



## Cartas Científicas

### Desabastecimiento de fármacos antituberculosos en combinación en España



#### Shortage of Fixed-Dose Combination of Antituberculous Drugs in Spain

Estimado Director:

Actualmente el tratamiento estándar de la tuberculosis sensible a fármacos antituberculosos de primera línea, la forma más frecuente de la enfermedad, recomendado por todas las guías internacionales y nacionales<sup>1-5</sup>, se basa en la combinación de isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) que se administran en la fase inicial de 2 meses y la combinación de isoniacida y rifampicina en la fase de continuación durante 4 meses más (2HRZE/4HR). La recomendación es administrar los fármacos en combinación a dosis fijas, es decir, todos juntos en la misma presentación; no se recomienda el uso de los fármacos por separado, en presentaciones diferentes para evitar la falta de adherencia al tratamiento pautado, con el consiguiente riesgo de aparición de resistencias y para facilitar el cumplimiento, pues la administración de cada fármaco por separado conlleva la toma de mayor número de pastillas.

La tuberculosis resistente es mucho más difícil de tratar y curar, principalmente cuando afecta al menos a rifampicina e isoniacida (denominada en este caso multi-resistente [MDR])<sup>5</sup>, pues conlleva un tratamiento más largo con medicamentos menos habituales, más caros y menos efectivos. La tuberculosis MDR tiene además el riesgo de que se pueda transmitir a otras personas provocando dificultades en el control de la enfermedad.

Cabe señalar, que en España la incidencia de tuberculosis MDR es baja en comparación con otros países, con un porcentaje del 1,9%<sup>6</sup>, debido principalmente a que la enfermedad se ha tratado siempre por médicos con experiencia y con fármacos en combinación a dosis fijas.

Entre diciembre de 2018 y mayo de 2019, ha habido en España un desabastecimiento de los fármacos utilizados en combinación a dosis fijas, en particular el preparado que contiene isoniacida, rifampicina y pirazinamida, y el que incluye rifampicina e isoniacida. La no disponibilidad de la presentación combinada con rifampicina e isoniacida, obliga a la prescripción de los fármacos en preparados diferentes e individuales, es decir por separado, con el riesgo de realizar una monoterapia si el paciente deja de tomar uno y continua con el otro, al que el bacilo de la tuberculosis se puede hacer resistente de forma permanente e irreversible.

Dentro del periodo de tiempo señalado también se produjo desabastecimiento de la forma parenteral de rifampicina, fármaco fundamental en el tratamiento, y que ha de usarse por dicha vía en los casos graves que no pueden recibirlo por vía oral, suponiendo,

por lo tanto, este desabastecimiento un riesgo importante en el tratamiento del enfermo.

Desde la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y por iniciativa del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) y del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) se envió una encuesta a todos los miembros de la Sociedad con el fin de conocer la repercusión que tuvo el desabastecimiento en el manejo y tratamiento de sus pacientes.

La encuesta (tabla 1) fue contestada entre el 24 mayo y el 8 de julio de 2019. Se hacían preguntas sobre el número de pacientes tratados durante el periodo de desabastecimiento, el número de pacientes que requirieron cambios en el tratamiento de la enfermedad y de la infección tuberculosa debido al desabastecimiento y las consecuencias que este provocó. También se ofrecía al encuestado la posibilidad de hacer una valoración personal acerca de la situación.

Recibimos como respuesta 84 encuestas procedentes de 16 comunidades autónomas y de las 2 ciudades autónomas españolas con la excepción de Baleares. Nos refieren datos de 1.007 pacientes tratados de tuberculosis desde diciembre de 2018 hasta el momento de la respuesta de la encuesta. Se vieron afectados en el tratamiento por el desabastecimiento 550 de ellos (54,6%). En 100 pacientes (9,9%) se inició la fase intensiva del tratamiento con fármacos en combinación, pero no se pudo completar, precisando el cambio a fármacos individuales. En 286 pacientes (28,4%) no se pudo iniciar la fase de continuación de la enfermedad con fármacos en combinación y en 248 (24,6%) hubo que suspender el tratamiento en combinación en la fase de continuación una vez iniciado. En 61 pacientes (6,1%) hubo interrupción de tratamiento (mediana de 6 días, rango de 29, 1-30), hasta el cambio a fármacos por separado. En 7 casos hubo monoterapia de corta duración.

Otra parte de la encuesta se refería a la influencia del desabastecimiento del preparado en combinación que lleva rifampicina e isoniacida y que se utiliza en el tratamiento de la infección tuberculosa (persona infectada no enferma). En las encuestas había referencia a 220 personas infectadas que habían tenido problemas para realizar el tratamiento: en 77 (35%) no habían iniciado el tratamiento habitual de la infección, en 116 (53%) habían cambiado el tratamiento iniciado a otro alternativo, en 9 (4%) habían suspendido el tratamiento y no se especifica el problema en 18 pacientes (8%).

Como comentarios y consecuencias expresados en la encuesta destacan: la gravedad de la situación que es reseñada de forma general con el deseo de que no vuelva a repetirse, problemas y desconcierto en los pacientes, aumento de consultas en Atención Primaria y en consultas de hospitales, aumento de consultas y actividad en farmacias tanto comunitarias como hospitalarias tratando de conseguir los fármacos en otros recursos similares o como medicación extranjera, incredulidad de los pacientes.

