

Lima, diciembre de 2022

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 04-2022

# Eficacia y seguridad del uso de Rifapentina y Moxifloxacino en el tratamiento recuperativo de la TB sensible

## Revisión Rápida



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

---

REVISIÓN RÁPIDA

## **Eficacia y seguridad del uso de Rifapentina y Moxifloxacino en el tratamiento recuperativo de la TB sensible**

**Revisión Rápida**

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre 2022

**Dr. Víctor Suarez Moreno**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dr. Fernando Donaires Toscano**  
**Director General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Maricela Cusirinche Rojas**  
**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

*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.*

## **Autores**

Carrera Acosta, Lourdes del Rocío

## **Revisores**

Karen Huamán Sanchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### **Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de Eficacia y seguridad del uso de Rifapentina y Moxifloxacino en el tratamiento recuperativo de la TB sensible. Revisión rápida. Elaborado por Lourdes Carrera. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2022. Serie Revisiones Rápidas N° 04-2022.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO.....	10
III. METODOLOGÍA.....	11
IV. RESULTADOS .....	13
V. CONCLUSIONES.....	16
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES .....	17
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	17
VIII. FINANCIAMIENTO .....	17
IX. REFERENCIAS .....	17
X. ANEXOS.....	19

## MENSAJES CLAVES

- La tuberculosis es una infección crónica de alta prevalencia e incidencia en la población peruana. Según el Centro Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones, en el Perú se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo.
- El esquema de tratamiento depende si es una tuberculosis sensible o resistente. La tuberculosis es manejada inicialmente como sensible, hasta la realización de la prueba de sensibilidad, e incluye diferentes fármacos como isoniazida, rifampicina, pirazinamida y Etambutol. El tratamiento es administrado por 6 meses en el caso de una tuberculosis sensible.
- La presente revisión tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del esquema acortado de rifapentina y moxifloxacino para el tratamiento de la tuberculosis sensible, en comparación con el esquema estándar de tratamiento de 6 meses.
- Se identificó un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad del esquema acortado de rifapentina y moxifloxacino.
- Se evaluaron como desenlaces de eficacia sobrevida libre de enfermedad a los 12 meses y cultivo negativo a los 12 meses posteriores al tratamiento. En ambos desenlaces, se evaluó la diferencia porcentual antes y después del tratamiento en el grupo intervención (esquema rifapentina y moxifloxacino) con en el grupo del esquema estándar de 6 meses en personas con tuberculosis sensible, no se encontraron diferencias, sin embargo, se considera que no es el mejor método de análisis para evaluar la eficacia en ambos desenlaces. Lo mismo para el desenlace de efectos adversos.

## **RESUMEN EJECUTIVO**

### **ANTECEDENTES**

La tuberculosis es una infección crónica de alta prevalencia e incidencia en la población peruana. Según el Centro Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones, en el Perú se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo anualmente. El manejo de tuberculosis incluye una atención integral en el establecimiento de salud que incluye la atención médica en donde se evalúa y prescribe el esquema de tratamiento a seguir. Los esquemas de tratamiento antituberculoso se establecen de acuerdo al perfil de sensibilidad por prueba de sensibilidad (1).

Las tuberculosis recientes y con prueba sensibilidad positiva para isoniazida y rifampicina reciben el esquema estándar que incluye recibir un tratamiento por 6 meses en dos fases: la primera fase intensiva de 2 meses incluye 4 fármacos: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol administrados de forma diaria, seguido por 4 meses de tratamiento con rifampicina e isoniazida tres veces a la semana. Esta duración de tratamiento de seis meses puede afectar negativamente adherencia del paciente al tratamiento, lo que ha llevado a investigar esquemas de tratamiento de menor tiempo.

### **OBJETIVO**

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema acortado de rifapentina y moxifloxacino para el tratamiento de la tuberculosis sensible.

### **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión rápida basada en la comparación con el esquema estándar. Para ello, se elaboró una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS, la Biblioteca Cochrane, además de una búsqueda manual. Luego de eliminar duplicados, fueron seleccionaron los artículos que cumplieran con la pregunta de investigación.

