

Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida (DCI)(*) Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida/Etambutol (DCI)(**)



Aporta Algo: La novedad aporta alguna mejora relacionada con su pauta de administración, frente a otros medicamentos ya disponibles.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
NUEVAS ASOCIACIONES	
Isoniazida (DCI)+rifampicina (DCI)+pirazinamida (DCI) Isoniazida (DCI)+rifampicina (DCI)+pirazinamida (DCI)+etambutol	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
RIMCURE® (Sandoz)(*); RIMSTAR® (Sandoz)(**)	
GRUPO TERAPEUTICO	
J04AM: Combinaciones de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis	
COSTE TRATAMIENTO COMPARATIVO	
Principio Activo	Coste medio (2 meses)
Isoniazida+rifampicina+pirazinamida	72 €
Isoniazida/rifampicina/pirazinamida	109,2 €
Isoniazida+rifampicina+pirazinamida+etambutol	85,2 €
Isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol	133,2 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- Las asociaciones de antituberculosos isoniazida/rifampicina/pirazinamida (H/R/Z) e isoniazida /rifampicina/pirazinamida/etambutol (H/R/Z/E) están indicadas en el tratamiento inicial de la tuberculosis (TBC), en pauta diaria. Constituyen las únicas asociaciones antituberculosas a dosis fijas que se ajustan a las recomendaciones de la OMS en cuanto a la composición por comprimido.
- Según recomendaciones de la OMS, la pauta de tratamiento estándar de todas las formas de TBC inicial (exceptuando la meningitis tuberculosa) consiste en una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida (con o sin etambutol según el estado de las resistencias a isoniazida) durante 2 meses.
- La práctica totalidad de los expertos y organismos nacionales e internacionales promueven la administración de estos antituberculosos en combinaciones a dosis fijas, toda vez que el uso de las mismas puede reducir el riesgo de resistencias y facilitar el cumplimiento. Además, según las evidencias disponibles, no producen más efectos adversos que las correspondientes asociaciones de formulaciones monofármaco.
- A la vista de las consideraciones anteriores y, a pesar de no haber evidencias que lo demuestren, podría afirmarse que la utilización de las asociaciones de H/RZ o H/R/Z/E en el tratamiento inicial de la TBC supondría una ventaja potencial respecto a los tratamientos antituberculosos disponibles con anterioridad, al aportar mayor comodidad posológica.

Clasificación



No aporta nada nuevo: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso.



Aporta Algo: La novedad aporta alguna mejora relacionada con su pauta de administración, frente a otros medicamentos ya disponibles.



Insuficiente Experiencia: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.



Mejora Terapéutica Importante: La novedad representa una mejora evidente, en eficacia y/o seguridad, para una situación clínica que ya disponía de tratamiento.



Utilidad Eventual: La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. **La clasificación de cada medicamento ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y País Vasco.**

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4

Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

www.easp.es



QUÉ ES

Las asociaciones de antituberculosos isoniazida/rifampicina/pirazinamida (H/R/Z) e isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol (H/R/Z/E) están indicadas en el tratamiento inicial de la TBC, en pauta diaria, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS (1,2).

Según la OMS, las asociaciones de antituberculosos a dosis fijas deben asegurar dosis adecuadas de cada uno de los fármacos que componen la formulación para diferentes rangos de peso corporal (3,4); de forma que sólo varíe el número de comprimidos diarios a tomar. La OMS ha elaborado unos protocolos destinados a la industria farmacéutica sobre buenas prácticas de fabricación, que garanticen la bioequivalencia de estas asociaciones con las formulaciones monofármaco de sus componentes (5,6).

CÓMO ACTÚA

La rifampicina ejerce efectos bactericidas sobre *Mycobacterium tuberculosis* y además, presenta una actividad variable frente a otras especies atípicas de *Mycobacterium*. La isoniazida ejerce un efecto bactericida principalmente sobre aquellas poblaciones de *M. tuberculosis* con crecimiento acelerado. El mecanismo exacto de acción de la pirazinamida es desconocido. Tampoco se conoce completamente el mecanismo de acción del etambutol (1,2).

EFICACIA

Los tratamientos antituberculosos recomendados actualmente se sustentan en los ensayos clínicos realizados durante más de 50 años, que avalan la eficacia de los mismos (4). Según la mayoría de los protocolos disponibles y las últimas recomendaciones de la OMS, el tratamiento estándar de todas las formas de TBC inicial, tanto pulmonar como extrapulmonar (exceptuando la meningitis tuberculosa) consiste en una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses, seguida de isoniazida y rifampicina durante 4 meses más, hasta completar 6 meses de tratamiento (2HRZ+4HR); salvo los casos en que esté contraindicado alguno de estos medicamentos (7-9). Adicionalmente, en zonas donde la tasa de resistencia primaria a isoniazida sea superior al 4%, o bien en pacientes en que se sospeche resistencia a la misma (p.ej. adictos a drogas por vía parenteral, inmigrantes o pacientes que procedan de zonas con tasas de resistencia de este tipo, etc), se añadiría etambutol al tratamiento inicial de tres antibióticos (7,9,10).

