

INFORME DE EVALUACIÓN

ASOCIACIONES DE ANTITUBERCULOSOS:

	PVP €	Isoniazida (H)	Rifampicina (R)	Pirazinamida (Z)	Etambutol (E)
RIMCURE® 60 comp (Sandoz)	27,25	75 mg	150 mg	400 mg	
RIMSTAR® 60 comp (Sandoz)	33,25	75 mg	150 mg	400 mg	275 mg

Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Aportación reducida
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo
Fecha de evaluación:	Febrero 2005
Fecha de comercialización:	Noviembre 2004

INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento inicial de la tuberculosis de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Asimismo, deberán tenerse en cuenta otras recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antituberculosos (1,2).

En nuestro medio, según las recomendaciones del Documento de Consenso elaborado dentro del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Osakidetza-SVS y el Departamento de Sanidad (3), **todas las formas de tuberculosis inicial**, tanto pulmonar como extrapulmonar (con excepción de la meningitis tuberculosa) deben recibir la combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses, seguida de isoniazida y rifampicina durante 4 meses más, hasta completar 6 meses (2HRZ+4HR). Esta pauta es la estándar, y la ideal en todos los casos en los que no exista contraindicación para utilizar alguno de los fármacos que la componen. Además, en la población inmigrante o procedente de zonas donde la tasa de resistencia primaria a isoniazida sea superior al 4% debe añadirse etambutol hasta disponer del estudio de resistencias (3).

Las pautas recomendadas en la CAPV se recogen en la siguiente tabla:

	Fase Inicial		Fase de continuación		Total de meses
	Fármacos	meses	Fármacos	meses	
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	HRZ*	2	HR	4	6
Meningitis/SNC	HRZE	2	HR	10	12

* En inmigrantes o pacientes procedentes de lugares con resistencia primaria a isoniazida, con prevalencia superior al 4%, debe añadirse etambutol los dos primeros meses.

CONTRAINDICACIONES (1,2)

- Hipersensibilidad conocida o sospechada a rifamicinas, isoniazida, pirazinamida, etambutol hidrocloreuro y/o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de hepatitis inducida por fármacos y enfermedades hepáticas agudas independientemente de su origen.
- Porfiria.
- Artritis gotosa aguda.
- Insuficiencia renal grave.
- Uso concomitante de voriconazol e inhibidores de la proteasa.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2)

Rifampicina ejerce, tanto in vitro como in vivo efectos bactericidas sobre *Mycobacterium tuberculosis*. También muestra una actividad variable frente a otras especies atípicas de *Mycobacterium*. Inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN de las cepas bacterianas sensibles, sin afectar los sistemas enzimáticos del huésped.

Isoniazida ejerce un efecto bactericida principalmente sobre aquellas poblaciones de *Mycobacterium tuberculosis* con crecimiento acelerado. Probablemente su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de la síntesis del ácido micólico, un importante componente de la pared celular de la micobacteria.

Pirazinamida: el mecanismo exacto de acción es desconocido. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que la pirazinamida solamente es activa a un pH ligeramente ácido (pH 5,5).

Etambutol: el mecanismo de acción no se conoce completamente. Difunde en el interior de la micobacteria y parece que suprime la multiplicación al interferir en la síntesis de ARN. Únicamente es efectivo contra micobacterias en proceso de división activa.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1,2)

Cuando se utilice alguna de estas asociaciones a dosis fijas (las llamadas FDC o fixed-dose combination), deberá administrarse bajo la supervisión de especialistas en el tratamiento de la tuberculosis. Deben administrarse en la **fase inicial diariamente durante 2 meses**. Durante esta fase inicial, se pueden añadir otros fármacos antituberculosos como la estreptomina, siempre que estén indicados.

Según indica la ficha técnica, la asociación se administra por vía oral como **dosis única, en ayunas al menos 1 hora antes de la comida**. No obstante, parece ser que el ligero retraso que provoca la ingesta con comida en la absorción de estos principios activos tiene poca relevancia clínica, dado el amplio margen terapéutico de los mismos. Por ello, otras recomendaciones indican que si el paciente tiene molestias epigástricas o náuseas con el tratamiento, es recomendable administrar la dosis con comidas (4).