### **RESULTADOS**

Se incluyó un ensayo clínico aleatorizado controlado (ECA) que compara la intervención de interés (Isoniazida, Pirazinamida, Rifapentina y Moxifloxacino. Primera fase: los 4 medicamentos por 2 meses seguido por Segunda fase: Rifapentina, Moxifloxacino e Isoniazida por dos meses)

en comparación con tratamiento estándar (régimen de 6 meses). En términos de diferencia porcentual post tratamiento el grupo recibió la intervención presentó similar supervivencia libre de tuberculosis a los 12 meses en comparación con el esquema estándar, lo mismo en términos de efectos adversos. Sin embargo, la medida empleada de diferencia de porcentajes, no es la más adecuada para la eficacia y seguridad del esquema acortado.

## **CONCLUSIONES**

En base a la diferencia porcentual, no hubo diferencia en términos de supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses y efectos adversos en los pacientes con tuberculosis sensible que recibieron el esquema de rifapentina moxifloxacino en comparación con el grupo que recibió el esquema estándar.

## **PALABRAS CLAVES**

Rifapentina, moxifloxacino, Tratamiento, tuberculosis.

## I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), una enfermedad infecciosa crónica causada por la transmisión aérea de gotitas en aerosol de *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 10 millones de nuevos casos de la enfermedad (tasa de incidencia de unos 130 casos por 100 000 habitantes) y más de 1,2 millones de muertes relacionadas ocurrieron en el 2018. Según el Centro Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones, en el Perú se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo anualmente. El 90% de los casos son adultos (edad  $\geq 15$  años), hombres (57%) y casi 1/10 ocurre en personas que viven con el VIH (3). La tuberculosis sensible a fármacos (DS-TB) se define como una enfermedad sin resistencia a los medicamentos antituberculosos y sin antecedentes de quimioterapia antituberculosa (4).

Actualmente, la terapia estándar recomendada por el Ministerio de Salud para el tratamiento de la DS-TB incluye el uso de cuatro fármacos antimicrobianos (rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida – régimen RHEZ) durante un período de al menos 6 meses (1). Sin embargo, alrededor del 15% - 20% de los pacientes progresan a formas resistentes de la enfermedad, que requieren tratamientos más prolongados que puede oscilar entre 9 y 20 meses y cuya tasa media de éxito ronda el 55%. Esto ocurre principalmente debido a la falta de adherencia por el paciente, que por razones socioeconómicas o relacionadas con los medicamentos (por ejemplo: efectos adversos, duración del tratamiento y recurrencia de los síntomas) interrumpe el tratamiento sin completar curar la enfermedad (5,6). La necesidad de retratamiento es común, y por tanto, nuevos esquemas y combinaciones terapéuticas con fármacos antituberculosos, han sido desarrollados con el objetivo de acortar el tiempo total de tratamiento farmacológico y mejorar las tasas de éxito (7).

## II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema acortado de rifapentina y moxifloxacino para el tratamiento de la tuberculosis.

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Formulación de pregunta PICO

A) ¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de Rifapentina y Moxifloxacino en el tratamiento recuperativo de la TB sensible?

<b>P</b>	Personas con tuberculosis sensible (a partir de los 12 años, mayores de 40 kilos, TB pulmonar y extrapulmonar excepto miliar y del sistema nervioso central y osteoarticular)
<b>I</b>	Isoniazida, Pirazinamida, Rifapentina y Moxifloxacino Primera fase: los 4 medicamentos por 2 meses Segunda fase: Rifapentina, Moxifloxacino e Isoniazida por dos meses.
<b>C</b>	4HRZE/2HR (H: Isoniacida, R: Rifampicina, Z: Pirazinamida, E: Etambutol)
<b>O</b>	Desenlaces de eficacia: <ul style="list-style-type: none"><li>- Supervivencia libre de tuberculosis a los 12 meses</li><li>- Cultivo negativo a los 12 meses de iniciado el tratamiento (Baciloscopías y/o cultivo negativo: 01 baciloscopia o 01 cultivo negativo a partir del último mes de tratamiento).</li></ul> Desenlace de seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>- Evento adverso grado 3</li></ul>

#### 3.2. Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos que aborde la eficacia y seguridad de la Rifapentina y el Moxifloxacino en pacientes con tuberculosis sensible (a partir de los 12 años, mayores de 40 kilos, TB pulmonar y extrapulmonar excepto miliar y del sistema nervioso central y osteoarticular)
- Uso de la Rifapentina y Moxifloxacino en el esquema de dos fases: que hayan recibido ambos en medicamentos en ambas fases comparado con el esquema actual 4HRZE/2HR.
- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en la pregunta PICO.

- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

### **Criterios de exclusión**

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

### **3.3. Estrategia de búsqueda**

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS), y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms) según cada base de datos para los términos de la pregunta PICO elaborada. La búsqueda sistemática se efectuó hasta el día 19 de octubre de 2022. No se realizó restricción de idioma, año de publicación ni diseño de estudio. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

### **3.4. Selección de evidencia y extracción de datos**

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA en el **Anexo 02**. Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas al gestor de referencias, para el tamizaje y selección de los estudios se empleó Rayyan®, donde se eliminaron los ítems duplicados. La selección de estudios en las diferentes fuentes de información consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes; seguida de una fase de lecturas a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas; ambas realizadas por un solo revisor. En el caso de no encontrar el documento disponible para lectura a texto completo no se trató de contactar a los autores. La lista de estudios excluidos se muestra en el **Anexo 03**.

### **3.5. Evaluación de calidad de la evidencia**

Se realizó la evaluación de la calidad metodológica del ensayo clínico utilizando el riesgo de sesgo de Cochrane **Anexo 4**.

## IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 36 registros, de ellos 34 tamizados por títulos y resúmenes y 6 a lectura de texto completo. Finalmente, se incluyó un ECA con evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad, así como la Guía de Práctica Clínica de Manejo de la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud que basa su recomendación en el ensayo clínico de Dorman et al 2021.

### **Características de los estudios incluidos:**

**Dorman et al. (2021)**, (8) Ensayo clínico aleatorizado fase 3 incluyó personas mayores de 12 años de edad, el 71% de la población pertenecían al género masculino, con reciente diagnóstico de tuberculosis pulmonar de 13 países (n=2516). Este ECA tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento acortado con rifapentina y moxifloxacino (grupo intervención) versus el tratamiento estándar (grupo control) para la curación de los pacientes con tuberculosis sensible. El grupo control recibió: isoniazida, pirazinamida y etambutol una vez al día, 6 días a la semana por 8 semanas seguido de 18 semanas de rifampicina e isoniazida una vez al día, 6 días a la semana. El grupo intervención recibió: rifapentina, isoniazida, pirazinamida y moxifloxacino una vez al día por 8 semanas, seguidas de 9 semanas de rifapentina, isoniazida y moxifloxacino una vez al día. La rifapentina se administró a diario dosis de 1200 mg, y moxifloxacino a una dosis diaria dosis de 400 mg. Este estudio fue utilizado para emplear los tres desenlaces: sobrevida libre de enfermedad a los 12 meses de iniciado el tratamiento, cultivo negativo a los 12 meses iniciado el tratamiento y evento adverso grado 3.

La Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la tuberculosis elaborada por la Organización Mundial de la salud(9), publicada el año 2022, en su módulo 4, formuló la siguiente pregunta clínica: ¿En pacientes mayores o iguales a 12 años con tuberculosis pulmonar sensible, un régimen de tratamiento de 4 meses constituido por Rifapentine, Isoniazida, Pirazinamida y Moxifloxacino es tan efectivo y seguro como el esquema estándar de tratamiento para tuberculosis sensible de 6 meses?. Esta pregunta fue desarrollada siguiendo los pasos establecidos por la metodología GRADE. La pregunta PICO evaluó 6 desenlaces: cura (definida por cultivo negativo tras el seguimiento por 12 meses), adquisición de drogo resistencia, retención en tratamiento, ausencia de cura y como desenlaces de seguridad se evaluaron: eventos adversos serios durante el tratamiento y mortalidad por todas las causas. Estos desenlaces fueron evaluados a partir del ECA de Dorman et al 2021. A continuación, se describen los resultados de los desenlaces

