

UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE
RIFAPENTINA 
PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE LA TB

Actualizado en abril de 2020. Traducido en noviembre de 2020



Actualizado en abril de 2020. Traducido en noviembre de 2020

Por Mike Frick | Revisado por: el Community Research Advisors Group, Elizabeth Bonomo, Erica Lessem, John Mdluli, Lindsay McKenna, Regina Osih, y miembros de la junta asesora comunitaria de la Unidad de Investigación Clínica Familiar (FAM-CRU)

I. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTO

Esta guía resume la información sobre la rifapentina, un fármaco importante para el tratamiento de la **infección de tuberculosis (TB)**. El tratamiento de la infección de la TB se denomina terapia preventiva de la tuberculosis (TPT) y es una de las mejores formas de prevenir la TB. Si no se trata, la infección de la TB puede derivar en la enfermedad tuberculosa activa, la forma de la TB que enferma a las personas y es capaz de transmitirse de una persona a otra. Sin embargo, solo una proporción muy pequeña de las personas que pueden beneficiarse de la TPT la reciben.

La rifapentina pertenece a una clase de medicamentos llamados **rifamicinas** y es la columna vertebral de la nueva TPT de corta duración. Cuando se combina con un segundo medicamento para la TB, la isoniazida, la rifapentina forma el régimen **3HP** (tomado una vez por semana durante 12 semanas) y el régimen **1HP** (tomado una vez al día durante un mes). Los regímenes de 3HP y 1HP ofrecen alternativas más cortas al estándar de cuidado más antiguo, llamado terapia preventiva de isoniazida, en la que las personas toman isoniazida todos los días durante entre seis y 36 meses.

La TPT tiene dos objetivos principales: 1) proteger a las personas que ya están infectadas con la bacteria de la TB para que no se enfermen de tuberculosis activa, y 2) proteger a las personas que no están infectadas pero que corren el riesgo de exposición a la TB para que no se infecten en primer lugar. La terapia preventiva es una de las mejores maneras de mantener a los individuos y las familias a salvo de la TB, lo que a su vez ayuda a las comunidades a liberarse de la TB y a mantenerse libres de ella.

Escribimos esta guía para proporcionar a las personas en riesgo de la TB, así como a sus familiares y cuidadores, los conocimientos que necesitan para tomar una decisión informada sobre si tomar o no TPT con rifapentina. Para que esta elección sea significativa, la rifapentina debe estar disponible, ser accesible y asequible, por lo que esta guía sugiere acciones que las personas pueden tomar para promover el acceso equitativo a la rifapentina. Necesitamos dar a más personas acceso a los nuevos regímenes de TPT como el 3HP y el 1HP si queremos terminar con la TB en nuestras familias y comunidades.

II. LA EFICACIA DE LA TERAPIA PREVENTIVA DE LA TB BASADA EN LA RIFAPENTINA

Grandes ensayos clínicos en varios países han establecido la eficacia de los regímenes de 3HP y 1HP para prevenir la enfermedad tuberculosa. PREVENT-TB, un ensayo clínico de fase III realizado por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, evaluó la eficacia de 3HP contra nueve meses de isoniazida diaria (9H). El ensayo

TÉRMINOS CLAVE

INFECCIÓN DE LA TUBERCULOSIS, a veces denominada infección de la tuberculosis latente (LTBI, por sus siglas en inglés), es causada por la infección de la *Mycobacterium tuberculosis*.

Las **RIFAMICINAS** son una clase de antibióticos que incluye los fármacos rifampicina, rifapentina y rifabutina. Comparten una estructura química y un método de acción similares.

CONOCE TUS REGÍMENES DE TPT: Abreviaturas de los medicamentos de los regímenes para la TB, **H** = isoniazida; **P** = rifapentina; y **R** = rifampicina (a veces llamada rifampin).

La Organización Mundial de la Salud recomienda los siguientes regímenes de TPT:

- **3HP** = 12 semanas de isoniazida y rifapentina tomadas juntas una vez a la semana
- **1HP** = un mes de isoniazida y rifapentina tomadas juntas una vez al día
- **3HR** = tres meses de isoniazida y rifampicina tomadas juntas una vez al día
- **4R** = cuatro meses de rifampicina diaria
- **1PT** = isoniazida tomada diariamente durante seis, nueve, 12, o hasta 36 meses

reclutó a más de 8.000 participantes y encontró que 3HP **no era inferior** a (no peor que) 9H en la prevención de la enfermedad de la TB.¹ Los participantes que tomaban 3HP tenían más probabilidades de completar el tratamiento que los que tomaban 9H.

PREVENT-TB también evaluó la eficacia de 3HP en casi 400 personas que viven con el VIH (PVVS) y en más de 900 adolescentes y niños y niñas a partir de los dos años. Entre las PVVS, 3HP fue no inferior a 9H en la prevención de la enfermedad de la TB, y las personas que tomaban 3HP tenían más probabilidades de completar el tratamiento.² Según la fecha de inicio del estudio, los participantes con VIH en el ensayo no estaban en terapia antirretroviral (ART). Hoy en día, la TPT siempre debe ofrecerse junto con la ART (lea “¿Qué pasa con las personas que viven con el VIH?” más abajo.) Los niños y niñas que tomaron 3HP en el estudio PREVENT-TB también obtuvieron buenos resultados y tuvieron más probabilidades de completar el tratamiento que los que recibieron 9H.³

El ensayo BRIEF-TB, realizado por el Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (NIH, por sus siglas en inglés), evaluó la eficacia de 1HP en comparación con 9H. Este ensayo de fase III reclutó a 3.000 personas adultas que viven con el VIH y evaluó la seguridad, la finalización del tratamiento y la eficacia durante tres años de seguimiento.⁴ El ensayo encontró que 1HP no era inferior a 9H en la prevención de la TB o muerte por TB o de causa desconocida. Los participantes que tomaban 1HP tenían una probabilidad significativamente mayor de completar el tratamiento que los que tomaban 9H. Se prevé realizar más estudios para evaluar si la 1HP es eficaz en otras poblaciones, incluidas las personas VIH negativas, menores y mujeres embarazadas.

3HP y 1HP parecen eficaces en los ensayos clínicos, pero ¿funcionan en el mundo real? ¡Sí! La experiencia programática con 3HP en los **Estados Unidos**, Australia, Taiwán, Pakistán, y otros lugares indica que el régimen es seguro, es bien aceptado por la mayoría de las personas que lo toman, y tiene mayores tasas de finalización que el IPT.^{5,6} Las evaluaciones de 1HP entre las personas con VIH en los programas comenzarán pronto.

III. LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA PREVENTIVA DE LA TB BASADA EN LA RIFAPENTINA

La TPT basada en rifapentina es segura y bien tolerada. En todos los estudios, 3HP parece plantear menos riesgo de **hepatotoxicidad** que la TPT, y el ensayo BRIEF-TB sugiere que 1HP es también menos hepatotóxico.^{7,8} Una revisión sistemática de 15 estudios que comparan 3HP con otros regímenes de TPT (principalmente 9H) encontró que 3HP tiene “igual seguridad y efectividad” que otros regímenes preventivos.⁹ En un análisis separado que examinó la eficacia y la toxicidad de varios regímenes de TPT se llegó a conclusiones similares sobre la seguridad y la eficacia de la 3HP.¹⁰ En comparación con la IPT, la TPT basada en rifamicinas puede conllevar un mayor riesgo de **toxicidad hematológica**.

En general, 3HP es lo suficientemente seguro para que las personas se lo tomen por sí mismas (autoadministración). Algunos programas recomiendan que las personas que toman 3HP tengan una visita mensual con un trabajador de salud para identificar cualquier evento adverso y recibir apoyo para la adherencia.¹¹

Se han notificado raros eventos adversos llamados reacciones de hipersensibilidad tanto en ensayos clínicos como en el uso programático de la rifapentina.¹² Estas reacciones suelen caracterizarse por **síntomas similares a los de la gripe**. Hay algunos informes de personas que experimentan **hipotensión** o **síncope** después de tomar 3HP. Los episodios de hipersensibilidad son poco comunes y en general se resuelven rápidamente después de que la medicación se suspenda, sin efectos a largo plazo. En algunos casos, las personas que experimentan

LA NO INFERIORIDAD significa que la intervención no es peor que el control por una cantidad preestablecida (llamado margen de no inferioridad).

