

# Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida/Etambutol

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica  
Hospital Universitario Reina Sofía

## 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Rimstar® comprimidos

Presentaciones y Precio: E/60 Dosis fijas: 150mgR/75mgI/400mgP/275mgE: 66.6 euros

Laboratorios: Sandoz

Grupo Terapéutico: J04AM: Combinaciones de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis

## 2.- Solicitud:

Dra. Vidal Verdú. Sº Infecciosos

## 3.- Farmacología

### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España<sup>1</sup>:

Tratamiento inicial de la tuberculosis (durante los dos primeros meses) de acuerdo a las recomendaciones de la OMS<sup>2,3</sup>.

### Mecanismo de acción<sup>1</sup>:

La rifampicina es bactericida sobre *Mycobacterium tuberculosis* y presenta actividad variable frente a otras especies atípicas. Inhibe la ARN-polimerasa dependiente de ADN de las cepas bacterianas sensibles, sin afectar los sistemas enzimáticos del huésped.

La isoniazida es bactericida sobre aquellas poblaciones de *Mycobacterium tuberculosis* con crecimiento acelerado. Probablemente su mecanismo de acción sea la inhibición de la síntesis de ácido micólico, componente importante de la pared celular.

El mecanismo de acción de la pirazinamida es desconocido. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que es activa solamente a un pH ligeramente ácido.

Etambutol parece que al difundir en el interior de la micobacteria, suprime la multiplicación al interferir en la síntesis de ARN. Es efectivo únicamente contra micobacterias en proceso de división activa.

### Posología<sup>1</sup>:

La posología está en función del peso. Debido a esto, y según la OMS, las cantidades de cada uno de los principio activos que deben contener las combinaciones 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. En este sentido se han realizado los cálculos de dosificación para que sólo varíe el número de comprimidos a tomar:

Posología de antituberculosos en pauta de administración diaria según la OMS:

Rifampicina: 10 (8-12) mg/kg

Isoniazida: 5 (4-6) mg/kg

Pirazinamida: 25 (20-30) mg/kg

Etambutol: 15 (15-20) mg/kg

Según esto, el cálculo de comprimidos diario de asociaciones de tuberculosos según el peso sería:

<u>Peso corporal (Kg)</u>	<u>Nº comp en dosis única diaria</u>
30-37	2
38-54	3
55-70	4
>70	5

## 4.- Evaluación de la eficacia

La mayoría de los protocolos de tratamiento coinciden con las recomendaciones de la OMS. Según esto, la pauta de tratamiento estándar de todas las formas de tuberculosis inicial, pulmonar y extrapulmonar (salvo la meningitis tuberculosa) consisten en una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida 2 meses, seguida de isoniazida y rifampicina 4 meses más. La adición de etambutol depende de las tasas de resistencia. En España las tasa de resistencias son bajas y no sería necesario un 4º fármaco.

Sin embargo el aumento de la población inmigrante está suponiendo un problema por las tasas de resistencias superiores, obligando a añadir un 4º fármaco.

Aunque no existen evidencias de la superioridad de las asociaciones antituberculosas a dosis fijas frente a su asociación como monofármacos, casi la totalidad de expertos y organismos coinciden promover el

uso de las mismas<sup>4-6</sup>, por la ventajas de reducir el riesgo de selección de cepas resistentes, evitar errores de cálculo de dosis y sobre todo mejorar el cumplimiento y la adherencia, al pasar de tomar entre 10-14 comp a 3-5.

Existe una comunicación<sup>7</sup> de Sandoz con los resultados preliminares de un estudio comparativo entre la asociación a dosis fijas (4-FDC) vs la ingesta de monofármacos..

**Tuberculosis Trial 4-FDC1/01. Preliminary Overall Results at End-of-Therapy (6 months visit) in 834 patients. Sandoz. París, 30 Oct 2004.**

Diseño: Se trata de 1 estudio randomizado, internacional (Egipto, India, Pakistán, Tailandia y Filipinas), multicéntrico y abierto de 6 meses de duración, para evaluar eficacia y seguridad de 2 regímenes de tratamiento idénticos, administrados a dosis fijas vs como monofármacos.

Población: Se incluyeron en total 834 pacientes, con esputo positivo para tuberculosis pulmonar, sin tratamiento previo o inferior a 1 mes.

Tratamiento: 354 pacientes se asignaron a 4-FDC vs 359 a monofármacos. Los pacientes se evaluaron en la inclusión y a los 2,4,6 (end of therapy -EOT-) 9 y 12 meses.

Variable principal: Evaluación clínica/bacteriológica mediante examen microscópico de esputo y radiografía de tórax.

Resultados: No hubo diferencias entre los dos brazos en eficacia.