*Eficacia y seguridad del uso de Rifapentina y Moxifloxacino en el tratamiento recuperativo de la TB sensible*  
*Serie Revisión Rápida N° 04-2022*  
*Página 13 de 25*

establecidos para la pregunta PICO de esta revisión: cura y eventos adversos serios. Para el desenlace de cura el grupo que recibió el esquema de tratamiento con rifapentina y moxifloxacino reportó una tasa de 84.5 % (668/791) de pacientes que lograron cultivo negativo tras 12 meses de seguimiento en comparación con el grupo que recibió el esquema estándar de tratamiento para tuberculosis sensible 85.4% (656/768), no se encontró diferencias entre ambos grupos (RR 0.99, IC 95% = 0.95 - 1.03). La certeza de la evidencia fue calificada como alta.

Para el desenlace de eventos adversos serios (mayor igual a grado 3), el grupo que recibió el esquema de tratamiento con rifapentina y moxifloxacino reportó una tasa de 18.8 % (159/846) eventos adversos serios en comparación con el grupo que recibió el esquema estándar de tratamiento para tuberculosis sensible 19.3% (159/825), no se encontró diferencias entre ambos grupos en la incidencia de eventos adversos serios (RR 0.97, IC 95% = 0.76 - 1.24). La certeza de la evidencia fue calificada como moderada.

### **Resumen de los principales hallazgos sobre eficacia**

La descripción de los estudios incluidos para el desenlace de eficacia se muestra en el **Anexo 05**. La tabla resumen de los hallazgos sobre los desenlaces de eficacia y seguridad se presentan en el **Anexo 06**, en base a lo reportado por la Guía de Práctica Clínica de la OMS.

#### **Sobrevida libre de enfermedad a los 12 meses de iniciado el tratamiento**

La eficacia observada a los 12 meses, del esquema rifapentina y moxifloxacino (grupo intervención) versus el esquema estándar (grupo control), no mostró diferencias en relación con la sobrevida libre de enfermedad a los 12 meses de iniciado el estudio 668/791 (84.5%) y 656/768 (85.4%); RR = 0.99 (0.95-1.03). IC95% = 1.0 (-2.6 a 4.5), respectivamente en cada grupo.

#### **Cultivo negativo a los 12 meses iniciado el tratamiento**

La eficacia observada a los 12 meses, del esquema rifapentina y moxifloxacino versus el esquema estándar, no mostró diferencias en relación a porcentaje de tener un cultivo negativo en el mes 12 de iniciado el estudio 656/791 (82.9%) y 643/768 (83.7%).

### **Resumen de los principales hallazgos sobre Seguridad**

#### **Evento adverso grado 3 o evento adverso severo**

En términos seguridad, es decir el número de personas que experimentaron al menos un efecto adverso con el esquema de intervención rifapentina y moxifloxacino versus el esquema estándar, no mostró diferencias en 159/846 (19.3%) y 159/825 (18.8%), RR = 0.97; IC 95%= 0.76-1.24, respectivamente; sin embargo, las diferencias solo se expresan en números absolutos.

### **Evaluación de la calidad de los estudios**

La evaluación de calidad del ensayo clínico con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane mostró un riesgo de sesgo poco claro para el ocultamiento de la asignación y el reporte selectivo de los resultados. Un alto riesgo de sesgo para los dominios de cegamiento de los participantes y cegamiento del personal.

Los desenlaces son evaluados en el tiempo utilizando la diferencia de porcentajes (percentage-point difference). Sin embargo, aplicar esta medida desde la línea de base es estadísticamente ineficiente., porque no corrige el desequilibrio entre los grupos al inicio del estudio. Puede dar una inferencia distinta, a asumir una estadística que no se distribuya normalmente a partir de datos distribuidos normalmente. Otro método, preferiblemente ANCOVA, para probar la significación y calcular los intervalos de confianza, deberían convertir la medida de diferencia de porcentaje, a un ponderado de las puntuaciones iniciales y posteriores al tratamiento. El estudio ha sido financiado por CDC de los Estados Unidos, SANOFI donó la la rifapentina y otras drogas empleadas en el estudio, y otorgó el financiamiento para evaluación farmacocinética y preparación de la redacción final del reporte.