La OMS recomienda la siguiente posología para la pauta de administración diaria:

Rifampicina (R)	10 (8-12) mg/Kg
Isoniazida (H)	5 (4-6) mg/Kg
Pirazinamida (Z)	25 (20-30) mg/Kg
Etambutol (E)	15 (15-20) mg/Kg

Las cantidades recomendadas de cada uno de los principios activos que deben contener las formulaciones FDC se encuentran recogidas en la lista de la OMS de "Medicamentos esenciales", revisada en abril de 2003 (5) y están calculadas para asegurar las dosis adecuadas de todos los fármacos antituberculosos que componen la FDC para diferentes rangos de peso corporal, de forma que sólo varía el número de comprimidos a tomar en la dosis diaria, según se muestra en la tabla 1 (6).

Tabla 1

Peso corporal del paciente (Kg)	Nº de comprimidos en dosis única diaria
30-37	2
38-54	3
55-70	4
≥ 71	5

Interrupción del tratamiento (1,2): los pacientes deberán ser advertidos sobre la importancia de **no interrumpir el tratamiento**.

- Si el tratamiento antituberculoso inicial se interrumpe por cualquier motivo, incluyendo el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, la reinstauración del tratamiento con productos de combinación a dosis fijas está contraindicada.
- Se deben administrar los principios activos, rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol hidrocloreuro, por separado al reanudar el tratamiento, ya que la rifampicina debe reintroducirse con dosis menores. Se debe hacer referencia a las recomendaciones oficiales sobre la correcta reinstauración del tratamiento con fármacos antituberculosos.

EFICACIA CLÍNICA / VALORACIÓN EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Los tratamientos antituberculosos recomendados actualmente se derivan de los resultados de numerosos ensayos clínicos realizados durante más de 50 años (desde 1946) (6).

Con el fin de asegurar la equivalencia terapéutica de las FDC, la OMS ha elaborado unos protocolos destinados a la industria farmacéutica sobre buenas prácticas de fabricación de FDC, que garanticen la bioequivalencia de éstas con las formulaciones monofármaco de todos los componentes, especialmente rifampicina (7,8).

Hasta el momento sólo se disponía de una FDC conteniendo isoniazida, rifampicina y pirazinamida (RIFATER®), pero no se ajusta a las actuales recomendaciones de la OMS en cuanto a la composición por comprimido (5,9).

SEGURIDAD

Reacciones adversas

A continuación resumimos algunas de las reacciones adversas más importantes asociadas a los fármacos antituberculosos incluidos en estas asociaciones (10). Para tener una información más detallada de las mismas se deben consultar las fichas técnicas de los productos (1,2).

- **Alteraciones hepáticas**

Rifampicina, isoniazida y pirazinamida pueden causar toxicidad hepática, por lo que se recomienda monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y a intervalos regulares durante el mismo. En caso de fiebre, malestar, vómitos persistentes, ictericia o deterioro de etiología desconocida, debe interrumpirse el tratamiento y monitorizar la función hepática. Los pacientes deben ser informados sobre cómo reconocer los signos de una alteración hepática y que, en caso de aparición, deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

- **Alteraciones neurológicas**

Isoniazida y, en menor grado, etambutol pueden causar neuropatía periférica. Es más probable que ocurra en caso de que haya factores de riesgo preexistentes (p.ej. diabetes, alcoholismo o infección por HIV). El uso de piridoxina (10 mg/día) puede prevenir la neuropatía, pero sólo debería administrarse en el caso de existencia de factores de riesgo. En casos raros, etambutol puede producir disminución de la agudeza visual y ceguera para los colores rojo-verde. Los pacientes deben estar informados de que, en caso de aparición de cualquier alteración visual, deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y acudir al médico.