Un estudio de 3HP en **16 programas de TB de EE.UU.** mostró una tasa de finalización del tratamiento más alta que la observada en el ensayo PREVENT-TB (véase Sandul A, et al.).

La **HEPATOTOXICIDAD**, o toxicidad hepática, se produce cuando los medicamentos u otras sustancias químicas dañan el hígado.

Las **TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS** son aquellas que afectan a la sangre y sus componentes (por ejemplo, la anemia).

Los **SÍNTOMAS SIMILARES A LA GRIPE** pueden incluir fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, mareos y fatiga.

La **HIPOTENSIÓN** es una presión arterial anormalmente baja.

El **SÍNCOPE** es una pérdida temporal de la conciencia debido a la bajada de la presión sanguínea.

hipersensibilidad han sido hospitalizadas. En el ensayo PREVENT-TB, el 3,5% de los participantes que recibieron 3HP tuvieron una reacción de hipersensibilidad, y muchos de ellos ocurrieron varias horas después de tomar la tercera dosis de 3HP (es decir, en la tercera semana del curso de tratamiento de 12 semanas).¹³

La hipersensibilidad puede estar relacionada con la dosificación programada de forma intermitente, una vez a la semana, de 3HP.¹⁴ Se desconoce la causa de estas reacciones, que podrían deberse a la rifapentina, la isoniazida o la combinación de ambas. Varios medicamentos para la TB pueden causar hipersensibilidad. Se han observado síntomas parecidos a los de la gripe con una dosis alta de rifampicina intermitente y, menos comúnmente, con la isoniazida. Las personas que toman 3HP deben ser informadas sobre el pequeño riesgo de experimentar hipersensibilidad y se les debe enseñar a reconocer sus signos (síntomas parecidos a los de la gripe) y a ponerse en contacto con un proveedor de servicios de salud inmediatamente si los experimentan.

Al igual que otros medicamentos de la clase de la rifamicina, la rifapentina interactúa con muchos medicamentos para otras condiciones. Además, hay algunas cosas importantes a considerar cuando se usa 3HP en poblaciones especiales como las personas embarazadas, los niños y niñas y las personas que usan drogas.

¿Qué pasa con las personas que viven con el VIH? El uso de la rifapentina es seguro para las personas que viven con el VIH, pero las interacciones entre la rifapentina y ciertos antirretrovirales deben ser controladas (o evitadas por completo, ya sea utilizando otras opciones de TPT o cambiando los regímenes antirretrovirales). El 3HP es seguro de usar con ART basado en efavirenz, raltegravir y dolutegravir. Muchos países están haciendo la transición de la terapia de primera línea basada en el efavirenz a la basada en el dolutegravir (es decir, el régimen de TLD - por sus siglas en inglés - compuesto por dolutegravir, lamivudina y fumarato de disoproxilo tenofovir). En un estudio reciente, se evaluó la seguridad y la **farmacocinética (PK)** de la administración de 3HP con dolutegravir (véase el recuadro). Es importante que las personas que viven con el VIH en zonas donde el paludismo o las infecciones bacterianas graves son comunes reciban 3HP junto con **cotrimoxazol**.

¿Qué pasa con la infancia y los jóvenes? 3HP se puede dar a adolescentes y niños y niñas a partir de los dos años. En Sudáfrica se ha iniciado un estudio sobre la seguridad y la dosificación óptima de 3HP en menores de dos años, con y sin VIH, y se espera que sus resultados se den a conocer en 2021. El estudio utiliza una fórmula de 3HP desarrollada por Sanofi que se disuelve en agua y sabe a mango. Mientras se esperan los resultados de este estudio, bebés y menores de dos años que necesitan TPT pueden recibir tres meses de isoniazida y rifampicina diarias (3HR) o seis meses de isoniazida diaria (6H). Los niños y niñas con VIH que reciben terapia antirretroviral basada en efavirenz pueden tomar 3HR, que está disponible en una fórmula pediátrica adaptada y que se puede disolver en agua. La 6H es preferible para los niños y niñas con VIH que toman nevirapina, lopinavir-ritonavir o dolutegravir porque no requiere ajustes de dosis de ARV. La isoniazida también se presenta en una tableta soluble pediátrica adaptada. Hasta que el producto pediátrico 3HP de Sanofi esté disponible, incluso los niños y niñas mayores de dos años pueden optar por 3HR o 6H si tienen problemas para tragar las píldoras, debido a la alta carga de pastillas del régimen 3HP (véase *"Información sobre la dosificación de la rifapentina"* más adelante).

¿Qué pasa con las personas embarazadas? El embarazo aumenta el riesgo de que la infección de la TB progrese a la enfermedad activa de la TB, haciendo que las personas embarazadas sean una población prioritaria para la TPT. Actualmente no se recomienda el uso de rifapentina en personas embarazadas debido a la falta de datos sobre la seguridad de la administración de rifapentina durante el embarazo. La investigación está empezando a llenar este vacío crítico de conocimientos. En marzo de 2020, los investigadores de la Red **IMPAACT** presentaron los resultados de un

La **FARMACOCINÉTICA** implica el estudio de lo que el cuerpo hace a una medicina mirando cosas como la forma en que se mueve a través del cuerpo o cómo la concentración y distribución de un medicamento cambia a través del espacio y el tiempo.

El **COTRIMOXAZOL** es un antibiótico que consiste en dos fármacos -trimetoprima y sulfametoxazol- y es tomado por las personas que viven con el VIH para prevenir infecciones bacterianas graves como la neumonía o la toxoplasmosis.

La Red Internacional de Ensayos Clínicos sobre SIDA Pediátrico, Adolescente, Materno (**IMPAACT, por sus siglas en inglés**) de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. es la mayor red de ensayos clínicos dedicada al estudio del VIH y la TB en niños y niñas, adolescentes y mujeres embarazadas.

estudio que muestra que las personas embarazadas pueden recibir la misma dosis de rifapentina que las no embarazadas.¹⁵ El estudio analizó los niveles de exposición al fármaco (medidos en sangre) y la rapidez con la que las mujeres eliminan la rifapentina de sus cuerpos durante el embarazo y después del parto (posparto), y evaluó si estos difieren entre las mujeres con y sin VIH. Las mujeres embarazadas con VIH que recibían el tratamiento antirretroviral basado en efavirenz eliminaban la rifapentina más rápido que las mujeres embarazadas sin VIH, lo que resultaba en exposiciones a los medicamentos un 30 por ciento más bajas. Es importante destacar que estas menores exposiciones al fármaco se mantuvieron dentro del rango clínicamente efectivo del mismo. Por consiguiente, ni el estado de embarazo ni el estado de VIH requieren un cambio de dosis de rifapentina.

El estudio descrito anteriormente no fue diseñado para probar a fondo la seguridad de la administración de rifapentina durante el embarazo. Es necesario realizar un ensayo clínico aleatorio para determinar el momento óptimo y la seguridad de 3HP y 1HP durante el embarazo antes de emitir una amplia recomendación de que las personas embarazadas puedan tomar con seguridad TPT basada en la rifapentina. Hasta entonces, las personas embarazadas con riesgo de TB pueden tomar la TPT, aunque el momento de comenzar la TPT -durante el embarazo o después del parto- requiere una cuidadosa

DESTACADO: DANDO 3HP CON EL TRATAMIENTO DEL VIH BASADO EN EL DOLUTEGRAVIR

En marzo de 2019, investigadores del Centro Johns Hopkins para la Investigación de la Tuberculosis y del Instituto Aurum presentaron los resultados de un estudio de fase I/II que evaluaba la seguridad y la farmacocinética de la coadministración de 3HP y dolutegravir. El estudio, que se denominó DOLPHIN, reclutó a 60 adultos con VIH a los que se les administró terapia antirretroviral basada en dolutegravir (TLD, por sus siglas en inglés) y 3HP.