- La guía de práctica clínica de la OMS brindó una recomendación condicional a favor del esquema con rifapentina y moxifloxacino: “En pacientes con una edad mayor o igual a 12 años con tuberculosis pulmonar sensible, pueden recibir un régimen de tratamiento de 4 meses con isoniazida, rifapentina, moxifloxacino y pirazinamida”. Esta recomendación es una opción adicional al tratamiento estándar que actualmente recomienda la Organización Mundial de la Salud. La justificación en brindar una recomendación a favor de esta intervención se baso en ser un esquema de tratamiento más acortado, sin embargo los costos para brindar este esquema de tratamiento son tres veces mayores al costo que actualmente tiene el esquema estándar por paciente, la rifapentina no sería de fácil acceso para todos los países y la aceptabilidad de la droga dependerá del contexto local y la existencia previa de resistencia a quinolonas y la necesidad de adicionar otras pruebas de monitoreo. La evaluación calidad de la guía de práctica clínica con la herramienta AGREE-II reporto una

evaluación global mayor al 80%, calificándola como una guía de práctica clínica de buena calidad **Anexo 07**.

## **V. CONCLUSIONES**

- Se identificó un ensayo clínico y una guía de práctica clínica con metodología grade para evaluar la eficacia y seguridad del esquema acortado de rifapentina y moxifloxacino.
- La evaluación de calidad del ensayo clínico con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane mostró un riesgo de sesgo poco claro para el ocultamiento de la asignación y el reporte selectivo de los resultados y un alto riesgo de sesgo para los dominios de cegamiento de los participantes y cegamiento del personal. La evaluación calidad de la guía de práctica clínica con la herramienta AGREE-II reporto una evaluación global mayor al 80%, calificándola como una guía de práctica clínica de buena calidad.
- La guía de práctica clínica desarrollo su pregunta PICO a partir del mismo ensayo clínico encontrado Dorman et al 2021. En este ensayo clínico aleatorizado se evaluaron como desenlaces de eficacia sobrevida libre de enfermedad a los 12 meses y cultivo negativo a los 12 meses posteriores al tratamiento. En ambos desenlaces, se evaluó la diferencia porcentual antes y después del tratamiento en el grupo intervención rifapentina y moxifloxacino y en el grupo control, no se encontraron diferencias en relación con la sobrevida libre de enfermedad a los 12 meses de iniciado el estudio y en tener un cultivo negativo en el 12 de iniciado el estudio.
- Para el desenlace de seguridad, evento adverso grado 3 o evento adverso severo con el esquema de intervención rifapentina y moxifloxacino versus el esquema estándar, no mostró diferencia significativa en la proporción de eventos adversos de cada grupo.
- La guía de práctica clínica de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis, en su módulo 4, tratamiento de la tuberculosis sensible brindo una recomendación condicional a favor con certeza de la evidencia moderada para el esquema de rifapentina y moxifloxacino, considerando que los costos son tres veces más elevados, disminuirá el acceso del tratamiento en algunas poblaciones y para indicar su uso se deberá evaluar previamente la prevalencia de la resistencia a quinolonas del contexto poblacional donde se administre.

## VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

LCA realizó la estrategia de búsqueda, la selección de estudios según títulos y resúmenes, la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redacción de la primera versión del informe. KH y JS revisaron la versión final del manuscrito.

## VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

## IX. REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. NTS N° 104-MINSA/DGSP V.01. MINSA. Lima, Perú; 2018.
2. Yates TA, Khan PY, Knight GM, Taylor JG, McHugh TD, Lipman M, et al. The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb 1;16(2):227–38.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.
4. Li D, He W, Chen B, Lv P. Primary multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in non-HIV-infected patients: Comparisons of CT findings. *PLoS One*. 2017 Jun 1;12(6).
5. Müller AM, Osório CS, Silva DR, Sbruzzi G, de Tarso Roth Dalcin P. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: Systematic review and meta-analysis. Vol. 22, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. International Union against Tubercul. and Lung Dis.; 2018. p. 731–40.
6. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018 Jul 1;15(7).
7. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
8. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E v., Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 6;384(18):1705–18.
9. World Health organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment Web annexes WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment Drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. 2022. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.

10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, PLoS Medicine. 2009.
11. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Morbidity and Mortality Weekly Report Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis-United States, 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/topic/>
12. Conde MB, Mello FCQ, Duarte RS, Cavalcante SC, Rolla V, Dalcolmo M, et al. A phase 2 randomized trial of a rifapentine plus moxifloxacin-based regimen for treatment of pulmonary tuberculosis. PLoS One. 2016 May 1;11(5).
13. Imazu P, Santos JM, Beraldi-Magalhães F, Fernandez-Llimos F, Tonin FS, Pontarolo R. Efficacy and safety of daily treatments for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a systematic review and network meta-analysis. J Pharm Pharmacol. 2022 Jun 9;74(6):905–17.
14. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. New England Journal of Medicine. 2014 Oct 23;371(17):1599–608.

## X. ANEXOS

### ANEXO 01. Estrategias de búsqueda

<b>Base:</b> LILACS/BVS OPS		
<b>Fecha:</b> 11 de octubre 2022		
1	tuberculosis [Palabras del título] and rifapentin [Palabras del resumen]	2

<b>Base:</b> Cochrane Library		
<b>Fecha:</b> 19 de octubre 2022		
1	MeSH descriptor: [tuberculosis] explode all trees	2654
2	(Tuberculosis ti,ab)	173
3	#1 OR #2	2806
4	(rifapentine ti,ab)	2
5	#3 AND #4	1

<b>Base:</b> Medline/ Pubmed		
<b>Fecha:</b> 11 de octubre 2022		
1	((((Tuberculosis [MeSH]) OR tuberculosis[Title/Abstract])) AND ((((((Drug Therapy, Combination [Mesh]) OR Drug combinations [Mesh]) OR Fixed dose[Title/Abstract]) OR Combination*[Title/Abstract]) OR Combined[Title]) OR Fixed multidose[Title/Abstract]) OR Blister pack[Title/Abstract])) AND ((rifapentine[Title/Abstract]) AND (moxifloxacin[Title/Abstract]) Filters	33

## ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

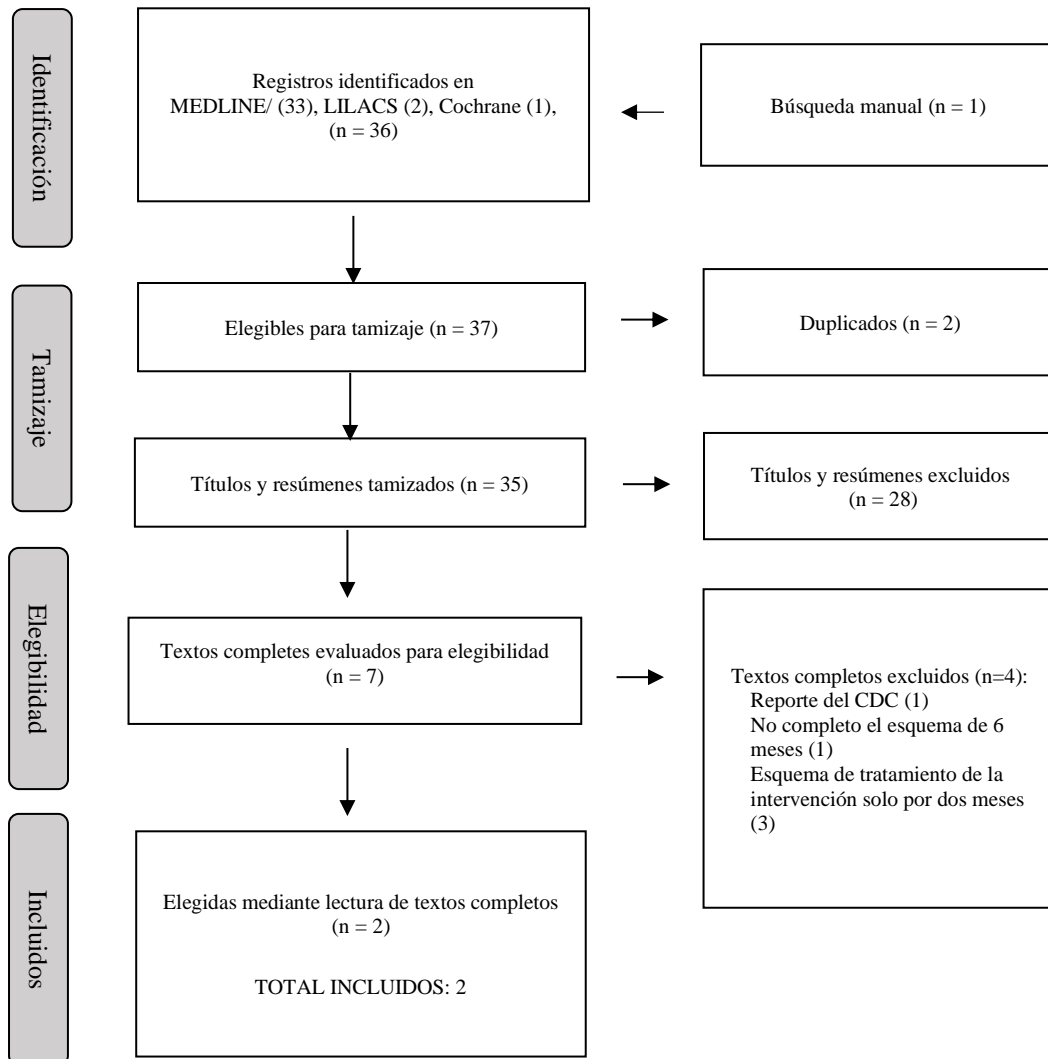


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009; 6(7):e1000097(10).

**Anexo 03. Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.**

<b>Autor y año</b>	<b>Título</b>	<b>Razón de EXCLUSION</b>
Carr et al. (2022) (11)	Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022	No es una revisión sistemática ni ensayo clínico
Grace et al. (2019) (7)	Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis	Consideran esquemas de intervención diferentes
Conde et al. (2016) (12)	A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis	El control no completo un esquema por 6 meses
Imazu et al. (2022) (13)	Efficacy and safety of daily treatments for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a systematic review and network meta-analysis	Consideran esquemas de intervención diferentes
Jindani et al. (2014) (14)	High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis.	Consideran esquemas de intervención diferentes

#### Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico

<b>Dominio</b>	<b>Valoración</b>	<b>Análisis</b>
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	BAJO	Participantes fueron aleatorizados en un radio de 1:1:1 con el uso de un sistema centralizado en la web y fue estratificado según el site.
Ocultamiento de la asignación	POCO CLARO	Menciona el uso de un método centralizado pero no especifica como se realizó la generación de la secuencia aleatoria
Cegamiento de los participantes	ALTO	Falta de cegamiento, cegamiento incompleto o roto.
Cegamiento del personal	ALTO	Falta de cegamiento, cegamiento incompleto, por lo tanto, ni los participantes ni el personal en el lugar del ensayo desconocían la asignación de grupos de tratamiento. La justificación de este enfoque era doble
Cegamiento de los evaluadores del desenlace	BAJO	Los microbiólogos que manipularon las muestras de esputo y el equipo de operaciones de ensayos clínicos en DatA y el Centro de Coordinación desconocían la asignación de grupos de tratamiento y semana de prueba
Datos de desenlace incompletos	BAJO	Pérdida de participantes menor al 10%
Reporte selectivo de resultados	POCO CLARO	No se cuenta con información suficiente para concluir si el riesgo de sesgo es alto o bajo
Otras fuentes de sesgo	POCO CLARO	No se cuenta con información suficiente para concluir si existe un riesgo de sesgo importante.

