hepatitis sintomática y neuropatía periférica, mientras que para el caso de la rifapentina se han observado eventos de rash cutáneo, anormalidades hematológicas, síntomas similares al resfrío, elevación de aminotransferasas y coloración naranja de fluidos corporales (4).

Isoniazida y rifapentina cuentan con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la tuberculosis latente desde el año 1973 y 2014, respectivamente (8). En Perú, isoniazida cuenta con cinco registros sanitarios vigentes en presentación de tabletas de 100 mg, mientras que rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente (9).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (10), el costo de tratamiento mensual con isoniazida en un niño de 30 kilos de peso, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes asciende a S/. 0,72. No se encontró información disponible sobre el costo de rifapentina.

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento.

Indicación	Nombre del medicamento*	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada**	Nº de tabletas al mes	Costo total (S/.)
Tuberculosis latente	Isoniazida 100 mg	0,03	600 mg	24	S/. 0,72
	Rifapentina				

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público. No se encontró información sobre el costo de rifapentina.

** Considerando un niño de 30 kg de peso

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (10)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Niños de 0-18 años con tuberculosis pulmonar latente
I	Isoniazida + rifapentina (3 meses)
C	Isoniazida (6-9 meses)
O	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">○ Progresión a tuberculosis activa○ Tasa de cumplimiento Seguridad: <ul style="list-style-type: none">● Mortalidad● Eventos adversos

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de isoniazida más rifapentina para el tratamiento de niños con tuberculosis pulmonar activa (**Tabla 3**), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 19 de noviembre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se

preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (11). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (12), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

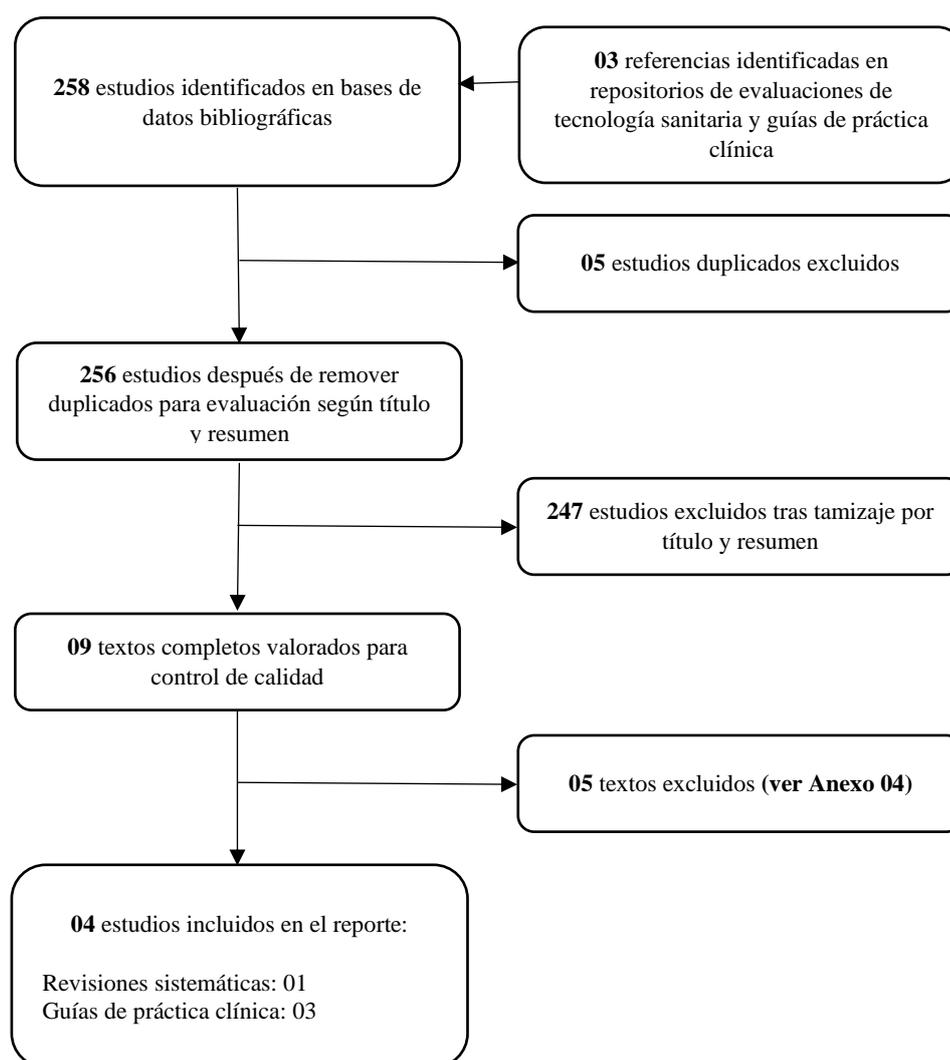
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (13), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó una revisión sistemática (14) y tres guías de práctica clínica (15–17) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria, ni evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