El estudio DOLPHIN buscaba responder a dos preguntas: 1) ¿Es seguro tomar 3HP con ART basado en dolutegravir? 2) En caso afirmativo, ¿hay que ajustar la dosis de dolutegravir? Responder a estas preguntas es importante porque el dolutegravir y los 3HP tienen cada uno ventajas sobre los regímenes alternativos de ART y TPT, y muchos programas de VIH y TB querrán usarlos juntos. Al mismo tiempo, las rifamicinas como la rifapentina pueden acelerar el metabolismo del cuerpo con los ARV, por sus siglas en inglés, incluyendo el dolutegravir, lo que podría requerir el aumento de la dosis de dolutegravir para mantener la supresión viral del VIH mientras se toman los dos tratamientos juntos.

1) Resultados de seguridad: La coadministración de 3HP con dolutegravir fue segura, con muy pocos eventos adversos reportados. No hubo muertes. Los 60 participantes completaron un curso completo de 3HP.

2) Resultados farmacocinéticos: La rifapentina redujo las concentraciones de dolutegravir, pero no en una cantidad clínicamente significativa, por lo que todos los participantes recibieron la dosis estándar de dolutegravir (50 mg una vez al día) sin ajuste. Todos los participantes vieron que su VIH permaneció suprimido viralmente mientras tomaban 3HP. Un participante tuvo una lectura de carga viral de VIH detectable, pero esto ocurrió cuatro semanas después de completar 3HP y se juzgó que no estaba relacionado con la rifapentina.

Lección principal: 3HP puede ser usado con seguridad con ART basado en dolutegravir sin ajustar las dosis de dolutegravir. Con estos resultados, los gobiernos nacionales deberían sentirse seguros de introducir 3HP en los programas de VIH, y los donantes, incluyendo el Plan de Emergencia del Presidente para el Alivio del SIDA (PEPFAR, por sus siglas en inglés) y el Fondo Mundial, deberían apoyar a los países en la obtención de 3HP para TPT como parte esencial del paquete de atención clínica del VIH.

Futura investigación: el estudio DOLPHIN inscribió a personas con VIH que ya estaban en terapia antirretroviral, con supresión viral, y cambiando de un régimen basado en el efavirenz al régimen TLD. Se plantea la cuestión de si la 3HP y el TLD pueden iniciarse al mismo tiempo en personas que están iniciando el ART por primera vez (las llamadas personas sin ARV). En un estudio de seguimiento denominado DOLPHIN II se evaluará la seguridad y la farmacocinética de la iniciación simultánea de 3HP y TLD en personas sin acceso a los ARV y se espera que comience en 2020.

consideración. **TB APPRISE**, el único ensayo clínico de TIP en esta población encontró más resultados adversos en el embarazo entre las mujeres con VIH que tomaron TIP durante el embarazo en comparación con las que lo hicieron después del parto.¹⁶ Este mayor riesgo se mantuvo después de considerar si las participantes del estudio tenían factores de riesgo conocidos para los resultados adversos del embarazo (por ejemplo, un recuento bajo de células T CD4, infección de la TB, embarazo de gemelos)¹⁷. La Organización Mundial de la Salud (**OMS**) sigue recomendando que las personas embarazadas con VIH tomen la TIP y no retrasen la TIP hasta el período de posparto.¹⁸ Las personas que reciben TIP durante el embarazo o el posparto deben ser vigiladas de cerca, especialmente porque el riesgo de hepatotoxicidad es mayor durante el embarazo y después del nacimiento.¹⁹ La rifampicina también es segura en el embarazo, y algunos médicos prefieren utilizar la TPT a base de rifampicina (por ejemplo, la 4R). El régimen de TPT que se debe tomar, y cuándo comenzar el tratamiento, deben ser decisiones tomadas conjuntamente por las personas embarazadas y sus proveedores de atención médica después de sopesar abiertamente todos los riesgos y beneficios potenciales.

¿Qué pasa con las personas que desean evitar el embarazo? Las personas que desean evitar el embarazo deben saber que la rifapentina (al igual que otras rifamicinas) disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales.²⁰ Estas personas deben considerar el uso de una forma diferente, o adicional, de anticoncepción cuando tomen TPT basada en la rifapentina. En un estudio, 44 mujeres que vivían con el VIH recibieron isoniazida y rifampicina durante la fase de continuación del tratamiento de la enfermedad de la TB activa junto con **Depo-Provera (AMPD)**. La rifampicina disminuyó los niveles de AMPD, y el 12 por ciento de las mujeres del estudio tenían niveles subterapéuticos de progesterona, lo que indica una posible falla del anticonceptivo.²¹ Aumentar la frecuencia de las inyecciones de AMPD (por ejemplo, cada 8-10 semanas en lugar de cada 12) puede mantener la eficacia de la anticoncepción con rifampicina.²² El AMPD aún no ha sido estudiado con 3HP o 1HP, por lo que no está claro si administrar el AMPD con mayor frecuencia es una posibilidad para las personas que están tomando TPT con rifampicina y desean evitar el embarazo.

¿Qué pasa con las personas que están siendo tratadas por el virus de la hepatitis C (VHC)? No se recomienda el uso de las rifamicinas, incluida la rifapentina, junto con muchos de los fármacos antivirales de acción directa (**DAA**, por sus siglas en inglés) utilizados para tratar el VHC.²³ Esto se debe a que las rifamicinas pueden disminuir la concentración de los fármacos contra el VHC a niveles subterapéuticos. Las personas con el VHC deben consultar con sus proveedores de atención médica acerca de la posibilidad de comenzar con la TPT a base de rifapentina, ya sea antes o después de completar el tratamiento contra el VHC.

¿Qué pasa con las personas que usan drogas (PUD)? Las PUD tienen una mayor prevalencia de infección de la TB y una mayor incidencia de la enfermedad de la tuberculosis.²⁴ La rifapentina no se ha estudiado sistemáticamente en las PUD. Sin embargo, se sabe que la rifampicina reduce la exposición a las **terapias de sustitución de opiáceos (TSO)** como la metadona y la buprenorfina.²⁵ En algunas personas, esto da lugar a la abstinencia de opiáceos. Por esta razón, las personas que toman 3HP con TSO deben ser monitoreadas de cerca para detectar signos de abstinencia de opiáceos y otros eventos adversos. Aumentar la dosis de metadona o buprenorfina cuando se toman rifamicinas puede disminuir el riesgo de abstinencia. El uso de la TIP es seguro en las PUD, aunque es importante una cuidadosa vigilancia de la toxicidad hepática.²⁶ El uso de drogas nunca debe tomarse como una justificación general para negarle a alguien la TPT; es responsabilidad de los proveedores de atención de la salud manejar proactivamente las interacciones entre las drogas y los medicamentos para las PUD de manera segura.

TB APPRISE encontró que las personas embarazadas con VIH que tomaron TIP durante el embarazo tenían un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo cuando se evaluaron juntos diferentes resultados, incluyendo el parto prematuro, el bajo peso al nacer, el fallecimiento del feto y las anomalías congénitas (defectos de nacimiento). El riesgo no era mayor cuando los diferentes resultados se evaluaban solos, con la excepción del bajo peso al nacer.

En cuanto a la TIP y el embarazo, la guía de la **OMS** sobre la TIP establece: “Un aplazamiento sistemático de la TIP hasta el período de posparto en las mujeres embarazadas que viven con el VIH les privaría de una protección significativa cuando son muy vulnerables a la TB”.

El **AMPD** es una forma inyectable de anticoncepción que contiene la hormona progesterona.

El cuerpo procesa muchos **DAA** en el hígado utilizando enzimas como el citocromo P450. Estas enzimas juegan un papel importante en el metabolismo de los medicamentos y son inducidas por las rifamicinas, lo que resulta en un metabolismo más rápido y en menores niveles de medicamentos.