- **Alteraciones dermatológicas**

Todos los principales fármacos antituberculosos pueden causar reacciones cutáneas y rash; hay que informar a los pacientes de que en caso de aparición de rash se debe acudir al médico.

Rifampicina puede producir raramente púrpura trombocitopénica, más frecuente en tratamientos intermitentes; en caso de aparición debe interrumpirse el tratamiento y consultar al médico.

- **Efectos sobre líquidos y secreciones corporales**

Rifampicina produce coloración rojo-anaranjada de los fluidos y secreciones corporales. La coloración de la orina puede servir como medio de comprobación de qué pacientes están tomando la medicación. Los pacientes deben estar informados de este efecto y de que también las lentillas pueden colorearse de forma permanente.

Las evidencias disponibles indican que las FDC no producen más efectos adversos que la correspondiente combinación de formulaciones monofármaco, y que las reacciones adversas graves que requieren suspensión del tratamiento son relativamente raras. En el caso de que éstas se produzcan, un inconveniente de las FDC es que obligan a suspender el tratamiento completo (6).

Advertencias y precauciones (1,2)

- En casos de fenotipos de acetilación conocidos, los pacientes con capacidad de acetilación extremadamente rápida o extremadamente lenta deberán recibir los componentes por separado con objeto de facilitar el ajuste de la dosis de isoniazida.
- El tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta alguna reacción de hipersensibilidad aguda grave, asociadas excepcionalmente a rifampicina. Estos pacientes no deberán volver a tratarse nunca con rifampicina.
- Etambutol debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones visuales. Se recomiendan exámenes oculares que incluyan agudeza, discriminación de los colores y campo visual antes de empezar el tratamiento y periódicamente durante el mismo, especialmente si se utilizan dosis elevadas.
- Insuficiencia hepática, desnutrición, alcoholismo: es común la aparición de niveles anormalmente elevados de transaminasas. La posible hepatotoxicidad que aparece durante las primeras semanas de tratamiento remite por lo general de manera espontánea, sin necesidad de suspender la medicación. En pacientes con insuficiencia hepática crónica, así como en alcohólicos crónicos y en pacientes desnutridos, deben evaluarse los beneficios terapéuticos del tratamiento con la asociación frente a los posibles riesgos. Si el tratamiento antituberculoso se considerara imprescindible, podría ser necesario modificar la dosificación de todos los principios activos, en cuyo caso no debería usarse la asociación ya que la única forma de ajustar la dosis es administrando los fármacos por separado.
- Gota: pirazinamida y etambutol deben utilizarse con precaución. Los niveles séricos de ácido úrico deben monitorizarse regularmente.
- Hematología: deberá controlarse el recuento sanguíneo durante el tratamiento prolongado.
- Diabetes mellitus: isoniazida puede dificultar el control de la diabetes.
- Epilepsia: los pacientes con alteraciones convulsivas deben ser controlados estrictamente durante el tratamiento con isoniazida y etambutol.
- Neuropatía: precaución en pacientes con neuritis periférica y óptica.

- **Alcohol:** los pacientes deben abstenerse de ingerir alcohol durante el tratamiento con estas asociaciones.

Utilización en situaciones especiales (1,2)