Anexo 05. Tabla con las características y resultados de los **Estudios ECA INCLUIDOS** sobre Eficacia.

Estudio	Año	País	Diseño	Publicación	Intervención	Pacientes	DESENLACES/RESULTADOS
Dorman(8)	2021	Brazil, China (Hong Kong), Haiti, India, Kenya, Malawi, Peru, South Africa, Thailand, Uganda, the United States, Vietnam, and Zimbabwe,	Ensayo clínico	Revista científica	Rifapentina, Isoniazida, Pirazinamidad, Moxifloxacino una vez al día por 8 semanas Rifapentina 1200 mg y Moxifloxacino 400 mg administrada al día por 9 semanas	Pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis	Supervivencia libre de tuberculosis después de 12 meses de la aleatorización, grupo rifapentina-moxifloxacino (84.5.%) y en el grupo control (85.4%) IC95% = -2.6 a 4.5.

## Anexo 06. Tabla resumen de los hallazgos

**PICO:** In patients aged  $\geq 12$  years with drug-susceptible pulmonary TB is a 4 month regimen composed of rifampine, isoniazid, pyrazinamide and moxifloxacin as effective and safe as the standard drug-susceptible TB regimen composed according to WHO guidelines?

**Author(s):** Tuberculosis Trials Consortium Study 31 and AIDS Clinical Trials Group A5349

**Question:** A 4 month regimen with rifampine and moxifloxacin compared to standard drug-susceptible TB regimen for patients aged  $\geq 12$  years with drug-susceptible pulmonary TB

**Setting:** An international, multicenter, randomized, open-label, phase 3, three-arm non-inferiority trial with sites in Brazil, China, Haiti, India, Kenya, Malawi, Peru, South Africa, Thailand, Uganda, United States of America, Vietnam, Zimbabwe

**Bibliography:** a 4 month regimen composed of rifampine, isoniazid, pyrazinamide and moxifloxacin vs the standard drug-susceptible TB regimen composed according to WHO guidelines

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	a 4 month regimen with rifampine and moxifloxacin	standard drug-susceptible TB regimen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Cure [Microbiologically eligible population] (follow-up: 12 months)<sup>a</sup></b>												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	668/791 (84.5%)	656/768 (85.4%)	RR 0.99 (0.95 to 1.03) <sup>b</sup>	9 fewer per 1,000 (from 43 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
<b>Acquisition (amplification) of drug resistance [Microbiologically eligible population]</b>												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	1/791 (0.1%)	0/768 (0.0%)	RR 3.13 (0.13 to 76.69)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
<b>Adverse events during treatment (grade 3 or higher) [Safety analysis population]</b>												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>d,e</sup>	none	159/846 (18.8%)	159/825 (19.3%)	RR 0.97 (0.76 to 1.24)	6 fewer per 1,000 (from 46 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
<b>All-cause mortality (within 14 days after end of treatment) [Safety analysis population]</b>												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>f</sup>	none	3/846 (0.4%)	7/825 (0.8%)	RR 0.42 (0.11 to 1.61)	5 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

**Retention in treatment [Microbiologically eligible population]<sup>g</sup>**

**Fuente:** Web Annexes. In: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

## Anexo 7. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2

Dominio	Item	OMS 2022
Dominio 1 - Alcance y Objetivo	P1. El (los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	6
	P2. El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6
	P3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%
Dominio 2 - Participación de los grupos de interés	P4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6
	P5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	5
	P6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%
Dominio 3 -Rigor en la Elaboración	P7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6
	P8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5
	P9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5
	P10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5
	P11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6
	P12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5
	P13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5
	P14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5
Puntaje promedio del dominio (%)	71%	
Dominio 4 - La claridad de la presentación	P15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	P16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5
	P17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%
Dominio 5 - Aplicabilidad	P18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4
	P19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6
	P20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	6
	P21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	75%
Dominio 6 - Independencia Editorial	P22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	6
	P23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	83%
1. Valorar la calidad global de esta directriz. Puntuación: 1 (Calidad Menor) - 7 (Calidad Alta)		7
Promedio global		80%