La **TSO** es un tipo de intervención de reducción de daños para el consumo de drogas. La TSO trata la dependencia de los opiáceos sustituyendo los opiáceos (como la heroína) por fármacos prescritos que pueden controlar o reducir el deseo de consumir opiáceos y prevenir la abstinencia repentina.

IV. INFORMACIÓN SOBRE LA DOSIFICACIÓN DE LA RIFAPENTINA

En el régimen de 3HP para adultos, se toman 900 miligramos (mg) de rifapentina con 900 mg de isoniazida, junto con un suplemento de **vitamina B6**. Cada dosis de 3HP se toma una vez a la semana. El régimen completo de 3HP consiste en 12 dosis que deben ser completadas dentro de 12 semanas.

En el régimen de 1HP para adultos, se toman 600 mg de rifapentina con 300 mg de isoniazida junto con vitamina B6. Cada dosis de 1HP se toma una vez al día. El régimen completo tiene 30 dosis que deben ser completadas dentro de un mes (30 días).

La isoniazida utilizada en los regímenes de 3HP y 1HP viene en pastillas de 300 mg. La rifapentina está disponible actualmente en dos formulaciones:





1. Sanofi fabrica la rifapentina en pastillas de 150 mg. Estos comprimidos de 150 mg de rifapentina se envasan junto con comprimidos de 300 mg de isoniazida para formar una dosis de 3HP. Si se utiliza el producto de Sanofi, esto significa que cada dosis de 3HP requiere la toma de 10 píldoras: seis comprimidos de rifapentina, tres comprimidos de isoniazida y un comprimido de vitamina B6 (véase la ilustración).
2. Macleods hace una combinación de dosis fija (CDF) que combina 300 mg de rifapentina y 300 mg de isoniazida en una sola pastilla. Si se utiliza el producto de Macleods, cada dosis de 3HP requiere la toma de cuatro comprimidos: tres pastillas de CDF de rifapentina e isoniazida y una pastilla de vitamina B6 (véase la ilustración).

La **VITAMINA B6** se administra con 3HP y 1HP para prevenir la neuropatía periférica, una sensación de entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos y los pies que indica un daño nervioso. La neuropatía periférica es un efecto secundario de la toma de isoniazida y suele ser reversible.

ILUSTRACIÓN: número de pastillas por dosis de 3HP y 1HP según varias formulaciones de rifapentina e isoniazida

3HP= 900 mg de isoniazida (INH) con 900 mg de rifapentina (RPT), más vitamina B6

1HP= 300 mg de INH con 600 mg de RPT, más vitamina B6

 = Rifapentina (RPT)  = Isoniazida (INH)  = Vitamina B6  = INH/RPT

Número de pastillas con el producto de Sanofi: pastillas solo con INH= 300 mg y RPT=150mg

3HP



1HP



Número de pastillas con el producto de Macleods: dosis fija combinada de INH/RPT (300 mg de INH, 300 mg de RPT)

3HP



1HP



Combinando la rifapentina y la isoniazida en una sola píldora, la CDF de Macleods reduce la carga de pastillas del 3HP. Esto mejoraría la aceptabilidad del régimen facilitando que las personas tomen cada dosis en su totalidad. Otros fabricantes de medicamentos genéricos están desarrollando nuevas formulaciones de rifapentina que reducirían de manera similar la carga de pastillas, por ejemplo, ofreciendo rifapentina en forma de una píldora de 300 mg (en lugar de la opción actual de 150 mg). Un comprimido de 300 mg de rifapentina sería especialmente adecuada para reducir la carga de píldoras del régimen de 1HP. Con pastillas de 300 mg de rifapentina e isoniazida, cada dosis de 1HP requeriría cuatro píldoras: dos de 300 mg de rifapentina, una de 300 mg de isoniazida y una de vitamina B6.

La CDF de 3HP de Macleods es **bioequivalente** a una dosis de 3HP compuesta por pastillas independientes de rifapentina e isoniazida. Esto significa que no debería haber diferencias clínicas en cuanto a la eficacia o **biodisponibilidad** de las pastillas de CDF y los comprimidos independientes. El CDF no se recomienda para adolescentes y menores de 15 años. Algunos programas de la tuberculosis están acostumbrados a triturar los medicamentos para adultos con el fin de administrarlos a los niños y niñas. Macleods no ha hecho ningún estudio de las píldoras trituradas, por lo que la CDF no debe ser dividido o triturado con el objetivo de entregar una dosis parcial.

Cuando tomar la rifapentina: de ser posible, las personas deben tomar la rifapentina con los alimentos, ya que tomar el fármaco con una comida (especialmente una con algo de grasa) aumenta la biodisponibilidad de la rifapentina.

No te sorprendas: las pastillas de rifapentina son de color rojo, y las personas que toman rifapentina pueden notar que su orina, sudor o lágrimas se vuelven rojas o anaranjadas. Este efecto es inofensivo y desaparecerá poco después de terminar el tratamiento.

V. ACCESO A LA RIFAPENTINA

Hasta hace poco, Sanofi era el único proveedor de rifapentina de **calidad garantizada**. Este monopolio contribuyó al alto precio inicial del medicamento. En octubre de 2019, Sanofi llegó a un acuerdo con Unitaid y el Fondo Mundial para reducir el precio de la rifapentina en un 66% para 100 países elegibles.²⁷ En virtud del acuerdo, el precio de la rifapentina bajó de 45 dólares por curso/paciente de 3HP a 15 dólares por curso/paciente. Si se tiene en cuenta el coste de la isoniazida y la vitamina B6, el coste total de 3HP es de aproximadamente 17 dólares por paciente. El descuento se aplica por un período de 12 meses; la renovación para 2021 se confirmará antes de finales de septiembre de 2020. El régimen de 1HP, que se toma diariamente y por lo tanto requiere más rifapentina, cuesta más, 25 dólares por curso/paciente con el descuento en el precio. Este precio con descuento mejora enormemente la asequibilidad del 3HP, pero como solo se aplica en algunos países, no garantiza que todas las personas con riesgo de padecer la TB puedan acceder al nivel más alto disponible de prevención de la tuberculosis.

En 2020, el fabricante indio de medicamentos genéricos Macleods Pharmaceuticals introducirá una CDF de 3HP. En virtud de un acuerdo con Unitaid, un curso completo para pacientes de CDF de 3HP de Macleods costará 15 dólares, un poco menos que el precio de 17 dólares por curso/paciente cuando se utiliza el producto Sanofi.²⁸ Este precio se aplica a los gobiernos y las organizaciones internacionales que realizan adquisiciones para 138 países. Este precio de 15 dólares es un precio límite que permanecerá en vigor hasta el 31 de diciembre de 2021.

Dos medicamentos son **BIOEQUIVALENTES** cuando no hay una diferencia significativa en la tasa y el grado de absorción por la que el ingrediente activo pasa a estar disponible en el cuerpo. Dicho de manera sencilla, la bioequivalencia compara dos productos con respecto a su biodisponibilidad.

La **BIODISPONIBILIDAD** es la proporción de un medicamento que entra en circulación después de ser tomada y que, por lo tanto, puede tener un efecto activo. Mide la tasa y la medida en que un fármaco se absorbe y queda disponible en el lugar de acción.

Un medicamento de **CALIDAD GARANTIZADA** es aquel que ha sido evaluado y aprobado por una autoridad reguladora estricta (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos, la Agencia Europea de Medicamentos) o el programa de precalificación de la OMS. program.