- **Pacientes con peso corporal inferior a 30 Kg:** las FDC comercializadas no son adecuadas para el tratamiento antituberculoso de pacientes con peso inferior a 30 Kg.
- **Niños:** la asociación **HRZE no está recomendada en niños menores de 8 años**, por el riesgo de aspiración y la posible complicación en la evaluación de los cambios de la agudeza visual debido al contenido en etambutol hidrocioruro.
La asociación **HRZ no está recomendada en niños menores de 6 años**, por el riesgo de aspiración.
- **Ancianos:** no es necesaria una pauta posológica específica para ancianos, aunque debería valorarse la posibilidad de insuficiencia hepática o renal concurrente. La administración de suplementos de piridoxina (vitamina B6) puede ser de utilidad para prevenir la neuropatía.
- **Insuficiencia hepática:** se recomienda utilizar las FDC con precaución y bajo estricto control médico.
- **Insuficiencia renal moderada** (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/ min): se recomienda utilizar con precaución.
- **Embarazo:** el tratamiento deberá considerarse caso por caso tras determinar el beneficio de la combinación de medicamentos. Las FDC no se deben administrar durante el embarazo a menos que se estime que el beneficio potencial para la madre compensa el posible riesgo sobre el feto.
- **Lactancia:** rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol pasan a la leche materna, pero no se han observado efectos adversos sobre los lactantes. Según recoge la ficha técnica, teniendo en cuenta los teóricamente posibles efectos neurotóxicos asociados a isoniazida y a etambutol, no se recomienda la lactancia natural. No obstante, las recomendaciones de la OMS sobre lactancia y medicación (11) señalan que todos los fármacos antituberculosos son compatibles con la lactancia, y que una mujer que se encuentre en tratamiento antituberculoso puede seguir con la lactancia de forma segura.

Interacciones

Son numerosas las interacciones que pueden darse con los fármacos antituberculosos y sus implicaciones deben considerarse individualmente para cada paciente. A continuación resumimos algunas de las interacciones más importantes asociadas a los fármacos antituberculosos incluidos en estas asociaciones (10). Para tener una información más detallada de las mismas consultar la ficha técnica de los productos (1,2).

Rifampicina puede acelerar e isoniazida puede disminuir el metabolismo de muchos fármacos. Los fármacos de uso más común que pueden verse afectados incluyen: antiepilépticos, anticoagulantes, antidiabéticos y calcioantagonistas. También se reduce la eficacia de los contraceptivos orales durante y hasta después de ocho semanas del tratamiento prolongado con rifampicina, por lo que es necesario un método anticonceptivo no hormonal (10).

PAUTA

La terapia antituberculosa combinada indicada en la fase inicial puede administrarse utilizando presentaciones monofármaco de cada principio activo, o bien utilizando formulaciones que asocian los fármacos a dosis fijas. Aunque no hay evidencia que indique que las FDC sean superiores a las formulaciones monofármaco, las opiniones de expertos sugieren que las FDC deben ser empleadas preferentemente (4). **Además, tanto la OMS como la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) promueven la utilización de FDC**, ya que presentan varias ventajas, entre las que destacan (6-8):

- **Se previene la monoterapia, y por tanto, el riesgo de selección de bacilos resistentes se ve reducido.** Las resistencias en la mayoría de pacientes con tuberculosis surgen como resultado de múltiples interrupciones de tratamiento. Cuando se utilizan formulaciones monofármaco es más probable que el paciente interrumpa la terapia con algunos de los fármacos y no con otros, creando riesgo de monoterapia y selección de mutantes resistentes.
- **Se simplifican el tratamiento (la prescripción y la administración).** El cumplimiento con el tratamiento se mejora, tanto por parte del prescriptor (menor posibilidad de errores de prescripción) como del paciente, que tiene que ingerir menor número de cápsulas al día (ver tabla 2). Además se limitan las posibilidades de error en el cálculo de dosis.

Estas combinaciones de fármacos simplifican el tratamiento, respecto a la cantidad de comprimidos que sería necesario tomar si se emplearan las preparaciones monofármaco (7,8). Así, en la tabla 2 se puede ver la diferencia de comprimidos a tomar por un individuo de 70 Kg utilizando ambos tipos de formulaciones. En el tratamiento con HRZE mediante presentaciones monofármaco serían necesarios 12-14 comp/día mientras que con la FDC se emplearían 4 comp/día.