**Tabla 1**

Encuesta sobre desabastecimiento de fármacos antituberculosos

Comunidad autónoma y hospital o centro sanitario al que pertenece. Si lo desea nombre del encuestado
Número de pacientes tratados de enfermedad tuberculosa desde el 1 de diciembre de 2018 hasta la actualidad
Número total de pacientes con enfermedad tuberculosa afectados por desabastecimiento de fármacos antituberculosos
Número de pacientes afectados por la falta de rifampicina intravenosa
Número de pacientes en los que no se ha podido realizar la fase inicial del tratamiento de la enfermedad con fármacos en combinación (imposibilidad de iniciarlo)
Número de pacientes en los que no se ha podido completar la fase inicial del tratamiento con fármacos en combinación (se inició pero hubo que suspenderlo)
Número de pacientes afectados en la fase de continuación del tratamiento por la falta de rifampicina-isoniacida en combinación (imposibilidad de iniciarlo)
Número de pacientes afectados en la fase de continuación del tratamiento por la falta de rifampicina-isoniacida en combinación (necesidad de suspenderlo una vez iniciado)
Efectos observados durante el desabastecimiento en el tratamiento de la enfermedad
Toxicidad de fármacos: descripción (si precisa)
Interrupción del tratamiento (indicar número de pacientes y número de días por paciente)
Interrupción del tratamiento (indicar número total de días)
Realización de monoterapia: descripción (si precisa)
Situaciones graves: hacer una descripción o comentario (si lo desea)
Aparición de resistencias: hacer una descripción o comentario (si lo desea)
Problemas en el tratamiento de la infección tuberculosa
Número de pacientes con problemas en el tratamiento de la infección tuberculosa debido al desabastecimiento de rifampicina
Número de pacientes con problemas en el tratamiento de la infección tuberculosa debido al desabastecimiento de rifampicina-isoniacida en combinación
Número de pacientes con efectos en el tratamiento de la infección tuberculosa
No inicio de tratamiento habitual
Cambio en el tratamiento habitual
Suspensión del tratamiento
Otras consecuencias
Comentarios finales
Si lo considera oportuno, haga los comentarios que crea pertinentes sobre este tema

Afortunadamente no ha habido problemas con el desabastecimiento de rifampicina intravenosa en ningún paciente.

La encuesta puede tener limitaciones en el sentido de no representar a todos los pacientes tratados de tuberculosis en España (en base a la incidencia anual de la enfermedad y al periodo de tiempo analizado, podría suponer aproximadamente al 40-45% de los mismos), si bien representa a prácticamente todas las comunidades autónomas y a un número importante de enfermos. Como fortaleza refleja los problemas que ha suscitado el desabastecimiento, así como las preocupaciones manifestadas por los socios de la SEPAR que ha llevado a esta Sociedad a la realización de gestiones con las autoridades sanitarias y con el laboratorio responsable de la producción de los preparados desabastecidos con el fin de solventar el problema, así como a la elaboración de una nota de prensa<sup>7</sup>.

Como conclusión, creemos que el desabastecimiento de fármacos antituberculosos en combinación es un problema grave para la asistencia sanitaria y para la salud pública, por lo que se debe prevenir y evitar el que se vuelvan a repetir circunstancias como las actuales en el futuro.

## Agradecimientos

Agradecemos su indispensable colaboración a todos los miembros de SEPAR que han respondido la encuesta. Así mismo la colaboración de Secretaría de SEPAR en la realización de la encuesta, en especial al Sr. Quim Obrador.

## Bibliografía

- Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 1 Jun 2019]. <https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb.guidance.2017/en/>.
- Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 1 Jun 2019]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272644>.

- Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008;44:551–66 [consultado 5 Jun 2019]. <https://www.archbronconeumol.org/es-diagnostico-tratamiento-tuberculosis-articulo-S0300289608758976>.
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Moreno S, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Documento conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:255–74 [consultado 5 Jun 2019]. <https://www.archbronconeumol.org/es-documento-consenso-sobre-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289610000785>.
- Caminero JA, Caylá JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017;53:501–9 [consultado 5 Jun 2019]. <https://www.archbronconeumol.org/es-diagnostico-tratamiento-tuberculosis-con-resistencia-articulo-S0300289617300509>.
- Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. Arch Bronconeumol. 2015;51:24–30 [consultado 6 Jun 2019]. <https://archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289614002221>.
- Nota de prensa de SEPAR (emitida el 11 de abril de 2019). Los neumólogos constatan que existe un desabastecimiento de fármacos en combinación para el tratamiento de la tuberculosis [consultado 15 Jul 2019]. <https://www.separ.es/node/1469>.

José-María García-García<sup>a,\*</sup>, Teresa Rodrigo Sanz<sup>a</sup>, Sarai Quirós Fernández<sup>b</sup> y David de la Rosa Carrillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

<sup>b</sup> Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josemariagarcia@separ.es](mailto:josemariagarcia@separ.es) (J.-M. García-García).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.08.011>

0300-2896/ © 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.