En cuanto a la garantía de calidad, la CDF de Macleods para 3HP está siendo examinado por el programa de precalificación de la OMS y obtuvo una opinión positiva del Panel de Revisión de Expertos del Fondo Mundial, lo que significa que los países pueden comprar el producto utilizando los recursos del Fondo Mundial. Un proceso separado de garantía de calidad gestionado por el gobierno de los Estados Unidos hará que el producto sea elegible para su adquisición por los programas del **PEPFAR**.²⁹

Aparte de Macleods, se espera que al menos otro fabricante genérico solicite pronto la precalificación para un producto de rifapentina (probablemente para una pastilla de rifapentina isoniazida en CDF y potencialmente para una pastilla de rifapentina de 300 mg). La introducción de formulaciones genéricas adicionales de rifapentina de calidad garantizada debería mejorar la disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad del medicamento, introduciendo la competencia entre múltiples proveedores. Sin embargo, para garantizar que la rifapentina sea accesible de manera equitativa a todos los que puedan beneficiarse de este medicamento esencial para la prevención de la tuberculosis será necesario que el activismo se mantenga vigilante y actúe (véase el recuadro).

¿QUÉ HAY DE LAS BARRERAS DE PROPIEDAD INTELECTUAL?

La rifapentina es un fármaco antiguo, descubierto por primera vez en la década de 1960. Esto significa que las **patentes** de la rifapentina han expirado hace mucho tiempo.³⁰ La isoniazida fue aprobada por primera vez para la TB en la década de 1950 y nunca fue patentada. La propiedad intelectual no ha supuesto un obstáculo para acceder a la rifapentina y no se consideró un factor importante para el alto precio inicial de 3HP. Sin embargo, en 2014 Sanofi solicitó patentes sobre dos CDF de 3HP, una formulada para adultos y otra para niños y niñas, en 69 países/territorios.³¹ Si se conceden y se hacen cumplir, estas patentes podrían dar a Sanofi un monopolio sobre estas formulaciones de 3HP hasta 2034, ya sea bloqueando los equivalentes genéricos u obligando a los fabricantes de genéricos a trabajar en torno a las patentes de Sanofi desarrollando formas alternativas y menos directas de combinar la rifapentina y la isoniazida. Esto impediría el potencial de la competencia genérica para mejorar la disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad de la 3HP para las personas con riesgo de TB.

Las patentes tienen por objetivo recompensar la innovación. En el caso de las CDF de 3HP, llamar innovadoras a dos combinaciones obvias de medicamentos de dos décadas de antigüedad no debería inspirar más que incredulidad. A finales de 2019, activistas de la India y Tailandia presentaron oposiciones a las patentes previas a la concesión de estas, alentando a las autoridades nacionales de patentes a rechazar ambas solicitudes.³² Las oposiciones argumentaron que las reivindicaciones de la patente de Sanofi no cumplen los criterios básicos de patentabilidad, como la novedad y la no obviedad. Más o menos en la misma época, Sanofi retiró sus solicitudes de patente de la Autoridad Europea de Patentes y en Indonesia y la India.³³ Los activistas piden ahora a Sanofi que retire sus solicitudes de patentes de CDF de 3HP en todos los lugares en los que siguen pendientes y que entregue sus patentes en los países en los que ya han sido concedidas.

El **PEPFAR** es la mayor fuente de financiación de los donantes para el VIH a nivel mundial y un importante apoyo a las actividades de lucha contra la TB y el VIH, incluida la TPT. El PEPFAR ha nombrado al 3HP como “el régimen de TPT preferido para adultos y adolescentes”, a la espera de un suministro mundial adecuado.

Las **PATENTES** son un tipo de propiedad intelectual, una especie de “derecho de propiedad” que permite a los propietarios de un producto patentado excluir a otros de fabricarlo o venderlo durante un período de tiempo.

PARA MÁS INFORMACIÓN sobre las solicitudes de patentes de Sanofi 3HP FDC, véase la publicación de TAG *Isoniazid/Rifapentine (3HP) Access Roadmap and Patent Landscape*.

TABLA: LOS PRODUCTOS DE RIFAPENTINA EN EL MERCADO Y EN LA FASE FINAL DE DESARROLLO

¿Qué compañías fabrican rifapentina?	¿Qué producto(s) de rifapentina fabrican?	¿Cuánto cuesta la rifapentina?	¿Dónde está registrada la rifapentina para el tratamiento de la infección de tuberculosis?
Sanofi	Pastilla de RPT 150 mg	<p><u>A través del acuerdo de acceso global:</u> RPT 150 mg = \$5/24 pastillas en un blíster Esto equivale a 15 dólares por la RPT en un curso completo de 3HP. Esto equivale a 25 dólares para la RPT en un curso completo de 1HP.</p> <p><u>En los Estados Unidos:</u> RPT 150 mg = 24\$ 24 pastillas en un blíster Esto equivale a 72 dólares por la RPT en un curso completo de 3HP.</p>	<p>A 24 de marzo de 2020, Sanofi había registrado la rifapentina en Estados Unidos (2014), Taiwán (2017), Hong Kong (2017), Filipinas (2018), Tailandia (2018), Indonesia (2018), Sudáfrica (2018), India (2019), Mongolia (2019), Singapur (2019), Myanmar (2019), República Democrática del Congo (2019) y Ghana (2020)*.</p> <p>Esto abarca 6 de los 30 países con alta carga de TB y 6 de los 30 países con alta carga de TB/VIH.</p>
Sanofi	<p>Pastilla CDFde 3HP soluble en agua para niños y niñas (150 mg INH, 150 mg RPT)</p> <p>Pastillas de RPT solo, solubles en agua para niños y niñas (100 mg RPT)</p>	NA	Se está evaluando en un ensayo clínico; todavía no está en el mercado.
Macleods	Comprimido CDFde 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)	<p><u>A través del acuerdo Unitaid:</u> Un paquete de 36 pastillas CDF(un tratamiento para un paciente) = \$15</p>	<p>Se ha obtenido el respaldo del Fondo Mundial para la planificación de los recursos institucionales, y está pendiente la aprobación del Cuarto Programa Marco de la OMS.</p> <p>Se han iniciado los trámites reglamentarios en 10 países**</p>
Otros proveedores de genéricos	<p>Comprimido de RPT de 300 mg</p> <p>Pastilla CDFde 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)</p>	NA	En desarrollo; se espera que las presentaciones del PQ de la OMS se realicen en 2020 o 2021.

ERP = Panel de Revisión de Expertos del Fondo Mundial para Productos Farmacéuticos; CDF= combinación de dosis fija; INH = isoniazida; mg = miligramo; NA = no disponible; PQ = precalificación de la OMS; RPT = rifapentina

* Sanofi no ha compartido información sobre las presentaciones reglamentarias en curso y previstas.

** Macleods no ha compartido públicamente dónde ha solicitado el registro ni los países prioritarios para futuras presentaciones reglamentarias.

Notas:

1. La rifapentina también está registrada en Chile, aunque este producto no está fabricado por Sanofi ni por Macleods.
2. La rifapentina se produce en China, aunque este producto no es de calidad garantizada.

VI. ¡ACTÚA! MENSAJES CLAVE DE PROMOCIÓN

La terapia preventiva de la TB salva vidas. No hay duda de que la TPT salva vidas, previene enfermedades y evita el sufrimiento. Algunas de las pruebas más contundentes provienen del ensayo de TEMPRANO, que estudió la TPT entre las PVVS en Costa de Marfil. Los participantes que recibieron TPT tuvieron una reducción del 37% en la mortalidad, independientemente de que también estuvieran en tratamiento antirretroviral, y los que estaban tanto en TPT como en tratamiento antirretroviral obtuvieron la mayor protección contra las enfermedades graves y la muerte.³⁴ Varios millones de muertes por la TB podrían haberse evitado si la TPT se hubiera implantado en todo el mundo cuando la OMS recomendó su uso programático en 2008.³⁵ La TPT basada en la rifapentina de corta duración podría tener un potencial aún mayor para salvar vidas. *Los activistas deben exigir que se ofrezca la TPT a todas las personas en riesgo de contraer la TB y concienciar a las comunidades afectadas por la tuberculosis sobre la TPT, de modo que las personas exijan el acceso a la TPT como su derecho.*