Aunque no existen evidencias de la superioridad de las asociaciones antituberculosas a dosis fijas frente a la asociación de sus componentes como monofármacos, la práctica totalidad de los expertos y organismos nacionales e internacionales tales como la OMS, la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, etc, coinciden en promover la utilización las mismas, destacando

entre sus posibles ventajas: reducir el riesgo de selección de cepas resistentes, limitar la posibilidad de error en el cálculo de la dosis; y finalmente, mejorar el cumplimiento del tratamiento al simplificar su prescripción y administración (menor número de comprimidos/día) (4-7,11).

SEGURIDAD

Rifampicina, isoniazida y pirazinamida pueden causar hepatotoxicidad, por lo que se recomienda controlar la función hepática al inicio y periódicamente durante el tratamiento; debiendo interrumpirse éste ante signos de alteración hepática. Es frecuente la elevación de los niveles de transaminasas al iniciar la terapia, que suele remitir espontáneamente sin suspender la medicación (1,2,10).

Isoniazida y, en menor grado etambutol, pueden causar neuropatía periférica, con mayor probabilidad cuando concurren otros factores de riesgo. En casos raros, el etambutol podría producir disminución de la agudeza visual y ceguera para los colores rojo-verde, que implicarían suspender la medicación (1,2,10).

Todos los antituberculosos componentes de las formulaciones a dosis fijas pueden causar erupciones y otras reacciones cutáneas y la rifampicina –raramente– púrpura trombocitopénica (1,2,10). La rifampicina produce coloración rojo-anaranjada de los fluidos y las secreciones corporales y con frecuencia, también de las lentillas; utilizándose en muchos casos la coloración de la orina como medio para comprobar el cumplimiento del tratamiento (1,2,10).

Las evidencias disponibles indican que las combinaciones antituberculosas a dosis fijas no producen más efectos adversos que la correspondiente asociación de monofármacos, y que las reacciones adversas graves que requieren suspensión del tratamiento son relativamente raras. Si bien, un inconveniente de las asociaciones a dosis fijas sería que, en caso de que éstas se produjeran, habría que suspender el tratamiento completo (4)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Rimstar®. Laboratorio Sandoz.
- 2- Ficha Técnica de Rincure®. Laboratorio Sandoz.
- 3- Medicamentos Esenciales. Lista Modelo de la OMS (revisada en abril de 2003). 13ª ed. Abril 2003. Disponible en: http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13_sp.pdf
- 4- Blomberg B et al. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. *Drugs* 2003; 63(6): 535-53.
- 5- Laing R et al. World Health Organization. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday 27 April 1999. Geneva: World Health Organization; 1999. Report N°: WHO/CDS/CPC/TB/99.267. Disponible en: <http://www.who.int/docstore/gtb/publications/fdc/PDF/fdc.pdf>
- 6- Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull WHO* 2001; 79(1): 61-8.

Las asociaciones antituberculosas a dosis fijas no son adecuadas para el tratamiento de pacientes con peso inferior a 30 Kg y en particular, la asociación H/R/Z/E no se recomienda en niños menores de ocho años y la de H/R/Z en menores de seis (1,2).

OTRAS ALTERNATIVAS

Hasta el momento, sólo se encontraba disponible en España una combinación de antituberculosos a dosis fijas, cuya composición era isoniazida, rifampicina y pirazinamida (Rifater®); pero su composición por comprimido no se ajusta a las recomendaciones de la OMS (3,7).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La asociación de rifampicina + isoniazida + pirazinamida (con o sin etambutol según los casos), constituye actualmente el tratamiento estándar de la TBC en su fase inicial (dos primeros meses), exceptuando la meningitis tuberculosa. La práctica totalidad de los autores coinciden en recomendar la utilización de estas asociaciones en formulaciones a dosis fijas, al presentar las ventajas de reducir el riesgo de resistencias y simplificar el tratamiento y en consecuencia, mejorar el cumplimiento.

Las dos asociaciones evaluadas (H/R/Z/E y H/R/Z) suponen una reducción importante del número de comprimidos a tomar en dosis diarias, frente a su administración como monofármacos asociados y además, la seguridad no difiere entre ambas formas de administración. Adicionalmente, constituyen las únicas asociaciones antituberculosas a dosis fijas que se ajustan a las recomendaciones de la OMS en cuanto a la composición por comprimido. Por tanto, a pesar de no disponer de evidencias que lo demuestren, a la vista de las consideraciones anteriores podría afirmarse que su utilización en el tratamiento inicial de la TBC, supondría una ventaja respecto a los fármacos antituberculosos disponibles con anterioridad, al aportar mayor comodidad posológica.

- 7- Revised Chapter 4 (June 2004). In: *Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, third edition*. WHO Document N°: WHO/CDS/TB 2003.313. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en
- 8- Tratamiento de la Tuberculosis en Atención Primaria. *Bol Ter Andal Monogr* 1997; (11).
- 9- Aguado JM et al, editores. *Protocolos Clínicos SEIMC: VII Tuberculosis*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>
- 10- Primary care aspects of tuberculosis. *MeReC Bull* 2003; 14(3): 9-12. Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/2003Volumes/Vol14no3.pdf.
- 11- Centers for Disease Control and Prevention. *Treatment of Tuberculosis*, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52(RR-11). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf>.