La revisión sistemática incluida (14) fue publicada en el año 2018 con información actualizada hasta el 24 de enero de 2017. No se identificaron estudios posteriores o adicionales a los incluidos en dicha revisión que cumplieran criterios de inclusión para la presente ETS. El objetivo de la revisión sistemática fue evaluar la eficacia y seguridad del régimen combinado de rifapentina más isoniazida durante tres meses, en comparación con isoniazida en régimen individual por 6 o 9 meses. La revisión sistemática fue desarrollada como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Infección Latente por Tuberculosis desarrollada por la Organización Mundial de la Salud. Solo se identificó un ensayo clínico desarrollado en niños y adolescentes que comparó el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses, en comparación con isoniazida por 9 meses.

Las Guías de Práctica Clínica identificadas y seleccionadas para el presente informe de evaluación de tecnología sanitaria fueron desarrolladas y publicadas por la Organización Mundial de la Salud en el año 2018 (15), por The National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido en el año 2016 (16) y por el Ministerio de Salud de Ecuador en el año 2016 (17), respectivamente.

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

a) Desarrollo de tuberculosis activa

En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó significativamente el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (riesgo relativo [RR]: 0,13; IC 95%: 0,01 a 2,54) (14).

b) Tasa de conclusión

En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses incrementó significativamente la tasa de conclusión, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 1,09; IC 95%: 1,03 a 1,15) (14).

Resultados relacionados con la seguridad

a) Eventos adversos

En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el riesgo de sufrir eventos adversos fue similar en el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses, en comparación al grupo tratado con isoniazida por 9 meses (RR: 0,88; IC 95%: 0,32 a 2,40) (14).

b) Mortalidad

En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó significativamente el riesgo de mortalidad, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 0,18; IC 95%: 0,01 a 3,80) (14).

c) Hepatotoxicidad

En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, no se observó ningún caso de hepatotoxicidad en el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses, ni en el grupo tratado con isoniazida por 9 meses (14).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de la Organización Mundial de la Salud (15) recomienda como alternativa de tratamiento para la infección latente por tuberculosis en adultos y niños el uso de rifapentina más isoniazida durante 3 meses, tanto en países con alta incidencia de tuberculosis (Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada), como en países con baja incidencia (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). La GPC de NICE (16) declara no incluir rifapentina en sus recomendaciones por no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador (17) solo incluye como esquema de tratamiento para la infección latente por tuberculosis a isoniazida durante 9 meses.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

La RS de Hamada fue considerada como nivel de confianza bajo. Se observó la ausencia de un protocolo previo a la revisión considerado como una debilidad crítica, así como dos debilidades no críticas, correspondientes a la no justificación del tipo de diseño de estudios incluidos, ni el financiamiento de los estudios individuales incluidos en la revisión (**Anexo 06a**).

Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y en el dominio de rigor de elaboración. (**Anexo 06b**).

V. CONCLUSIONES

- La terapia combinada con rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil demostró mejorar significativamente las tasas de conclusión de tratamiento, sin incrementar el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, en comparación al tratamiento convencional con isoniazida.
- El perfil de seguridad de rifapentina e isoniazida fue similar a la monoterapia con isoniazida en relación a la presencia de eventos adversos y riesgo de muerte. No se observó ningún caso de hepatotoxicidad asociado al tratamiento con rifapentina e isoniazida.
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil es escasa y proviene de un único ensayo clínico.
- A la fecha de elaboración de la presente ETS, rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente en el Perú.
- La GPC de la OMS recomienda el uso de terapia combinada con rifapentina e isoniazida como una alternativa para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil. La GPC de NICE no incluye rifapentina e isoniazida dentro de sus recomendaciones al no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como recomendación el tratamiento con isoniazida.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y rigor de elaboración.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: WHO; 2018.
2. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):299-310.
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet Lond Engl. 2019;393(10181):1642-56.
4. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection-An Update. Clin Chest Med. 2019;40(4):839-48.
5. Khatami A, Britton PN, Marais BJ. Management of Children with Tuberculosis. Clin Chest Med. 2019;40(4):797-810.
6. Isoniazid. US Prescribing Information [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf
7. Priftin®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf
8. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
13. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
14. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2018;22(12):1422-8.
15. Organización Mundial de la Salud. Infección latente por tuberculosis - Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. Washington, DC: OMS; 2018.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: Prevention, diagnosis, management and service organisation (NG33). Reino Unido: NICE; 2016.

17. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica: Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Quito: MSP; 2016.
18. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Barbeau P., et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):557-66.
19. Njie G.J., Morris S.B., Woodruff R.Y., Moro R.N., Vernon A.A., Borisov A.S. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):244-52.
20. Zenner D., Beer N., Harris R.J., Lipman M.C., Stagg H.R., Van Der Werf M.J. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248-55.
21. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Quach P., et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: A systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):265.
22. Villarino M.E., Scott N.A., Weis S.E., Weiner M., Conde M.B., Jones B., et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Latent Tuberculosis/	7756
2	(latent adj2 (tuberculosis or TB or TBI)).ti,ab.	12294
3	LTBI.ti,ab.	5180
4	((inactive or noninfectious or non-infectious or uninfected) adj2 (tuberculosis or TB or TBI)).ti,ab.	674
5	1 or 2 or 3 or 4	15244
6	exp rifapentine/	1571
7	rifapentine.ti,ab.	966
8	6 or 7	2022
9	exp isoniazid/	69802
10	isoniazid.ti,ab.	31836
11	9 or 10	78079
12	5 and 8 and 11	447
13	remove duplicates from 12	335
14	(Conference Abstract or Editorial or Letter or Note or Short Survey or Chapter).pt. or (Conference or Abstract or Editorial or Letter or Note or Survey or Chapter or (case\$ and report)).ti.	9170466
15	13 not 14	256

Fecha de búsqueda: 19 de noviembre de 2019

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	tuberculosis [Palabras del resumen] and rifapentine [Palabras del resumen] and isoniazid [Palabras del resumen]	2

Fecha de búsqueda: 19 de noviembre de 2019

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Latent tuberculosis	2	1	Desactualizada (1)
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Tuberculosis Guidance – Clinical guidelines	1	1	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Tuberculosis	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Tuberculosis – Product line: Methods and guidelines	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Tuberculosis	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Tuberculosis	5	0	No incluye recomendaciones sobre TB latente (2), GPC en adultos (1), distinto tipo de publicación (2)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Tuberculosis	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Tuberculosis	1	1	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Tuberculosis	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Tuberculosis	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Tuberculosis	0	0	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Rifapentina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Rifapentina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Rifapentina	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Rifapentine Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Rifapentina	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Rifapentina	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Rifapentine Filter: Technology appraisal guidance, published	0	0	

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Pease <i>et al.</i> (2018) (18)	No presenta resultados en población infantil
2	Njie <i>et al.</i> (19)	No presenta resultados en población infantil
3	Zenner <i>et al.</i> (20)	No presenta resultados en población infantil
4	Pease <i>et al.</i> (2017) (21)	No presenta resultados en población infantil
5	Villarino <i>et al.</i> (2015) (22)	Ensayo clínico incluido en la RS de Hamada

ANEXO 05: PERFIL DE EVIDENCIAS GRADE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rifapentina + isoniazida durante 3 meses	Isoniazida durante 9 meses	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desarrollo de tuberculosis activa												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio ^b	ninguno	0/471 (0.0%)	3/434 (0.7%)	RR 0.13 (0.01 a 2.54)	6 menos por 1000 (de 7 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad por todas las causas												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio ^c	ninguno	0/539 (0.0%)	2/493 (0.4%)	RR 0.18 (0.01 a 3.80)	3 menos por 1000 (de 4 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Cualquier evento adverso												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^a	no es serio ^c	ninguno	7/539 (1.3%)	8/493 (1.6%)	RR 1.09 (1.03 a 1.15)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Hepatotoxicidad												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	0/539 (0.0%)	0/493 (0.0%)	no estimable	0 menos por 1000 (de 4 menos a 4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- No se hizo ninguna comparación con isoniazida durante seis meses. Aunque el ensayo se hizo en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso influya en el efecto de la rifapentina más isoniazida en comparación con la monoterapia con isoniazida. Se rebajó un nivel.
- Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. El resultado también se encuadró en el margen de no inferioridad preestablecido. No se rebajó.
- Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. No se rebajó.
- El diseño del ensayo sin anonimato puede haber introducido un sesgo de determinación.

ANEXO 06

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 6a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (11)

Ítem	Descripción del ítem	Hamada, 2018 (14)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No
11	Si se realizó un meta-análisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si
12	Si se realizó el meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si
	Debilidades críticas	1
	Debilidades no críticas	2
	Nivel de confianza	Baja

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 6b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (13)

Dominio	Ítems	OMS 2018 (15)	NICE, 2016 (16)	MSP, 2016 (17)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	81,0	90,5	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6	5	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2	81,0	81,0
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	7	4
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	6	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	6	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	6	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	4
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	6	4
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	5	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	4	5
Puntaje promedio del dominio (%)	75,0	82,1	67,9	
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	7	5
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	95,2	76,2
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	6	6	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	7	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	6	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	85,7	57,1
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	6	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	85,7	85,7
Valoración global de la GPC		6	6	5
Promedio global (%)		76,8	86,7	75,6