La rifapentina es un medicamento esencial para la TB y la piedra angular de los nuevos regímenes de TPT. Todos los países deberían tener directrices para la TPT que incluyan 3HP y 1HP. Los países deben actualizar rápidamente las directrices cuando se disponga de datos de seguridad sobre el uso de 3HP durante el embarazo y bebés de 0 a 2 años. Las directrices deben responder a las investigaciones en curso para desarrollar regímenes aún más seguros y cortos. Los donantes internacionales, en particular el Fondo Mundial y el PEPFAR, deben apoyar financieramente la ampliación de los países de la TPT basada en la rifapentina como parte rutinaria e integral de los programas de lucha contra la TB y el VIH. *Los activistas deberían responsabilizar a los gobiernos de los países y a los organismos donantes de la aplicación de las TPT basadas en la rifapentina, de conformidad con las directrices mundiales y la evolución de las pruebas científicas.*

El suministro de rifapentina debe aumentar. La oferta limitada es el principal obstáculo a la disponibilidad de rifapentina ahora que el precio del medicamento ha caído muy por debajo de su nivel prohibitivo anterior. En 2020, la demanda de rifapentina por parte de los países y los programas de TB y VIH financiados por donantes superarán con creces lo que Sanofi y Macleods son capaces de producir. Se proyecta que Macleods entregará 800.000 tratamientos de 3HP para pacientes en 2020 y Sanofi tiene capacidad para producir 600.000 cursos de tratamiento.³⁶ Con el objetivo global de poner al menos 30 millones de personas en TPT para 2022, los fabricantes actuales tendrán que aumentar en gran medida la capacidad de producción y nuevos fabricantes de rifapentina deberán entrar en el mercado. *Los activistas deben apoyar la entrada en el mercado de fabricantes genéricos adicionales y hacer un llamamiento a Sanofi y Macleods para que aumenten la producción de rifapentina a fin de satisfacer la demanda mundial.*

Un precio más bajo para algunos países debe convertirse en un precio asequible para todos. Los acuerdos concertados por los donantes mundiales con Sanofi y Macleods se aplican, respectivamente, a 100 y 138 países, en su mayoría de ingresos bajos y medios. Estos acuerdos han mejorado enormemente la asequibilidad de la 3HP para los compradores públicos en estos lugares, donde se estima que viven la mayoría de las personas están infectadas con la TB. Pero hay una diferencia entre un precio más bajo para algunos y un precio bajo para todos. Esta diferencia es más que simbólica: el precio de la rifapentina sigue siendo alto en muchos lugares, en particular en los países de baja incidencia que podrían tener una verdadera oportunidad de eliminar la TB con el acceso a regímenes de TPT más cortos como el 3HP. En los Estados Unidos, por ejemplo, Sanofi vende rifapentina a 72 dólares por curso/paciente de 3HP. Fijar un precio para una parte de los países, y un precio más alto para otro conjunto de países, para el mismo producto fabricado en la misma instalación, tiene poco sentido en un mundo en el que los programas de la TB en todas partes están infradotados de recursos. El acceso equitativo y sostenible a la rifapentina dependerá de una mayor reducción de los precios para todos los países, en todas partes.

Basándose en lo que cuesta fabricar la rifapentina, y suponiendo un volumen de ventas suficiente, 3HP podría costar tan poco como 10 dólares por paciente. Para llegar a este punto de precio más asequible, deben ocurrir varias cosas:

3. Deben entrar en el mercado otros proveedores. La introducción de la CDFMacleods 3HP, y la esperada entrada en el mercado de otros fabricantes de genéricos, ha puesto fin al largo monopolio de Sanofi sobre la rifapentina de calidad asegurada. *Los activistas deben apoyar la entrada en el mercado de otros fabricantes genéricos y hacer responsables a todos los proveedores de fijar los precios de la rifapentina de forma equitativa y asequible exigiendo un único precio de acceso mundial para todos los países.*
4. Los volúmenes deben aumentar y los compradores deben trabajar juntos para agrupar la demanda y negociar precios más bajos. La mancomunación de las adquisiciones mediante la compra de rifapentina a través del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF, por sus siglas en inglés) ayudaría a consolidar la demanda y a crear una dinámica de mercado positiva y previsible que alentaría la caída de los precios a medida que aumenten los volúmenes. *Los activistas deberían crear una demanda comunitaria de rifapentina y alentar a los gobiernos a mancomunar la demanda comprando rifapentina a través del GDF.*

La rifapentina es un bien público mundial. El intento de Sanofi de patentar las formulaciones CDF de 3HP para adultos y pediátrica es especialmente indefendible teniendo en cuenta que la **financiación pública** sufragó la gran mayoría de la investigación detrás de 3HP y 1HP. Sanofi no es el innovador original detrás de la rifapentina. Comercializada por una compañía farmacéutica tras otra durante cinco décadas, “la rifapentina ha tenido muchos dueños privados y en su mayoría benefactores públicos”.³⁷ El público tiene derecho a beneficiarse de las inversiones públicas en la ciencia. Por consiguiente, Sanofi y otros fabricantes tienen la obligación de hacer que la rifapentina sea accesible a todos, de manera que se respete la condición del medicamento como bien mundial desarrollado principalmente con recursos públicos. *Los activistas deberían pedir a Sanofi que retire sus solicitudes de patente de 3HP en todos los países en los que siguen.*

La TPT debería integrarse en los sistemas de atención centrados en las personas. El acceso a las píldoras por sí solo no es suficiente para prevenir la tuberculosis. La TPT será más poderosa y sostenible si se incorpora en sistemas integrales de prestación de servicios de salud. Un enfoque exitoso desde el campo del VIH es la **prestación de servicios diferenciados (DSD, por sus siglas en inglés)**. Al poner a las personas en el centro de la prestación de servicios, los modelos de DSD hacen más fácil que las personas completen el tratamiento y se adhieran al cuidado. Para las personas con el VIH, la TPT puede ser incorporada en los modelos existentes de DSD.³⁸ Por ejemplo, la Red Nacional de Personas que Viven con el VIH de Zimbabue ya ha tomado medidas para poner la TPT en plataformas de DSD como grupos comunitarios de recarga de ART, clubes de apoyo a la adherencia dirigidos por pares y redes de pacientes expertos.³⁹ Los programas de salud pública tendrán que ser creativos para imaginar cómo se ve el DSD para las personas VIH negativas que toman TPT. *Los activistas deben trabajar con los programas de la TB y el VIH para diseñar métodos flexibles y adaptables para suministrar TPT centrados en las necesidades de salud holísticas de las personas.*

Las disposiciones sobre la TPT deben basarse siempre en los derechos humanos y el respeto a las personas. La decisión de tomar o no TPT debe ser siempre una elección individual hecha con toda la información y sin coerción. Por definición, las personas con infección de la TB no están enfermas y, por lo tanto, no suponen ningún riesgo para los demás. El riesgo de que la infección de tuberculosis evolucione hacia la enfermedad es mucho mayor para algunos grupos, como las personas que viven con el VIH, niños y niñas muy pequeños y las personas que acaban de contraer la infección. Sin embargo, en general, solo entre el 5 y el 10% de las personas con infección de la TB desarrollarán la tuberculosis activa en algún momento de su vida. El tratamiento siempre conlleva algún riesgo de efectos secundarios, por lo que es necesario comprender las compensaciones individuales de riesgo/beneficio de tomar la TPT para tomar una decisión informada. La Guía Ética de la OMS para la Tuberculosis establece claramente que la toma de la TPT nunca debe ser obligatoria.⁴⁰ *Los activistas deben concienciar sobre la TPT basada en la rifapentina, compartir los conocimientos sobre cómo prevenir la TB en las comunidades y garantizar que los esfuerzos de prevención de la TB se basen en los derechos humanos y el respeto a la toma de decisiones individuales.*

Entre los principales **FINANCIADORES PÚBLICOS** de las actividades de desarrollo de la rifapentina figuran los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, Unitaïd y la Asociación de Ensayos Clínicos de Países Europeos y en Desarrollo.