Tabla 2:

	Dosificaciones disponibles en España	Dosis diaria recomendada cuando se utiliza pauta diaria (rango)	Nº comprimidos en presentación monofármaco (*)	Nº de comprimidos en presentación FDC
Isoniazida (H)	300 mg (150 mg)	5 (4-6) mg/Kg	1(2)	
Rifampicina (R)	600 mg (300 mg)	10 (8-12) mg/Kg	1(2)	
Pirazinamida (Z)	250 mg	25 (20-30) mg/Kg	7	
Etambutol (E)	400 mg	15 (15-20) mg/Kg	3	
HRZ ó HRZE	(H) 75 mg + (R) 150 mg + (Z) 400 mg ó (H) 75 mg + (R) 150 mg + (Z) 400 mg + (E) 275 mg	Las mismas que utilizando monofármacos		4
TOTAL HRZ			9(11)	4
TOTAL HRZE			12(14)	4

(*) los números entre paréntesis corresponden a los cálculos de comprimidos con las presentaciones disponibles de menor dosificación.

CONCLUSIÓN

El régimen de tratamiento estándar para la mayor parte de pacientes con tuberculosis consta de una fase inicial de 2 meses, seguida de una fase de continuación, de una duración mínima de 4 meses.

En la fase inicial, el tratamiento puede administrarse con pauta diaria o intermitente. Las dos especialidades evaluadas están indicadas para la **fase inicial en pauta diaria**.

Tanto la OMS como la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) promueven la utilización de **combinaciones a dosis fijas**, por las ventajas que presentan; entre ellas destacan la disminución del riesgo de resistencias y la simplificación del tratamiento (tanto la prescripción como la administración).

La adherencia al tratamiento farmacológico de la tuberculosis por parte del paciente es un factor determinante para conseguir el éxito en la terapia antituberculosa. Se sabe que la falta de adherencia es la principal causa de fracasos terapéuticos, recaídas y aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos. Las dos asociaciones evaluadas suponen una disminución importante del número de comprimidos a tomar en la dosis única diaria, por lo que, a pesar de no disponer de evidencia que lo demuestre, parece lógico pensar que suponen una ventaja respecto a los tratamientos disponibles por aportar una mayor comodidad posológica y ser, además, las únicas combinaciones de 3 ó 4 principios activos antituberculosos que se ajustan a las recomendaciones de la OMS en cuanto a la composición por comprimido.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Principios activos por separado.

1. Eficacia: similar
2. Seguridad: similar
3. Pauta: mejor
4. Coste: superior (si hacemos el cálculo con los envases clínicos de RIMSTAR® y RIMCURE® el coste es inferior. No hay envases clínicos de los monofármacos)

FRASE RESUMEN: Utilizar las nuevas asociaciones de dosis fijas de fármacos antituberculosos en el tratamiento de la fase inicial de la tuberculosis en pauta diaria por su mayor comodidad posológica y ajustarse a las recomendaciones actuales de la OMS.

CALIFICACIÓN: APORTA ALGO

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

Bibliografía:

- 1.- Ficha Técnica RIMSTAR®. Laboratorio Sandoz.
- 2.- Ficha Técnica RIMCURE®. Laboratorio Sandoz.
- 3.- Grupo de trabajo de tuberculosis. Programa de prevención y control de la tuberculosis. Documento de consenso. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza / Servicio vasco de salud. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco;2001.
- 4.- 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>. [Accedido el 14 de febrero de 2005]
- 5.- Medicamentos Esenciales. Lista Modelo de la OMS (revisada en abril de 2003). Disponible en: http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13_sp.pdf. [Accedido el 14 de febrero de 2005]
- 6.- Blomberg B, Fourie B. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. Drugs. 2003;63:535-53.
- 7.- Laing R, Fourie B, Ellard G, Sisay M, Spinaci S, Blomberg B 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>. [Accedido el 14 de febrero de 2005]
- 8.- Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization. 2001;79:61-8.
- 9.- [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 [Accedido el 14 de febrero de 2005]
- 10.- Anónimo. Primary care aspects of tuberculosis. MeReC Bulletin. 2003;14:9-12. Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/2003Volumes/Vol14no3.pdf. [Accedido el 14 de febrero de 2005]
- 11.- Breastfeeding and Maternal Medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponible en: http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/NUTRITION/BF_Maternal_Medication.pdf. [Accedido el 23 de febrero de 2005]

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.