	Curación 2 meses	Curación 4 meses	Curación 6 meses	p
4-FDC	311/354 (87.85%)	353/354 (99.72%)	351/354 (99.15%)	ns
Monofcos	317/359 (88.55%)	356/359 (99.16%)	356/359 (99.16%)	ns

Seguridad: Los efectos adversos gastrointestinales y alteraciones en la piel fueron los EA más frecuentes, si diferencias entre ambos grupos. El % de pacientes que consideraron aceptable el nº de comprimidos a tomar fue muy diferente (80% en 4-FDC vs % 50% en monofármacos).

	Nº pac con EA	Nº pac con EA relacionado	Nº EA relacionados	EA gastroint.	EA piel	EA musc-esq	Hígado
4-FDC	102	87	113	32	30	17	10
Monofcos	93	76	90	29	23	17	12

Conclusión: La combinación a dosis fijas de antituberculosos es similar en eficacia y seguridad a la toma de los fármacos por separado, y mejor aceptada por el paciente. En base a esto, el régimen con 4-FDC podría mejorar el cumplimiento de los pacientes en la práctica diaria , lo que beneficiaría en la salud de la comunidad .

**5. Evaluación de la seguridad<sup>1</sup>**

Las reacciones adversas de la especialidad no son diferentes de las obtenidas por el tratamiento de los 4 fármacos separados. Algunas de ellas son:

- Rifampicina, isoniazida y pirazinamida pueden provocar hepatotoxicidad, por lo que hay que controlar la función hepática . En caso de insuficiencia hepática crónica o alcoholismo es necesario valorar el beneficio/riesgo.
- Isoniazida y etambutol pueden ocasionar neuropatía periférica y alteraciones visuales.
- Todos los componentes pueden provocar alteraciones cutáneas.
- En general deben utilizarse con precaución en pacientes con gota, diabetes, insuficiencia renal moderada y alteraciones convulsivas.

Como inconvenientes de utilizar asociaciones a dosis fijas:

- No son adecuadas para pacientes de <30kg. En particular no se recomienda en niños menores de 6 años.
- No se puede utilizar en embarazadas.

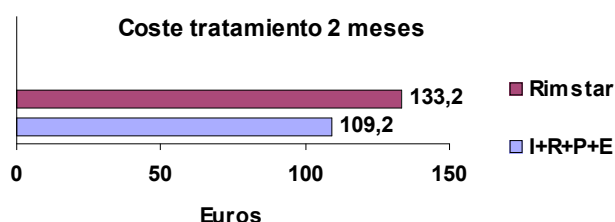
- Si el tratamiento es interrumpido, la reinstauración del mismo no debería realizarse con combinaciones a dosis fijas, sino en forma de monofármacos asociados para facilitar el ajuste de dosis de rifampicina.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

Los fármacos antituberculosos pueden interactuar con muchos medicamentos. Aquellos de mayor uso que podrían verse afectados serían: antiepilépticos, anticoagulantes, antidiabéticos, calcioantagonistas y contraceptivos orales.

## 6.- Area económica

El coste comparativo con las asociaciones de monofármacos es superior :



## 7.- Discusión y Conclusiones

- La asociación de antituberculosos isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol está indicada en el tratamiento inicial de la tuberculosis cuando la tasa de resistencia es importante. Las dosis que presentan sus componentes se ajustan a las recomendaciones de la OMS en cuanto a composición por comprimido.
- La mayoría de organismos y expertos aconsejan la administración de antituberculosos en combinación de I/R/P E según resistencias.
- La escasa evidencia que hay no indica que la asociación de fármacos sea inferior al tratamiento con monofármacos, con la ventaja de mejorar el cumplimiento.
- La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital, como medicamento de uso restringido (categoría D) para aquellos pacientes cuya situación clínica requiera la combinación de los 4 fármacos para el tratamiento de la tuberculosis.

## 8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Rimstar®. Sandoz
2. Blomber B et al. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. *Drugs* 2003; 63 (6):535-53.
3. Revised Chapter 4 (Jun 2004) In: Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, third edition. WHO Document N°: WHO/CDS/TB 2003.313. En [http://www.who.int/tb/publications/cds\\_tb\\_2003\\_313/en](http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en)
4. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Ficha De Novedad Terapéutica: Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida/Etambutol. 2005.
5. Unidad de Investigación en Tuberculosis en Barcelona (UITB). Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Grupo de estudio de SIDA (GESIDA) de la SEIMC. Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP). Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin* 2003;121 (14):54-562.
6. Unidad de Investigación en Tuberculosis en Barcelona (UITB). Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de estudio de SIDA (GESIDA) de la SEIMC. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin* 2003;121 (14):54-562.
7. Sandoz. Tuberculosis Trial 4-FDC 1/01. Preliminary overall results at End-of-Therapy (6 month visit) in 834 patients. Paris 30 October 2004.