La **PRESTACIÓN DE SERVICIOS DIFERENCIADOS** adapta los servicios para el VIH a las necesidades, preferencias y expectativas de las personas que viven con el VIH, al tiempo que reduce la carga innecesaria de los proveedores de atención. La Sociedad Internacional del SIDA ha desarrollado recursos de DSD, incluso para TPT, en www.differentiatedservicedelivery.org.

VII. PREGUNTAS DE LA COMUNIDAD

Mediante el proyecto **IMPAACT4TB**, financiado por Unitaid, Treatment Action Group ha prestado apoyo a la sociedad civil y a las organizaciones comunitarias de 12 países para sensibilizar a las comunidades afectadas por la TB y el VIH y fomentar su demanda. Estos esfuerzos han dado lugar a muchos diálogos comunitarios sobre la TPT. Ya sea en Brasil, Camboya o Zimbabue, los miembros de la comunidad suelen hacer preguntas similares. Algunas de las preguntas más frecuentes se responden a continuación.

Pregunta: *¿Es suficiente un solo curso de 3HP para protegerse contra la TB?*

Respuesta: Sí, un solo curso de 3HP proporciona una protección duradera contra la tuberculosis. Un ensayo controlado aleatorio llamado WHIP3TB comparó la efectividad y seguridad de dar 3HP una vez versus dar 3HP dos veces (una vez al año durante dos años, un enfoque llamado 3HP periódico, o p3HP) entre las PVVIH en Sudáfrica, Etiopía y Mozambique. Tanto el 3HP como el p3HP eran seguros, y los participantes que tomaron un solo curso de 3HP no tenían más probabilidades de desarrollar la enfermedad de la TB durante los dos años de seguimiento que los participantes que tomaron 3HP dos veces.⁴¹ Es importante destacar que todos los participantes en el estudio WHIP3TB estaban en tratamiento antirretroviral. Este hallazgo indica que el 3HP proporciona una protección duradera contra la TB entre las PVVIH que están en terapia antirretroviral, incluso en países con altas tasas de transmisión de la TB. No hay necesidad de repetir 3HP anualmente, conocimiento que debería hacer más fácil y menos costoso el aumento de 3HP a nivel mundial.

Pregunta: *¿Hay alguna razón para tomar TPT más de una vez?*

Respuesta: Un solo tratamiento de TPT debería ofrecer suficiente protección contra la TB para la mayoría de las personas. Sin embargo, hay un par de escenarios en los que tomar TPT más de una vez puede ser una buena idea. En primer lugar, si alguien completa un ciclo de TPT, y después tiene una nueva exposición a la TB (por ejemplo, tal vez alguien en su casa se enferma de la TB) debe tomar otra ronda de TPT. En términos generales, cada nueva exposición a la TB es una oportunidad para prevenir la TB tomando TPT. En segundo lugar, algunos países han decidido ofrecer 3HP a todas las PVVIH, incluso si alguien tomó TPT en algún momento en el pasado. Las personas con VIH que han tomado la TPT pueden considerar tomar un régimen de TPT de corta duración como 3HP o 1HP.

Pregunta: *¿Puede alguien tomar TPT si ha sido tratado previamente por la enfermedad tuberculosa activa, hace uno o más años? ¿Qué tal si se toma la TPT poco después de terminar el tratamiento de la TB?*

Respuesta: Sí... las personas tratadas por la TB activa en el pasado pueden recibir TPT. La **terapia preventiva secundaria** puede ser especialmente beneficiosa para los grupos de alto riesgo de la TB recurrente, incluidos los adultos y los niños con VIH. Las recomendaciones de la OMS sobre la TPT establecen claramente que los adultos y niños y niñas que viven con el VIH y que han completado con éxito el tratamiento de la enfermedad de la TB pueden recibir la TPT.⁴² En el caso de las PVVIH, puede resultar especialmente beneficioso administrar la TPT poco después de la finalización del tratamiento de la TB. Una revisión de cuatro estudios de terapia preventiva secundaria encontró que la administración de la TPT después del tratamiento de la TB redujo en gran medida el riesgo de enfermedad recurrente en las PVVIH en comparación con ningún tratamiento o placebo.⁴³ Tres de estos estudios utilizaron isoniazida sola (6H) y uno utilizó isoniazida y rifampicina (HR) - en teoría, 3HP tendría un efecto protector similar. En la práctica, pocos programas de la TB y el VIH proporcionan una terapia preventiva secundaria, aunque esta es una intervención importante que las comunidades pueden exigir.

Financiado por Unitaid y dirigido por el Instituto Aurum, el proyecto **IMPAACT4TB** presta apoyo a 12 países de África, Asia y América del Sur para ampliar los regímenes de TPT basados en la rifapentina, principalmente 3HP. Más información en www.impaact4tb.org.

En la **TERAPIA PREVENTIVA SECUNDARIA**, las personas tratadas con éxito por la TB reciben TPT para reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad (ya sea a través de una reinfección con la TB o una recaída de la infección original).

VIII. SUPERAR LA RESISTENCIA A LA APLICACIÓN DEL TPT

Los activistas escucharán muchas excusas para no implementar la TPT. Algunas excusas comunes para no utilizar la TPT se describen a continuación, junto con las pruebas y argumentos que los activistas pueden utilizar para superarlas.

Excusa: *No hay una buena prueba para la infección de la TB, o para predecir quién con la infección progresará a la enfermedad de la TB activa, así que no sabemos a quién tratar con TPT.*

Respuesta: Las directrices de la OMS no requieren una prueba de infección antes de comenzar con las PVVIH o los contactos domésticos menores de cinco años con TPT.⁴⁴ Estos dos grupos se enfrentan a un riesgo mucho más alto de la TB, lo que hace que la relación riesgo/beneficio favorezca a la TPT, incluso sin la prueba de la infección. Es cierto que las pruebas actuales para la infección de la TB son imperfectas y costosas y vienen con varias advertencias importantes, la mayor de ellas es que no miden directamente la infección o el riesgo de progresión a una TB activa. Por lo tanto, las pruebas nunca deben ser una barrera para ofrecer TPT a las PVVIH y a los niños y niñas pequeños. Para otros grupos, una prueba de infección hace dos cosas útiles: 1) el resultado de una prueba puede ayudar a los individuos a decidir si tomar la TPT, y 2) una prueba positiva puede ayudar a los médicos a identificar a las personas que tienen más probabilidades de beneficiarse de la TPT (en general, los que tienen una prueba positiva se benefician más de la TPT que los que no la tienen). Siempre se debe descartar la enfermedad de la TB activa antes de comenzar la TPT en todas las personas, independientemente del estado del VIH o la edad.

Excusa: *Tomar TPT fomenta el desarrollo de la TB resistente a los medicamentos.*

Respuesta: No hay pruebas de que la TPT promueva el desarrollo de la TB resistente a los medicamentos. Una revisión de seis ensayos de regímenes de TPT basados en rifamicinas (p. ej. 3HP, 3HR) no encontró ningún aumento estadísticamente significativo del riesgo de resistencia a las rifamicinas en las personas que tomaban estos regímenes en comparación con las personas que tomaban TPT sin rifamicinas o placebo.⁴⁵ De manera similar, una revisión de 13 estudios de TPT publicados desde 1951 no encontró un riesgo significativamente mayor de la TB resistente a la isoniazida entre las personas que recibían TPT en comparación con el placebo.⁴⁶ La gran mayoría de la TB resistente a los medicamentos surge de un tratamiento inadecuado de la enfermedad de la TB activa. En lugar de negar la TPT por temor a la TB resistente a los medicamentos, los programas de la TB deben 1) asegurar que todas las personas que inician la TPT se sometan primero a una prueba de detección de la TB activa; 2) promover la finalización del tratamiento ofreciendo opciones de TPT de corta duración como 3HP; y 3) diagnosticar y tratar a todas las personas con la TB resistente a los medicamentos para detener su propagación.

Excusa: *Los programas de la TB se ven abrumados por el tratamiento de la TB activa. La TPT desviarán la atención y los recursos del tratamiento de la TB.*

Respuesta: El tratamiento versus la prevención es un conflicto antiguo, agotador y falso. Debemos abandonar la mentalidad de austeridad que le dice a los programas de la TB que solo pueden hacer una cosa a la vez. Esta mentalidad de “una cosa o la otra” atrapa a las comunidades afectadas por la TB en una falsa economía de soluciones parciales. Negar a las personas intervenciones como la TPT que se ha demostrado que reducen el sufrimiento es una violación de sus derechos humanos a la salud y al progreso científico.

Al considerar diferentes intervenciones para la TB, necesitamos adoptar una actitud de “ambos”. Los programas de la TB deben hacer más que diagnosticar y tratar la enfermedad activa. Los programas de la TB deben identificar activamente la TB en la comunidad (búsqueda activa de casos), realizar el rastreo de contactos después de diagnosticar a alguien con TB, ofrecer TPT a los contactos de las personas con la TB, y apoyar a las personas que toman TPT para completar el tratamiento. Un programa de la TB que se centra solo en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad activa está cumpliendo solo una parte de sus responsabilidades en materia de derechos humanos y salud pública.

¿Quieres más información sobre la rifapentina o la terapia preventiva de la TB? Escribe a communications@treatmentactiongroup.org

REFERENCIAS

1. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
2. Sterling T, Scott N, Miro J, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607-15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
3. Villarino M, Scott N, Weis S, 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. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New Engl J Med.* 2019;380(11):1001-11. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
5. Sandul A, Nwana N, Holcombe M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine (3HP) for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis.* 2017;65(7):1085-93. doi: 10.1093/cid/cix505.
6. SSun H, Huang Y, Huang W, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter randomized controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb).* 2018;111:121-6. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013.
7. Njie G, Bamrah S, Woodrutt R, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):244-52. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
8. Swindells S, et al. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB.
9. Njie G, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection.
10. Zenner D, Beer N, Harris R, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248-55. doi: 10.7326/M17-0609.
11. Consultar, por ejemplo, National TB Controllers Association. NTCA provider guidance: using the isoniazid/rifapentine regimen to treat latent tuberculosis infection. EE.UU.: NCTA; Noviembre 2018. Disponible en inglés: <http://www.tbcontrollers.org/resources/3hp>.
12. Para más información sobre hipersensibilidad asociada a la rifapentina, véase, Sterling T, Moro R, Borisov A, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015;5(61):527-35. doi: 10.1093/cid/civ323.Ibid.
13. *Ibidem*.
14. *Ibidem*.
15. Mathad J, Savic R, Britto P, et al. Rifapentine pharmacokinetics and safety in pregnant women with and without HIV on 3HP (Abstract 144). Artículo académico presentado en: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <http://www.croiconference.org/sessions/rifapentine-pharmacokinetics-and-safety-pregnant-women-and-without-hiv-3hp>.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med.* 3 de octubre de 2019;381(14):1333-46. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
17. Theron G, Chakhtoura N, Montepiedra G, et al. Adjusted analysis of effect of IPT on adverse pregnancy outcomes in women with HIV (Abstract 727). Sesión de exposición de posters presentada en: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
18. World Health Organization. Rapid communication on the forthcoming changes to the programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/tb/publications/2020/rapid-communication-on-forthcoming-changes-to-tpt/en/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11 (cited 2020 March 31). <https://www.cdc.gov/tb/publications/tb/treatment.htm>.
20. Borisov A, Morris S, Gibril N, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(25):723-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
21. Mngqibisa R, Cohn S, Kendall M, et al. Potential concern for timing of DMPA injection among women treated for HIV and TB (Abstract 78). Artículo académico presentado en: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 4-7 marzo de 2019; Seattle, WA. Disponible en inglés: <http://www.croiconference.org/sessions/potential-concern-timing-dmpa-injection-among-women-treated-hiv-and-tb>.
22. Francis J, Denti P, McIlleron H, et al. Antiretroviral and rifampicin cotreatment affects DMPA exposure: dosing implications (Abstract 471). Sesión de exposición de posters presentada en: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8-11 de marzo de 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
23. Ahmed A, Lutchnan G, Kwo P. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: do they really matter? *Clin Liv Dis.* 2017;10(5):111-5. doi: 10.1002/cld.668.
24. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(01):S37-42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.
25. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, et al. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2):326-34. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
26. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):72-82. doi: 10.1086/594126.
27. Unitaid, The Global Fund, Stop TB Partnership. Rifapentine global price discount [Internet]. 1 de noviembre de 2019 (citado el 31 de marzo de 2020). Disponible en inglés: <https://www.impaact4tb.org/communicate-rifapentine-global-price-discount/>.
28. IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination. TK April 2020. TK-LINK [Note to layout: not yet published by IMPAACT4TB but will be by time of press. We will insert the date and link in layout].
29. *Ibidem*.
30. Londeix P, Frick M. Isoniazid/Rifapentine (3HP) access roadmap and patent landscape. Nueva York: Treatment Action Group; 2020. Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/isoniazid-rifapentine-3hp-access-roadmap-and-patent-landscape/>.
31. *Ibidem*.

32. Treatment Action Group (Comunicado de prensa). TAG aplaude a los activistas indios contra la tuberculosis al oponerse a las patentes de los medicamentos críticos para la prevención de la tuberculosis. 5 de diciembre 2019. Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/treatment-action-group-applauds-indian-tb-activists-in-opposing-patents-for-critical-tb-prevention-drugs/>.
33. Treatment Action Group (Comunicado de prensa). Sanofi retira dos solicitudes de patente sobre medicamentos de prevención de la tuberculosis que salvan vidas en Europa e Indonesia. 22 de enero 2020. Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/sanofi-withdraws-two-patent-applications-on-life-saving-tuberculosis-prevention-drugs-in-europe-and-in-indonesia/>.
34. Badje A, Moh R, Gaillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-9. Disponible en inglés. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
35. Chaisson R, Golub J. Prevención de la tuberculosis en personas con VIH - no más excusas. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048-9. Disponible en inglés. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30390-X.
36. Para estimaciones de suministro de rifapentina, véase: Unitaid. Descuento del precio global de la rifapentina.; y IMPAACT4TB. Preguntas frecuentes sobre la combinación genérica de dosis fija.
37. Frick M. The TB prevention pipeline. Nueva York: Treatment Action Group; 2018. Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/pipeline-report/2018-pipeline-report/>.
38. Sociedad Internacional del SIDA. Aprovechar los modelos diferenciados de suministro de ART para clientes estables para ampliar la terapia preventiva de la tuberculosis. Ginebra: Sociedad Internacional del SIDA; 2019. Disponible en inglés: <http://www.differentiatedservicedelivery.org>.
39. Manhiri E. Perspectivas de la comunidad: creación de demanda y promoción del tratamiento preventivo de la tuberculosis. Presentación en Una nueva era en la prevención de la tuberculosis: consecuencias para las personas que viven con el VIH. Simposio de 2019 sobre la tuberculosis y el VIH; 20 de julio de 2019; Ciudad de México (México). Disponible en inglés: <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
40. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
41. Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, y otros. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial (Abstract 143). Documento presentado en: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas; 8-11 de marzo 2020; Boston, MA. Disponible en inglés: <http://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial>.
42. Organización Mundial de la Salud. Orientación ética para la aplicación de la estrategia de lucha contra la tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en inglés: <https://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>.
43. Bruins W, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161-69. Disponible en inglés: doi: 10.1080/23744235.2016.1262059.
44. Organización Mundial de la Salud. Guía consolidada de aplicación de la OMS sobre la tuberculosis: gestión programática del tratamiento preventivo de la tuberculosis.
45. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Resistencia a la rifampicina después del tratamiento de la infección latente de tuberculosis: un examen sistemático y un metaanálisis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71. Disponible en inglés: doi: 10.5588/ijtld.15.0908.
46. Balcells M, Thomas S, Godfrey-Faussett P, Grant A. Isoniazid prevention therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51. Disponible en inglés: doi: 10.3201/eid1205.050681.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org